

Université de Montréal

**Stabilité de la réentrée anatomique dans le muscle
cardiaque et annihilation par un protocole à deux
stimulations:**

Études de modélisation et aspects expérimentaux.

par

Philippe Comtois

Institut de Génie Biomédical
Faculté des études supérieures

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

Novembre, 2003

© Philippe Comtois, 2003



W
4
U58
2004
v.017



AVIS

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

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

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

NOTICE

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

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

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

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Stabilité de la réentrée anatomique dans le muscle cardiaque et annihilation par un protocole à deux stimulations: études de modélisation et aspects expérimentaux.

présentée par :
Philippe Comtois

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Jacques Bélair, président-rapporteur
Dr Alain Vinet, directeur de recherche
Dr Ramesh Gulrajani, membre du jury
Dr Leon Glass, examinateur externe
Dr René Cardinal, représentant du doyen de la FES

Résumé

L'excitation réentrante, dans laquelle un front d'activation ré-entre dans la zone précédemment excitée, est un mécanisme important d'arythmies cardiaques. L'objectif de cette thèse est double: 1- étudier la stabilité et la diversité de la réentrée anatomique, de la boucle 1-D au modèle de l'anneau bidimensionnel (2-D); et 2- la nécessité clinique de pouvoir arrêter la réentrée anatomique a mené à l'examen d'un protocole d'annihilation consistant en deux stimuli électriques.

L'analyse de bifurcation d'un modèle intégral à délai représentant la réentrée dans la boucle 1-D, comprenant un couplage spatial dans le calcul de la durée du potentiel d'action (APD), est présentée. Le couplage est introduit pour reproduire la modulation en repolarisation due au courant diffusif. Le couplage modifie le critère de stabilité de la réentrée périodique, qui n'est plus uniquement déterminé par la courbe de restitution de l'APD, mais dépend aussi de l'intensité de couplage entre les cellules et de la relation de dispersion de la vitesse. Le scénario change d'une bifurcation de Hopf infinie à une séquence de bifurcations de Hopf finies. L'étape suivante dans la compréhension de la réentrée anatomique consiste à étudier la dynamique de réentrée dans un modèle de l'anneau 2-D de tissu cardiaque homogène et continu. En partant d'un obstacle large et en diminuant lentement son rayon, la réentrée passe d'une activité périodique à une propagation quasi-périodique. La frontière séparant ces solutions stables est déplacée vers des rayons internes plus bas en augmentant la largeur de l'anneau. Le déplacement de la frontière est reproduit par une approche simplifiée soulignant que la courbure du front d'activation est responsable de cette modulation. La multistabilité de la réentrée est démontrée et de nouveaux patrons de détachement du front d'activation sont décrits. Ces résultats mettent l'accent sur la richesse et la diversité des arythmies induites par l'état dynamique du tissu et qui sont pertinentes d'un point de vue clinique.

L'annihilation de réentrée par une paire de stimulations (S_1 - S_2) est étudiée dans un modèle de boucle 1-D de tissu cardiaque. De nouveaux scénarios d'annihilation sont documentés existant pour des intervalles de stimulations beaucoup plus grand que le bloc unidirectionnel. L'arrêt de l'activité réentrante est dû à l'amplification d'alternance de l'APD et existe pour un intervalle limité de longueur de parcours. Au-delà de la limite

supérieure de longueur, les stimulations initient une transition vers la réentrée soutenue à deux fronts.

Un scénario d'arrêt par amplification d'alternance existe aussi dans l'anneau 2-D mais est sensible à l'étendue spatiale des stimulations. Le protocole peut aussi créer une fibrillation transitoire pouvant mener à l'arrêt, la ré-initialisation ou rarement, à l'inversion de la réentrée. Les résultats expérimentaux préliminaires obtenus à l'aide de la technique de cartographie optique confirment une analyse sur la boucle 1-D montrant les caractéristiques électrophysiologiques nécessaires aux nouveaux scénarios d'arrêt.

Mots-clés : modèle mathématique, dynamiques non-linéaires, arythmie, cartographie optique.

Abstract

Reentrant excitation, in which a wave of excitation reenters the territory it has previously excited, is an important mechanism of cardiac arrhythmias. The focus of the present thesis is two-fold: 1- to study the stability and diversity of anatomical reentry, from the 1-D loop model to the 2-D annulus model; and 2- the clinical necessity to terminate the anatomical reentry that warrants an analysis of an annihilation protocol consisting of two electrical stimuli.

The bifurcation analysis of a revised version of the integral-delay model representing the reentry in a 1-D loop, including a spatial coupling in the calculation of the action potential duration (APD), is first presented. This coupling is meant to reproduce the modulation of repolarisation by the diffusive current. Here the coupling is shown to modify the criterion for the stability of the period-1 solution, which is no longer uniquely related to the APD restitution curve, but depends also on the degree of coupling between cells and on the velocity dispersion relation. The scenario is changed from an infinite-dimension Hopf bifurcation to a sequence of finite Hopf bifurcations.

The understanding of anatomical reentry is then taken to a new level by studying the dynamics of reentry in a 2-D annulus model of homogeneous and continuous cardiac tissue. Starting from a large obstacle and slowly decreasing its radius, the reentry goes from a periodic activity to a quasiperiodic pattern of activation. The boundary separating these stable solutions is found at lower inner radii when the width of the annulus is increased. The shift is reproduced by a simplified approach that shows that the curvature of the activation front is mostly responsible for this modulation. Multistability of reentry is shown to exist and new patterns of wavefront detachment are described. These results emphasize that the richness and diversity of clinically-relevant arrhythmias depend on the dynamical state of the tissue.

Annihilation of reentrant activity by a pair (S_1 - S_2) of coupled pulses is studied in a model of 1-D loop of cardiac tissue. New modes of reentry termination are described existing for larger stimulus intervals than the unidirectional block. Reentry annihilation is induced by alternans amplification in APD and exists for a limited length of the loop.

Beyond the upper limit of length, the stimulations can induce the transition to sustained double-wave reentry.

A scenario by alternans amplification exists in a 2-D annulus but it is sensitive to the spatial extent of the stimuli. In addition, the protocol can induce transient fibrillatory-like activity that can end up in reentry annihilation, resetting, or rarely, in the inversion of reentry.

Preliminary experimental results using an optical mapping technique corroborate an analysis of the 1-D loop model showing the specific electrophysiological characteristics essential for the newly described scenarios of annihilation.

Keywords: mathematical model, nonlinear dynamics, arrhythmias, optical mapping.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Liste des tableaux	xi
Liste des figures.....	xii
Liste des abréviations	xv
Remerciements	xix
Chapitre 1. Introduction	1
1.1 Mécanismes des arythmies	2
1.1.1 Automaticité et activités déclenchées.....	3
1.1.2 Excitation réentrante.....	4
1.2 La réentrée	6
1.2.1 Réentrée anatomique	7
1.2.2 Réentrée fonctionnelle.....	12
1.3 Étude expérimentale	17
1.3.1 Modèles expérimentaux	17
1.3.2 Méthodes d'acquisitions.....	20
1.3.3 Cartographie par fluorescence.....	23
1.4 Étude théorique et de modélisation	33
1.4.1 La cellule	34
1.4.2 Modèle cellulaire cardiaque: première génération	39
1.4.3 Modèle cellulaire cardiaque: seconde génération.....	47
1.4.4 Effet de la période de stimulation.....	50
1.4.5 Choix de modèle.....	54
1.4.6 Modèles de propagation	55
1.4.7 Modèle de réentrée unidimensionnelle: la boucle.....	59
1.4.8 Modèle de réentrée bidimensionnelle: l'anneau et le feuillet.....	68
1.5 Objectif de la thèse	88

Chapitre 2. Stabilité de la réentrée anatomique.....	90
2.1 Stability and bifurcation in an integral-delay model of cardiac reentry including spatial coupling in repolarisation	91
2.1.1 Abstract	91
2.1.2 Introduction	91
2.1.3 Linearization of the model	95
2.1.4 The characteristic equation near the bifurcation	98
2.1.5 Discussion and Conclusion	100
2.2 Multistability in a two-dimensional spatial ionic model of cardiac anatomical reentry	102
2.2.1 Abstract	102
2.2.2 Introduction	102
2.2.3 Models	103
2.2.4 Results	108
2.2.5 Discussion	120
2.2.6 Conclusions	124
2.2.7 Appendix A: Numerical method	125
Chapitre 3. Réentrée et protocole à deux stimulations.....	128
3.1 Resetting and annihilation of reentrant activity in a model of a one-dimensional loop of ventricular tissue	129
3.1.1 Leading paragraph.....	129
3.1.2 Abstract	130
3.1.3 Introduction	130
3.1.4 Methods	132
3.1.5 Results	135
3.1.6 Discussion	157
3.1.7 Conclusion.....	162
3.2 Alternans amplification following a two-stimulations protocol in a one-dimensional cardiac ionic model of reentry: from annihilation to double-wave quasiperiodic reentry	163
3.2.1 Abstract	163
3.2.2 Introduction	163

3.2.3 Models and methods.....	164
3.2.4 Results	168
3.2.5 Discussion	185
3.2.6 Conclusion.....	189
3.2.7 Appendix 1: The upper limit of the Δ_{S1-S2} interval for double-wave creation	190
3.2.8 Appendix 2: Block of A_1 after one rotation on the loop	192
3.2.9 Appendix 3: Block of A_2 after one rotation on the loop.....	195
3.3 Effects of double-pulse stimulations on reentry in a two-dimensional annulus model of ventricular tissue	197
3.3.1 Abstract	197
3.3.2 Introduction	197
3.3.3 Model and protocol of stimulation	198
3.3.4 Results	201
3.3.5 Discussions	225
3.3.6 Conclusions	229
Chapitre 4. Électrophysiologie cardiaque par la cartographie optique	230
4.1 Montage.....	230
4.1.1 Description	230
4.2 Préparation expérimentale.....	231
4.3 Mesures et traitement de données	234
4.4 Résultats préliminaires	235
4.4.1 Effet de la modification du montage	235
4.4.2 Propagation et dispersion de l'état réfractaire	237
4.4.3 Prélude à l'annihilation par amplification d'alternance	239
Chapitre 5. Discussion.....	246
5.1 Stabilité de la réentrée anatomique	246
5.1.1 Perte de stabilité de la solution périodique.....	246
5.1.2 Détachement du front d'activation	251
5.2 Interaction entre la réentrée anatomique et les stimulations électriques	254
5.2.1 Annihilation de la réentrée	255

5.2.2 Impacts de la dimension du tissu.....	259
5.2.3 Implications pro-arythmiques de stimulations prématurées.....	261
5.3 Limitations des études de modélisation.....	263
5.3.1 Modèle géométrique de l'anneau	263
5.3.2 Représentation de la stimulation	264
5.4 Approche réductionniste de modélisation avec relation de restitution.....	265
Conclusion.....	267
Bibliographie	269

Liste des tableaux

Table 1: Stable reentries of the IL model as a function of the length of the loop	169
---	-----

Liste des figures

Figure 1.1 Spectre d'absorption et d'émission du colorant styryl di-8-ANEPPS	25
Figure 1.2 Espace de phase du modèle FHN et trajectoires sous-seuil et supraseuil	39
Figure 1.3 Variables dynamiques et constantes de temps du modèle MBR	44
Figure 1.4 Les courants potassique et en voltage imposé	46
Figure 1.5 Schéma des différentes composantes du modèle ionique LR-II	49
Figure 1.6 Forme et racines de l'équation du modèle FHN	64
Figure 2.1 Spatial profiles of R in mode-0 and mode-1	93
Figure 2.2 A) a' and B) r' at the bifurcation as a function of βL , using $D_{AP}(R)$ and $\theta(R)$ shown in panel C)	98
Figure 2.3 A) The periodic reentry in the annulus geometry. B) The set of measures taken from to the action potential	105
Figure 2.4 A) Period of rotation as a function of the annulus width. B) The position of the wavefront for different ΔR	109
Figure 2.5 A) Supercritical bifurcation for the nominal model and B) subcritical bifurcation for the fast model	111
Figure 2.6 The boundary between periodic and quasiperiodic reentry for the nominal model is shift lo lower R_m when ΔR is increased	112
Figure 2.7 Quasi-periodic modes of reentry in the 2-D annulus model for the A) nominal and B) fast ionic model. C) The restitution curves	114
Figure 2.8 Wavefront unpinning with the nominal model, A) for the mode-0 QP reentry and B) for the mode-1 QP reentry	117
Figure 2.9 Oscillation of D for mode-1 with wavefront unpinning	118
Figure 2.10 The two types of wavefront unpinning for the fast model with A) a single long trajectory or B) a series of two smaller trajectories	119
Figure 2.11 : Effect of spatial discretization on the normalized error	127
Figure 3.1 Period-1 reentry on a loop with $L=23$ cm, and a cycle length of 323.5 ms	137
Figure 3.2 Spatial profiles of the V and h_j following the application of S1	140
Figure 3.3 A,B) Evolution of T_{act} and T_{repol} . C) APD vs. DI and D) $ct_{act}=dT_{act}/dx$	142
Figure 3.4 Successive return cycles, $APD_i/APD(L)$, VW, and EG vs. F-S1	144
Figure 3.5 Spatial profiles of V and h_j following S2	146

Figure 3.6 Evolution of T_{act} and T_{repol} for the three cases depicted in fig. 3.5A	149
Figure 3.7 A) Evolution of T_{act} and T_{repol} for S2. B) RC as a function of S1-S2	150
Figure 3.8 The regions of the [F-S1/CL, S1-S2/CL] parameters plane with $L=20.5$ cm (panel A) and 25 cm (panel B)	152
Figure 3.9 Evolution of T_{act} and T_{repol} for the two new modes of propagation found for S2 following F-S1 applied at intermediate values.....	154
Figure 3.10 Two new regimes of reentry annihilation at intermediate F-S1 values in- between the intervals with collision block and unidirectional block	155
Figure 3.11 Regions of the [F-S1/CL, S1-S2/CL] parameter plane in which A_1 and A_2 propagate for more than one turn, producing alternans amplification	157
Figure 3.12 The mode-0 and mode-1 DW reentry coexisting at $L = 34$ cm	170
Figure 3.13 A) $T_{act}(x)$ and $T_{rep}(x)$ following the application of a stimulus S_1 . B) $T_{rep}(x)$ around the stimulation site x_s for loops of 25, 30 and 34 cm	173
Figure 3.14 S_2 creates both an antegrade (A_2) and a retrograde front R_2	174
Figure 3.15 Outcome of the $S_1 - S_2$ protocol applied on a SW period-1 reentry in the [D_{S1}, Δ_{S1-S2}] plane for two loops with $L = 25$ and 34 cm	176
Figure 3.16 Profile of T_{act} and T_{rep} for the three different scenarios of annihilation induced by alternans amplification model	178
Figure 3.17 Area with complex dynamics and alternans amplification in the (D_{S1}, Δ_{S1-S2}) plane with A to D) $L = 20.5, 25.0, 27.5, 28.5$ cm.....	179
Figure 3.18 Area of complex dynamics in the D_{S1} vs. Δ_{S1-S2} plane for $L = 31$ cm (panel A) and $L = 34$ cm (panel B).....	182
Figure 3.19 Spatial variation of D for the transition to A) mode-0 and B) mode-1 double- wave QP reentry	184
Figure 3.20 A) The periodic reentry for $R_{in} = 3.0$ and $R_{out} = 7.0$ cm as studied. B) The set of measures. C) The action potentials at R_{in} and R_{out}	202
Figure 3.21 The position of the activation fronts following a line stimulus A) Annihilation and B) resetting of the reentry.....	204
Figure 3.22 The position of the activation front following the point stimulus. A) resetting the reentry with PS and B) resetting without PS.	205

Figure 3.23 A) The cusp in repolarisation time following S_1 . The spatial distribution in repolarisation time for B) the line stimulus, C) the point stimulus at R_{in} , and D) the point stimulus at R_{mid}	206
Figure 3.24 Dynamics for the two-stimulations protocol with the line stimulus. A) Collision block. B) annihilation preceded by transient fibrillatory-like activity (TF). C) Reversal of reentry.	210
Figure 3.25 Outcome of the two-stimulations protocol for the line (panel A) and point stimulations at R_{in} (panel B) and R_{mid} (panel C).....	213
Figure 3.26 The maximum number of coexisting fronts for A) the line stimulus, B) the point stimulus applied at R_{in} , and C) the point stimulus applied at R_{mid}	216
Figure 3.27 A) A gray scale plot of t_{rr} . B) The relation between t_{rr} and N_f^{\max}	218
Figure 3.28 A) Normalized distribution of the phase singularities. B) The time intervals between activations at away from the site of stimulation.	221
Figure 3.29 A) The variation in the number of fronts as function of time B) Three other cases: resetting, annihilation, and inversion of reentry.	222
Figure 3.30 Distribution of the time of occurrence of the maxima of $N_f(t)$ A) from the onset of S_1 and B) from the onset of S_2	224
Figure 4.1 Schémas du montage optique de cartographie cardiaque	231
Figure 4.2 Schéma de la circulation du montage expérimental.....	234
Figure 4.3 Le temps d'activation et de repolarisation du potentiel d'action sont déterminés à partir du signal filtré	235
Figure 4.4 Potentiels d'action ventriculaire du lapin obtenus avec le montage initial et le montage modifié.....	237
Figure 4.5 Exemple de propagation ventriculaire de l'apex vers la base du cœur. A) Les temps d'activation et B) de repolarisation.....	239
Figure 4.6 Les temps d'activations moyennés A) à partir de l'apex et B) dans le sens inverse	241
Figure 4.7 A) Δ_{DI} et B) Δ_{APD} pour la stimulation à l'apex et la stimulation prématurée	244

Liste des abréviations

A_i	Front antégrade induit par S_i
APD ou A	Durée du potentiel d'action (ms)
BDM	Butanedione monoxime
BR	Beeler-Reuter
c_i	Temps de conduction ($c_i = \theta^{-1}$)
C_m	Capacité membranaire ($\mu A/cm^2$)
[Ca]	Concentration du calcium intracellulaire (mole/L)
CCD	Charge coupled device
CL	Période constante entre deux stimuli (ms)
CICR	Calcium-induced calcium release
CSQN	Calsequestrine
Δ_{F-S1} ou F-S1	Intervalle de couplage de S_1 (ms)
Δ_{S1-S2} ou S1-S2	Intervalle de couplage de S_2 (ms)
ΔF	Variation de fluorescence
DAD	Delayed after-depolarization
DAM	Di-acetyl monoxime
DI ou D	Intervalle diastolique (ms)
DI_{\min} ou D_{\min}	Intervalle diastolique minimum (ms)
DI_{dg}	$\{DI_{dg} dAPD/dDI > 1\}$ (ms)
DL	Double lentille
DW	Double wave
EAD	Early after-depolarization
EDO	Équation différentielle ordinaire
EG	Créneau d'excitabilité (cm)
E-J	Ebihara-Johnson
F	Fluorescence totale
FHN	Fitzhugh-Nagumo
FA	Fibrillation auriculaire
FV	Fibrillation ventriculaire
H-H	Hogkin-Huxley

I_L	Courant de fuite
I_{st}	Courant de stimulation ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)
I_{ion}	Courant ionique total ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)
I_{Na}	Courant sodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)
I_{si}	Courant composite principalement composé par la dynamique du calcium ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)
ID	Modèle intégral à délai
IL	Modèle ionique de la boucle
IT	Modèle intégral à délai
ITM	Modèle intégral à délai modifié
JSR	Réticulum sarcoplasmique jonctionnel
K	Courbure (cm^{-1})
K_c	Courbure critique (cm^{-1})
λ	Longueur d'onde des photons (nm)
LR-I	Luo-Rudy phase I
LR-II	Luo-Rudy phase II (dynamique)
L	Longueur de la boucle (cm)
LP	Propagation longitudinal
MBR	Beeler-Reuter modifié
NA	Ouverture numérique
NSR	Réseau du réticulum sarcoplasmique
PA	Potentiel d'action
PDA	Matrice de photodiodes
PDE	Partial differential equation
PT	Potentiel transmembranaire
QE	Efficacité quantique
QP	Quasi-périodique
R_{in}	Rayon interne de l'anneau
R_{out}	Rayon externe de l'anneau
R_i	Front rétrograde induit par S_i
RC	Cycle de retour

S	Rapport surface/volume
S_i	$i^{\text{ème}}$ stimulus
SA	Sino-auriculaire
SL	Simple lentille
SNR	Rapport signal/bruit
SW	Single wave
T	Période de la réentrée (ms)
TF	Fibrillation transitoire
TP	Propagation transverse
TV	Tachycardie ventriculaire
θ	Vitesse de propagation (cm/ms)
V	Potentiel membranaire (mV)

À Geneviève sans qui tout serait irréel

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 et pour la liberté d'action qu'il m'a laissée dès le début de notre collaboration. Mon approche actuelle de la science ne serait qu'une ombre d'elle-même sans ces années de discussions. Je désire remercier Pierre Rocque, Gaétan Tremblay et Bruno Dubé pour l'aide technique apportée et leur disponibilité. Je réserve un remerciement spécial à Michel Vermeulen et Caroline Bouchard sans qui je n'aurais jamais pu aborder le merveilleux monde des études expérimentales. Toute ma gratitude va à l'endroit du Dr Igor Efimov de CWRU (Cleveland, OH) pour l'opportunité qu'il m'a offerte de tester son montage optique et pour les discussions qui ont mené à l'amélioration de notre équipement de cartographie.

Je réserve une pensée spéciale à Marilyn de Chantal, Élise Jalil, Louis-Philippe Richer, Simon Corbeil-Létourneau et Denis Guérette pour les conversations scientifiques ou autres ainsi que pour m'avoir laissé abuser de vos ordinateurs pendant ces années de simulations. J'en profite pour remercier Suzan Sénéchal, Diane Abastado, Linda Fréchette, Danielle Binette, Pierre Fortier et tous ces gens au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur qui ont fait de cette thèse une expérience à échelle humaine et dont la disponibilité à mon égard a toujours été appréciée.

Je m'en voudrais d'oublier de remercier mes amis et surtout Geneviève qui m'ont supportés durant toutes ces années.

Enfin je tiens à remercier tous les organismes qui m'ont subventionné pendant ces années de labeurs en particulier le Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies.

Chapitre 1. Introduction

Les tachycardies ventriculaires (TV) et la fibrillation ventriculaire (FV) sont les causes les plus importantes de mort subite. De même, les arythmies auriculaires ont une incidence croissante avec l'âge, un point important dans une société où la longévité de l'homme ne cesse d'augmenter. Malgré plus de 100 ans de recherche en électrophysiologie cardiaque, les mécanismes responsables de leurs initiations, continuités et inter-conversions ne sont pas bien compris [1].

L'anatomie du cœur est complexe comportant de nombreuses structures ayant des caractéristiques électrophysiologiques différentes. Les muscles auriculaires et ventriculaires se contractent comme les muscles squelettiques. Cependant certaines cellules telles les fibres de Purkinje, sont spécialisées pour la conduction et ont peu de protéines contractiles [2].

Une séquence particulière de conduction est nécessaire pour assurer une fraction d'éjection adéquate permettant l'oxygénation du corps. La voie de conduction normale débute lors de la phase d'activation lente du nœud sinusal (SA), constitué de cellules automatiques. La synchronisation de leurs oscillations assure une propagation vers les cellules auriculaires environnantes. La littérature fait état du déplacement possible de la position du nœud SA avec l'activation du système parasympathique [3] laissant transparaître un aspect fonctionnel plus complexe. Le potentiel d'action propage à travers le tissu, en passant par le substrat de conduction spécialisé de l'oreillette droite jusqu'au nœud auriculo-ventriculaire (AV). Les fibres de l'oreillette ont une vitesse de conduction de l'ordre de 0.30 m/s chez le chien [4] et de 0.33 m/s chez l'humain (0.45 m/s pour des fibres spécialisées) [5]. En comparaison, la vitesse de conduction dans le ventricule du chien est en moyenne autour de 0.66 m/s [6]. Cette diversité met bien en relief les différences inter-espèce possible dans l'expression des canaux ioniques et autres protéines liées à l'activité électrique. L'architecture du nœud AV est complexe et est constituée de six types de cellules formant trois sections particulières. Le potentiel d'action et la réponse à la stimulation sont très différents d'un type de cellule à l'autre. Cette architecture du nœud est responsable du délai de conduction (<0.2 s) entre l'oreillette et le ventricule [7].

L'activation se propage via le faisceau de His, vers les deux branches principales du faisceau de Purkinje dont la vitesse de propagation est autour de 2 m/s [6]. Ces deux branches (droite et gauche) se divisent en fibres de plus en plus petites pour former les fibres terminales de Purkinje. La connexion entre ces terminaisons et les cellules ventriculaires permet une activation simultanée des ventricules. Les cellules ventriculaires sous l'effet d'un courant de diffusion s'activent et forment un potentiel d'action de durée plus longue que dans l'oreillette [8]. La caractéristique de ces potentiels d'action est une longue période réfractaire pendant laquelle la cellule n'est pas ré-excitable. Ce dernier point, associé au parcours particulier décrit précédemment, assure une contraction cardiaque déterminée par les oscillations électrique du nœud SA dans des conditions normales.

Les arythmies se produisent souvent suite à un dérèglement du fonctionnement des cellules cardiaques. Ce trouble des cellules peut être local ou généralisé mais il cause une modification du mécanisme normal d'excitation. Deux groupes d'arythmies sont définis en fonction de leurs sites d'origine: les arythmies supra-ventriculaires et ventriculaires. Le premier groupe prend sa source dans le nœud AV ou l'oreillette. En ce qui a trait à l'oreillette, les arythmies suivantes y sont liées: la tachycardie sinusale, la réentrée du nœud SA, la tachycardie auriculaire, le flutter auriculaire et la fibrillation auriculaire (FA). Les arythmies du nœud AV, sont décrites comme étant la réentrée intrinsèque du nœud AV et la réentrée AV par voies accessoires tel le syndrome de Wolff-Parkinson-White [9,10].

Les arythmies ventriculaires incluent la TV et la FV [11,12]. Le mécanisme responsable de la TV est l'activité réentrante simple ou sous la forme d'un huit [13,14]. La FA serait causée par de multiples réentrées (*multiple wavelet hypothesis*) [15] mais de plus en plus de travaux ont mis en évidence l'importance d'une réentrée mère comme source d'entraînement (*motherwave hypothesis*) [16]. Ces différentes explications seraient aussi à la base de la FV [17,18] mais ces épisodes pourraient aussi être chaotiques [19,20].

1.1 Mécanismes des arythmies

La classification utilisée cliniquement pour les arythmies cardiaques date des années 1960 [9]. Tous les troubles du rythme sont séparés en deux groupes principaux. Le premier groupe englobe les arythmies dues à une automaticité anormale du nœud SA ou via le

développement de mécanismes anormaux. Ce n'est que dans les années 1970 que le concept d'activités déclenchées fut introduit suite aux travaux fait par Wit et Cranefield sur les fibres de Purkinje [9].

Le second groupe inclus les anormalités de conduction suite aux blocs de conduction et la réentrée. Un troisième groupe pourrait être décrit représentant les troubles venant de l'interaction des deux premières anomalies.

1.1.1 Automaticité et activités déclenchées

Ce groupe d'arythmie se sépare en deux sous-classes distinctes: les troubles découlant d'une réelle automaticité spontanée et ceux dus à une activité déclenchée, i.e., une activité générée par une ou des impulsions précédentes. Pour cette raison, il est difficile de les distinguer de la réentrée. Les activités déclenchées sont classées en deux groupes, les post-dépolarisations prématurées (*early afterdepolarizations*, EAD) et les post-dépolarisations retardées (*delayed afterdepolarizations*, DAD) [9,21].

Le transfert du contrôle de l'initiation de la propagation du cœur survient lorsque la fréquence d'activation du nœud SA diminue en dessous des fréquences intrinsèques des pacemakers subsidiaires ou lorsque la fréquence des autres sources d'automaticité augmente. L'interaction entre de multiples sources d'excitation peuvent mener au ré-initialisation de phase (*phase resetting*) des oscillateurs et cliniquement aux parasystoles modulées [22]. Les tachycardies sinusales (augmentation de la fréquence d'activation) peuvent être induites dans des conditions physiologiques normales (l'anxiété) ou dans des conditions anormales (fièvre, anémie, hypotension) [23]. Le contrôle du rythme par les systèmes nerveux sympathique et parasympathique est un sujet chaud pour son rôle possible dans la génération d'arythmie. L'effet du système parasympathique sur le rythme a même été incluse dans un modèle du nœud SA [24] pour mieux comprendre le mode d'action. Il semble cependant que le contrôle soit non local impliquant le déplacement du site d'origine [3].

Les activités déclenchées sont des oscillations du potentiel membranaire soit en repolarisation ou en fin de repolarisation. Du point de vue clinique, les arythmies causées par les activités déclenchées peuvent être induites par l'exercice chez certains jeunes sujets

ou suite à l'utilisation d'anti-arythmiques [25]. Les DAD sont déclenchées par une augmentation de $[Ca]_{intra}$ (oscillation du relâchement de calcium par le réticulum sarcoplasmique) qui active l'échangeur Na^+ / Ca^{2+} [26,27]. La probabilité d'événement est plus élevée lorsque le rythme sinusal est rapide [21]. Les EAD ont par contre un mécanisme de formation différent. La probabilité d'événement est plus grande si le rythme sinusal est lent. Le blocage du relâchement du calcium par le réticulum sarcoplasmique n'a pas d'effet sur la formation des EAD. Le comportement oscillant du canal calcique de type L prendrait part au phénomène lorsque son inactivation est retardée [28].

1.1.2 Excitation réentrante

L'activité normale du cœur découle d'une activation déterminée par le rythme du nœud SA (et le délai de conduction AV). Cependant dans certaines conditions, un front d'activation qui a déjà excité une partie du cœur peut ne pas s'arrêter en trouvant une voie rétrograde excitable et ré-exciter une partie du cœur. Le premier à prédire cette possibilité fût MacWilliam en 1887 suite à l'observation de la fibrillation ventriculaire. Près de 20 ans plus tard, Mayer a décrit l'existence d'une onde réentrante dans une couronne de tissu de méduse. La réentrée était initiée en appliquant une pression mécanique sur le tissu près du site de stimulation ce qui bloquait la propagation dans la direction rétrograde. Mines développa, au début du 20^{ième} siècle, le concept de réentrée comme cause d'arythmie cardiaque [29]. Il détermina que l'impulsion initiale doit propager dans une seule direction nécessitant un bloc unidirectionnel. De plus, la vitesse de propagation du front doit être minimale pour que le tissu non-excitable au site de stimulation ait le temps de redevenir excitable. Le cas contraire, l'onde ne fait qu'un tour avant de s'arrêter dans la zone du bloc unidirectionnel. Ces conclusions furent déduites d'un modèle simple où la réentrée avait lieu autour d'un obstacle dans une boucle de tissu de circonférence importante [10].

En 1920, Thomas Lewis a été le premier à tenter de démontrer que la réentrée était la cause d'une arythmie clinique, le flutter auriculaire. Les résultats furent contestés à cause du nombre limité de sites d'acquisition ce qui ne permettait pas de suivre l'activation le long du trajet complet. Des études plus exhaustives par Kimura et coll. et par Hayden confirmèrent que la réentrée est responsable du flutter auriculaire [10]. Plus précisément, l'obstacle autour duquel tourne le flutter de type I est la valve tricuspide [30].

L'idée de mouvement circulaire dans la fibrillation auriculaire été amenée par Garrey. L'existence de la réentrée fonctionnelle n'était pas connue. C'est pour cette raison que Lewis croyait à l'existence d'une ondelette mère déterminant la fibrillation. Cette ondelette devait se propager autour d'un obstacle. Garrey a contredit cette hypothèse en coupant des feuillets de tissu sans interrompre la fibrillation. L'hypothèse de multiples réentrées fonctionnelles a été initialement énoncée par Moe à l'aide d'un modèle d'automates cellulaires [10].

Les travaux d'Allessie et coll. ont soutenu l'hypothèse d'une onde réentrante unique sans la présence d'un obstacle anatomique dans l'oreillette du lapin [31]. Une stimulation prématurée suivant une séquence de stimulations permettait d'obtenir un bloc de conduction dans les fibres ayant une longue période réfractaire. L'onde d'activation se propageait le long des fibres de période réfractaire moindre. Ces travaux ont été la source de l'hypothèse de dispersion de l'état réfractaire (*dispersion of refractoriness*). La trajectoire de l'onde tournait autour d'une zone de circonférence aussi courte que 6-8 mm. L'amplitude du potentiel d'action diminuait en fonction de la distance au centre de la réentrée. Ces travaux sont à la base du modèle *leading-circle* où le circuit de réentrée est défini par la vitesse de conduction et la période réfractaire. Les premiers résultats qui montrèrent la possibilité de réentrée mais dans le ventricule ont débuté en 1928 par Schmitt et Erlanger [10]. Ils conclurent qu'une impulsion entrant dans une boucle composée de fibres de Purkinje et de muscle ventriculaire peut devenir réentrante si une région de conduction lente et un site de bloc existent. Ces résultats ont été confirmés par Cranefield et coll. en induisant des réentrées dans le système de conduction bovin et canin.

Ashman et Hull émirent l'hypothèse que les altérations de la conduction dans le myocarde ventriculaire pouvaient induire la réentrée. C'est le cas dans le tissu post-infarctus où le substrat de la réentrée comporte des zones de conductions lentes [10,32]. Pogwizd et Corr ont conclu que la reperfusion du myocarde ischémique est pro-arythmique [33].

La longueur de l'onde circulante doit être plus petite que le circuit pour que la réentrée persiste. Ainsi, dans la réentrée anatomique, la longueur d'onde peut être beaucoup plus petite que la circonférence de l'obstacle, laissant une zone du circuit où l'excitabilité

du tissu est partiellement ou totalement excitable, définissant le créneau d'excitabilité. La réentrée fonctionnelle comporte un circuit plus court.

Dans les années 80, un troisième type de réentrée a été décrit dans du myocarde anisotrope [34]. Ce troisième type est un sous-groupe de réentrée fonctionnelle. Cependant, contrairement au modèle *leading-circle*, un créneau d'excitabilité semble important dans le circuit. Selon Spach, l'interaction entre l'inhomogénéité de repolarisation et la conduction anisotrope discontinue est responsable de la réentrée dans le ventricule en présence d'anisotropie non-uniforme [35].

Parmi les réentrées de type anatomique, nous avons le flutter auriculaire, la réentrée dans le nœud AV, la réentrée via un circuit accessoire AV, le mouvement circulaire dans le faisceau de His ou le réseau de Purkinje et le mouvement circulaire dans le tissu excitable post-infarctus [36]. La réentrée fonctionnelle peut se développer dans le ventricule ou l'oreillette. La déstabilisation de ces troubles peut mener à la fibrillation [37,38].

Du point de vue clinique, il est important de contrôler ces arythmies. Plusieurs approches sont possibles. L'approche des drogues anti-arythmiques est répandue pour la terminaison de certaines arythmies [39] mais est limitée par leurs propensions pro-arythmiques [40]. L'ablation radiofréquence de certaines zones de tissu est de plus en plus une approche adoptée pour le traitement de certaines pathologies. Par exemple l'ablation du nœud AV ou d'une zone de conduction lente permet l'arrêt de la réentrée supra-ventriculaire [41,42], l'ablation de l'isthme met fin au flutter chez plusieurs patients [43] et le découplage des veines pulmonaires diminue l'incidence de la FA [44]. L'implantation d'un défibrillateur interne (ICD) est maintenant une thérapie importante pour les patients à risque d'arythmies ventriculaires [45] mais en encore au stade expérimental dans le cas d'arythmie auriculaire [46]. La cardioversion utilise le principe d'entraînement de l'arythmie à l'aide de stimulation de faible courant. Par contre, la défibrillation nécessite un choc de grande énergie pour arrêter la fibrillation [45,47].

1.2 La réentrée

Cette section documente plus en profondeur les phénomènes de réentrée dans le muscle cardiaque. La propagation d'activité cardiaque est sommairement expliquée. Un

courant diffuse entre les cellules dépolarisées et les cellules adjacentes quand un ensemble de cellule est activé. Lorsque les cellules autour sont excitables et que le courant de diffusion est assez grand pour les exciter, alors elles dépolariseront à leur tour. Cette activation de proche en proche est responsable de la propagation dans le tissu cardiaque. Suivant la dépolarisation causée par l'activation de courant entrant, la cellule se trouve dans un état réfractaire absolu, i.e. elle ne peut être excitée à nouveau. L'état réfractaire est fonction de la durée du potentiel d'action (APD). L'onde se propageant dans le tissu cardiaque a donc la forme d'un potentiel d'action dans l'espace où le front d'activation est lié à la phase de dépolarisation. Il existe aussi un front de repolarisation englobant les cellules en repolarisation.

À la sous-section portant sur la réentrée anatomique, l'impact de l'obstacle sur l'onde se propageant est discuté. Auparavant, les méthodes d'initiation sont explorées. La seconde sous-section traite de la réentrée fonctionnelle. En particulier, les méthodes d'initiation, les différents régimes de réentrée et l'effet de la stimulation électrique sur la réentrée sont discutés.

1.2.1 Réentrée anatomique

En introduction, la réentrée anatomique a été décrite comme étant une onde d'activation se propageant autour d'un obstacle. Comment cette onde est-elle créée ? La première approche nécessite la présence d'hétérogénéité dans les caractéristiques électrophysiologiques du tissu. Le protocole d'initiation n'utilise qu'une seule électrode [4,48]. La préparation est stimulée par un train d'impulsion S_1 . Chacune de ces impulsions initie un front d'activation de part et d'autre de l'électrode. Le parcours des ondes d'activation est confiné par l'obstacle. Suite à chaque stimulation, les deux ondes se propagent autour de l'obstacle et finissent par s'annihiler par collision. Une stimulation prématurée S_2 est appliquée après les S_1 , initiant à nouveau deux fronts d'activation. Puisque le tissu n'a pas les mêmes caractéristiques d'excitabilité locales, un des deux fronts bloque dans une zone réfractaire alors que le second passe à travers le circuit [9,10]. Si le circuit est assez long, la zone de bloc du premier front redevient excitable et permet la propagation de l'onde d'activation restante. La réentrée est donc initiée.

La seconde approche est plus générale puisqu'elle ne nécessite pas la présence d'hétérogénéité de l'état réfractaire. Cette méthode nécessite par contre deux électrodes de stimulations en deux sites différents. Elle consiste à stimuler à un site A et à appliquer un stimulus à un site B à la fin de la période réfractaire absolue de l'onde initiée par la première stimulation. De cette façon, un bloc unidirectionnel créera une onde rétrograde qui se perpétuera si la distance à parcourir par le front est assez grande pour permettre un retour à un état excitable [49].

Deux points sont communs aux deux méthodes d'initiation de la réentrée anatomique. Premièrement, il faut la présence d'un bloc de conduction. Deuxièmement, le parcours doit être assez long pour permettre au tissu de retourner à l'état excitable après ce bloc. Dans la réentrée anatomique, le parcours minimum est décrit par la dimension de l'obstacle. Qualitativement, en supposant la vitesse de conduction constante autour de l'obstacle, il faut que la distance à parcourir divisée par la vitesse de conduction soit plus grande que la période réfractaire absolue sinon l'onde ne pourra pas passer. La dimension de l'obstacle doit aussi être importante dans la dynamique de la réentrée.

Un modèle expérimental de réentrée anatomique *in vivo* est celui de Frame et coll.[4]. Dans ce modèle, la réentrée tournait autour de l'anneau tricuspide. La période de rotation était presque constante. Plus l'obstacle était grand, plus la période de la réentrée était importante. Ces études *in vivo* ont montré que la vitesse de conduction était relativement uniforme dans le circuit. Cette conclusion était cependant déduite d'un nombre restreint de sites d'acquisition. En supposant que l'onde était constante dans sa forme et tournait à vitesse constante, ils ont caractérisé le circuit de réentrée en utilisant une stimulation locale. L'étude de la réentrée pour déterminer la période réfractaire absolue (ERP) et caractériser le créneau d'excitabilité (EG) se faisait en observant l'effet de la stimulation sur la période du cycle. Une relation entre la phase de la réentrée lors de la stimulation et la période du cycle de retour permettait la construction de la courbe reset-response (RRC). Dans cette approche, lorsque la stimulation entre dans une zone du EG totalement excitable, le temps de retour est équivalent au cycle normal de réentrée. Si la stimulation est appliquée dans la zone partiellement réfractaire, la vitesse de conduction est diminuée et le temps de retour est plus long. Dans le modèle *in vivo* autour de l'anneau tricuspide canin, le EG était composé d'une zone partiellement réfractaire et d'une zone

excitable [4]. Fei et coll. ont montré une relation entre la RRC et la sensibilité à un stimulus prématuré [50]. Plus la pente de la RRC est élevée, plus la réentrée est sensible à un stimulus prématuré. La forte pente est associée à une variation rapide de l'excitabilité dans l'espace. Ce phénomène peut découler d'une variation rapide dans l'APD et/ou dans la vitesse de conduction en fonction de l'état d'excitabilité. Le nombre de tours nécessaire pour retourner à un cycle stable dépendait dans cette étude de la prématurité de la stimulation. Si la stimulation était appliquée dans la zone partiellement réfractaire, le nombre de tours nécessaire pour dissiper les oscillations était plus grand [50].

Un modèle *in vitro* incluant l'anneau tricuspide a été étudié plus en détail [4,51]. Dans certains cas, la période de rotation (T) était presque constante mais la valeur changeait d'une expérience à l'autre en fonction de la grosseur de l'anneau tricuspide avec une diminution du rythme pour de plus court parcours. T oscillait d'un battement à l'autre dans certaines expériences avec des variations de APD et de l'intervalle diastolique (DI) [4,51]. Ce point concorde avec la présence d'un EG partiellement excitable. En fait, l'interaction entre le front d'activation et de repolarisation crée une oscillation dans l'APD parce que la durée du potentiel d'action change en fonction du rythme [52,53]. Il est montré à la section sur la cellule que l'APD croît avec l'augmentation de DI. Donc, lorsque le front d'activation approche du front de repolarisation, DI en avant du front diminue et l'APD suivant est plus court. La vitesse de propagation étant aussi fonction de DI, il y a une variation locale du temps de conduction. Ces effets couplés font osciller la propagation. Si le circuit défini par l'obstacle est trop court par rapport à la longueur du potentiel dans l'espace, une instabilité s'installe dans le circuit. Lorsque l'interaction entre le front d'activation et de repolarisation était plus importante, les oscillations étaient de plus grande amplitude et la réentrée cessait [54]. Il existe donc une longueur de parcours minimale pour que la propagation puisse subsister. Cette conclusion est applicable dans une représentation unidimensionnelle. Si le circuit est assez large, l'onde d'activation décrochera de l'obstacle. Il y aura création d'une réentrée fonctionnelle transitoire. La transition entre la réentrée anatomique et fonctionnelle dépend donc de la dimension de l'obstacle [55].

Pour mieux contrôler l'effet de la longueur du circuit, un modèle d'anneau avec fréquence de réentrée ajustable a été étudié [50]. En diminuant le délai de conduction dans ce modèle, la période de rotation diminuait comme lorsque la circonférence de l'obstacle

était plus petite. Cependant, lorsque le délai était inférieur à une valeur critique, les oscillations décrites précédemment apparaissaient [56]. Cette perte de stabilité est observée dans un modèle de simulation (section 1.4). L'utilisation de la lidocaïne pour augmenter le temps de conduction de la réentrée modifiait le délai à la bifurcation mais conservait le phénomène d'oscillation à de courts délais [56]. La longueur du circuit est donc un déterminant important du régime de réentrée. La dynamique semble aussi dépendre de la variation d'APD en fonction de la prématurité.

Un autre modèle de réentrée anatomique utilise un procédé de cryoablation pour créer une zone de tissu sain restreinte à l'épicarde du ventricule gauche d'un coeur de lapin. Le tissu sain restant est quasi bidimensionnel (2-D). Ensuite, la sonde cryogénique est appliquée au centre de la zone de manière à créer un obstacle inexcitable autour duquel la réentrée est induite [57,58]. L'utilisation de myocarde ventriculaire comme substrat permettait d'étudier l'effet de l'anisotropie dans la réentrée anatomique. L'effet de la cryoablation n'est cependant pas local et la transition entre les cellules inexcitable et saine est graduelle. Les réentrées initiées dans ce modèle étaient stables avec $T \approx 161 \pm 17$ ms [59]. En comparaison, le modèle *in vitro* de l'anneau tricuspide avait une période plus longue pour cette longueur de circuit.

La vitesse de conduction dans le tissu est fonction de la prématurité, mais dépend aussi de la morphologie du front propageant sur le tissu. Si le nombre de cellules à exciter en avant du front est plus grand que le nombre de cellules dépolarisées, alors la vitesse de propagation est ralentie. Un ralentissement de la vitesse de propagation existe lorsque l'onde tourne autour du bout mince de l'obstacle [58]. À cet endroit le front devait rapidement tourner pour rester accroché. La courbure du front devenait alors plus importante induisant un ralentissement. Pendant ce ralentissement, le front de repolarisation continuait de propager augmentant le créneau d'excitabilité en face du front [60]. Il y avait donc variation du EG dans le circuit en fonction de la position.

Trois facteurs peuvent faire varier le EG: soit l'anisotropie, l'interaction entre le front d'activation et de repolarisation ayant pour effet de varier la vitesse de propagation et l'APD, et la morphologie de l'onde qui varie dans le tissu, ralentissant la propagation à cause de la forme de l'obstacle. Même si aucun article n'a été répertorié montrant la possibilité de leur influence conjointe sur la réentrée, il est fort probable que ce soit

possible. Un récent modèle de réentrée anatomique a été développé [61]. Ce modèle peut être intéressant pour ces études car ce type de substrat est isotrope [62], éliminant l'effet de l'anisotropie.

De plus la composition de l'EG est changée par l'utilisation de drogue si la vitesse de conduction ou l'APD sont modifiés. Ce point a été étudié par de nombreux auteurs pour déterminer l'efficacité des drogues [63]. Certaines drogues augmentent la portion totalement excitable à un point tel que deux fronts peuvent être soutenus dans un même circuit [64,65].

Le dernier point à aborder est la terminaison de la réentrée anatomique à l'aide de stimulations. Frame et coll. ont arrêté la réentrée par stimulation rapide (*overdrive pacing*) [4]. L'annihilation de la réentrée est aussi atteinte avec une stimulation prématurée en un seul site [50]. L'utilisation de prématurés présuppose que l'un d'eux créera une activation unidirectionnelle en direction inverse de la réentrée. Ce mécanisme est directement lié à l'application de la stimulation dans la fenêtre de vulnérabilité (*vulnerable window*) correspondant à la fin de la période réfractaire. Brugada et coll. ont observé dans leur modèle que la majorité des blocs de conduction avait lieu près du site de stimulation où la propagation dans la réentrée était la plus lente [59]. Il pourrait donc y avoir un mécanisme d'arrêt autre que le bloc unidirectionnel.

Finalement, Mensour et coll. ont émis l'hypothèse qu'un second mécanisme pourrait être responsable de la terminaison de la réentrée anatomique [66]. Le modèle utilisé est un modèle de flutter auriculaire *in vivo*. Lorsque la stimulation initiait deux fronts, l'un antégrade et l'autre rétrograde, le front rétrograde entraînait en collision avec la réentrée. L'application d'une seconde stimulation prématurée pouvait arrêter la réentrée. Ce mode de terminaison pourrait être plus important que le mode par bloc unidirectionnel.

Cependant, la majorité des études discutant de l'effet des stimulations font état d'une représentation unidimensionnel du circuit de la réentrée déterminé uniquement par l'obstacle. Brugada et coll. ont étudié un modèle de réentrée anatomique sur lequel étaient appliquées des séquences de stimulation [67]. Dans ce modèle, après l'application d'un train de stimuli, la réentrée anatomique était convertie en une réentrée fonctionnelle plus rapide. La réentrée tournait près du site de stimulation. Ce changement de dynamique n'est

pas possible dans une approche unidimensionnelle du circuit. De même, les épisodes de fibrillation transitoire induits par les stimulations observés par Mensour et coll. ne peuvent être compris avec cette approche [66]. Il est donc nécessaire dans certains cas de conceptualiser le circuit de la réentrée anatomique comme étant au minimum bidimensionnel pour obtenir ces dynamiques. Cependant, l'effet des stimulations électriques peut être représenté par la perturbation d'un cycle limite lors de l'étude d'entraînement dans un flutter auriculaire [68]. La question persiste donc à savoir ce qui permet ou non la réduction à une représentation spatiale simplifiée.

1.2.2 Réentrée fonctionnelle

La réentrée fonctionnelle a été démontrée après la réentrée anatomique. L'hypothèse la plus acceptée touchant son initiation est l'hypothèse de dispersion de l'état réfractaire due à l'hétérogénéité du tissu [69] ou via la formation d'alternance discordante (un processus existant dans un tissu homogène) [70].

Le principe est semblable à celui décrit pour l'initiation de la réentrée avec un seul site de stimulation pour la réentrée anatomique. Ainsi, lorsqu'un train de stimulation S_1 est appliqué à un site, une onde propage de la périphérie de l'électrode vers le reste du tissu. À cette onde est associée l'onde de repolarisation. La forme de l'onde dans l'espace dépend de deux variables: l'APD local et le couplage entre les cellules [71]. La méthode de stimulation en un seul site avec un train de stimulation S_1 de période constante, suivi d'un ou plusieurs prématurés S_2 , utilise cette caractéristique pour créer des blocs de conduction [72]. Il a été montré que les stimulations prématurées qui n'initient pas de réentrée sont arythmogènes [73]. L'effet des stimulations est donc cumulatif en induisant une augmentation de l'alternance de repolarisation. Le mécanisme sous-jacent à la dispersion de l'état réfractaire est probablement lié à la relation entre l'APD et la prématurité [74]. L'alternance entre de court et long APD peut être concordante ou discordante. La croissance de l'alternance peut conduire au bloc de conduction sans stimulation prématurée [75] pouvant mener à la formation de réentrée fonctionnelle ou de fibrillation [76].

Plus la dispersion est importante, donc la relation entre la prématurité et l'APD diffère dans différentes zones du tissu, plus la probabilité d'induire la réentrée est importante. L'hétérogénéité dans l'expression des courants ioniques augmenterait la dispersion comme c'est le cas dans l'oreillette du chien où l'initiation était plus facile sous acétylcholine (Ach) à cause de son effet sur la dispersion de l'état réfractaire [77] ou dans le ventricule avec l'utilisation du cromakalim qui active les canaux I_{K-ATP} [78]. De même, l'hypoxie et l'hypothermie ont été décrites comme augmentant l'hétérogénéité de repolarisation [79,80].

Une seconde approche d'initiation de la réentrée existe qui utilise la stimulation à deux sites différents pour former des réentrées en forme de huit (*figure-of-eight reentry*). Cette méthode ne nécessite pas la présence d'hétérogénéités cellulaires. Brièvement, un stimulus S_1 est appliqué en un point causant la propagation d'une onde. Une seconde stimulation est appliquée à un autre site situé à l'intérieur de l'onde initiale mais séparé du site de la première stimulation. Deux singularités de phase (PS) sont créées si la surface effective du second stimulus intersecte la zone réfractaire de la première activation [81]. Les PS correspondent aux points limites où coexiste l'état excitable, réfractaire et dépolarisée. Dans cet exemple, les singularités sont les deux points où l'onde d'activation touche la zone réfractaire du premier PA juste après la stimulation. Si la distance entre les deux singularités est assez grande, une réentrée en forme de huit est initiée [82,83]. La réentrée simple peut être induite avec le protocole à deux stimuli avec des lignes d'électrodes et délai entre les deux stimulus [82,84]. Le second stimulus initie une onde avec une PS à l'endroit où se trouvait le front de repolarisation de la première propagation. La dynamique locale près de PS peut former une réentrée fonctionnelle.

Allessie et coll. ont été les premiers à documenter l'existence de la réentrée fonctionnelle. Ils ont développé la théorie du *leading-circle*. Dans ce modèle, l'onde d'activation tourne autour d'une zone déterminée de tissu non-excité [31]. Selon cette interprétation, il n'y a pas de créneau d'excitabilité dans le circuit, un point mis en doute depuis ce temps. Le *leading-circle* est la plus petite trajectoire sur laquelle l'onde peut circuler en l'absence d'un obstacle. Il est supposé qu'au sommet de l'onde, près du centre, le courant de diffusion est minimum mais permet l'excitation des cellules partiellement excitable en avant du front. La question de l'état du tissu au centre de la réentrée

fonctionnelle est importante dans la compréhension de son impact sur la dynamique. Il semblerait que le tissu soit excitable puisqu'un stimulus prématuré peut s'y propager [85]. Cette zone servirait donc par moment de source ou de puits de courant pour les cellules environnantes car les potentiels à l'intérieur de cette zone sont irréguliers [86].

Une caractéristique importante de la réentrée fonctionnelle est que la période de rotation est inférieure à la réentrée anatomique [60]. Suite à ces observations, plusieurs chercheurs (Gul'ko et Petrov, Winfree ainsi que Van Capelle et Durrer) ont émis l'hypothèse que, avec un modèle expérimental 2-D, la réentrée dans le muscle cardiaque est semblable à la spirale dans des milieux excitables chimiques et biologiques [81,84]. Cette analogie est intéressante car la littérature sur ce sujet est importante comme il est discuté à la section 1.4.

La compréhension de la réentrée fonctionnelle s'est améliorée depuis ces travaux. Davidenko et coll. ont étudié la réentrée sous fluorescence. La forme de l'onde ressemblait bien à la spirale. Elle était constituée d'un sommet (*spiral tip*) qui tournait autour d'une zone avec comme effet l'activation cyclique du substrat environnant [84,87]. Le sommet est par définition une PS. La trajectoire décrite par le sommet de la réentrée est appelé le noyau (*core*). La spirale est dite stationnaire si la trajectoire du sommet est circulaire ou elliptique comme il est établi dans le modèle du *leading-circle*. Il a été démontré que la spirale stationnaire est souvent associée au phénomène d'ancrage dans le muscle cardiaque [87]. Par exemple la présence de petites artères [87] ou de muscle papillaire [88] permet de stabiliser la réentrée en servant de puits de courant diffusif.

La spirale stationnaire ne correspond pas à la majorité des réentrées observées dans différents modèles expérimentaux [37]. Le méandre du sommet (*meandering*) suit une trajectoire souvent complexe et est fonction de l'animal, du tissu (oreillette ou ventricule) et de l'état de la préparation [37,86]. Cette complexité de la trajectoire est bien documentée dans la théorie générale des spirales. Parmi les formes observées en théorie, le tissu cardiaque supporte les trajectoires en pétales de fleurs vers l'intérieur et vers l'extérieur. La forme de la trajectoire se rapprochant le plus du *leading-circle* est une trajectoire concentrique plus ou moins irrégulière documentée sur l'oreillette droite du chien [78] ou dans le ventricule de mouton sans calcium extracellulaire [84]. Une majorité d'expériences dans le ventricule a montré que le noyau de la réentrée avait la forme d'une ligne de bloc

[60,86,89,90]. Du point de vue clinique, la différence entre la TV monomorphe et polymorphe pourrait résider dans le type de dynamique de la spirale; si la spirale est stationnaire, la TV serait monomorphe et si la trajectoire du sommet est complexe, la TV serait polymorphe [83]. Une difficulté inhérente à l'étude de la réentrée est que la majorité des spirales est instable ne subsistant que pour un nombre restreint de cycle [37]. L'une des causes de réentrée non-soutenue est la dérive de la spirale [87,91]. Ce phénomène décrit le déplacement du sommet le long d'un axe particulier à cause d'un gradient d'hétérogénéité du tissu. La résultante est la collision de la spirale avec la frontière du tissu dans un feuillet ou toutes autres frontières inexcitables.

Une autre cause de réentrée non-soutenue est la formation de multiples ondes coupées (*wavebreak*) dans les premiers tours de rotation [20] liant la réentrée à la fibrillation. Ce phénomène serait aussi causé par la dispersion de l'excitabilité en avant du front d'activation. Puisque l'état du tissu dépend de la période d'activation, donc du tour précédent de la spirale, la relation entre l'APD et la prématurité serait en cause [76].

Que lie ces différents comportements ? Les énumérations précédentes ont montré que les régimes de réentrée diffèrent d'une préparation à l'autre. Il est décrit à la section 1.4 que les régimes des spirales sont fonctions des paramètres du substrat. Les différentes formes de la trajectoire du sommet dans le tissu cardiaque sont donc probablement fonction des caractéristiques électrophysiologiques du tissu. Par exemple, la réentrée induite sous Ach décrit une trajectoire beaucoup plus complexe qu'en contrôle [77]. De même, en présence d'ATP, l'ouverture des canaux potassiques sensibles à l'ATP diminue la surface du noyau [78]. L'utilisation de la procainamide [92] et du verapamil [1] prévient la formation de multiples ondes coupées et la fibrillation. Tous ces exemples jouent sur l'APD et la dispersion de l'état réfractaire du tissu. Leurs effets sur la réentrée viennent probablement des interactions avec l'APD et la prématurité [38,93].

La réentrée anisotrope est une nouvelle catégorie introduite par Spach suite à l'observation d'un type particulier de propagation. En présence d'anisotropie non-uniforme du tissu, la propagation le long des fibres (LP) et perpendiculaire aux fibres (TP) n'ont plus la même dépendance à l'intervalle de couplage. La transition de l'anisotropie uniforme à non-uniforme est liée au vieillissement mais aussi au remodelage des jonctions gaps dans l'infarctus [94,95]. Lorsque l'anisotropie du tissu est uniforme, le temps de conduction en

LP est moindre qu'en TP. En stimulant plus rapidement le tissu, le temps de conduction augmente dans les deux directions jusqu'à un intervalle de couplage où la propagation bloque. Un phénomène semblable se passe lorsque l'anisotropie est non-uniforme [96]. La présence de discontinuités des résistances intercellulaires a pour effet d'inverser la relation normale de vitesse de propagation proportionnelle au dV/dt_{max} mettant en perspective la notion de facteur de sécurité de propagation [97]. Il faut noter que l'anisotropie non-uniforme a pour effet d'introduire une dispersion spatiale de la repolarisation [98]. Spach a montré que les conditions à la source des propriétés électriques anisotropes sont propices à l'initiation de la réentrée [99] mais la forme du bloc est fort semblable à celle décrite chez le lapin sain mais sa longueur maximale est plus de trois fois inférieure [86]. Cependant, l'initiation de ce type de réentrée nécessite aussi la présence de dispersion de l'état réfractaire en plus de l'effet de l'anisotropie non-uniforme [94]. Le parcours de la réentrée anisotrope non-uniforme est probablement plus court à cause de la réduction de la vitesse de propagation dans le sens transverse conjointement à une diminution de l'APD le long de l'axe des fibres. La question persiste à savoir si les connections des cellules excitables avec les fibroblastes auraient une implication dans la réentrée de ce type [100].

L'effet des stimulations prématurées est moins documenté pour la réentrée fonctionnelle comparativement à la réentrée anatomique. La présence d'un EG dans le circuit prédit la possibilité d'avancement de la réentrée par la stimulation [60,101]. Il a été montré que les stimulations prématurées peuvent terminer la réentrée en forme de huit en bloquant la propagation dans la zone commune du circuit [102,103]. L'effet de la stimulation sur les réentrées fonctionnelles dépendent de la position de l'électrode par rapport au centre du circuit et du moment où le stimulus est appliqué [103]. Par exemple, si la stimulation est appliquée près du noyau, la réentrée peut être annihilée [85]. Les effets des stimulations sur la réentrée fonctionnelle sont plus détaillés à la section traitant de la spirale.

Les méthodes d'initiation des réentrées et les caractéristiques propres à chacun des types de réentrées ont été explorées jusqu'ici. La réentrée anatomique s'avère être plus simple que la réentrée fonctionnelle. Le fait que le parcours soit en partie déterminé par l'obstacle permet de contrôler un sous-ensemble de la complexité du phénomène. Il semblerait que la relation entre l'APD et la prématurité soit un joueur important dans la

dynamique de la réentrée anatomique et fonctionnelle. Cependant la compréhension de ces deux phénomènes nécessite la visualisation de la propagation dans un espace au minimum bidimensionnel pour les dynamiques les plus complexes.

1.3 Étude expérimentale

La revue partielle des travaux sur la réentrée a montré la diversité de ce phénomène dans la littérature. Le nombre de modèles expérimentaux ayant été étudié est important. Premièrement les animaux choisis varient d'un groupe à l'autre. De plus, les méthodes expérimentales sont parfois *in vivo* ou *in vitro*. Dans plusieurs cas, les préparations *in vitro* utilisent le cœur complet ou certaines zones de tissu. Il faut cependant garder en mémoire que le choix du modèle dépend principalement des caractéristiques qui sont étudiées et de la méthode d'acquisition utilisée.

Dans la suite de cette section, un survol des différents animaux utilisés dans les études est fait. Quelques points sont énoncés sur les dangers sous-jacents à l'utilisation de modèles animaux pour comprendre les pathologies chez l'humain. Les avantages et désavantages de différents modèles expérimentaux sont abordés en parallèle avec les méthodes d'acquisition. Comme il a été introduit à la section sur la réentrée, la relation entre l'APD et DI est un facteur influençant la stabilité des réentrées. Ce point impose un critère important sur la méthode expérimentale. Il est primordial de choisir un modèle et une méthode d'acquisition qui permet de visualiser la repolarisation dans l'espace et dans le temps dans ce contexte. Puisque la méthode de cartographie par fluorescence satisfait ces besoins, elle est décrite plus en détail à la fin de cette section.

1.3.1 Modèles expérimentaux

Cette sous-section explique sommairement les choix possibles de modèles animaux pour l'étude de la réentrée. Les différentes méthodes expérimentales sont décrites en relation avec les méthodes d'enregistrement de l'activité électrique. Les avantages des différentes possibilités sont exposés.

1.3.1.a. Choix de l'animal

Un objectif principal des protocoles expérimentaux est la compréhension de pathologies chez l'humain. Le modèle animal choisi doit donc reproduire adéquatement la pathologie humaine pour que les éléments explicatifs du modèle soient en partie transposable. Il faut alors bien connaître ce qui différencie le modèle animal de l'humain. La comparaison du type et de l'incidence des arythmies dans les différentes espèces pour obtenir un modèle le plus représentatif de la pathologie chez l'humain est importante [104]. Par exemple, le modèle de l'ischémie chez le chien est intéressant car les changements électrophysiologiques en ischémie aiguë entre le chien et l'humain ont une grande ressemblance [104]. Ce n'est cependant pas le cas avec le rat et autres petits animaux. C'est pour ces raisons que l'étude des tachyarythmies dans l'infarctus du myocarde a été faite majoritairement chez le chien. Aussi, plusieurs modèles animaux ont permis l'étude du flutter auriculaire de l'humain suite à la création d'un obstacle anatomique en écrasant la région intercaval ou en produisant une lésion dans l'oreillette droite [4,104].

Étant donné que la relation entre l'APD et la prématurité est importante dans la dynamique des réentrées, la connaissance des caractéristiques de cette relation chez les différents animaux est indubitable. Il a été observé qu'il existe des différences notables dans les courbes de restitution entre les différentes espèces. Les valeurs maximums de l'APD et la pente maximale de la relation entre l'APD et la prématurité diffèrent d'une espèce à l'autre [104]. Ces différences viennent des variations dans l'expression des canaux ioniques [104]. Même si le modèle animal n'a pas la même relation de dispersion que chez l'humain la connaissance de ces différences peut permettre une meilleure compréhension du phénomène de réentrée.

Les études citées à la section sur la réentrée ont utilisé différents animaux. Par exemple, certains utilisent le cœur de lapin [14,60,83,86,105], d'autres le cœur complet ou un feuillet ventriculaire du cochon-d'inde [58,106] ou de mouton [107,108]. Le groupe de Karagueuzian et coll. utilise soit certaines sections du cœur de chien ou de cochon [88]. Cette variabilité des modèles est probablement en partie responsable des différents régimes de réentrée fonctionnelle documentés à la section précédente. La question persiste à savoir quel modèle animal est le plus approprié pour l'étude du phénomène de réentrée.

1.3.1.b. Types de préparation: *in vivo* versus *in vitro*

En plus des caractéristiques physiologiques différentes entre les animaux, la méthode expérimentale utilisée peut influencer les résultats. Les méthodes peuvent être séparées en deux types: *in vivo* et *in vitro*.

Seule la méthode *in vivo* peut être utilisée chez le sujet humain sain. Que ce soit chez l'humain ou avec d'autres animaux, ces préparations sont intéressantes pour l'étude de l'effet du système nerveux autonome ou de certaines hormones sur la réentrée car le cœur est encore inter-relié avec les sous-systèmes de contrôle. De plus la viabilité des préparations *in vivo* est plus grande car le processus physiologique d'oxygénation est intact. En contrepartie, cette préparation est limitée dans la méthode d'acquisition de données. Seule le cathéter MAP décrit plus bas permet de visualiser directement la repolarisation. Si l'étude nécessite une compréhension du phénomène sur une grande partie de tissu, l'utilisation d'électrodes extracellulaires est possible. Le temps de repolarisation peut être approximé dans certains cas avec les électrodes unipolaires lorsque les phénomènes étudiés sont lents [109] ce qui n'est pas le cas de la réentrée.

En comparaison, les préparations *in vitro* permettent de dissocier l'effet du système nerveux autonome et de certaines hormones diffusant via la circulation. La préparation du cœur complet en Langendorff est intéressante car il s'agit d'une préparation viable et plus stable qu'un feuillet de tissu en superfusion. La visualisation de la repolarisation est techniquement plus difficile avec la fluorescence car la surface n'est pas plane [110]. Ce type de préparation est utilisé avec le lapin [14,57,83] et le cochon-d'inde [58]. Un procédé de cryoablation permet la création d'un modèle de réentrée anatomique avec un cœur complet [59].

Les feuillets de tissu sont moins viables que le cœur en Langendorff ou la préparation *in vivo* principalement si l'oxygénation se fait par superfusion. Cette préparation est par contre avantageuse car la géométrie du tissu est facilement contrôlée. Un obstacle est aussi facilement créé mécaniquement en coupant le tissu ou en utilisant la cryoablation sans endommager la micro-circulation. Les électrodes intracellulaires, extracellulaires et la cartographie par fluorescence peuvent être utilisées avec cette préparation.

La dernière technique décrite dans cette sous-section est la méthode de cellules de culture. Cette technique est intéressante car il s'agit d'un modèle de tissu bidimensionnel presque idéal où la forme du substrat est définie par le masquage désiré [61,111,112]. En contrepartie, la technique est très complexe et la difficulté inhérente à son utilisation ne permet pas une mise en oeuvre rapide [62]. De plus, le nombre restreint de couches de cellules diminue l'efficacité d'enregistrement lorsque le substrat est étudié sous fluorescence. La méthode nécessite donc une puissance d'illumination plus grande ce qui diminue la viabilité du tissu. Notons qu'une nouvelle technique a été développée permettant de construire du tissu cardiaque dans une géométrie tridimensionnelle [113,114].

1.3.2 Méthodes d'acquisitions

Le choix de la méthode d'acquisition doit être fait pour étudier l'effet de l'APD sur la réentrée comme nous l'avons mentionné précédemment. L'accès à la repolarisation dans le temps et l'espace est donc une caractéristique importante. Les différentes méthodes d'enregistrement de l'activité électrique du cœur sont exposées dans cette sous-section avec leurs avantages et désavantages.

1.3.2.a. Électrode extracellulaire

Plusieurs types d'électrode existent: les électrodes unipolaires, bipolaires et laplaciennes [115]. L'avantage des électrodes extracellulaires est qu'un ensemble d'électrodes peut être utilisé pour couvrir la surface de la préparation. Avec ces enregistrements, des cartes d'activation sont calculées [78,116]. La résolution dans l'espace est fonction de la distance inter-électrodes. Plus la distance entre les électrodes est faible, plus la résolution est importante. L'utilisation d'électrodes bipolaires rapprochées permet l'observation des phénomènes locaux du tissu lors de la propagation [115]. Cependant, la sensibilité de ces électrodes est principalement orientée dans la direction de l'axe séparant les deux électrodes.

Les électrodes unipolaires sont souvent utilisées dans l'étude de la réentrée [60,116,117]. La relation entre le dV/dt minimum des enregistrements unipolaires et la vitesse de propagation a permis l'étude de la diminution de l'activité sodique en post-infarctus [32]. Un autre avantage des électrodes unipolaires est la possibilité d'approximer

le temps de repolarisation avec les enregistrements extracellulaires [117]. La technique peut être utilisée pour calculer le temps de repolarisation sur une surface de tissu mais elle est restreinte à l'étude de phénomènes lents [109,118]. Un problème dans l'étude des stimulations électriques se trouve dans l'utilisation des deux types d'électrodes. Les électrodes près du site de stimulation sont saturées suite à l'application de courant [119].

Un dernier type d'électrode a été utilisé dans l'étude des tissus cardiaques. Witkowski et coll. ont développé une électrode calculant le laplacien composée de cinq électrodes disposées en forme de croix [115]. Cette électrode permet l'étude du courant d'activation des cellules sous l'électrode. Son application première a été l'étude de l'activation dans la fibrillation ventriculaire [120]. Cependant, la complexité de mise en œuvre (construction de l'électrode et taux d'échantillonnage très élevé) ne permet pas l'utilisation simultanée d'un ensemble d'électrodes pour couvrir une surface de tissu.

La cartographie sans contact (non-contact mapping) est une nouvelle technique qui permet l'enregistrement de l'activité majoritairement endocardique. Un ensemble d'électrode se trouvant sur un maillage est inséré dans la cavité (ex : oreillette droite ou ventricule droit [121]). Les potentiels extracellulaire sur la surface (>3300 points) sont reconstruits à partir de l'ensemble des 64 électrodes du maillage en solutionnant le problème inverse [121,122].

1.3.2.b. MAP

Les potentiels d'action monophasique (MAP) sont des variations mesurées dans le milieu extracellulaire qui ont la même forme que les potentiels d'actions intracellulaires. L'histoire de cette méthode date de la fin du 19^e siècle et s'est développée de manière plus importante depuis quelques années [123]. Les MAP seraient le reflet d'une source de courant générée par une dépolarisation induite par la pression de l'électrode sur un ensemble limité de cellule [124].

Il existe différents types de cathéter pour les MAP, que se soit pour des enregistrements épicaudiques ou endocardiques. Sommairement deux électrodes sont nécessaires, l'une, l'électrode exploratrice doit être en contact avec la paroi du tissu et la seconde, l'électrode de référence, en contact avec le milieu conducteur et non la membrane.

Il existe même un cathéter à quatre électrodes permettant la stimulation à faible courant en même temps que l'enregistrement [123].

Les enregistrements MAP peuvent être faits sur un cœur intact *in vivo* donnant ainsi accès à la repolarisation [125]. L'activité peut être enregistrée pendant plusieurs jours [126]. Certaines divergences entre le PA réel et les MAP apparaissent lors de l'ischémie [123]. Notons que cette méthode ne permet pas de déterminer le voltage absolu du PA comparativement aux électrodes intracellulaires. La lecture en MAP donne une moyenne de l'activité autour de l'électrode en partie à cause de la grosseur de l'électrode et de son déplacement lors de la contraction. Ainsi, le dV/dt des MAP n'est pas exactement une représentation de l'activation locale mais dépend de la vitesse de propagation autour du site d'enregistrement [123]. Cette méthode ne peut être utilisée dans l'enregistrement simultané d'un nombre de sites suffisant pour l'étude spatiale.

1.3.2.c. Électrode intracellulaire

Les enregistrements intracellulaires sont effectués avec une micro-électrode. L'avantage principal de cette méthode est que la variation de potentiel donné par l'électrode représente le changement de potentiel transmembranaire [127] et ainsi l'accès à la repolarisation. Le problème majeur est la difficulté de garder l'électrode dans la cellule à cause de la contraction. En plus, puisque la membrane bi-lipidique est brisée par l'insertion de l'électrode, un courant de fuite est souvent observé. Finalement, la membrane de la cellule finit par se dissocier et l'insertion de l'électrode dans une autre cellule est nécessaire. Alessie et coll. ont utilisé un montage permettant l'enregistrement intracellulaire simultané de 10 cellules [128]. La qualité du signal était généralement moins bonne qu'avec une seule électrode. En conclusion, le nombre d'électrodes étant limité, il n'est pas possible de calculer des cartes de l'activité électrique du tissu sous activité rapide.

1.3.2.d. Cartographie par fluorescence

Cette méthode est de plus en plus utilisée dans les laboratoires d'électrophysiologie [83]. La cartographie par fluorescence est intéressante car la méthode est non invasive et permet l'enregistrement de l'activité sur des substrats de différentes grosseurs (de la cellule au cœur complet selon l'agrandissement optique) [58,106,129,130]. En général, la

résolution temporelle est bonne (~ 1 ms) mais dépend énormément de la caméra. Cette méthode utilise la caractéristique optique particulière d'un colorant qui est perfusé dans le tissu. Ce colorant, lorsque excité autour d'une longueur d'onde particulière, émet à une longueur d'onde plus élevée. L'intensité de la lumière émise est fonction des caractéristiques du milieu et du colorant présent. Par exemple, l'intensité de fluorescence est fonction soit du potentiel transmembranaire ou de la concentration de certains ions (H^+ , Ca^{2+} et autres). La variation d'intensité dépend du potentiel transmembranaire et contrairement aux électrodes, la stimulation n'a pas pour effet de saturer la lecture [14,105]. Cet aspect est intéressant pour l'étude de la défibrillation [93,105] et de protocole de stimulation [131].

Il existe par contre des désavantages. Cette méthode est difficilement utilisable *in vivo* à cause de la complexité du montage et la toxicité possible des colorants. La littérature fait état d'une seul système à l'essai [132]. Le temps d'enregistrement est limité à cause des effets néfastes des colorants et de la lumière. Elle reste cependant la solution de choix pour l'étude de la réentrée dans un modèle expérimental *in-vitro*. Une description plus détaillée de la méthode se trouve à la section suivante.

1.3.3 Cartographie par fluorescence

1.3.3.a. Principe de fluorescence

Le mécanisme sous-jacent à la fluorescence est l'absorption de photons par une molécule fluorescente autour d'une longueur d'onde donnée. L'énergie du photon excite la molécule dans un niveau d'énergie supérieur instable. La transition vers le niveau d'énergie d'origine se fait par l'émission d'un photon. Par contre, une partie de l'énergie du photon incident est dissipée sous forme d'énergie de vibration et de rotation ayant pour effet que le photon émis est de moindre énergie. Ce phénomène est appelé le décalage de Stoke (*Stoke's shift*) et est caractéristique de la molécule absorbante [133].

Plusieurs marqueurs de fluorescence existent permettant l'observation de différents phénomènes. Pour n'en nommer que quelques-uns, il existe des marqueurs de viscosité, de polarité, d'espèces ioniques et de potentiel transmembranaire [133]. L'intérêt de cette thèse

étant sur la propagation d'onde dans le tissu cardiaque, les informations porteront sur la méthode de fluorescence pour la mesure de potentiel transmembranaire (PT).

1.3.3.b. Colorants sensibles aux potentiels transmembranaires

Deux groupes de colorants sensibles au PT existent correspondant à la vitesse de réponse lors de variation de potentiel. Le plus lent des deux types incluent les colorants distributifs. Le mécanisme sous-jacent à leur fonctionnement serait la formation d'un équilibre de concentration dépendant du PT entre le milieu intracellulaire et extracellulaire. Le second groupe de colorants est constitué des colorants électrochromiques. Cette classe de molécule répond presque instantanément au champ électrique de la membrane et ainsi le colorant capte la valeur locale de PT. Le mécanisme précis de fonctionnement n'est pas bien connu. Il pourrait s'agir d'un déplacement important de la charge électrique de la molécule lors de l'absorption de photons et que ce mouvement se fasse le long de l'axe du champ électrique [133]. La seconde explication du mécanisme de variation de la fluorescence serait le mécanisme solvatochromique. Il décrit la réorientation de la molécule fluorescente selon l'axe du champ électrique [134]. La seconde classe de colorants est intéressante pour les études électrophysiologiques étant donné la variation de PT est très rapide dans les cellules cardiaques.

Chaque colorant a un spectre d'absorption prenant spécifique à leur structure moléculaire avec un maximum et une largeur à demi-hauteur approximative. Par exemple, les spectres d'absorption et d'émission du di-8-ANEPPS sont affichés à la Figure 1.1. Le décalage de Stoke est responsable de la différence entre les deux maximums du spectre. La composante inférieure à 600 nm doit être filtrée entre la préparation et la caméra pour couper la lumière d'excitation dispersée par la préparation. Les photons doivent se rendre à la molécule de colorant pour pouvoir l'exciter. Une partie de la lumière est absorbée par le tissu majoritairement pour $\lambda < 600$ nm [135]. Cette énergie est en partie responsable de la phototoxicité. La lumière incidente est donc absorbée par le tissu et le colorant avec une intensité décroissante suivant la loi de Beer et Lambert [133]. La fluorescence est émise alors dans les premiers 0.3 mm de la surface épocardique où l'absorption est maximale [135]. Il faut donc assumer que l'activité de fluorescence représente la moyenne de l'activité d'un ensemble de cellules [136].

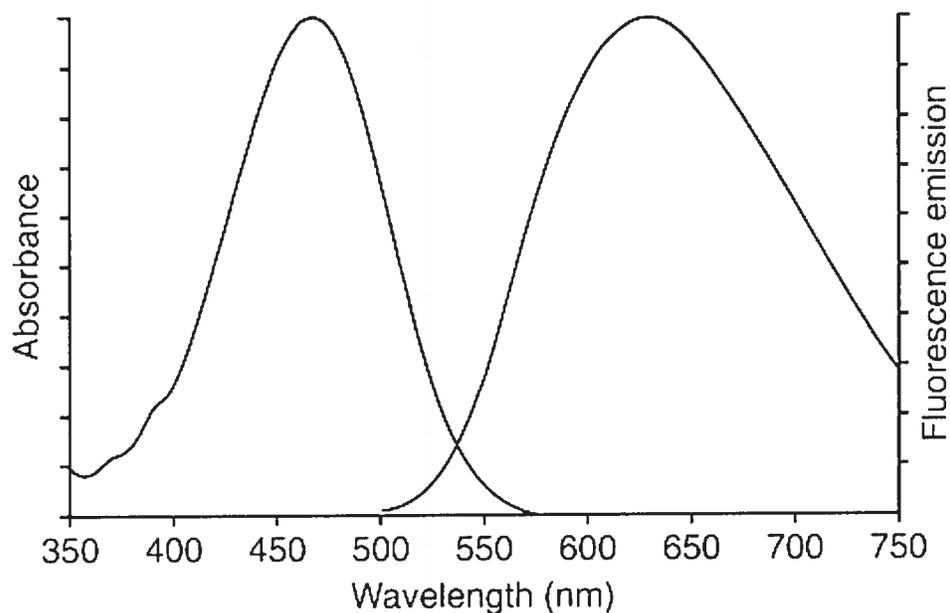


Figure 1.1 Spectre d'absorption et d'émission du colorant styryl di-8-ANEPPS (Molecular Probes)

Trois grandes familles de colorants électrochromiques existent: les colorants merocyanines, oxonols (WW781) et styryls. Les colorants RH421, di-4-ANEPPS et di-8-ANEPPS font partie de la famille des colorants styryls [137]. La variation de fluorescence de ces colorants est linéaire par rapport aux variations physiologiques de PT [135,138]. La molécule est dipolaire avec un groupement lipophile à un bout et un groupement hydrophile à l'autre. Le groupement lipophile du colorant permet l'ancrage dans la membrane bi-lipidique [110]. La stabilité de la molécule est très importante définissant le temps de fonctionnement du colorant avant internalisation dans les différents organelles. Dans les séries des colorants styryls ANEPPS, il a été montré que plus la queue d'hydrocarbure est longue plus la stabilité de la molécule est importante [137]. Efimov et coll. ont pourtant trouvé un rapport signal sur bruit (SNR) supérieur avec le di-8-ANEPPS (chaîne plus longue) comparativement au di-4-ANEPPS dans seulement 2 expériences sur 8 [110]. Rohr et coll. ont observé que la variation de fluorescence (ΔF) sur la fluorescence totale (F) est autour de 10.3 % pour le di-8-ANEPPS comparativement à 6.8 % pour le di-4-ANEPPS [137]. Notons que la largeur du spectre d'excitation transmis était moindre pour

le di-4-ANEPPS (± 45 nm) que pour le di-8-ANEPPS (± 90 nm) ce qui a pu influencer ces résultats.

Les concentrations de di-4-ANEPPS utilisées varient beaucoup dans la littérature selon le type de préparation et les investigateurs [14,135,138-141]. Ces variations montrent bien la difficulté inhérente à trouver une concentration optimale pour un agencement modèle animal et matériel d'acquisition donné.

1.3.3.c. Montage optique

Les lampes

Un élément des plus importants dans un montage de fluorescence est la source d'illumination de la préparation pour exciter le colorant. Trois sources principales ont été utilisées: les lampes tungstène-halogène, les lampes à arcs et les lasers. Les lampes à arcs et les lasers sont principalement utilisés dans les mesures sur des petites surfaces [138,142,143] alors pour les grandes surfaces, la lampe tungstène-halogène est préférable [110].

Laser

La variation de l'intensité des lasers est de l'ordre de 0.5% à 5%. Cette fluctuation est de même grandeur que la variation de fluorescence de la plupart des colorants [143] ce qui diminue le SNR. Seule la technique par balayage utilise le laser comme source de lumière pour l'étude de grandes préparations [144]. Dans cette méthode, le faisceau est défléchi rapidement pour balayer la préparation en plusieurs points. L'orientation du faisceau est contrôlée par une paire de déflecteurs acoustiques [143,144].

Lampe à arcs

Les gaz les plus souvent utilisés sont le xénon et le mercure [133]. La fluctuation dans l'intensité du rayonnement doit être corrigée électroniquement. L'intensité de cette source est de 50 à 100 fois celles de la lampe tungstène-halogène. Cependant cette augmentation de l'intensité ne se traduit pas par un meilleur SNR car le rayonnement des lampes à arcs se fait aux raies spectrales spécifiques du gaz de la lampe et les intervalles

d'absorption des colorants di-4-ANEPPS et RH421 ne coïncident pas parfaitement avec les raies [110].

Lampe tungstène

La lampe de tungstène est la source la plus populaire à cause de la versatilité. Son rayonnement est stable (de l'ordre de fluctuation est de 10^{-5}) avec un spectre d'émission large [145]. L'ajout d'un gaz halogène dans l'ampoule augmente la température de chauffage du filament et par le fait même accroît le rayonnement [133]. La majorité du rayonnement se fait dans la zone ultraviolette du spectre. Efimov a noté que l'augmentation de la largeur du spectre d'excitation (filtre interférentiel plus large) n'augmente pas la phototoxicité mais accroît le rapport signal/bruit [146].

Filtres et lentilles

Un montage de fluorescence nécessite des composantes optiques particulières pour amener le rayonnement de la lampe à l'échantillon afin d'exciter le colorant tout en minimisant la phototoxicité et le bruit. Il faut aussi acheminer le rayonnement de fluorescence de l'échantillon jusqu'à la caméra. Dans un montage utilisant une lampe tungstène-halogène, les infrarouges du faisceau incident sont filtrés avec un miroir froid (cold mirror). La majorité de la puissance du faisceau incident doit se trouver autour de la longueur d'absorption du colorant pour minimiser l'effet phototoxique. Un filtre interférentiel permet de couper les fréquences non désirées du spectre. L'utilisation d'une bande légèrement plus large augmente la qualité du signal tout en n'influençant pas significativement la phototoxicité [110]. Efimov et coll. utilisent un miroir dichroïque dans un séparateur de faisceau pour amener les photons incidents sur la préparation. Ainsi, l'illumination par l'optique d'imagerie augmente le SNR et la variation de fluorescence en homogénéisant l'illumination. La lumière émise par la préparation est envoyée sur la caméra par la lentille image, en passant par le miroir dichroïque et en étant filtré par le filtre de verre coloré passe-haut (>610 nm) pour couper la lumière d'excitation réfléchi par la préparation. Davidenko et coll. ont obtenu un SNR de plus de 30 avec un montage semblable et une matrice de photodiode comme caméra [84].

En général, deux approches sont privilégiées pour la formation de l'image sur la caméra soit avec une lentille (SL) [110,135] ou deux lentilles (DL) [84,147]. L'agrandissement de l'objet pour un montage SL est déterminé par le rapport D_i/D_o où D_i est la distance séparant la caméra de la lentille et D_o la distance entre l'objet et la lentille. Le microscope utilise un montage avec deux lentilles. La lumière est donc en faisceau parallèle entre les deux lentilles et l'agrandissement de l'objet est défini par f_{L1}/f_{L2} où f_{L1} est la focale de la lentille L1 et f_{L2} est la focale de la lentille L2 [148]. Les différents agrandissements sont obtenus en changeant la lentille L1. Dans les deux montages, la clarté de l'image dépend de l'ouverture numérique ($NA = n \sin \gamma$, n est l'indice de réfraction et γ l'angle maximal entre le point objet et le rayon externe effectif de la lentille) de L1. Dans la configuration DL, il faut que le NA de L1 soit le plus grand possible pour obtenir la meilleure image et la distance entre L1 et L2 soit courte pour éviter la perte latérale de photons [110].

Le montage SL a été utilisé par Witkowski et coll. [139] et Rosenbaum et coll. [79] et le DL par Davidenko et coll. [84]. Les lentilles utilisées sont majoritairement des lentilles photographiques puisqu'elles sont déjà corrigées pour les aberrations. L'avantage du montage avec lentille simple est la facilité de mise en œuvre. Le montage DL a deux avantages. Premièrement la distance objet change très peu en fonction de l'agrandissement pour le montage DL. Aussi, le filtre passe-haut est plus efficace car le faisceau est à peu près en lumière parallèle entre les deux lentilles et il frappe ainsi perpendiculairement l'interface. Pour minimiser ces effets dans le montage SL, il faut choisir un filtre de verre coloré dont le recouvrement est moins sensible à l'angle du faisceau incident [145].

1.3.3.d. Sources de bruit

Il existe trois sources principales de bruit dans les enregistrements optiques: bruit shot (*shot noise*), le bruit d'obscurité (*dark noise*) et le bruit externe (*extraneous noise*) [110].

bruit shot

Ce bruit découle de la fluctuation intrinsèque du nombre de photons détectés par le photodétecteur causé par la nature statistique de l'émission et la détection de photon. Ce bruit est indépendant de la fluctuation de la source lumineuse et du détecteur et est proportionnel à la racine carrée du nombre de photons incidents par unité de temps. Le nombre de photons détecté (N_d) dépend de l'efficacité quantique du détecteur. Une proportion des photons ne peut être absorbée par le détecteur par exemple à cause de la réflexion. Par définition, l'efficacité quantique (QE) est donnée par $QE = N_d/N_i$, où N_i est le nombre de photons incidents.

bruit d'obscurité

Ce bruit est enregistré malgré l'absence d'éclairage. Il est dû à une accumulation de charges qui se produit au-dessus du zéro absolu donc le refroidissement du détecteur le minimise. Il s'agit d'un procédé principalement utilisé dans les montages avec CCD [139].

bruit externe

Ce courant est causé par des sources dans l'environnement du laboratoire et de la préparation. L'utilisation d'une lumière environnante minimale et de préférence sans fluctuations d'intensité est préférable. Les mesures devraient se faire sur une table anti-vibration pour diminuer les déplacements mécaniques. L'utilisation d'une cage de Faraday pour diminuer la pollution électromagnétique et la mise à la terre commune de l'instrumentation pour diminuer les sources de 60 Hz serait préférable [145]. Le mouvement de la préparation induit par la contraction des myocytes est normalement inclus parmi les sources de ce bruit [145].

1.3.3.e. Choix de la caméra

Deux méthodes principales de fluorescence existent: la méthode avec balayage et sans balayage. La méthode avec balayage permet souvent d'obtenir une résolution temporelle et spatiale adéquate si le balayage est rapide et la surface à couvrir n'est pas trop grande. Par exemple, Dillon et coll. ont montré que cette méthode peut balayer 128 sites du ventricule à chaque 4 ms pour une durée totale de 1 s [144]. La lumière émise par le tissu

est captée par une photodiode. Cette méthode est par contre difficile à mettre en œuvre [143,145]. Cependant la méthode sans balayage permet d'obtenir une qualité spatiale et temporelle dépendante du type de détecteurs utilisés.

Trois principaux types de détecteurs lumineux sont utilisés dans les montages de fluorescence: le tube photomultiplicateur, la caméra CCD (*charge-coupled device*) et la matrice de photodiodes (PDA). Ces trois systèmes ont des limitations fondamentales qui déterminent leur résolution spatiale et temporelle en lien avec le rapport signal sur bruit (SNR). La caractérisation des applications est donc primordiale car l'augmentation de la résolution spatiale diminue le SNR en diminuant la densité de photons par pixel [58] et induit une diminution de la résolution temporelle.

Tube photomultiplicateur

Le fonctionnement du photomultiplicateur se résume ainsi. Le photon frappe la photocathode, à l'entrée du photomultiplicateur, qui émet alors un électron. Cet électron est accéléré par une importante différence de potentiel jusqu'à la première dynode. La collision de l'électron accélérée sur la dynode émet un plus grand nombre d'électrons (de trois à cinq fois plus). Ces électrons sont accélérés à leur tour vers la seconde dynode. Dans un photomultiplicateur constitué de 10 dynodes, la multiplication est autour d'un facteur 10^7 grâce à la succession de collisions et d'accélération [133]. Les photomultiplicateurs sont des détecteurs de choix lorsque l'intensité de lumière à mesurer est faible cependant un délai de 20 ns existe avant qu'un électron soit généré par la photocathode [133]. La photocathode détermine la sensibilité spectrale du photomultiplicateur. Cet appareil a été principalement utilisé pour la mesure du calcium intracellulaire dans la cellule [145,149].

Matrice de photodiodes

La matrice est composée d'un ensemble de photodiodes. Chacune d'entre elle est un élément photosensible construit sur une couche de silicium monté sur un substrat servant de puits d'électrons [133]. Lorsqu'un photon est absorbé, l'énergie transfère un électron dans la bande de valence et crée un courant grâce au déplacement de la pair électron-trou à la jonction p-n [150]. Les avantages de ces détecteurs est le temps de réponse rapide, une QE de 80% et un courant d'obscurité de bas niveau car chaque photodiode est amplifiée

individuellement ce qui n'est pas le cas d'un CCD [139]. L'utilisation de PDA permet d'avoir un SNR de plus de 30 avec un colorant sensible au PT dans le cœur complet [93,151].

Caméra CCD

La caméra CCD est composée d'un ensemble de pixels. Ce réseau d'éléments peut être linéaire ou sous forme d'un arrangement de réseaux linéaires disposés en matrice de $M \times N$ pixels. Lorsque les photons incidents sont absorbés, ils créent dans le matériel des électrons-trous par effet photoélectrique [150]. Le nombre de paires créé est proportionnel à la quantité d'énergie lumineuse absorbée. L'information sous forme de charges électriques est ainsi ramassée, stockée dans un puits de potentiel, puis acheminée vers des dispositifs capables de compter le nombre de charges [139].

L'efficacité quantique du CCD est relativement faible dans le bleu et l'ultraviolet. En éclairant la matrice sur sa face postérieure (*back-illuminated devices*), la QE est améliorée pour les courtes longueurs d'ondes. Les facteurs limitant des caméras CCD sont le bruit de lecture, l'efficacité du transfert de charge, l'efficacité quantique et l'efficacité de la collection de charges [139]. L'utilisation des CCD a été limitée par le bas niveau du SNR. À cause de ce problème, la résolution temporelle est réduite (>1 ms) ce qui les rend moins intéressantes pour l'étude de processus électrophysiologiques rapides. Le groupe de Jalife à Syracuse a été le premier à utiliser une caméra CCD pour l'imagerie par fluorescence sur des échantillons cardiaques [87]. Witkowski et coll. ont donc inclus deux amplificateurs d'image dans leur montage (chacun ayant un gain de 10^3 à 10^4) augmentant le SNR autour de 2.5 [139]. Le moyennage des signaux de sous-groupes de pixels pour augmenter le rapport signal/bruit avec les caméras CCD est aussi possible [14].

1.3.3.f. Limitations et problèmes

Artefacts de contraction

Le signal de fluorescence dépend de l'immobilisation du tissu. Deux facteurs différents peuvent être la source d'artéfacts de mouvement. Le premier facteur est principalement apparent aux bords de l'échantillon. Le mouvement peut déplacer le tissu d'un champ d'intégration d'un élément vers un autre lorsque les cellules se contractent. Ce

déplacement induit l'enregistrement moyen de l'activité d'une région de tissu. Ce problème n'est cependant pas important si seule l'activation est étudiée [152]. Le second facteur responsable des artefacts de mouvement est le changement de dispersion dû aux modifications géométriques de la cellule.

Il existe trois façons de contrer les artefacts de mouvements: l'immobilisation mécanique, l'utilisation d'algorithmes de détection insensibles aux artefacts de mouvement et l'immobilisation pharmacologique. L'immobilisation mécanique consiste à réduire le mouvement du muscle en comprimant le tissu dans une chambre (pour le cœur entier) [58,153] ou en étirant le tissu (pour des feuillets). Cette technique est limitée aux préparations dont la contraction est faible pour ne pas causer d'ischémie [110]. La méthode de cryoablation diminue l'effet de la contraction sans la faire complètement disparaître [58].

Efimov et coll. ont développé une approche algorithmique utilisant la seconde dérivée temporelle du potentiel pour déterminer la fin de la repolarisation [129]. Cette approche est intéressante car elle ne cause pas de changements électrophysiologiques mais elle nécessite un rapport signal/bruit important. Elle n'a pas été réutilisée par la suite probablement à cause de sa sensibilité au bruit.

La dernière méthode est l'approche pharmacologique. Le principal problème est la modification de l'activité électrique de la cellule sous l'influence de ces agents. Une des méthodes est l'imposition d'une basse concentration de calcium extracellulaire ou l'utilisation de bloqueurs calciques. Cependant cette approche induit des effets importants sur les processus dépendant du calcium. Il existe aussi le découpleur de contraction 2,3-butanedione monoxime (BDM) ou di-acetyl monoxime (DAM). Il diminue la contraction des cellules mais affecte les canaux ioniques [154,155] et les jonctions intercellulaires [156]. À cause de ces effets pharmacologiques, le DAM diminue l'APD ventriculaire chez le lapin [130,157], le chien, le mouton [158], le cochon-d'inde [158] et le rat [154]. L'effet sur l'APD diffère en amplitude entre les deux ventricules.

Un nouvel agent, la cytochalasin D, permet le bloc de contraction sans effets importants sur le potentiel d'action et sa durée [159,160] sauf en augmentant légèrement l'APD pour un intervalle de DI [130]. Le bloc de contraction n'est pas réversible,

contrairement au BDM ou DAM, nécessitant une attention supplémentaire au niveau sécurité.

Photoblanchiment et phototoxicité

Tous les colorants fluorescents subissent du photoblanchiment après une exposition à une lumière d'excitation. La dynamique de ce processus est exponentielle décroissante [137]. Donc la plus grande variation d'intensité se fait dans les premières minutes d'illumination. La susceptibilité dépend cependant des colorants [145]. Suite à ces modifications, la molécule n'est plus sensible aux variations du paramètre d'étude (PT, concentrations ioniques et autres) [133]. Par exemple pour le Fura-2, un indicateur de concentration calcique, le photoblanchiment est le résultat de la formation d'une molécule très fluorescente dont l'affinité au calcium est diminuée d'un facteur 10^{-6} [133]. Une alternative est d'ajouter un antioxydant augmentant la constante de temps du processus. La modification de la molécule entraîne aussi un effet phototoxique. L'illumination du di-4-ANEPPS par une source de 1 W/cm^2 , induit une augmentation de l'APD et la formation de EAD après 2 minutes d'éclairage [161]. L'ajout de catalase avant l'illumination retarde l'effet de phototoxicité sur le cardiomyocyte isolé. Il est aussi possible que la phototoxicité soit due à la formation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) via la dissociation de l'eau. Le H_2O_2 augmente l'APD avec la formation de EAD chez le rat [162].

Ces deux phénomènes sont augmentés plus la puissance de la lumière est importante. Puisque le rapport signal/bruit est aussi fonction de l'intensité, il faut optimiser le montage de fluorescence pour pouvoir obtenir les données recherchées tout en minimisant les dommages à la préparation causés par la méthode.

1.4 Étude théorique et de modélisation

Cette section est dédiée à la revue des aspects de modélisation du tissu cardiaque. L'approche utilisée pour la formulation des modèles ioniques est expliquée avec un survol des diverses représentations de l'activité ionique. La réentrée est un phénomène de propagation de l'activité électrique dans le tissu cardiaque. Pour étudier ce phénomène dans

un modèle, il faut représenter le couplage entre les cellules. Les deux principales approches possibles sont introduites mais le modèle de réaction-diffusion y est décrit plus en détail.

À l'aide de la représentation de réaction-diffusion et des modèles cellulaires, la réentrée dans un modèle unidimensionnel (1-D) et bidimensionnel (2-D) est explorée. La complexité inhérente des phénomènes liés aux milieux excitables est réduite dans des représentations simplifiées qui reproduisent la dynamique des modèles cellulaires et de réaction-diffusion.

1.4.1 La cellule

Cette sous-section vise à introduire les formulations des modèles ioniques représentant les cellules excitables. La base de cette approche étant les travaux de Hodgkin et Huxley, le modèle de neurone qu'ils ont développé est décrit en première partie. Ces représentations sont fort complexes donc, pour mieux comprendre l'effet de la réentrée sur un substrat cardiaque, l'étude de la fréquence de stimulation et ses effets sur la cellule sont expliqués. À la fin de cette section, le choix du modèle de Beeler-Reuter modifié (MBR) pour les travaux de modélisation de la thèse est justifié.

1.4.1.a. Modèle de type Hodgkin-Huxley

Alan Hodgkin et Andrew Huxley ont développé le premier modèle de propagation d'un signal électrique le long d'un axone géant de calmar [163]. Ce modèle a été originalement utilisé pour expliquer la formation du potentiel d'action (PA) dans l'axone géant mais l'idée sous-jacente a été étendue à un grand nombre de cellules excitables [164].

La convention de signe utilisée pour le sens des courants et leurs intensités est de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule. Le point de départ du modèle est l'équation caractérisant le courant au travers un condensateur en parallèle avec une conductance variable et une pile en série,

$$C_M \frac{dV}{dt} + I_{ion}(V, t) = 0 \quad (1.4.1)$$

où $V = V_i - V_e$ est le potentiel transmembranaire (mV). Le terme $C_M dV/dt$ est lié au comportement capacitif de la membrane bi-lipidique séparant les milieux extracellulaire

(potentiel V_e) et intracellulaire (potentiel V_i). C_M est la capacité équivalente par unité de surface (F/cm^2). Le terme I_{ion} comprend les courants ioniques I_{Na} et I_K provoqués par les gradients de concentrations des différents ions. Les autres courants ioniques sont globalement inclus dans le courant de fuite I_L . La relation pour I_{ion} est alors,

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L$$

et l'équation (1.4.1) devient, en tenant compte d'un courant injecté I [163],

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L \quad (1.4.2)$$

où I_{Na} et I_K peuvent s'exprimer sous la forme,

$$\begin{aligned} I_{Na} &= g_{Na} (V - V_{Na}) \\ I_K &= g_K (V - V_K) \end{aligned} \quad (1.4.3)$$

avec g_{Na} et g_K , les perméabilités de Na^+ et de K^+ par unité de surface et V_{Na} et V_K , les potentiels d'inversion pour les ions Na^+ et K^+ . Cette différence de potentiel se traduit naturellement par un courant lié à la diffusion des ions à travers la couche bi-lipidique. Si le potentiel membranaire V est égal à V_{Na} , le courant de diffusion sodique est à l'équilibre (globalement nul). Les ions sodium sont soumis à une force électromotrice ($V - V_{Na}$) (semblable pour les autres espèces ioniques). Hodgkin et Huxley ont établi que I_L pouvait être mis sous la forme

$$I_L = \bar{g}_L (V - V_L)$$

où \bar{g}_L est une constante positive et V_L est le potentiel d'inversion du courant de fuite. L'équation (1.4.2) est alors,

$$C_M \frac{dV}{dt} = -g_{Na} (V - V_{Na}) - g_K (V - V_K) - \bar{g}_L (V - V_L) + I$$

conduisant à une version de la première équation de Hodgkin et Huxley:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_M} [I - g_{Na} (V - V_{Na}) - g_K (V - V_K) - \bar{g}_L (V - V_L)].$$

1.4.1.b. Obtention de l'équation pour g_K , g_{Na} et g_L

Les courants ioniques sont produits par le passage des ions au travers de la membrane cellulaire [122]. Ces passages se font via des canaux relativement spécifiques aux espèces ioniques. La conductivité de ces canaux est gouvernée par des portes dont le comportement dépend de V . Si n est la densité moyenne des portes de canaux potassiques ouvertes, la relation suivante représente la variation du nombre de portes ouvertes,

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1-n) - \beta_n n \quad (1.4.4)$$

où α_n et β_n sont des fonctions non-négatives dépendantes de V . Elles représentent les taux d'ouverture et de fermeture des portes de type n par unité de temps à un potentiel transmembranaire déterminé. Il a été montré expérimentalement que le passage des ions potassium pouvait être modélisé par un courant contrôlé par quatre portes indépendantes. L'expression pour g_K est alors,

$$g_K = \bar{g}_K [n(t)]^4,$$

où \bar{g}_K est la valeur maximale de g_K lorsque toutes les portes sont ouvertes ($n=1$). La conductivité \bar{g}_K est le produit du nombre de canaux par unité de surface par la conductivité unitaire du canal. Les canaux Na^+ sont contrôlés par trois portes de type m et une porte de type h toutes indépendantes. L'expression pour g_{Na} est

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m(t)^3 h(t).$$

En effectuant le changement de variable suivant pour tous les types de portes,

$$\begin{aligned} \tau_n &= \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}, \\ n_\infty &= \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}, \end{aligned} \quad (1.4.5)$$

l'équation (1.4.4) s'écrit alors,

$$\frac{dn}{dt} = \frac{1}{\tau_n} (n_\infty - n).$$

La valeur à l'équilibre de la porte n à un potentiel donné est $n_\infty(V)$ et la constante de

temps du processus dynamique est $\tau_n(V)$. Le modèle de Hodgkin-Huxley (modèle H-H) est donc donné par le système d'EDO suivant,

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= \frac{1}{C_M} \left[I - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) \right] \\ \frac{dm}{dt} &= \frac{1}{\tau_m} (m_\infty - m) \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{1}{\tau_h} (h_\infty - h) \\ \frac{dn}{dt} &= \frac{1}{\tau_n} (n_\infty - n)\end{aligned}\tag{1.4.6}$$

Le système comporte un seul point fixe pour $I = 0$. En faisant varier I dans un intervalle de courant, le point fixe perd sa stabilité suivi par l'oscillation de V [165]. L'étude de la stimulation impulsionnelle I montre deux types différents de comportement. Si $I < I_{seuil}$, le système retourne rapidement au point fixe. Par contre si $I > I_{seuil}$, il y a formation d'un PA. Un courant seuil sépare les deux types de réponses distinctes, une caractéristique d'un substrat excitable. L'intervalle de temps pendant lequel aucune réponse active est possible après l'initiation d'un PA correspond à la période réfractaire [163]. Un PA peut aussi être initié suivant l'hyperpolarisation de la cellule si le potentiel imposé est en dessous d'une valeur donnée.

1.4.1.c. Analyse quantitative: formulation de Fitzhugh

Le modèle H-H comporte un total de 4 variables (V, m, h, n). L'étude des propriétés de ce système est donc limitée par l'observation dans un espace de dimension 4. L'approche utilisée par Fitzhugh est basée sur le fait que certaines variables du modèle H-H ont une dynamique rapide alors que d'autres sont plus lentes. Les variables rapides du modèle H-H sont m et V . Les variables lentes sont n et h . Donc sommairement, l'activation du sodium et la variation du potentiel transmembranaire sont des processus rapides et l'inactivation du sodium et l'activation du potassium sont lents. En supposant que $m = m_\infty(V)$ en tout temps et sachant que $h \approx 0.8 - n$, le modèle de H-H simplifié est représenté par une variable rapide V et une variable lente n [166,167],

$$\begin{aligned}
C_M \frac{dV}{dt} &= \bar{g}_{Na} m_\infty^3(V) (0.8 - n) (V - V_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + g_L (V - V_L) \\
\frac{dn}{dt} &= \frac{1}{\tau_n} (n_\infty - n)
\end{aligned}
\tag{1.4.7}$$

Le modèle de Fitzhugh-Nagumo (FHN) est une approximation du modèle H-H. Nagumo développa un circuit électrique dont les équations sous forme adimensionnelles sont

$$\begin{aligned}
\varepsilon \frac{du}{dt} &= f(u) - v - v_0 \\
\frac{dv}{dt} &= u - \gamma v - v_0
\end{aligned}
\tag{1.4.8}$$

où dans sa forme classique $f(V) = AV(V - \alpha)(1 - V)$ est une cubique. Le terme de droite est qualitativement semblable à la forme de l'éq. (1.4.7). Dans sa forme générale, le modèle FHN s'écrit,

$$\begin{aligned}
\varepsilon \frac{du}{dt} &= f(u, v) + I \\
\frac{dv}{dt} &= g(u, v)
\end{aligned}$$

L'intérêt de cette formulation est de pouvoir étudier le système dans l'espace de phase (u, v) . La Figure 1.2 montre la forme des courbes de dérivée nulle (*nullcline*) dans l'espace (u, v) correspondant aux équations $f(u, v) = 0$ et $g(u, v) = 0$. Dans cet exemple, il n'existe qu'un seul point fixe à l'endroit où se croisent les deux courbes $f(u, v) = 0$ et $g(u, v) = 0$. Ce système, comme pour le modèle H-H, permet deux types de solutions: sous-seuil et supra-seuil. Lorsque la stimulation est plus grande que le seuil, il y a formation d'un potentiel d'action. La trajectoire correspondante dans le plan de phase (u, v) est affichée à la Figure 1.2. Par contre, si la stimulation est sous-seuil, la trajectoire est courte et le retour vers le point fixe est rapide. Pour certaines valeurs de paramètre du modèle, le point fixe perd sa stabilité via une bifurcation de Hopf et le système a un cycle limite comme solution [168]. Il existe une simplification du modèle FHN où la cubique est remplacée par une fonction linéaire par morceaux [169].

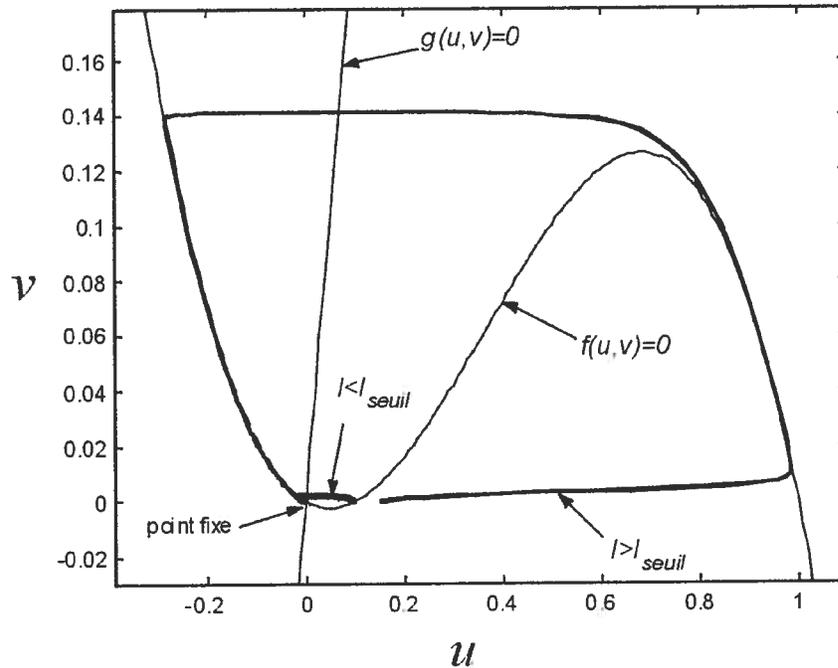


Figure 1.2 Espace de phase du modèle FHN. Les courbes correspondant aux équations $f(u, v) = 0$ et $g(u, v) = 0$ sont affichées. L'application d'un courant sous-seuil $I < I_{seuil}$ donne une trajectoire retournant rapidement vers l'état stable. La longue trajectoire du PA est obtenue avec une stimulation $I > I_{seuil}$.

1.4.2 Modèle cellulaire cardiaque: première génération

À la dernière sous-section, le modèle de potentiel d'action (PA) d'un neurone a été exposé. En comparaison le PA d'un myocyte auriculaire est plus long et beaucoup plus long dans le ventricule. En fait, tout le processus responsable du plateau du PA cardiaque n'est pas incorporé dans le modèle H-H. L'approche de Hodgkin et Huxley a été utilisée par Beeler et Reuter pour construire un modèle ionique incluant les mécanismes ioniques supplémentaires du PA ventriculaire. Dans cette sous-section, les différents modèles et formulations de cellules cardiaques de première génération sont discutés. Pour débiter, le modèle de Beeler-Reuter modifié est détaillé. Il s'agit du modèle de Beeler-Reuter (BR) [170] modifié tel que décrit dans l'article de Drouhard et Roberge (MBR) [171]. Par la suite, les différences entre les modèles BR, MBR, Luo-Rudy phase I (LR-I) [172] et la formulation du sodium de Ebihara-Johnson (E-J) sont commentées.

1.4.2.a. Équations du modèle de Beeler-Reuter modifié

Dans la formulation H-H, la variation de potentiel dans le temps était fonction de différents courants ioniques. Cette approche est conservée dans ce cas, mais en plus du courant sodique et potassique, un courant entrant secondaire (I_{si}) est ajouté. Ce nouveau courant se veut une représentation de la dynamique du calcium. Le modèle MBR est un modèle à huit (8) variables : V , $\bar{y} = [m, h, j, d, f, x1]$ et $[Ca]$. Les équations du modèle sont les suivantes:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} (I_{st} - I_{ion}) \quad (1.4.9)$$

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{si} + I_K \quad (1.4.10)$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (1.4.11)$$

$$I_K = I_{K1} + x1 \cdot I_{x1} \quad (1.4.12)$$

$$I_{si} = \bar{g}_{si} df (V - E_{si}([Ca])) \quad (1.4.13)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{1}{\tau_y(V)} (y_\infty(V) - y) \quad (1.4.14)$$

$$\frac{d[Ca]}{dt} = 10^{-7} \bar{g}_{si} df (V - E_{si}([Ca])) + 0.07 (10^{-7} - [Ca]) \quad (1.4.15)$$

où les différents paramètres et variables du modèle sont:

C_m est la capacité membranaire spécifique ($1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$),

V est le potentiel membranaire (mV),

I_{st} est le courant de stimulation ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$),

I_{ion} est le courant ionique total ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$),

I_{Na} est le courant sodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$),

I_{si} est un courant principalement composé par la dynamique du calcium ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$),

$[Ca]$ est la concentration en calcium intracellulaire (mole/L).

Les fonctions décrivant les courants potassiques sont:

$$I_{x1} = 0.8 \frac{\exp(0.04(V + 77)) - 1}{\exp(0.04(V + 35))} \quad (1.4.16)$$

$$I_{K1} = 0.35 \left[4 \frac{\exp(0.04(V + 85)) - 1}{\exp(0.08(V + 53)) + \exp(0.04(V + 53))} \right] + 0.35 \left[0.2 \frac{V + 23}{1 - \exp(-0.04(V + 23))} \right] \quad (1.4.17)$$

Par ailleurs E_{si} est donné par :

$$E_{si} = -82.3 - 13.0287 \ln[Ca] \quad (1.4.18)$$

Pour les variables $m, h, d, f, x1$, et j , 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 comme pour le modèle H-H. Les relations sont donc,

$$\tau_y(V) = \frac{1}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)}$$

$$y_\infty(V) = \frac{\alpha_y(V)}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)}$$

Les relations α et β des variables dynamiques sont non-linéaires et données par des expressions de la forme,

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

Les paramètres relatifs à chacune des variables dynamiques sont donnés aux références [170] et [171].

Pour les équations sur le calcium, la formulation donnée dans [170] a été retenue. Un changement d'échelle a également été effectué sur les concentrations de calcium. En considérant la concentration de calcium multipliée par un facteur de 10^7 , le changement de variable $Ca = 10^7[Ca]$ dans les équations (1.4.15) et (1.4.18) donne

$$E_s = -82.3 - 13.0287 \left(\ln(Ca) - \ln(10^7) \right) \quad (1.4.19)$$

$$\frac{dCa}{dt} = \bar{g}_s df(V - E_s(Ca)) + 0.07(1 - Ca) \quad (1.4.20)$$

La suite de cette sous-section porte sur l'étude de chacun des courants par rapport à leur fonctionnement dans la génération du PA.

1.4.2.b. Courants ioniques

Le courant sodique I_{Na} responsable de la dépolarisation de la cellule, le courant hybride d'entrée secondaire I_{si} permettant de la formation du plateau et finalement, le courant potassique I_K responsable de la repolarisation sont les trois courants des modèles de première génération. Pour débiter, le courant total (I_{ion}) est analysé.

Somme des courants ioniques I_{ion}

En observant l'éq. (1.4.9), sans stimulation ($I_{st} = 0$), dV/dt s'annule lorsque $I_{ion} = 0$. Le modèle cellulaire n'a qu'un point stable pour la variable V ($V = -86.93$ mV) [173]. De plus, les dérivées des équations (1.4.14) sont nulles lorsque les variables $y_i \in \{m, h, j, d, f, x1\}$ prennent les valeurs $y_{i\infty}$ qui ne dépendent que de la variable V . Le courant I_{ion} est positif pour des valeurs supérieures à la valeur d'équilibre. Donc, si le courant de stimulation I_{st} est nul, le 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.

Courant sodique I_{Na}

Pour le modèle MBR, le courant I_{Na} est déterminé par l'équation (1.4.11) où l'ouverture des canaux est modélisée par la variable m alors que la fermeture est représentée par les variables h et j . La Figure 1.3A permet de remarquer que j_{∞} et h_{∞} sont de forme semblable en voltage imposé cependant, les constantes de temps de ces deux variables ne sont pas les mêmes sur l'intervalle de potentiel (Figure 1.3D). 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). Le potentiel auquel se trouve le maximum des constantes de temps est le même car $\tau_j \propto \tau_h$. La conductance de ce courant est déterminé par les variables dynamiques m , h et j dans le modèle BR, MBR et LR-I. En comparaison, $m_{\infty}(V)$ de BR et de MBR est fort semblable. Cependant, la pente de $h_{\infty}(V)$ est considérablement plus élevée pour MBR. Les constantes de temps τ_m et τ_h sont plus élevées pour le modèle MBR comparativement aux valeurs documentées pour le modèle BR.

La formulation E-J n'inclut qu'une seule variable d'inactivation h . Par rapport au modèle MBR, la forme de $h_\infty(V)$ est la même, mais elle est décalée de plus 10 mV. Le τ_h maximum est plus petit que dans le modèle MBR. $m_\infty(V)$ est aussi déplacée vers des potentiels plus grands et la constante de temps τ_m est plus longue que dans le modèle MBR. Donc la fermeture des canaux est plus rapide mais à partir de potentiels plus élevés.

La variable m tend vers un pour les valeurs de potentiels supérieurs -20 mV (Figure 1.3A). Le point important à souligner est la constante faible de temps associée au processus d'ouverture des canaux sodiques. La Figure 1.3B montre les valeurs de τ_m associées au potentiel transmembranaire. La valeur maximale de τ_m est de 0.22 ms à -48.70 mV. L'ouverture des canaux sodiques se fait avec une constante de temps beaucoup plus courte que celles des variables de fermeture h et j . Alors, la dépolarisation est due au fait que les canaux sodiques s'ouvrent plus rapidement pour un potentiel au-dessus du seuil ($m \rightarrow m_\infty$ pour des potentiels supérieurs au seuil) que les variables h et j ne se ferment ($(h, j) \rightarrow (h_\infty, j_\infty)$). Lors de la dépolarisation, lorsque le potentiel croît, I_{Na} augmente au début car les canaux s'ouvrent ($m \rightarrow 1$) beaucoup plus rapidement qu'ils se ferment ($(h, j) \rightarrow 0$).

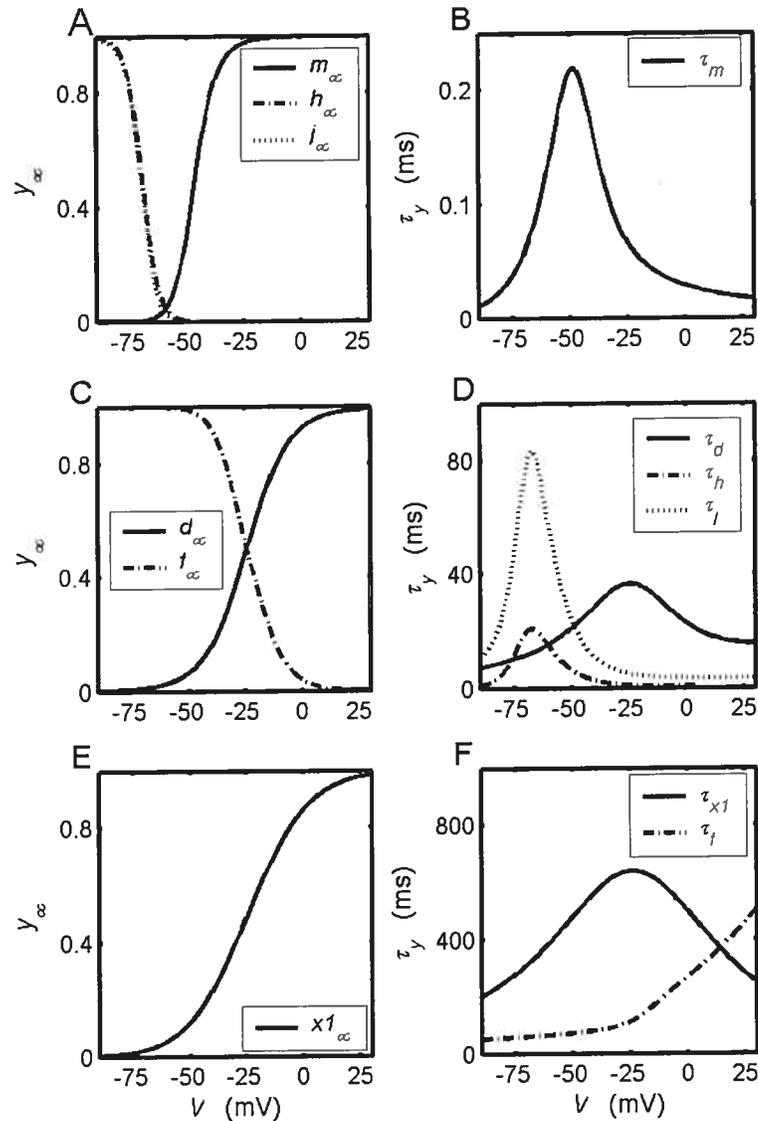


Figure 1.3 Les variables dynamiques à l'infini (y_∞) du modèle MBR en voltage imposé: les variables pour A) I_{Na} , C) I_{si} et E) I_K . Les panneaux B, D et F montrent les constantes de temps τ_y associées aux variables dynamiques.

Le modèle LR-I utilise la formulation E-J pour le sodium avec l'ajout de la variable d'inactivation j . La valeur de \bar{g}_{Na} est de 23.0 pour le modèle LR-I comparativement à 15.0 pour MBR. Cette augmentation de la conductance est contrebalancée en partie par l'augmentation de la constante de temps d'activation lors de la dépolarisation.

Courant entrant secondaire I_{si}

Le courant I_{si} est principalement représentatif des processus calciques de la cellule. Il dépend de quatre variables : d , f , V et $E_{si}(Ca)$. La Figure 1.3C permet d'observer que dans le modèle MBR, la variable d est la variable qui représente le taux d'ouverture des canaux alors que f représente le taux de fermeture. Notons que le potentiel où les deux variables sont égales est de -24.40mV . Cependant, les panneaux D et F de la Figure 1.3 permettent de remarquer la différence entre les constantes de temps τ_d et τ_f . Tout d'abord, la morphologie de τ_f est fort différente des autres τ_i sous potentiel constant. Sa valeur est minimale pour des potentiels bas et augmente progressivement pour des valeurs supérieures à 30mV . Par contre, le maximum de τ_d se trouve autour de -24.40mV . Il est important de noter que la valeur minimale que peut prendre τ_f est $\tau_{f,\min} = 78.67\text{ ms}$ alors que la valeur maximale de τ_d est $\tau_{d,\max} = 36.51\text{ ms}$, un facteur deux entre les deux. Ainsi, lorsque la cellule est dépolarisée, le potentiel se trouvant autour de 10mV , le temps du processus de fermeture est beaucoup plus élevé que celui d'ouverture, ce qui permet l'activation du courant I_{si} et la formation du plateau. La durée du plateau dépend donc de la différence de cinétique entre les deux processus (soit l'ouverture et la fermeture des canaux). Dans tous les modèles de première génération (BR, MBR et LR-I), la formulation est la même et découle de celle développée par Beeler et Reuter.

Courant potassique I_K

Pour le modèle BR et MBR, le dernier courant est le courant potassique I_K qui, contrairement aux courants I_{si} et I_{Na} , est séparé en deux parties distinctes (équation (1.4.12)). I_{K1} est fonction de V seulement (la forme est affichée à la Figure 1.4). La seconde partie dépend de x_1 et de I_{x1} qui est fonction de V seulement. La variable d'activation du courant I_{x1} en voltage imposé se trouve à la Figure 1.3E. À la Figure 1.3F, la valeur de τ_{x1} est tracée en voltage imposé et la valeur minimale est de 161.44 ms et la valeur maximale de 640.46 ms (-24.05 mV). Ainsi, pour une valeur de potentiel

transmembranaire donnée, il existe deux types de courants potassiques, le premier instantané et le second avec une constante de temps τ_{x1} dépendante du potentiel.

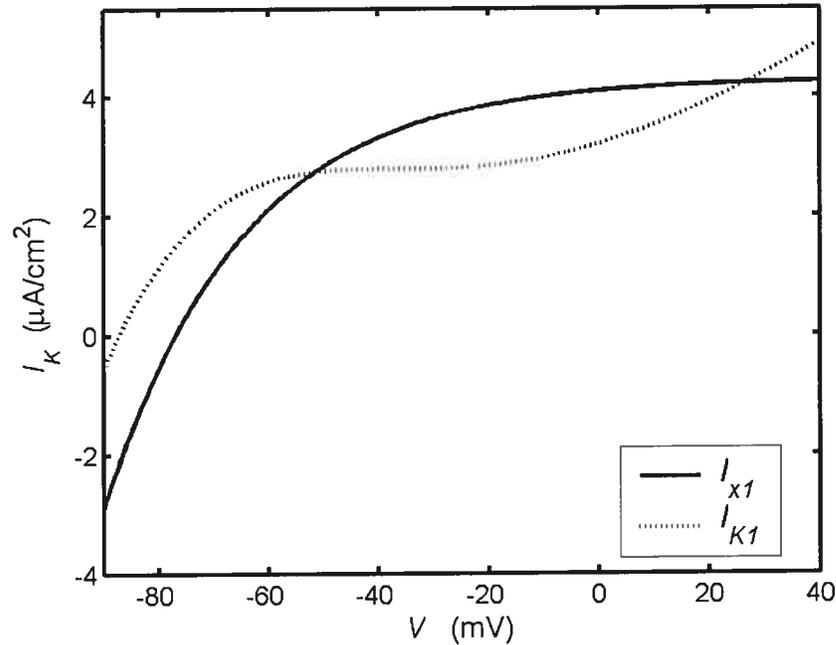


Figure 1.4 Le courant potassique I_{K1} fonction de V seulement et le courant I_{x1} en voltage imposé.

La formulation du modèle LR-I est quelque peu différente [172]. Dans la formulation BR et MBR, le courant potassique est séparé en deux composantes, l'une dépendante et l'autre indépendante du temps. La formulation LR-I a cette même division mais la composante indépendante du temps est divisée en trois courants: I_{K1} , le courant indépendant du temps, I_{Kp} , le courant potassique du plateau, et I_b le courant de fond.

Le courant I_{K1} est donné par la forme générale d'une conductance effective $\bar{G}_{K1}K_{1\infty}(V)$ multipliée par la différence $V - E_{K1}$. La dépendance supplémentaire à la concentration potassique extérieure est incluse dans le paramètre \bar{G}_{K1} . Le courant I_{Kp} a le même potentiel d'inversion et une conductance de forme sigmoïdale en fonction de V . Finalement le courant I_b a une conductance constante. Le courant non-instantané est donné par,

$$I_K = \bar{G}_K X X_i (V - E_K)$$

où X est la variable d'activation dépendante du temps et X_i la variable d'inactivation indépendante du temps. \bar{G}_K est déterminé par la concentration $[K]_o$. En comparant les courbes (MBR et LR-I) de I_{K1} en voltage imposé, la seule différence se trouve au niveau de l'intervalle $V \in [-60, 0]$ à une concentration physiologique. Dans cet intervalle, la courbe est presque constante pour le modèle MBR alors qu'il existe un minimum local dans la formulation LR-I. Puisque l'automaticité trouvée avec la formulation MBR dépend de I_{K1} [173], cette différence pourrait avoir un effet sur la période d'oscillation et non sur leur existence.

1.4.3 Modèle cellulaire cardiaque: seconde génération

Avec le développement des techniques d'études électrophysiologiques, principalement le *patch clamp*, les nouvelles formulations de type H-H ont été construites en y incluant un plus grand nombre de canaux et processus physiologiques. Les modèles de première génération étaient principalement limités dans leur formulation des processus régissant le calcium. Le modèle LR-I de 1991 avait ainsi pris intégralement la formulation développée par Beeler et Reuter à la fin des années 70. Cette formulation hybride n'avait cependant pas de base physiologique.

La description réaliste des différents processus liés à la génération du PA permet l'étude plus spécialisée de l'impact des différents flux ioniques. C'est pour cette raison que les simulations des modèles ioniques de seconde génération sont principalement limitées à la cellule. Le premier modèle de cette génération à avoir été mis en oeuvre est le modèle de Di Francesco-Noble en 1985 [174]. Le modèle de Luo et Rudy de 1994 (LR-II) [175] est cependant le plus utilisé comme modèle ventriculaire. Il est donc exposé plus en détails pour comprendre les ajouts inclus dans les modèles de seconde génération par rapport aux premières versions.

Le point de départ de ce modèle est encore le même que pour la formulation H-H. Cependant, les concentrations ioniques sont variables dans la nouvelle approche. C'est une nouveauté par rapport aux modèles de première génération. Leurs variations sont données par des équations de la forme,

$$\frac{d[B]}{dt} = -\frac{A_{cap} I_B}{Z_B V_c F}$$

où I_B est la somme des courants transportant l'espèce ionique B , V_c est le volume du compartiment, A_{cap} est l'aire de la membrane, Z_B , la valence de l'ion et F la constante de Faraday. La cellule est supposée cylindrique de 11 μm de rayon et 100 μm de longueur. L'aire $A_{cap} > A_{geo}$ à cause du repliement de la membrane et de la présence des tubules-T. La formulation du courant sodique I_{Na} est équivalente au modèle LR-I. Dans la version de 1994 [175], le courant passant par le canal de type L est donné par le rapport de perméabilité aux ions Ca^{2+} , Na^+ et K^+ . L'activation est déterminée par la variable d et l'inactivation par la dépendance conjointe du potentiel transmembranaire et de la concentration ionique par l'approximation de champs électrique constant [164]. Le courant I_{Ca-T} a été ajouté en 1995 [176]. Le modèle de sarcolemme n'utilise qu'un seul compartiment pour le calcium. La représentation du potassium est à peu près la même que pour LR-I sauf pour l'activation du courant I_K qui est régie par une double porte X . Le courant I_K est séparé en sa composante rapide (I_{Kr}) et lente (I_{Ks}) dans les modifications de 1995. Une autre grande différence dans les modèles de seconde génération, par rapport à la première, est l'inclusion de différents échangeurs et pompes ioniques: l'échangeur $Na^+ - Ca^{2+}$, la pompe $Na^+ - K^+$ et la pompe de Ca^{2+} du sarcolemme (Figure 1.5). Cependant, le point majeur des modifications par rapport aux modèles de première génération touche la formulation du calcium.

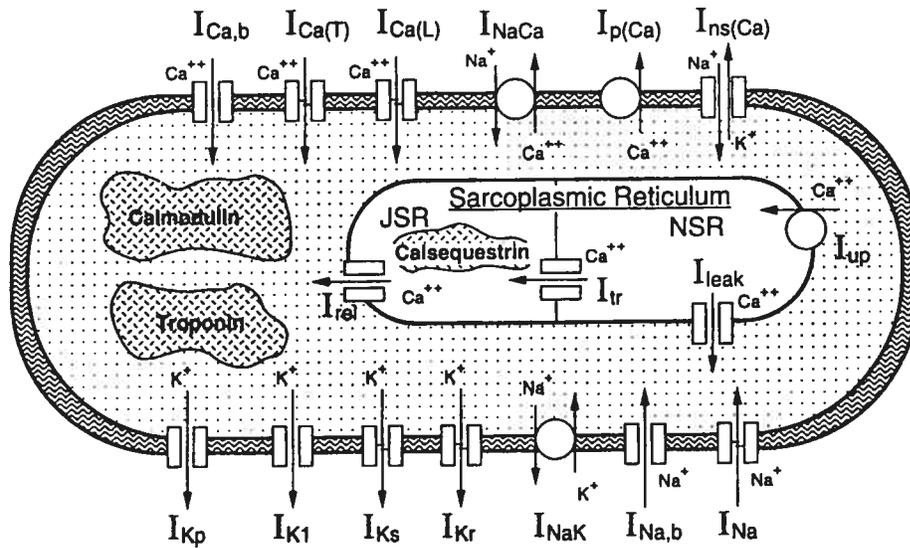


Figure 1.5 Schéma des différentes composantes du modèle ionique LR-II (tiré de la référence [176]).

Le calcium

Dans le modèle LR-II, le réticulum sarcoplasmique est séparé en deux compartiments distincts: le réticulum sarcoplasmique jonctionnel (JSR) et le réseau du réticulum sarcoplasmique (NRS) (Figure 1.5). À chaque compartiment est associée une proportion du volume total de la cellule. Le Ca^{2+} dans le myoplasme est tamponné par la troponine et la calmoduline. Le calcium est pompé dans le NSR par la pompe I_{up} (le courant dépend de la concentration intracellulaire). Une partie du calcium du NSR est perdue dans le myoplasme via le courant I_{leak} . Le transfert de calcium entre le NSR et le JSR est représenté par le courant I_{tr} (qui dépend de la différence de concentration entre les deux compartiments). Dans ces deux compartiments, le calcium est tamponné par la calsequestrine (CSQN). Deux mécanismes de relâche du Ca^{2+} dans le myoplasme sont inclus: le mécanisme du relâchement de calcium induit par le calcium (CICR) et le relâchement dû au processus de surcharge du réticulum sarcoplasmique (Ca^{2+} overload triggering process). Le courant de calcium sortant (I_{rel}) du JSR vers le myoplasme dépend de la différence de concentration entre ces deux compartiments. L'entrée de calcium lors de

la dépolarisation (2 ms après le \dot{V}_{max} , la variation maximum du V dans le temps) déclenche I_{rel} si la variation de $[Ca^{2+}]$ dépasse un seuil. Le second mécanisme relâche le calcium dans le myoplasme lorsque la concentration de CSQN liée est plus grande qu'une valeur de seuil.

Ce modèle est donc formé de 18 variables (23 variables avec les modifications de 1995) comparativement à 8 variables pour le modèle MBR. D'autres modèles de ce type ont été montés pour représenter la cellule auriculaire du lapin [177], du chien [178], du rat [179,180] et de l'humain [181]. Récemment, un modèle ventriculaire humain a été publié [182] et une approximation de la formulation en un modèle de phase I a été présenté [183].

Problèmes des modèles de seconde génération

Deux problèmes inhérents à ces formulations sont connus. Un problème vient du fait que dans ces formulations, les relations ne sont pas indépendantes [184,185]. Les points fixes de ces formulations ne sont donc pas isolées mais plutôt définis par la condition initiale (ou les perturbations) sur les concentrations ioniques. Le problème devient important lors de l'application de stimulation si le ou les ions porteurs ne sont pas définis. Une méthode algébrique peut alors être utilisée pour assurer la conservation de charge [186,187]. Le peu de variation de certaines concentrations ioniques intracellulaires en régime automatique permet de traiter ces variables comme des paramètres [183,184]. De plus, cette dépendance des équations affecte aussi la stabilité de la formulation de l'échangeur Na^+-Ca^{2+} . L'instabilité amène une déstabilisation du courant de l'échangeur dans des conditions non-physiologiques. Une modification de la formulation de l'échangeur est nécessaire pour remédier à ce problème [185]. Notons que la simulation de la propagation avec ces modèles peut nécessiter une adaptation plus complexe de la description spatio-temporelle si les différences de concentrations dans l'espace sont importantes [188].

1.4.4 Effet de la période de stimulation

La réentrée est un phénomène spatio-temporel qui a pour effet de stimuler les cellules du circuit à des rythmes rapides. La période de stimulation est cependant

dépendante de la dynamique de propagation. Une approche simple pour étudier l'effet de la stimulation répétée ou prématurée est la stimulation de la cellule isolée.

Les expériences sur des cellules réelles ont montré une richesse dans la réponse aux stimulations [189]. La présence de chaos à des rythmes de stimulations rapides précédée de dédoublement de période (*period-doubling*) ont mis en valeur la non-linéarité des processus sous-jacents à la formation des PA [190]. Le même genre de protocole peut être appliqué aux modèles cellulaires en appliquant un courant à travers la membrane. Dans les modèles ioniques, la densité du courant appliqué par unité de surface de la membrane est incluse dans l'équation selon son amplitude, sa forme et sa durée. Ce qui suit portera sur l'étude de la dynamique des modèles cellulaires de première génération sous l'effet d'une stimulation.

L'application d'une stimulation prématurée (S_2) suite à une séquence S_1 - S_1 (période de stimulation (CL) constante) sous et supra-seuil donne deux types de comportement très différent pour le modèle MBR. Ainsi, si la stimulation est supérieure au seuil, il y a formation d'un potentiel d'action dont la durée (APD) est déterminée par l'intervalle S_1 - S_2 . L'intervalle de temps entre l'application de la stimulation et le dV/dt_{max} porte le nom de latence et est fonction de la différence d'amplitude entre le courant appliqué et le courant de seuil. La courbe de seuil définit le courant minimal permettant d'initier un PA. La courbe normale est caractérisée par une élévation du courant de seuil avec la prématurité. Il existe une valeur minimale de prématurité correspondant à la période réfractaire absolue de la cellule. Lorsque la stimulation est courte, le modèle MBR a une courbe de seuil avec une supernormalité, i.e., il y a une diminution du seuil lorsque l'intervalle de stimulation prématurée est bas (une caractéristique trouvée expérimentalement) [191]. La présence et l'importance de la supernormalité est fonction de la durée de stimulation.

L'entraînement d'une cellule est décrit par le rapport ($p : q$) du nombre de stimuli sur le nombre de réponse active. La réponse est dite active si l'amplitude du courant est supérieure à $10 \mu\text{Acm}^{-2}$ à la dépolarisation [192]. Le comportement d'une cellule lorsque la courbe de seuil est normale est décrite par le *devil staircase*. La supernormalité amène une séquence d'entraînement différente avec des rapports d'activation augmentant pour des faibles périodes de stimulations [192].

En définissant DI , l'intervalle diastolique, comme étant le temps entre la fin de l'AP (à -50 mV) et l'application du stimulus S_2 , alors, peu importe la période S_1-S_1 , la relation $APD(DI)$ est généralement invariante dans le modèle MBR. La forme de la courbe de restitution est en générale indépendante de l'intensité de la stimulation supra-seuil [191]. Cette invariance de la courbe de restitution en fonction de DI vient du fait qu'à partir de -50 mV, la trajectoire des potentiels est la même [193]. La courbe de restitution peut être fonction de l'intervalle de couplage S_1-S_1 . La dépendance au potentiel conditionnant introduit la notion de mémoire [194-196]. L'hystérésis est présente s'il existe un processus dynamique ayant une constante de temps plus grande que les autres. C'est le cas du modèle MBR lorsque les constantes de temps d et f de I_{si} sont divisées par un facteur. L'accélération de la dynamique induit une diminution de l'APD et la constante de temps de x_1 devient importante par rapport aux autres ce qui entraîne une augmentation de la dépendance au potentiel conditionnant [197].

Avec ces définitions, un modèle permettant de décrire la réponse de la cellule cardiaque stimulée a été construit. L'avantage d'une telle formulation est que la richesse de la dynamique d'un modèle complexe est reproduite par une formulation beaucoup plus simple. Les variables d'une formulation simplifiée représentent donc les caractéristiques responsables de la dynamique. Dans sa forme générale, le modèle simplifié est donné par la relation $CL = APD + DI$, sachant que le temps entre deux stimulations est égal à CL . APD est fonction de l'intervalle diastolique précédent définissant la courbe de restitution. DI à la prochaine stimulation (DI_{i+1}) est donné par [192],

$$DI_{i+1} = CL - APD(DI_i) \quad (1.4.21)$$

Dans ce modèle, la latence est négligée et la stimulation est toujours supérieure au seuil. Cette version permet plus précisément d'étudier la transition $1:1 \rightarrow 2:2$ puisque le DI est toujours plus grand que la fin de la période réfractaire absolue. Une version plus générale de ce modèle est décrite à la référence [192]. Lorsque CL est grand, l'APD à chaque stimulation en régime permanent est constant. En diminuant la période de stimulation, deux scénarios peuvent arriver : soit, il y aura une transition $1:1 \rightarrow 2:2$ ou $1:1 \rightarrow 2:1$. La transition $1:1 \rightarrow 2:2$ est associée à la pente de la courbe $APD(DI)$. Une analyse au premier ordre autour de la solution $1:1$ montre qu'une perturbation de DI est instable lorsque $dAPD/dDI > 1$. La perturbation est dissipée lorsque $dAPD/dDI < 1$. La stabilité de la

solution 2:2, lorsqu'elle existe, est déterminée par l'étude de la fonction du second itéré dont la dérivée doit être inférieure à 1 pour point stable [198]. La transition 1:1 \rightarrow 2:1 est associée à une relation $APD(DI)$ dont la pente est toujours inférieure à 1. Ainsi lorsque le CL diminue, DI décroît jusqu'à ce que sa valeur soit inférieure à DI_{\min} . Dans ce cas, la stimulation n'initie aucun PA et à la stimulation suivante, la cellule est de nouveau excitable.

La bifurcation associée à la transition 1:1 \rightarrow 2:2 est une bifurcation de Hopf (le cas où la pente est égale à -1 correspond à une bifurcation de type *flip*). La bifurcation peut être soit sous-critique ou super-critique [168]. En utilisant la représentation habituelle de la courbe de restitution, la montée de l'APD en fonction de DI est en partie représentée par l'exposant d'une sigmoïde [199]. Lorsque la montée devient de plus en plus abrupte, il y a transition entre une bifurcation super-critique à une bifurcation sous-critique. La bifurcation super-critique est représentée par l'apparition d'une oscillation de DI dont l'augmentation de l'amplitude est linéaire au premier ordre autour de la solution 1:1. La transition 1:1 \rightarrow 2:2 de la bifurcation sous-critique est caractérisée par l'apparition de la solution 2:2 de grande amplitude en diminuant CL . Notons que dans le cas d'une bifurcation sous-critique, le passage de 2:2 \rightarrow 1:1 se fait à un CL plus grand que pour la transition inverse [197].

L'effet des anti-arythmiques sur la dynamique de la cellule stimulée peut être simulé en modifiant les conductances des canaux et/ou les constantes de temps des variables dynamiques [200]. Avec les modifications apportées au modèle cellulaire, la nouvelle relation de restitution peut être construite. L'étude du modèle simplifié avec la nouvelle relation permet de mettre en perspective l'effet probable des anti-arythmiques sur la dynamique locale.

Dans cette sous-section, l'effet de la stimulation sur le modèle cellulaire MBR a été expliqué. La conclusion majeure de ces travaux est l'importance de la pente de la relation de restitution sur la dynamique du modèle. Précisément, la perte de stabilité de la réponse 1:1 de la cellule arrive lorsque la solution croise le point de la courbe $APD(DI)$ où $dAPD/dDI = 1$.

1.4.5 Choix de modèle

Le choix du modèle ionique dans le cadre des travaux de cette thèse s'est arrêté sur le modèle MBR. La première raison est la dimension relativement basse de ces processus dynamiques par rapport aux modèles de seconde génération (8 variables versus 18 variables). Ce point permet la simulation sur un substrat bidimensionnel d'assez grande dimension ce qui est nécessaire pour l'étude de la réentrée anatomique avec les paramètres nominaux du modèle. Les modèles de type FHN sont rejetés car ils ont une représentation dynamique limitée. Il existe un type de formulation intermédiaire entre les modèles FHN et ionique de phase I qui a été préconisé par Fenton et coll. [76,201]. Les paramètres de ce modèle peuvent être modifiés pour satisfaire des conditions macroscopiques sur la relation APD(DI) et la courbe de vitesse. Le modèle MBR est choisi au détriment du modèle LR-I et de l'approche de Fenton et coll. car l'étude de la cellule stimulée et de la réentrée sur la boucle a été faite en profondeur.

1.4.6 Modèles de propagation

Le muscle cardiaque est constitué d'un ensemble de cellules couplées entre elles par des jonctions intercellulaires [164,202]. Deux approches pour modéliser le tissu cardiaque sont discutées dans cette sous-section qui peuvent être utilisées dans l'étude de la réentrée. La première approche décrit le tissu par un ensemble d'automates cellulaires déterministes. Cette approche a été la première utilisée. La seconde approche consiste à assumer que le muscle cardiaque est un milieu continu et à représenter la dynamique ionique par l'un des modèles décrits à la sous-section précédente.

Dans cette sous-section, nous introduirons rapidement la notion d'automate cellulaire déterministe pour ensuite expliquer plus en détails l'approche du modèle de réaction-diffusion.

1.4.6.a. Automates cellulaires déterministes

L'étude de modèles excitable dans l'espace est complexe. Un moyen relativement simple d'étudier les relations entre les phénomènes locaux et l'interaction spatiale est l'utilisation des automates cellulaires déterministes. Le comportement d'un automate est représenté par un espace fini d'états. L'espace spatial est divisé en ensemble de cellules discrètes [164]. À chaque pas de temps, l'état de chacun des automates est mis à jour par un ensemble de règles qui définit la relation entre les états [203]. Un exemple de modèle utilisé dans la modélisation de la propagation est le modèle de Wiener et Rosenblueth [204]. Chaque cellule de l'espace correspond à une cellule cardiaque dont la dimension des états inclue l'état excitable (R), l'état excité (E) et un ensemble de N états complètement réfractaires ($AR_i, i = 1, 2, \dots, N$) [203]. La propagation régit la transition entre l'état R à E d'une cellule lorsque au moins une cellule, dans un voisinage de rayon L autour de la cellule à l'état R , est à l'état E . Ce modèle représente alors un substrat dont la période réfractaire absolue est fixe de longueur $(N + 1)\Delta t$ unités de temps. Le front de propagation et de réactivation propage à la même vitesse $L/\Delta t$. Ce modèle peut soutenir les spirales. Moe et coll. ont rendu ce modèle plus réaliste en incluant la dépendance de la vitesse de propagation à la prématurité en utilisant une période réfractaire absolue fonction du temps

($ERP = \delta\sqrt{T}$) [205]. Une distribution aléatoire de δ dans la structure des cellules permet une activité désordonnée de type fibrillatoire soutenue [203]. L'activité peut être arrêtée si la valeur moyenne de δ est augmentée correspondant à une augmentation de l'APD. L'étude de la dispersion spatiale de l'état réfractaire et de la réentrée [206,207], de l'entraînement de la réentrée [208] et des mécanismes d'interruptions [209] a été faite avec un modèle semblable.

Un modèle hybride entre un automate cellulaire et un phénomène diffusant pour la transition entre R , E et AR a été développé [210]. Les états réfractaires étaient donnés par la même forme du potentiel d'action. Ce modèle permettait le calcul des potentiels extracellulaires lors de la propagation anisotrope dans un bloc de tissu et dans un modèle de ventricule gauche en tenant compte de l'anisotropie rotationnelle [211].

1.4.6.b. Équation de Réaction-diffusion

L'équation de réaction-diffusion se dérive en assumant le milieu cardiaque en deux domaines: intracellulaire et extracellulaire. La membrane des cellules sépare ces deux milieux. Les relations liant les courants et les potentiels intracellulaires et extracellulaires sont les suivantes,

$$i_i = -\sigma_i \nabla V_i, \quad i_e = -\sigma_e \nabla V_e$$

où σ_i (σ_e) est le tenseur de conductivité intracellulaire (extracellulaire). Les axes des tenseurs sont les mêmes dans le milieu intra- et extra-cellulaire mais leurs conductivités peuvent différer. La charge totale est conservée si aucun courant n'est injecté, alors

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_i + \sigma_e \nabla V_e) = 0 \quad (1.4.22)$$

Le courant transmembranaire i_T quittant un milieu et pénétrant le second est donné par,

$$i_T = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_i) = -\nabla \cdot (\sigma_e \nabla V_e)$$

Le courant transmembranaire est la somme des courants ioniques avec le courant capacitif, l'équation du potentiel intracellulaire est,

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_i) = S \left(C_M \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) \quad (1.4.23)$$

où S est le rapport de surface sur le volume. Le modèle bidomaine est donc constitué des équations (1.4.22) et (1.4.23) liant la variation du potentiel intracellulaire au courant transmembranaire et la conservation de la charge totale des deux milieux [164].

Le modèle monodomaine est une simplification de l'approche bidomaine. Si le rapport d'anisotropie est égal dans le milieu intracellulaire et extracellulaire alors, en posant $V = V_i - V_e$, le modèle bidomaine se réduit et devient l'équation monodomaine,

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = S \left(C_M \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) \quad (1.4.24)$$

où $\sigma = \sigma_i \sigma_e / (\sigma_i + \sigma_e)$ est la conductivité effective du substrat. Cette conductivité peut être fonction de l'espace pour un tissu hétérogène.

Dans le développement de l'équation du câble, la cellule est supposée cylindrique définissant un volume intérieur. En supposant que le potentiel ne varie que le long de la longueur, le système équivalent est unidimensionnel. En prenant l'axe des cellules comme étant x , le terme de gauche de l'éq. (1.4.24) se simplifie. Si la préparation est dans un milieu très grand dont la conductivité est de beaucoup supérieure à celle de la préparation, $\sigma_e \gg \sigma_i$, alors, $\sigma \approx \sigma_i$ et l'équation devient

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\sigma_i \frac{\partial V}{\partial x} \right) = S \left(C_M \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) \quad (1.4.25)$$

Cette équation représente la variation d'un potentiel dans un câble. En posant la résistivité $\rho = 1/\sigma_i$, constant et représentant la résistivité équivalente (cytoplasme et résistance intercellulaire en série), le câble est continu. Pour appliquer la théorie du câble dans la propagation dans le milieu cardiaque, il faut que l'effet de l'aspect discret des jonctions intercellulaires soit négligeable. Ce n'est cependant pas le cas lorsque la résistance intercellulaire est beaucoup plus importante que la résistance cytoplasmique [212].

Une attention particulière est nécessaire par rapport à l'hypothèse concernant une conductivité indépendante de l'espèce ionique. L'équation de réaction-diffusion est adéquate si le tissu est homogène ou si aucun gradient majeur de concentration des espèces

(dans un même milieu) existe dans le tissu [188]. Le cas contraire nécessiterait une approche d'électro-diffusion avec la lourdeur supplémentaire apportée pour les simulations.

Milieu continue (homogénéisation) ou discontinue (gap junctions)

Le milieu cardiaque est constitué de cellules couplées entre elles par des jonctions gaps. La présence de ces jonctions peut entraîner un saut de potentiel entre deux cellules. Si la résistance de jonction est petite par rapport à la résistance cytoplasmique, la résistance équivalente du câble est déterminée par l'addition des résistances en série [164]. L'inverse peut aussi arriver et le modèle équivalent consiste à négliger le milieu intracellulaire et à définir l'ensemble des cellules comme un réseau discret séparé par les résistances de jonctions [164].

homogène ou hétérogène

Le tissu cardiaque est hétérogène avec différente forme de potentiel d'action selon la région du cœur (oreillette, ventricule, système de conduction) et même dans l'épaisseur du ventricule [213]. Le tissu en post-infarctus se retrouve avec une dispersion d'excitabilité encore plus importante [32] et une anisotropie non-uniforme [94,96]. La réentrée est cependant possible dans les modèles homogènes et leur complexité n'est pas encore bien comprise. L'ajout d'hétérogénéité étant un facteur de complexité supplémentaire pouvant induire la fibrillation [214], l'étude d'un modèle homogène est pour l'instant préconisé.

isotrope versus anisotrope

La formulation du modèle monodomaine est décrite par l'éq. (1.4.24) où le tenseur de conductivité σ représente en 2-D la conductivité selon les axes longitudinal et transverse du cœur. En utilisant un changement de variable pour mettre à la même échelle l'axe longitudinal et transverse, l'équation anisotrope devient isotrope [164]. La propagation dans un milieu anisotrope et isotrope est donc équivalente à une échelle près [13,215]. Seule l'effet de discrétisation inadéquate peut entraîner une divergence avec la théorie lors de simulations [216].

1.4.7 Modèle de réentrée unidimensionnelle: la boucle

Jusqu'à présent, les représentations des processus ioniques de la cellule et la modélisation d'un substrat de tissu dans l'espace ont été décrites. À l'aide de ces approches, un modèle simple de réentrée est possible. Ce modèle consiste à représenter la réentrée anatomique par une boucle de substrat excitable. La grosseur de l'obstacle est donnée par la circonférence de la boucle et la propagation est confinée sur une surface infiniment mince (un câble). Cette représentation de la réentrée dans un milieu 1-D est une version simple du phénomène qui permet l'étude de la propagation conjointement aux non-linéarités des modèles cellulaires. Les différents régimes de réentrée sont exposés dans cette sous-section. Le critère de stabilité de la cellule stimulée a été démontré applicable à la propagation sur la boucle de tissu lors de l'étude d'un modèle simplifié. Certaines limites ont été observées. Une prolongation du modèle simplifié de la cellule stimulée est introduite reproduisant les caractéristiques de la réentrée sur la boucle. Finalement, l'effet des stimulations prématurées y est décrit.

1.4.7.a. Circulation sur une boucle de substrat excitable

Un modèle de première génération est utilisé comme terme de source dans l'équation aux dérivées partielles de réaction-diffusion dont les paramètres sont fixés pour représenter les propriétés électriques cardiaques. Pour une boucle, l'équation est découlée de la relation (1.4.25) et prends la forme,

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{I_{ion}(V)}{C_m} + D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}, \quad V(0) = V(L), \quad \left. \frac{\partial V}{\partial x} \right|_{x=0} = \left. \frac{\partial V}{\partial x} \right|_{x=L} \quad (1.4.26)$$

où V est le potentiel transmembranaire de la cellule cardiaque (mV), $D = (C_m S \rho)^{-1}$ est le terme de diffusion, C_m la capacitance membranaire, S est le rapport surface/volume de la cellule, L est la longueur de la boucle et ρ est la résistivité longitudinale du muscle cardiaque [217]. Un front de propagation unidirectionnel est obtenu en stimulant le bout proximal d'un câble et lorsque l'onde approche le bout distal, ils sont joints à l'aide des conditions frontières de continuités dans l'éq. (1.4.26). Plusieurs paramètres peuvent être modifiés, mais les études se sont principalement portées sur l'effet de L [199,217,218] ou sur l'impact du changement des constantes de temps du courant I_{si} [197,219].

Lorsque la longueur de la boucle est grande ($L > 19.6$ cm, MBR et $L > 13.5$ cm, BR) la réentrée est de période constante et est invariante à la rotation (solution de période-1). Ceci signifie que partout sur la boucle, $DI(x)$ et $APD(x)$ sont indépendants de la position. La période de rotation est donnée par $L/\theta(DI)$ où $\theta(DI)$ est la vitesse de propagation donnée par la fonction de dispersion. En diminuant la longueur de la boucle au-delà d'une certaine valeur L_{crit} , la solution n'est plus invariante à la rotation et $DI(x)$ se met à osciller. Ce type de solution est quasi-périodique dans l'espace [197,217,219]. La diminution de la période de rotation avec le rétrécissement de la boucle induit une bifurcation de la solution périodique stable vers une solution plus complexe. Les simulations de l'éq. (1.4.26) ont montré la présence de deux modes de quasi-périodicité. L'oscillation de DI le long de la boucle amène une variation du créneau d'excitabilité dans l'espace. Les oscillations dans le substrat causent une variation de l'excitabilité créant une onde de repolarisation propageant dans le sens inverse de la propagation (repolarisation déclenchée) lorsque la condition suivante est satisfaite,

$$\frac{dDI}{dx} < - \left(\frac{dAPD}{dDI} \right)^{-1} \theta(DI).$$

Une modification du modèle BR faite sur I_K où la courbe de restitution n'est plus monotone [220] a montré deux types de quasi-périodicité. La hauteur de la bosse dans la courbe de restitution est responsable de la séparation entre les deux dynamiques du système. En plus des modes quasi-périodiques, il existe une zone de chaos spatio-temporel lorsque la non-monotonicité est importante et que la boucle est petite.

Étude du protocole de stimulation S_1 - S_2 sur la réentrée dans la boucle

La problématique de la réentrée est d'arrêter sa propagation. Il est bien connu que pour la réentrée sur la boucle, il existe un intervalle de couplage où l'application d'une stimulation crée une onde rétrograde à la réentrée à cause du bloc unidirectionnel. Cet intervalle est appelé la fenêtre de vulnérabilité (*vulnerable window*, VW). La durée de la VW est plutôt courte pour le modèle BR (5 ms) comparativement à la formulation FHN (150 ms). Pour les deux cas, la VW est agrandie lorsque le courant d'excitation est diminué. Par contre, la diminution de courant de repolarisation diminue la VW [221,222]. La VW est

aussi fonction de l'électrode de stimulation. Ainsi, plus l'électrode est large plus la VW est grande.

La stimulation appliquée après la VW initie deux fronts, l'un antégrade (*A*) et l'autre rétrograde (*R*). La collision de *R* et du front de réentrée produit une zone dans où le temps de repolarisation est retardé [66,218]. Cet effet de la collision semble primordial pour l'arrêt de la réentrée suite à l'application d'un second stimulus S_2 . Il bloque la conduction du front *A* sur un intervalle $\Delta_{S_1-S_2}$ de plus de 50 ms lorsque le S_1 est appliqué tôt après la repolarisation de l'onde réentrante. Cet effet d'une stimulation prématurée persiste pour plusieurs tours lorsque la réentrée n'est pas annihilée et s'accumule pour lors d'une séquence de stimulations prématurées. Il est donc plus probable qu'ils interviennent dans la terminaison de la réentrée anatomique. La compréhension du phénomène ainsi que la connaissance des critères d'existence sont par contre limitées.

Une limite de l'effet des stimulations dans ces modèles vient de la position de la stimulation. En effet la stimulation est appliquée directement sur le chemin de la réentrée. Sinha et coll. ont étudié le cas d'une stimulation éloignée et ils ont conclu à la nécessité de l'hétérogénéité du tissu pour annihiler la réentrée à cause du délai de propagation entre le site stimulé et le cœur de la réentrée [223,224]. L'application de stimulations éloignées n'empêche cependant pas l'entraînement de la réentrée anatomique [68].

1.4.7.b. Approche réductionniste

Les modèles simplifiés ont été développés pour la propagation sur un câble stimulé [225]. Ito et Glass ont construit un modèle simplifié de la propagation sur la boucle de longueur L en utilisant la relation entre l'APD et le temps de conduction (c_i) en fonction du temps de recouvrement (équivalent à DI) [226]. La boucle était constituée de N agrégats de cellules avec un couplage déterminé par le temps de recouvrement. Le temps nécessaire pour exciter la cellule suivante était donné par $c_i(DI)$ où le DI était calculé par le temps écoulé depuis la fin de l'APD précédent. Cette formulation était équivalente à une fonction de dimensions- N . L'analyse de stabilité a montré que la solution de période-1 est stable si

$$l \frac{dc_i}{dDI} - \frac{dAPD}{dDI} > -1,$$

où $l = L/N$. Ainsi, si $dCT/dDI \approx 0$ alors, la solution est stable tant que $dAPD/dDI < 1$. Cette formulation est limitée par la forme de ces relations et son aspect discret.

Perturbation singulière: onde propageant dans un milieu unidimensionnel

La théorie des perturbations est séparée en deux groupes: perturbations singulières et régulières [168]. Une perturbation est définie comme régulière si sa singularité se manifeste lorsque $t \rightarrow \infty$ mais elle est régulière dans un intervalle de temps fini. Dans ce qui suit, la perturbation est singulière car elle se manifeste dès $t = 0$. Elle est dérivée localement aux fronts d'activation et de repolarisation. Cette méthode, quoique utilisée dans l'étude des systèmes d'équations différentielles ordinaires, peut être étendue pour l'étude des solutions de propagation d'un modèle de réaction-diffusion.

Pour décrire le fonctionnement de la méthode, l'approximation d'une onde unique sur un substrat 1-D avec le modèle FHN est décrite sommairement où u est la variable équivalente au potentiel transmembranaire. Selon cette approche, une distinction est faite entre la région où u varie lentement dans l'espace et le temps (région externe) et la région où u varie rapidement (région interne). La première région inclut les zones excitées et à l'état réfractaire. La seconde région englobe les fronts d'activation et de repolarisation.

La théorie sur la propagation d'onde dans un milieu excitable est généralement basée sur la paire d'équation de réaction-diffusion suivante:

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{\partial u}{\partial t} &= \varepsilon^2 \Delta u + f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \varepsilon \delta \Delta u + g(u, v) \end{aligned} \quad (1.4.27)$$

où ε est petit et positif, Δ , le laplacien et δ est le rapport des coefficients de diffusion D_v/D_u . Les fonctions $f(u, v)$ et $g(u, v)$ décrivent la cinétique non-linéaire du système. L'approximation $\delta = 0$ représente le cas où v est une variable d'excitabilité non-diffusive ce qui approche le cas de la propagation dans le muscle cardiaque. Dans ce cas les équations deviennent:

$$\begin{aligned}\varepsilon \frac{\partial u}{\partial t} &= \varepsilon^2 \Delta u + f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= g(u, v)\end{aligned}\tag{1.4.28}$$

Comme il a été décrit à la section sur les modèles ioniques, les fonctions $f(u, v)$ et $g(u, v)$ sont représentées par les relations de la forme FHN. En 1-D la solution cherchée est de forme invariante et de vitesse de propagation constante. En faisant le changement de variable $u(x, t) = u(z)$ et $v(x, t) = v(z)$ où $z = x - ct$ et c est la vitesse de propagation, l'éq. (1.4.28) devient,

$$\begin{aligned}\varepsilon^2 u_{zz} + \varepsilon c u_z + f(u, v) &= 0 \\ c v_z + g(u, v) &= 0\end{aligned}\tag{1.4.29}$$

Posant $\varepsilon = 0$, la limite singulière, il faut $f(u, v) = 0$ pour $v \in [v_{min}, v_{max}]$. Deux solutions sont importantes dans l'équation $f(u, v) = 0$. Il s'agit des solutions $u = h_{\pm}(v)$, les racines de $f(u, v) = 0$ avec $h_-(v) < h_+(v)$. La troisième solution est instable servant de séparatrice. La forme de ces solutions dans l'espace de phase est affichée à la Figure 1.6. Supposons $u = h_+(v)$ pour $z < 0$ et $u = h_-(v)$ pour $z > 0$, alors en $z = 0$, la solution n'est plus continue et les termes $\varepsilon^2 u_{zz}$ et εu_z dans l'éq. (1.4.29) ne sont plus négligeables. L'espace entre les deux couches externes est dilaté près de la solution de la région interne avec $\xi = z/\varepsilon$, l'éq. (1.4.28) devient :

$$\begin{aligned}u_{\xi} + c u_{\xi} + f(u, v) &= 0 \\ c v_{\xi} + \varepsilon g(u, v) &= 0\end{aligned}\tag{1.4.30}$$

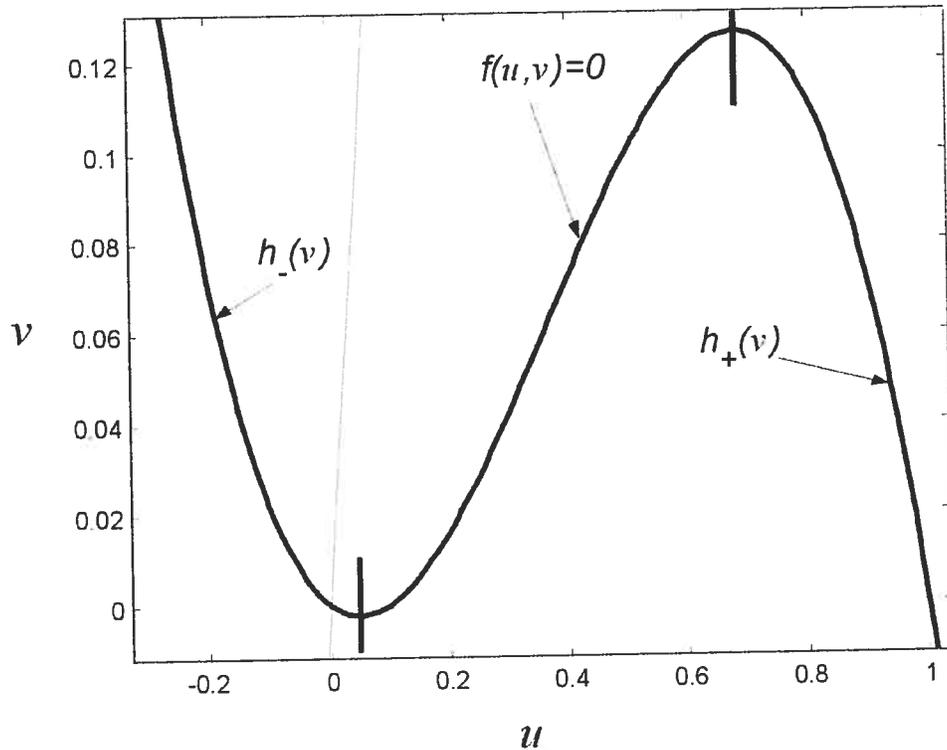


Figure 1.6 Forme de l'équation $f(u, v) = 0$ du modèle FHN. Les trois branches sont séparées par une ligne continue aux points d'inflexion. Les racines de $h_-(v)$ et $h_+(v)$ de cette équation sont affichées.

La solution cherchée doit satisfaire $u = h_+(v)$ lorsque $\xi \rightarrow -\infty$ et $u = h_-(v)$ lorsque $\xi \rightarrow \infty$. Posons $\varepsilon = 0$ dans l'éq. (1.4.30), il faut que $v = v_0$ où $v_0 \in [v_{\min}, v_{\max}]$. Donc la couche frontière reliant l'état excité et réfractaire satisfait les équations suivantes

$$\begin{aligned} v &= v_0 \\ u_{\xi\xi} + cu_{\xi} + f(u, v_0) &= 0 \\ u(-\infty) &= h_+(v_0), \quad u(\infty) = h_-(v_0) \end{aligned} \quad (1.4.31)$$

La solution de ce système est fonction de la vitesse de propagation c et de v_0 . La valeur de c satisfaisant les conditions frontières en ξ est fonction de v_0 . Il existe une valeur v^* pour laquelle $c(v^*) = 0$. Cette valeur de v est déterminée par l'équation [227],

$$\int_{h_-(v^*)}^{h_+(v^*)} f(u, v^*) du = 0.$$

Les solutions analytiques de ce problème n'ont été trouvées que dans deux cas spéciaux avec $f(u, v)$ linéaire par morceaux ou pour f donné par une cubique particulière [228]. Cette théorie permet de déterminer la solution propagée d'un train d'onde. La première onde est de la même forme qu'une onde solitaire [227]. Dans ce cas, la forme de l'onde est déterminée à partir d'une condition initiale de la forme d'une onde carrée centrée en $x = 0$. Sachant que la vitesse c dépend de v_s , en considérant le front d'activation et de repolarisation, v_s est déterminée de façon telle que leur vitesse est égale en amplitude. La seconde onde est initiée avant que le tissu soit retourné au repos. Si v_2 est le niveau du second front d'activation, alors $v_2 > v_s$ et $c(v_2) < c(v_s)$. L'état de la variable v pour un train d'onde de période T approchera des valeurs constantes pour le front d'activation et de repolarisation, respectivement v_f et v_b , satisfaisant,

$$\begin{aligned} T &= T_+ + T_- \\ T_+ &= \int_v^{v_b} \frac{dv}{g(h_+(v), v)} \\ T_- &= \int_v^{v_f} \frac{dv}{g(h_-(v), v)} \end{aligned}$$

où T_+ est le temps passé dans l'état réfractaire et T_- est le temps passé dans l'état excitable. La dépendance en v_f de la répartition de la période entre les deux états et de la vitesse permet de définir la relation de dispersion $c = \sigma(T)$ [227]. Notons qu'une nouvelle méthode a été décrite permettant de mieux caractériser la courbe de dispersion pour de courtes périodes de stimulation [229].

Un développement en perturbation singulière de la propagation sur une boucle a fait l'objet d'un article récent [230]. L'analyse de ce modèle a mis en perspective la différence entre une onde de phase (*phase wave*) et une onde déclenchée (*triggered wave*). En comparaison, le modèle intégral à délai développé par Courtemanche et coll. est un modèle d'onde de phase pour la repolarisation car dans ce cas précis, la dynamique repolarisante est prescrite par la courbe de restitution locale [199]. Une conclusion importante du développement en perturbation singulière est que la stabilité dans un modèle réactif général

n'est pas prescrite seulement par la courbe de restitution. Ainsi, la réentrée périodique dans la boucle peut rester stable même avec une pente maximale de la courbe de restitution supérieure à un si l'effet de la vitesse sur DI et/ou APD vient contrebalancer la condition de stabilité. La condition générale induit donc une dépendance à la courbe de dispersion et modifie la bifurcation de Hopf infinie à une bifurcation de Hopf finie [230].

Modèle intégral à délai

La première version de ce modèle est dérivée de la relation locale (1.4.21) de la cellule. Ainsi, si le temps entre deux activations de la même cellule sur la boucle est donné par la période de la réentrée T , l'équation suivante est satisfaite

$$T(x) = DI(x) + APD(x)$$

Sachant que le temps nécessaire pour parcourir la boucle est donnée par la somme des temps de conduction locaux sur la boucle de longueur L , alors l'équation devient (modèle IT) [199]

$$DI(x+L) = \int_x^{x+L} \frac{ds}{\theta(DI(s))} - APD(DI(x)) \quad (1.4.32)$$

où $\theta(DI)$ est la relation de dispersion. La relation de dispersion permet de représenter la vitesse de propagation locale en fonction de l'intervalle diastolique [199]. L'équation (1.4.32) a un seul point fixe, fonction de la longueur de la boucle si les fonctions $\theta(DI)$ et $APD(DI)$ sont monotones croissantes, donné par,

$$\left\{ DI_{p_1}(L) \left| DI = \frac{L}{\theta(DI)} - APD(DI) \right. \right\}$$

La valeur DI_{p_1} correspond à la solution de période-1. L'analyse de stabilité de cette solution montre que la solution est stable si [199],

$$\left. \frac{dAPD}{dDI} \right|_{DI_{p_1}} < 1$$

Cette conclusion est similaire à l'analyse du modèle discret de Ito et Glass [226]. Lorsque la solution devient instable en diminuant L , la partie réelle des valeurs propres du système devient positive et un nombre infini de modes quasi-périodiques (dans l'espace)

apparaissent. Le mode le plus long a une période spatiale légèrement inférieure à $2L$. La quasi-périodicité de ces solutions découle de la variation de la vitesse en fonction de DI le long de la boucle.

Les simulations exhaustives ont montré que les solutions de ce modèle diffèrent de celles obtenues avec l'éq. (1.4.32) [197,219]. L'équation (1.4.32) prédit une infinité de modes alors que quelques-uns seulement ont été observés avec les modèles ioniques. De plus, le modèle (1.4.32) peut avoir des solutions périodiques près de la bifurcation. La première raison pouvant être à l'origine de ces différences est la difficulté du choix de la représentation $APD(DI)$. En fait, il semble avoir un effet d'hystérésis dans l'APD sur la boucle. La courbe est dédoublée pour les régimes quasi-périodiques avec un APD plus grand lorsque DI décroît avec x dans le sens de propagation. L'écart entre les courbes dépend de L . Chacune de ces courbes est représentée par la relation de restitution mais avec un coefficient de la sigmoïde différent. Selon le coefficient p , la bifurcation peut être soit super-critique ou sous-critique pour la cellule [219]. Quelle courbe faut-il choisir et quels en sont les effets sur la réentrée dans la boucle?

Une version modifiée du modèle intégral à délai a été dérivée [219] dans laquelle un couplage sur l'APD est inclus pour tenir compte de l'effet de la diffusion sur la repolarisation [71]. La diffusion est en partie responsable de l'hystérésis et permet d'inclure l'effet des ondes de repolarisation déclenchées sur l'excitabilité [218,219]. L'équation (1.4.32) est alors (modèle ITM),

$$DI(x+L) = \int_x^{x+L} \frac{ds}{\theta(DI(s))} - \int_{x-\alpha}^{x+\alpha} w(s)APD(DI(s))ds \quad (1.4.33)$$

où $w(s)$ est une gaussienne tronquée normalisée centrée en $x-L$. L'inclusion du couplage sur l'APD réduit le nombre de modes aux deux premiers (mode-0 et mode-1). Lorsque la bifurcation de la cellule est sous-critique (p petit), la bifurcation sur la boucle l'est aussi avec le modèle ITM. Mais dans ce cas, le mode-1 apparaît pour L plus petit que pour le mode-0 avec une amplitude d'oscillations non-nulle. En augmentant p dans la zone sous-critique, il y a apparition du mode-1 complexe tel que trouvé avec l'éq. (1.4.32). Notons qu'en utilisant le couplage dans le modèle ITM, l'hystérésis de la relation de restitution est retrouvée [219].

La forme de la courbe de restitution est donc importante pour déterminer le type de bifurcation et la forme des solutions près de la perte de stabilité pour la réentrée sur la boucle ainsi que pour la cellule sous stimulations.

Étude du protocole de stimulation S_1 - S_2

L'application du modèle intégral à délai modifié permet l'étude du protocole de stimulation sur la réentrée dans une boucle. Certaines modifications supplémentaires sont nécessaires pour tenir compte de l'effet local de la stimulation sur la création de fronts. L'utilisation d'une telle approche offre un contexte d'étude de l'éventail des solutions.

1.4.8 Modèle de réentrée bidimensionnelle: l'anneau et le feuillet

La complexification d'un modèle de réentrée peut passer soit par l'inclusion de l'aspect discret (les jonctions gaps), la diversification des caractéristiques cellulaires ou l'addition d'une seconde dimension spatiale. L'étude sur la boucle a montré l'importance de la diffusion sur la repolarisation. De plus, la revue des études expérimentales a permis de mettre en évidence l'importance de la visualisation de la réentrée dans un espace au minimum bidimensionnel. Une seconde dimension d'espace dans le modèle est préconisée pour mieux comprendre l'apport de la diffusion sur l'activité réentrante. La propagation dans le muscle cardiaque représente l'activation de proche en proche des cellules. Lorsqu'un ensemble de cellules est activé, un courant diffuse entre les cellules dépolarisées et les cellules adjacentes non-excitées. Si le front d'activation n'est pas plan, le rapport de cellules excitées sur les cellules excitables en avant du front n'est pas le même. La forme du front d'activation peut être décrite par sa courbure. Dans ce cas, la courbure représente le rapport entre les cellules excitées et excitables et est la nouvelle variable influant sur la propagation en 2-D. Pour débiter, une discussion sur l'effet de la courbure est introduite. Par la suite, les deux approches pour l'étude de la réentrée sont explorées: l'étude de la réentrée avec obstacle et sans obstacle. La littérature entourant ces deux approches et leurs interrelations est exposée.

L'effet de la courbe de restitution dans la réentrée 2-D y est aussi discuté. Cependant aucun critère, liant la stabilité de la réentrée et la relation entre l'APD et la prématurité, n'a été documenté. Certains travaux ont été faits pour reproduire les

dynamiques des spirales à l'aide d'approche réductionniste. Les deux principales approches sont décrites avec leurs limitations respectives.

1.4.8.a. Rôle de la courbure dans la propagation cardiaque

La propagation dans un milieu 2-D comparativement au milieu 1-D permet différentes morphologies de l'onde propageante. La courbure de l'onde influe sur les caractéristiques de propagation. Une revue de son impact suit.

Courbure et vitesse de conduction

Le principe de base liant la vitesse de conduction à la courbure du front de propagation est le suivant: en posant que la vitesse est θ_0 pour un front plat, alors la vitesse θ est plus petite que θ_0 pour un front convexe et la vitesse θ est plus grande que θ_0 pour un front concave. Pour le front plat, la vitesse de conduction est déterminée par les propriétés actives et passives du substrat seulement. Cette vitesse est la même que pour la propagation 1-D. Cependant, lorsque le front de propagation devient convexe, $\theta < \theta_0$ à cause de la surface plus grande de distribution du courant de diffusion. La relation entre vitesse et la courbure a été démontrée en étudiant la propagation d'une onde à travers un passage étroit [231], dans une préparation monocouche expérimentale [232] et modélisée [233,234]. La dimension la plus petite du passage permettant la propagation pour des cycles lents (~200-500 ms) était de 0.5 mm alors que pour des cycles plus rapides (150 ms), la dimension du passage devait être plus grande autour 1.2 mm.

Par le même raisonnement, il est possible de conclure à la relation $\theta > \theta_0$ pour le front de propagation concave due à l'augmentation de la densité de courant en avant du front. Une approche théorique de l'effet de la courbure est trouvée à la référence [235]. Une description quantitative sur la dépendance de la vitesse de conduction par la courbure dans un milieu 2-D excitable et continu a été obtenu analytiquement pour des petites courbures (K) par la théorie des perturbations singulières et la théorie cinétique. La vitesse est donnée, en première approximation, par l'équation (1.4.34) de courbure-eikonal.

$$\theta = \theta_0 - \gamma DK \quad (1.4.34)$$

Le paramètre D est défini par les propriétés passives du substrat excitable et γ est un facteur

tenant compte de l'aspect dynamique de l'activation. En contrepartie, la relation entre la prématurité et la vitesse est habituellement appelée relation de dispersion. Pertsov et coll. ont développé une méthode permettant d'inclure l'effet la période de stimulation et de la courbure sur la vitesse de propagation à partir du modèle "target pattern" (propagation radiale à partir du site de stimulation) [236,237].

Courbure critique et bloc de conduction

Il existe une valeur maximale de courbure (K_c) au-delà de laquelle la propagation ne peut subsister [169]. Cette limite de la courbure dépend de l'excitabilité du substrat. Les effets de courbure sur la propagation ont été grandement étudiés autant par simulation qu'expérimentalement [228,238,239]. Le rayon critique pour le modèle MBR est évalué à 200 μm pour la propagation d'onde courbée [240].

Propagation d'onde suivant la stimulation

Les expériences montrent que la stimulation d'une électrode extracellulaire induit un patron de polarisation particulier donnant naissance à une propagation de forme elliptique (à une certaine distance de l'électrode où l'effet de polarisation bidomaine est négligeable) à cause de l'anisotropie du tissu [241,242]. Par contre, une stimulation par un ensemble linéaire d'électrodes produit un front d'activation presque plat. La vitesse de propagation du front elliptique était autour de 10% plus faible le long de l'axe longitudinal que celle du front linéaire [243]. Cette diminution est causée par la courbure importante de l'onde d'activation près de l'électrode. Ce point pourrait influencer les résultats d'un protocole de stimulation lors du passage 1-D à 2-D.

Courbure du front d'onde et interaction avec un obstacle

Il a été démontré que la courbure du front de propagation a un effet marqué sur la propagation près des obstacles pointus en simulation [244] et expérimentalement [58,245]. Le détachement d'un obstacle apparaîtrait à cause de l'impossibilité du front d'onde de porter une courbure plus grande que K_c . La courbure critique étant dépendante de l'excitabilité, le détachement de l'obstacle est plus facile lorsque l'excitabilité est diminuée en bloquant le courant sodique [245]. Les conditions frontières ont un impact non-

négligeable sur la propagation et influence la dynamique près de la frontière (ex.: activation 1:1 ou 2:1 selon la perméabilité de la frontière) [246].

1.4.8.b. Simulation de l'équation de réaction-diffusion dans un milieu bidimensionnel

Les études de la réentrée en simulations sont discutées dans les paragraphes suivant. La réentrée fonctionnelle prenant la forme des spirales est la première forme explorée. En second point, la réentrée autour d'un obstacle est discuté. Dans ces deux cas, l'effet de l'APD sur la dynamique de rotation est esquissé.

Réentrée fonctionnelle : le feuillet

Deux approches pour étudier la réentrée dans un milieu 2-D monodomaine existent dans la littérature. La première approche découle de l'éq. (1.4.24) où le laplacien est décrit en coordonnées cartésiennes. L'anisotropie est incluse en posant des coefficients de diffusion différents le long des axes principaux du système [164]. La seconde approche développée par Leon et Roberge [247] utilise une série de câbles en parallèle couplés par un ensemble de résistances. Il s'agit d'une méthode rapide où l'anisotropie est déterminée par le rapport de la résistance axiale avec les résistances transverses de couplage [248]. Un tel modèle est pratique pour les simulations 2-D ou 3D avec rapport d'anisotropie rotationnelle [249,250] car l'algorithme peut être facilement parallélisé.

Une grande partie de la littérature inclut l'étude des modèles de type FHN. Une bonne revue de la forme des équations de réaction-diffusion étudiées par les différents groupes se trouve à la référence [101]. Les références étudiées dans cette section sont limitées au cas n'ayant qu'une seule variable diffusive correspondant au potentiel transmembranaire (et non pas au cas chimique et biologique des populations où les deux variables diffusent [168]). Dans le contexte où il existe des modèles excitables plus réalistes pour le milieu cardiaque, des travaux ont été faits avec les modèles de première génération [251-255] et dernièrement avec des modèles ioniques de seconde génération [250,256]. Cette section couvrira les différentes caractéristiques étudiées avec les trois types de modèles excitables énoncés précédemment en espérant mieux comprendre les phénomènes entrant en jeu dans la formation, la dynamique des spirales et leurs transformations en multiples fronts.

Formation de spirale

Ce sujet a été traité en partie à la section 1.2 concernant les expériences sur le tissu cardiaque. Ici, l'exposition sera axée sur les méthodes utilisées en simulation et leur lien avec l'aspect expérimental.

Panfilov et Pertsov ont expérimenté l'initiation d'une spirale suite au détachement de l'onde d'activation d'un obstacle en variant l'excitabilité du modèle FHN [244]. De leur côté, Starobin et Starmer ont confirmé que les conditions pour la séparation de l'onde d'avec l'obstacle sont déterminées par la relation entre le flux réactif-diffusif à l'intérieur d'une couche frontière (de l'ordre de l'épaisseur du front) et les caractéristiques de l'obstacle [257].

La dispersion de l'état réfractaire est supposée être la source de la majorité des initiations de réentrée dans le tissu cardiaque. Ce point est confirmé dans un modèle FHN simplifié où la spirale est initiée lorsqu'un second front d'activation passe en partie par la zone où la période réfractaire est augmentée [258]. Xu et Guevara ont initié des spirales avec le modèle LR-I en simulant une zone ischémique par l'augmentation du potassium extracellulaire [252]. Le protocole de stimulation à la source de l'initiation est un protocole de décroissance de la période. Lorsque la concentration $[K^+]_o$ était légèrement supérieure à la normale, le sommet de la spirale passait au travers de la zone ischémique. Par contre lorsque la concentration était beaucoup plus élevée, la trajectoire de la spirale ne passait pas par cette zone par un bloc de conduction. Une approche semblable à l'initiation a été décrite par Pertsov et coll. à la référence [13].

Les spirales peuvent être initiées dans un milieu totalement homogène. En générale, la caractéristique principale est l'utilisation de deux stimulations à deux sites différents (voir la section Réentrée fonctionnelle). Pour l'obtention d'une seule spirale, la méthode de stimulations croisées est plus souvent utilisée [13,248,259]. Les stimulations sont appliquées par deux lignes d'électrodes croisées. La stimulation S_2 est appliquée un certain délai après la première. Les lignes de stimulations peuvent avoir différentes longueurs. Le principe sous-jacent à l'application de la stimulation S_2 doit répondre aux conditions décrites par Winfree [81]. Ces conditions assurent la création d'une singularité de phase.

La création de spirales en forme de huit (*figure-of-eight reentry*) dans un milieu homogène est un processus semblable à la création d'une seule spirale. Dans ce cas, au lieu d'utiliser des lignes d'électrodes, deux électrodes ponctuelles sont nécessaires. La première stimulation est appliquée au site A. L'onde propage vers l'extérieur du point sous forme circulaire (ou elliptique si le milieu est anisotrope). Une seconde stimulation est appliquée au site B, éloigné de A, lorsque l'onde repolarise localement [13]. Si la surface effective de la stimulation S_2 contient une partie excitable et non-excitable, il y aura création de deux ondes coupées. Si la distance séparant ces singularités de phase est assez grande, une réentrée double en forme de huit est induite [81]. Notons que ce type de solution existe dans les milieux inhomogènes. Par exemple, la forme de réentrée décrite par Xu et Guevara est de ce type à cause de la symétrie du problème [252].

Jusqu'à présent, les méthodes vues dans cette section sont applicables à des études expérimentales. La littérature fait état d'une autre méthode pour l'initiation de réentrée dans les simulations. Puisque l'étude de la réentrée se fait à partir de l'équation de réaction-diffusion couplée à un système d'EDO, il faut définir un état initial. Toutes les méthodes décrites pour les milieux homogènes servent à créer une onde coupée. Le long de l'interface séparant l'état excité et l'état partiellement excitable, il existe un point où la vitesse normale à l'interface change de signe [260]. Ce changement de signe induit une déformation de l'interface vers l'intérieur autour d'un centre de rotation pour former la structure d'une spirale. Par exemple, dans le modèle de BR, la vitesse d'accroissement du sommet d'une onde coupée dépend de g_{Na} . Si la conductance est égale à 2.0, l'onde propage sans dilatation ni contraction. Par contre si $g_{Na} < 2.0$, l'onde se rétracte et si $g_{Na} > 2.0$ alors, le sommet de l'onde coupée se dilate et forme une spirale [251]. Pour ces raisons, certains auteurs ont utilisé une condition initiale d'une onde coupée correspondant à une singularité de phase pour créer des spirales [251,261].

La réentrée à multiple bras est documentée pour certains systèmes et son existence dépend du rapport entre la vitesse angulaire et l'excitabilité du milieu [262]. Théoriquement ce type d'activité semble peu probable pour la réentrée fonctionnelle dans le muscle cardiaque.

Dérive des spirales

Cet aspect a déjà été introduit précédemment mais est décrit plus en profondeur en introduisant l'apport de la théorie et de la modélisation sur la compréhension du phénomène. Le phénomène où le sommet de la spirale subit une translation porte le nom de dérive des spirales [13,258]. Une expérience par Fast et Pertsov a permis de la mettre en évidence dans le myocarde [91]. La dérive peut avoir lieu le long de la frontière entre deux régions de différente excitabilité [258]. Le sens de la dérive dépend de l'état réfractaire de chaque côté de l'hétérogénéité et du sens de rotation de la spirale. Ce phénomène de dérive est aussi documenté dans les systèmes FHN et est dû à l'inhomogénéité du substrat [263] ou à la présence d'un champ électrique [264,265]. Wellner et coll. ont proposé un modèle semi-empirique pour comprendre la dérive d'une spirale avec le noyau circulaire (modèle FHN) dans un substrat où existe un faible gradient du coefficient de diffusion (la perturbation). La vitesse de dérive dans ce modèle dépend de la période de rotation de la spirale non-perturbée et de la valeur de la variable rapide en son centre [266]. Notons que des trajectoires épicycloïdales du sommet dans un tissu homogène [76] peut être catégorisées comme un phénomène de dérive.

Spirale stationnaire et effet d'ancrage

Des études expérimentales ont montré que l'ancrage des spirales dans un tissu non-homogène est dû à la présence d'au moins un obstacle non-excitable [13,88]. L'ancrage dépend de relation entre la courbure critique K_c d'une part, ainsi que de la dimension et la forme de l'obstacle [263]. Selon Starobin et coll., le rayon de la trajectoire circulaire dépend des courants d'activation [267]. Il est donc plus probable de trouver cet effet dans des substrats plus excitable à cause d'effet stabilisateur. L'application d'une perturbation dans le circuit de réentrée anatomique (réentrée avec ancrage) peut la décrocher. Un substrat avec un obstacle totalement inexcitable (flux-nul à la frontière) en présence d'un champ électrique peut induire un décrochage transitoire s'il est appliqué dans une période de vulnérabilité de la réentrée [268].

Méandre du sommet

Les méandres des sommets (*meandering*) apparaissent dans les spirales lors d'une bifurcation de Hopf [269]. Dans ce cas en plus de la fréquence de rotation, une fréquence d'oscillation du sommet de la spirale apparaît qui amène une modification de sa trajectoire dans le temps. La forme des trajectoires peut être complexe [270]. L'analyse de stabilité a montré l'importance de l'onde de repolarisation dans la perte de stabilité [271]. Les régimes de méandres pour les modèles de type FHN sont majoritairement apériodiques [101]. Winfree a cependant montré qu'il existe dans certains intervalles de paramètres des régimes périodiques [101]. L'étude du modèle bidomaine avec une formulation FHN et constante d'anisotropie inégale entre le milieu intracellulaire et extracellulaire, soutient les mêmes régimes [272]. Efimov et coll. ont étudié la forme de la trajectoire pour le modèle BR [251] (Qu et coll. ont étudié le modèle LR-I [255]). La variation de g_{Na} affecte la trajectoire du sommet de la spirale (g_{si} est aussi diminué de moitié à 0.045 ce qui entraîne une diminution de l'APD). Pour $g_{Na} = 2.1$, la trajectoire est circulaire et à 2.2, la trajectoire devient cycloïdale. La forme d'une ligne de bloc, semblable à la trajectoire chez le lapin [86,90], est la trajectoire du sommet de la spirale pour des valeurs de paramètres [251]. La transition entre les différents régimes se fait à g_{Na} des plus petit lorsque la conductivité du courant I_{si} est augmentée. Par contre, en diminuant les constantes de temps de I_{si} , Courtemanche a observé une trajectoire beaucoup plus complexe [261]. En diminuant la conductance potassique pour décroître l'APD, Qu et coll. ont observé, en modifiant g_{si} , un régime chaotique des méandres [259]. La stabilité et la forme de la trajectoire du sommet de la spirale sont donc fonction de la dynamique sous-jacente à l'APD et de l'excitabilité intrinsèque du tissu.

Importance de la courbe de restitution sur la stabilité

De nombreux exemples sur l'impact de l'APD sur la stabilité de la spirale et la forme des méandres du sommet ont été discutés. Puisque dans le muscle cardiaque la relation entre l'APD et la prématurité est importante, le comportement de la spirale est probablement influencé par la relation de restitution et la relation de dispersion comme c'est le cas dans la réentrée sur la boucle. Leon et coll. ont étudié la réentrée dans un modèle 2-D anisotrope avec la représentation ionique MBR sans la variable j [248]. En ralentissant la dynamique de I_{si} (en divisant les constantes de temps de d et f par le

facteur κ), les spirales étaient soutenues lorsque $\kappa > 2$. Aussi la trajectoire du sommet de la spirale était plus rapprochée lorsque κ est grand. Les cassures d'onde (*wavebreak*) n'avaient lieu que pour $\kappa \leq 2$. Le phénomène de repolarisation déclenchée décrit pour la réentrée sur la boucle serait la cause des cassures. Dans un même ordre d'idée, Courtemanche a étudié la spirale dans un feuillet de tissu avec la représentation ionique BR [261]. Dans ces simulations, la spirale était instable et finissait par subir de multiples cassures (transition vers la FV) pour κ entre 1 et 2. L'effet de κ sur la courbe de restitution a été étudié. Il diminue la valeur maximale de l'APD tout en augmentant la valeur maximale de la pente. La probabilité d'obtenir une onde de repolarisation est plus élevée lorsque l'intervalle $\{DI_{dg} | dAPD/dDI > 1\}$ est plus important. Il faut cependant qu'un large gradient de DI existe dans la zone où le front d'activation propage et que les DI se trouvent dans l'intervalle DI_{dg} [261]. L'intervalle DI_{dg} est plus grand lorsque $\kappa = 1$, le cas où les cassures d'onde sont les plus présentes. Une étude plus approfondie avec le modèle LR-I modifié a conclu dans le même sens pour la condition sur l'intervalle DI_{dg} [253].

Par contre, Fenton et coll., en utilisant un modèle excitable simplifié dans lequel l'effet de la mémoire sur l'APD est inclus, ont montré que la cassure de l'onde peut avoir lieu lorsque la pente de la courbe de restitution est toujours inférieure à 1 [76,273]. La question subsiste sur la méthode à utiliser pour construire la courbe de restitution représentative de son action sur la fibrillation. Le lien, entre la courbe de restitution et l'apparition de FV, a été étudié [274]. Deux méthodes pour construire la relation $APD(DI)$ ont été utilisées. L'une à l'aide d'un protocole S_1-S_2 (CL du S_1 à 300 ms) en changeant le délai S_1-S_2 de la stimulation prématurée. L'autre méthode utilise un protocole dit dynamique où le CL était varié de 400 à 200 ms par saut de 50 ms. La courbe dérivée du protocole dynamique avait toujours une pente maximale plus élevée que 1 contrairement à la courbe déterminée par le protocole S_1-S_2 . La fibrillation pouvait être induite dans le tissu tant que la courbe dynamique était caractérisée par la pente maximale était supérieure à 1. L'ajout de drogues diminuant la pente de la courbe dynamique en dessous de 1 ne soutenait plus la fibrillation [275].

La question reste cependant ouverte à savoir quelle est la courbe de restitution effective pour la réentrée 2-D sachant que l'opérateur de diffusion influe aussi sur la

repolarisation locale [71]. De plus, Courtemanche a montré que la majorité des APD dans une spirale suit la relation de restitution de la réentrée quasi-périodique sur la boucle [261]. Cependant, la majorité des points ne collant pas à la courbe, se trouvent dans la zone inférieure correspondant à un APD plus petit pour un même DI. Ces durées de potentiel d'action se retrouvent près du sommet de la spirale donc dans la zone sensible aux perturbations [271,276,277].

Effet des stimulations électriques

Quels sont les effets d'une stimulation sur la dynamique de la réentrée fonctionnelle? Les effets de la stimulation sont diversifiés [278]. La terminaison, la multiplication et le déplacement du noyau de la réentrée sont fonction des caractéristiques de la stimulation. L'effet dépend de la position de la stimulation par rapport au noyau de la réentrée et du moment de l'application par rapport à la phase de la spirale. Ni l'annihilation de la spirale ni la multiplication des fronts d'onde avec l'apparition de fibrillation n'existe si l'électrode est trop petite.

Deux approches de contrôle de la spirale ont été étudiées récemment. Les deux approches utilisaient l'application de faible courant de stimulation à plusieurs sites. Elles permettaient la stabilisation des spirales instables. L'une des deux approches utilisait l'acquisition de l'information de l'état du tissu aux sites de stimulation [279]. La stimulation avait pour effet de diminuer l'APD locale près des électrodes. Une autre approche utilisait une mesure globale de l'état du tissu (pseudo-ECG) [280]. Le principe sous-jacent au contrôle dans ce cas est la diminution de la vitesse de propagation et de la durée de la période réfractaire. Le cas de stimulation de plus grande amplitude (défibrillation) a été aussi étudié avec une mesure globale ou locale [281]. L'utilisation d'un algorithme de ce type permet l'annihilation de la réentrée fonctionnelle via un processus de dérive résonnante vers les frontières du tissu.

Réentrée anatomique bidimensionnelle

L'étude de la réentrée avec un modèle FHN a montré que pour un substrat d'excitabilité minimale, seule la réentrée autour d'un obstacle peut exister [169]. Pour des paramètres d'excitabilité normaux, la diminution du rayon de l'obstacle amenait un

détachement de l'onde et une réentrée instable avec accrochage et décrochage répétitif [169].

L'anneau est le modèle le plus simple de réentrée anatomique dans un milieu 2-D. Le cas qui nous intéresse est représenté par l'équation de réaction-diffusion. Le laplacien de l'équation est décrit en coordonnées polaires. Le milieu est symétrique autour du centre de l'anneau. Il est borné par le rayon de l'obstacle R_{in} et le rayon externe R_{out} . Xie et coll. ont simulé cette géométrie avec le modèle ionique de LR-I [282]. Lorsque R_{in} était grand la réentrée est de période-1, peu importe la largeur de l'anneau. En diminuant R_{in} la solution de période-1 devenait instable et une solution oscillante dans l'espace et le temps apparaissait. La période de cette solution dans l'espace était quasi-périodique. La bifurcation entre la solution de période-1 et la quasi-périodicité se passait à une valeur de R_{in} plus grande lorsque la largeur du tissu était augmentée ($\Delta R = R_{out} - R_{in}$ augmente). Cet effet de la largeur sur la zone de bifurcation était important pour un intervalle restreint de rayon externe lorsque ΔR était inférieur à 2 cm. La troisième zone de solution qui existait dans l'espace des R_{in} et R_{out} était une zone de fibrillation. Dans cette zone, l'obstacle était trop petit et l'onde décrochait de l'obstacle suivi de création de multiples ondelettes de réentrée.

En théorie, il a été montré que plus la largeur du tissu augmente, plus la courbure à l'obstacle augmente [238,240]. Un modèle simplifié 2-D a montré que la bifurcation entre la solution de période-1 et la quasi-périodicité devait avoir lieu à des R_{in} plus petits lorsque l'anneau est plus large [240]. Cette conclusion a été trouvée en supposant que la condition sur la courbe de restitution était la même que pour la cellule stimulée et que la vitesse de conduction diminue avec K croissant. Les résultats de Xie et coll. laissent supposés que le critère de stabilité en 2-D est différent de celui pour la cellule et la réentrée sur la boucle. En effet, comme il a été dit précédemment R_{in} à la bifurcation est plus grand lorsque l'anneau est plus large, donc lorsque la courbure à l'obstacle est plus importante. Jusqu'à présent, aucun critère de stabilité n'a été déterminé prédisant la perte de stabilité dans la propagation 2-D et ce même pour la réentrée anatomique.

Effet des stimulations électriques

Le nombre d'étude de modélisation portant sur la réentrée anatomique est moindre que pour la réentrée fonctionnelle. L'effet des stimulations électriques sur ce type d'activité autonome est aussi moins documenté. La majorité des études utilisait des modèles de type FHN [68,223].

L'application de stimulations à un site éloigné du centre de la réentrée n'aurait pour effet que de diminuer la durée pendant laquelle une stimulation est active n'influençant aucunement l'ensemble des réponses (active avec ré-initialisation de la réentrée ou passive donc sans effet) [68]. L'approche par déplacement de phase construite à partir de ces travaux s'est avérée adéquate dans la prédiction de l'entraînement jusqu'à 87% de la période du flutter chez le chien [68]. En contrepartie, l'arrêt de la réentrée lors de stimulation éloignée serait impossible dans un tissu homogène donc nécessiterait une zone de conduction lente [223].

1.4.8.c. Approches réductionnistes

Les approches décrites dans cette sous-section sont l'approche par la théorie des perturbations et l'approche cinétique. L'objectif principal est la description du front de la spirale dans des géométries 2-D. Ainsi les caractéristiques de la solution sur un disque et un anneau de tissu sont étudiées. Un modèle plus général de la propagation basé sur la théorie cinétique permet l'étude de la stabilité de la spirale. Il reproduit les phénomènes de dérive ainsi que les méandres du sommet.

La restriction propre à ces approches est qu'elles ont été dérivées pour des substrats où l'onde est très courte. Ainsi, l'interaction entre le front d'activation et de repolarisation est très faible. Même si l'interaction entre les deux fronts a été introduite sous la forme de variation de la vitesse de conduction fonction de la période, aucune de ces approches n'a été dérivée pour inclure la relation entre l'APD et la prématurité.

Théorie des perturbations singulières

La première partie de la théorie a déjà été introduite à la section sur les approches réductionnistes dans le milieu 1-D. La relation entre la courbure et la vitesse de propagation

est premièrement dérivée dans les paragraphes qui suivent. Finalement la forme de la spirale dans un milieu 2-D est déterminée à partir de la relation de courbure.

Onde propageant dans un milieu bidimensionnel

Dans un milieu bidimensionnel, la vitesse n'est pas seulement déterminée par l'état d'excitabilité du milieu mais aussi par la courbure locale du front. Dans le contexte de la théorie des perturbations singulières, l'effet de la courbure sur la vitesse de propagation a été décrit [227,228]. Les résultats ont été obtenus en définissant une couche frontière dans \mathfrak{R}^2 selon un référentiel mobile dilaté (éq.(1.4.35)) pour trouver les solutions invariantes de l'éq. (1.4.28) le long de la coordonnée du front η .

$$x = X(\varepsilon\xi, \eta, \tau), \quad y = Y(\varepsilon\xi, \eta, \tau), \quad t = \tau \quad (1.4.35)$$

En posant $\partial u / \partial \eta = \partial u / \partial \tau = 0$, la relation de vitesse normale au front est

$$N = \theta(v_f) - \alpha K \quad (1.4.36)$$

si la variation de la courbure K et de la vitesse perpendiculaire au front N sont indépendants de ξ donc constants dans l'épaisseur du front. Elle se limite au cas où K est petit [260]. L'équation (1.4.36) avec $\theta(v_f) = c_0$ permet le retour à l'équation de courbure-eikonal (éq. (1.4.34)) [238]. Lorsqu'il y a interaction entre l'onde d'activation et l'onde de repolarisation précédente, l'équation eikonal n'est plus adéquate et l'équation (1.4.36) est utilisée.

Spirale

La méthode dérivée par Keener pour déterminer les solutions des spirales part de la description du front d'activation avec les équations paramétriques suivantes,

$$x = r \cos(\phi(r) - \omega t), \quad y = r \sin(\phi(r) - \omega t) \quad (1.4.37)$$

Les relations pour ϕ et K à partir des éqs (1.4.37) sont alors

$$N = \frac{\omega r}{(1 + \psi^2)^{\frac{1}{2}}} \quad (1.4.38)$$

$$K = \frac{\psi'}{(1 + \psi^2)^{\frac{3}{2}}} + \frac{\psi}{(1 + \psi^2)^{\frac{1}{2}}}$$

où $\psi(r) = r\phi'(r)$. En substituant l'éq. (1.4.38) dans la relation eikonal (1.4.36), une EDO pour la fonction $\psi(r)$ est trouvée [227,283]. En première approximation, la vitesse θ de la relation eikonal est posée constante le long de r comme lors d'une propagation dans un milieu totalement excitable. Les solutions de cette équation ont été étudiées sur différents domaines: l'anneau, le disque infini avec et sans obstacle au centre et le disque fini. La différence entre ces solutions se trouve dans les conditions frontières imposées à l'EDO. Par exemple, la condition de flux nul ($\psi(0) = 0$, perpendicularité du front) est imposée à la frontière du milieu fini (à l'obstacle au centre et à la frontière d'un disque fini). L'onde propage asymptotiquement perpendiculaire à r dans un milieu infini et la courbure tend vers zéro ($\psi(\infty) \rightarrow \infty$).

La condition pour une solution sans obstacle est inadéquate car elle suppose la présence d'un front d'épaisseur ε au centre. Les prédictions pour un milieu sans obstacle sont donc limitées à r loin du centre. Le rayon de l'obstacle R_m est supposé assez grand pour que la longueur du circuit permette de poser que v_f est indépendant de r à cause des hypothèses du modèle. Il y a une relation entre la fréquence ω et la vitesse c dans ce cas,

$$\omega = \Omega(c, R_m)$$

Cette relation est indépendante du rayon externe R_{out} du milieu car il est posé assez grand [227]. Lorsque R_m devient plus petit, la solution du modèle doit satisfaire simultanément la relation de dispersion $\theta = \sigma(2\pi/\omega)$. Sachant la limite de la courbe de dispersion, la valeur minimum de R_m est de 0.3 [283].

Meron a indépendamment dérivé une formulation par perturbation singulière mais dans une approche utilisant la superposition de section de spirale pour un modèle FHN [284]. Cette approche incluait l'effet de la période de rotation sur la vitesse de propagation. L'ajout de la dépendance à la période permet de stabiliser la spirale. Si ce terme était enlevé

ou si le coefficient de diffusion était augmenté, la spirale devenait instable initiant le méandre du sommet [284,285].

Théorie cinétique (kinematical theory)

Cette théorie a été principalement développée par les Russes depuis les années 70. Cette section débute par la dérivation de la relation de courbure-eikonal selon la théorie cinétique qui est semblable à celle décrite par la théorie des perturbations singulières. Par la suite, les modèles de la spirale de période-1 et général sont introduits.

Relation de courbure-eikonal

L'équation de courbure-eikonal est dérivée différemment que dans la méthode des perturbations singulières. Le système décrit la propagation d'une onde sur une bande inhomogène de tissu. Le niveau d'excitabilité est plus élevé au centre avec deux bandes symétriques de plus basse excitabilité en périphérie de la bande [238]. L'onde propageant sur ce substrat était courbée au centre. Le laplacien en coordonnées cartésiennes est donné par la relation suivante lorsque l'opérateur est appliqué sur V

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} = \bar{\nabla} \cdot \bar{\nabla} V$$

Sachant que le gradient coïncide avec la normale au front d'onde \bar{n} alors, le terme de droite de l'équation devient:

$$\bar{\nabla} \cdot \bar{\nabla} V = \bar{\nabla} \cdot (\bar{n}(\bar{\nabla} V \cdot \bar{n}))$$

De plus,

$$\bar{\nabla} \cdot \bar{\nabla} V = \bar{n} \cdot \bar{\nabla}(\bar{\nabla} V \cdot \bar{n}) + (\bar{\nabla} V \cdot \bar{n})(\bar{\nabla} \cdot \bar{n})$$

En introduisant la coordonnée curviligne z parallèle à la normale au front de V , les produits scalaires sont donnés par:

$$\begin{aligned} \bar{\nabla} V \cdot \bar{n} &= \frac{\partial V}{\partial z} \\ \bar{n} \cdot \bar{\nabla}(\bar{\nabla} V \cdot \bar{n}) &= \frac{\partial^2 V}{\partial z^2} \end{aligned}$$

De plus la divergence de \bar{n} étant donnée par

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{n} = \frac{\partial n_x}{\partial x} + \frac{\partial n_y}{\partial y}$$

$$n_x = \cos \beta, \quad n_y = \sin \beta$$

Ainsi,

$$\frac{\partial n_x}{\partial x} = -\sin \beta \frac{\partial \beta}{\partial s} \frac{\partial s}{\partial x}, \quad \frac{\partial n_y}{\partial y} = \cos \beta \frac{\partial \beta}{\partial s} \frac{\partial s}{\partial y}.$$

Par définition, la courbure $K = \partial\beta/\partial s$. De plus, $\partial s/\partial x = -\sin \beta$, $\partial s/\partial y = \cos \beta$. Ainsi,

$$\frac{\partial n_x}{\partial x} = K \sin^2 \beta, \quad \frac{\partial n_y}{\partial y} = K \cos^2 \beta.$$

Alors,

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{n} = K \sin^2 \beta + K \cos^2 \beta = K$$

Donc,

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} = \frac{\partial^2 V}{\partial z^2} + K \frac{\partial V}{\partial z}$$

Le système d'équation de réaction-diffusion prend donc la forme [238]

$$\alpha \left(\frac{\partial^2 V}{\partial z^2} + K \frac{\partial V}{\partial z} \right) = c \frac{\partial V}{\partial t} + F(V, \bar{m})$$

$$\frac{d\bar{m}}{dt} = f(V, \bar{m})$$

et avec le changement de variable $\xi = z + \theta t$,

$$\alpha \left(\frac{d^2 V}{d\xi^2} + K \frac{dV}{d\xi} \right) = c\theta \frac{dV}{d\xi} + F(V, \bar{m})$$

$$\theta \frac{d\bar{m}}{d\xi} = f(V, \bar{m})$$

Finalement, en regroupant les termes et en posant que l'impact de la variation de \bar{m} sur la vitesse est représenté par γ , la relation de courbure-eikonal est alors

$$\theta(K) = \theta_r - \gamma_1 K, \quad \gamma_1 = \gamma(\alpha/c), \quad K \leq K_c \quad (1.4.39)$$

Spirale

L'essence de l'approche géométrique est de décrire le bras de la spirale comme une courbe se déplaçant dans l'espace. La vitesse normale θ et la vitesse tangentielle τ du bout libre sont déterminées uniquement par la courbure locale comme le prescrit la relation de courbure-eikonal. Dans un premier temps, Zykov s'est attardé au cas d'une spirale tournant à vitesse angulaire ω constante, avec la vitesse u est donnée au point s (la coordonnée curviligne le long du front d'activation) par

$$u = \omega r$$

où r est le rayon de la trajectoire du point. En partant de la définition sur l'équipotentiel d'une onde dont la forme est invariante (la solution cherchée est de forme constante dans l'espace tournant à vitesse angulaire constante),

$$\frac{dV(\bar{X}, t)}{dt} = 0$$

où V est l'équipotentiel et \bar{X} , la distance par rapport au centre de rotation, Zykov a construit un système d'EDO (1.4.40) permettant de déterminer la forme de la spirale (la dérivation complète de ce système se trouve à la référence [238]).

$$\begin{aligned} \frac{d\theta}{ds} &= \omega - K\nu \\ \frac{d\nu}{ds} &= K\theta \end{aligned} \tag{1.4.40}$$

où θ est la vitesse normale au front, s est la coordonnée curviligne du front, ν est la vitesse tangentielle au point s et K , la courbure. Le système de deux équations comporte trois inconnus. Cependant, en supposant que la vitesse ne dépend que de la courbure (éq. (1.4.39)) le système devient, en substituant la relation $\theta(K)$,

$$\begin{aligned} \frac{dK}{ds} &= \frac{1}{\gamma_1} (\omega - K\nu) \\ \frac{d\nu}{ds} &= K (\theta_r - \gamma_1 K) \end{aligned} \tag{1.4.41}$$

Les solutions physiques de ce système doivent satisfaire, pour un substrat circulaire infini, les conditions suivantes,

$K > 0$ pour $s \geq 0$, $K \rightarrow 0$ lorsque $s \rightarrow \infty$.

L'intégration de ce système d'EDO nécessite une condition initiale $(\omega, K(0) \text{ et } v(0))$. Si le substrat a la forme d'un anneau de rayon interne R_{in} et externe R_{out} , la condition frontière de flux nul impose $v_{in} = v_{out} = 0$. La vitesse tangentielle aux frontières est égale à zéro car le front d'activation ne peut propager au travers. Si le médium de rayon infini a un obstacle circulaire de rayon R_{in} , la condition externe devient $v_{out} \rightarrow \infty$. Pour les solutions de période-1, u est parallèle à θ et une relation lie ω et K à R_{in} . Pour R_{in} donné, en posant K et en intégrant le système, la trajectoire physiquement acceptable coupe la droite $v = 0$ pour une valeur de R_{out} . La trajectoire représente dans ce cas la forme de la spirale dans l'espace pour un anneau. Il existe pour R_{in} donnée qu'une seule valeur K_{in} pour chaque R_{out} y compris pour le milieu infini $R_{out} \rightarrow \infty$.

La difficulté réside dans le calcul de la spirale sans obstacle. Zykov a émis l'hypothèse que la courbure au sommet de la spirale était égale à la courbure critique K_c , la courbure maximum permettant la propagation. Cette courbure correspond au point dans l'espace des vitesses où les solution stable et instable se joignent [227]. En posant $v(0) = 0$, la valeur r_q est déduite correspondant au rayon de la région centrale autour de laquelle tourne la spirale. Selon cette hypothèse, le rayon R_{in} minimum est égal à r_q . Une relation entre la vitesse et la période de rotation a été ajoutée ultérieurement pour approximer l'effet de l'interaction entre le front et la queue de l'onde [286].

L'hypothèse sur le sommet de la spirale, à savoir la courbure critique et la vitesse tangentielle nulle, est inadéquate pour le calcul des solutions transitoires et même pour les solutions stationnaires où il y a des interactions avec la queue. Meron a posé que dans le mouvement d'une onde coupée, le bout libre de l'onde à une vitesse tangentielle constante [287]. Cette approximation est adéquate pour la première partie de la formation d'une spirale à partir d'une onde coupée mais elle ne permet pas de décrire la transition au régime permanent. Deux relations de vitesse sont nécessaires [288],

$$\theta = \theta_0 - \gamma K \quad (1.4.42)$$

$$G = G_0 - \gamma K \quad (1.4.43)$$

où l'éq. (1.4.42) est la relation de courbure-eikonal et l'éq. (1.4.43) est la relation équivalente à la vitesse tangentielle du bout libre ($G = v(0)$). Plus la courbure au sommet est grande, plus la vitesse diminue en passant par zéro à la courbure critique du sommet $K_c = G_0/\gamma$.

Le modèle général a été formulé par Mikhailov et coll. [288]. L'onde y est encore représentée par une courbe dans l'espace. Chaque élément de la courbe propage selon sa direction normale à une vitesse donnée par l'éq. (1.4.42). Le bout libre d'une onde croît et se contracte avec une vitesse tangentielle donnée par l'éq. (1.4.43). Pour spécifier une courbe arbitraire dans le plan, l'équation $K = K(s, t)$ donne la courbure K de la courbe en fonction de la longueur d'arc calculée à partir d'un point fixe sur la courbe. La dérivation complète du modèle se trouve aux références [288, 289]. Hagberg et Meron ont utilisé une méthode semblable pour étudier les solutions d'un système de réaction-diffusion bistable [290-292]. La déformation du front d'activation en fonction du temps et de l'espace est donnée par [288]

$$\frac{\partial K}{\partial t} + \left(\int_0^l K \theta d\xi + G \right) \frac{\partial K}{\partial s} = -K^2 \theta - \frac{\partial^2 \theta}{\partial s^2} \quad (1.4.44)$$

où l est la longueur totale du front selon la coordonnée s . En substituant la relation de courbure-eikonal dans l'éq. (1.4.44), l'équation devient

$$\frac{\partial K}{\partial t} + \left(\int_0^l K \theta_0 d\xi + G \right) \frac{\partial K}{\partial s} = -K^2 \theta_0 + D \frac{\partial^2 K}{\partial s^2}$$

La variation de la courbure du sommet est donnée par

$$\frac{dK_0}{dt} = -G \left(\frac{\partial K}{\partial s} \right)_{s=0}.$$

L'étude de ce modèle a montré que la courbure est importante dans la formation de spirale près du sommet (en comparant avec l'approximation de Wiener-Rosenblueth où la vitesse normale est indépendante de la courbure) mais est négligeable lorsque $s \gg s_0$. La comparaison entre les résultats du modèle cinétique et les simulations de l'équation de réaction-diffusion, où l'aspect réactif est représenté par un modèle FHN, a montré une bonne correspondance [293].

La stabilité d'une solution est analysée en utilisant l'éq. (1.4.44) et en introduisant une petite perturbation dans la courbure de la forme,

$$K(s, t) = \bar{K}(s) + \delta K(s, t)$$

où $\bar{K}(s)$ est la solution stationnaire, la spirale subit localement un changement de vitesse. Notons que $\bar{K}(s)$ est calculé avec la relation (1.4.44) en posant les dérivées par rapport au temps égalent à zéro. La perturbation se dissipe dans un intervalle de temps beaucoup plus court que la période de rotation [288]. Elle quitte la zone de courbure importante vers l'extérieur de la spirale de plus en plus vite. La spirale est donc stable aux petites perturbations selon cette formulation. Cette conclusion diffère de celle apportée par Meron où une perturbation de courbure près du sommet pouvait déstabiliser la spirale [284]. La différence de conclusion vient probablement de l'effet de la vitesse tangentielle sur le sommet. Ce dernier point montre l'importance d'une bonne représentation de la vitesse tangentielle du sommet dans ce type de solution. L'inclusion de la dépendance à la période de rotation a montré qu'une augmentation de la durée de la période réfractaire peut induire les méandres du sommet [286]. Notons que le modèle cinétique montre la dérive de la spirale près des frontières et les différentes formes des méandres [288,294].

1.5 Objectif de la thèse

La dynamique sous-jacente à la réentrée est fort complexe comme l'introduction l'a clairement illustrée. La représentation la plus simple de ce phénomène reste le cas de la réentrée anatomique, le sujet de cette thèse. Une approche de modélisation est privilégiée où le tissu y est considéré homogène et continu. L'objectif est double et séparé en 1- l'étude de la stabilité et de la dynamique de la réentrée anatomique et 2- l'examen d'un protocole à deux stimulations pour l'arrêt de la réentrée anatomique. L'ensemble des travaux est divisé en chapitre comme décrit ci-bas.

La première partie du chapitre 2 porte sur l'analyse d'une représentation simplifiée de la réentrée sur la boucle 1-D. L'aspect central de cet article est la compréhension de la perte de stabilité de la réentrée périodique dans un contexte réaliste de couplage entre les cellules. La condition de stabilité est généralisée mettant en jeu non seulement la courbe de restitution mais aussi le couplage entre les cellules et la courbe de dispersion de vitesse. Le passage de la réentrée 1-D au modèle de l'anneau 2-D est introduit en seconde partie. Dans cet article, les différentes dynamiques de propagation sont décrites en délimitant les comportements 1-D et purement 2-D du système. Le rôle joué par la courbure sur la stabilité est exploré. La modification de l'obstacle dans le modèle de l'anneau permet de documenter la transition entre la réentrée anatomique et la réentrée fonctionnelle pour le modèle MBR, un phénomène dépendant de la variation spatio-temporelle de l'excitabilité.

Les effets des stimulations électriques sur la réentrée périodique sont introduits à la section 3.1 en débutant par le modèle de réentrée dans la boucle 1-D. Les nouveaux scénarios d'arrêt y sont documentés mettant en jeu un phénomène dynamique de dispersion de l'état d'excitabilité dénommé amplification d'alternance. L'impact de la longueur du parcours est ensuite introduit à la section 3.2 conduisant à la perte des scénarios d'arrêt et à l'initiation des réentrées à deux fronts par le protocole à deux stimulations. Finalement, les effets du protocole à deux stimulations sur la réentrée dans l'anneau 2-D (section 3.3) sont étudiés à la fin de ce chapitre. De nouveaux comportements inexistant dans la boucle 1-D sont découverts mettant en perspective l'impact d'une activité fibrillatoire sur la dynamique.

La mise en œuvre de la cartographie optique est présentée au Chapitre 4. Le point concernant les modifications apportées au montage est fait en contexte avec le choix du modèle animal et du protocole expérimental. La présentation de résultats préliminaires concernant le protocole de stimulations étudié par modélisation permet de confirmer l'importance de la courbe de restitution d'APD dans l'initiation des nouveaux modes d'arrêt.

Chapitre 2. Stabilité de la réentrée anatomique

Ce chapitre porte sur la notion de stabilité de la réentrée anatomique en fonction des paramètres géométriques des modèles. La première partie est constituée de l'article accepté pour publication dans Phys. Rev. E en septembre 2003 intitulé "Stability and bifurcation in an integral-delay model of cardiac reentry including spatial coupling in repolarisation" traitant de l'analyse de stabilité de la réentrée périodique dans une boucle 1-D de tissu. La condition de stabilité de la réentrée 1-D y est généralisée impliquant non seulement la courbe de restitution [199] mais aussi le couplage entre les cellules et la relation de dispersion de vitesse.

La seconde partie du chapitre expose l'étude de la réentrée anatomique dans l'anneau de tissu cardiaque comprenant la stabilité des différentes solutions. Cette étude sera prochainement soumise à Phys. Rev. E et est intitulé "Multistability in a two-dimensional spatial ionic model of cardiac anatomical reentry". Ces travaux mettent en perspective l'apport de la courbure sur la stabilité de la solution périodique par l'utilisation d'un modèle simplifié de la réentrée anatomique. L'emphase est mise sur la diversité des solutions et leurs liens avec la formation d'une réentrée fonctionnelle. Cette étude démontre que la présence d'un obstacle permet l'existence d'une réentrée fonctionnelle qui serait normalement instable pour les modèles ioniques à l'étude.

2.1 Stability and bifurcation in an integral-delay model of cardiac reentry including spatial coupling in repolarisation

Philippe Comtois and Alain Vinet

Phys Rev E, in press.

2.1.1 Abstract

We present the bifurcation analysis of a revised version of the integral-delay model (Courtemanche *et al*, Siam Journal on Applied Mathematics, **56**, 119 (1996)) of reentry in a one-dimensional ring that includes a spatial coupling in the calculation of the action potential duration. This coupling is meant to reproduce the modulation of repolarization by the diffusive current flowing through the intercellular resistance. We show that coupling modifies the criterion for the stability of the period-1 solution, which is no longer uniquely related to the action potential restitution curve, but depends also on the degree of coupling between cells and on the dispersion relation of the velocity. Coupling also changes the scenario from an infinite-dimension Hopf bifurcation to a finite sequence of Hopf bifurcations that take place at different ring lengths.

2.1.2 Introduction

Reentry, the name given to the self-sustained propagation of an activation front in an excitable medium, is known to be a major mechanism of cardiac arrhythmia, and has been observed in clinical and experimental preparations [10,84,295]. It has also been studied in a host of mathematical representations of the cardiac excitable tissue [49,204,248,253,296,297]. A one-dimensional ring, represented as a continuous cable of model cardiac cells, is among the simplest reaction-diffusion models for reentry [197,217-220]. The characteristics of the reentry as a function of circumference of the ring (L) have been studied by numerical simulation for rings holding different versions of the Beeler-Reuter ionic model (BR) of cardiac myocytes [197]. In all instances, stable period-1 reentry was found to exist down to a critical length L_{crit} . In most cases, solutions below L_{crit} were quasi-periodic, persisting until a minimal L_{min} below which sustained reentry was

impossible. Different types of bifurcation from periodic to quasi-periodic motion were observed, each exhibiting a relatively small number of quasiperiodic modes of propagation [197,199,218,219].

Upon superthreshold stimulation, the space-clamped BR-type models produce long lasting action potentials (typically 100 ms or more) during which the system remains unexcitable. The duration of the action potential (D_{AP}) depends on the diastolic interval (R), the time between the end of the previous action potential and the onset of the stimulation. As a consequence, the sequence of R produced by a succession of superthreshold stimuli applied with a constant period of stimulation (T) can be described by the finite-difference equation [192]:

$$R_{i+1} = T - D_{AP}(R_i) \quad (2.1.1)$$

The fixed point of eq. (2.1.1), corresponding to period-1 orbit, is stable if $dD_{AP}/dR < 1$. Equation (2.1.1), supplemented with a rule for subthreshold stimuli and representative $D_{AP}(R)$, functions, was shown to reproduce the bifurcation structure of the entrainment responses of the space-clamped BR ionic models as a function of T [192]. The system is thus a low-dimensional model complementary to the nonlinear ionic models, suitable for analytical investigation. This finite-difference model was extended by Courtemanche *et al* to represent reentry around a one-dimensional ring[199]. At any given location x on the ring of length L , $T(x)$, the time between two successive activations, is the time needed for the activation front to complete one rotation. For most ionic models, $\theta(x)$, the speed of the activation front, is only function of the local R . Thus, $T(x) = \int_{x-L}^x [\theta(R(u))]^{-1} du$, and eq. (2.1.1) can be rewritten as:

$$R(x+L) = \int_x^{x+L} \frac{1}{\theta(R(u))} du - D_{AP}(R(x)) \quad (2.1.2)$$

Propagation proceeds as long as $R(x)$ remains larger than R_{\min} , the R value corresponding to the end of the refractory period. Otherwise, reentry stops. Courtemanche *et al* have analyzed the integral-delay eq. (2.1.2) in the case where $D_{AP}(R)$ and $\theta(R)$ were monotonic increasing functions [199]. They have proven that period-1 reentry, corresponding to $R(x) = R^*$, a constant around the ring, is stable if $dD_{AP}/dR|_{R^*} < 1$. The loss of stability

occurs at the value of L where $dD_{AP}/dR|_{R^*}=1$ through a Hopf bifurcation in which an infinite number of quasiperiodic modes (numbered $k=0,1,2,\dots$) are created simultaneously. The spatial wavelengths of these modes near the bifurcation are close to $2L/(k+1)$. They did not study the nature of the bifurcation, which is expected to be either subcritical or supercritical, depending on the choice of $D_{AP}(R)$ and $\theta(R)$ functions [219]. The main weakness of the integral-delay model regarding its capability to reproduce the dynamics of the ionic ring models, is its prediction of the existence of an infinite number of quasi-periodic modes of propagation. Spatial oscillations of R correspond to neighboring sites producing action potentials of different durations. In ionic models, these are associated with spatial differences in voltage, which produce currents through the coupling resistances that smooth the spatial D_{AP} profile and limit its gradient. This explains why only the two lowest modes ($k=0$ and 1, Figure 2.1) of quasiperiodic propagation have been observed in the ionic models. In some versions of the BR model, it has also been reported that the appearance of the mode-0 and 1 was not simultaneous, but was rather occurring at different values of L [197].

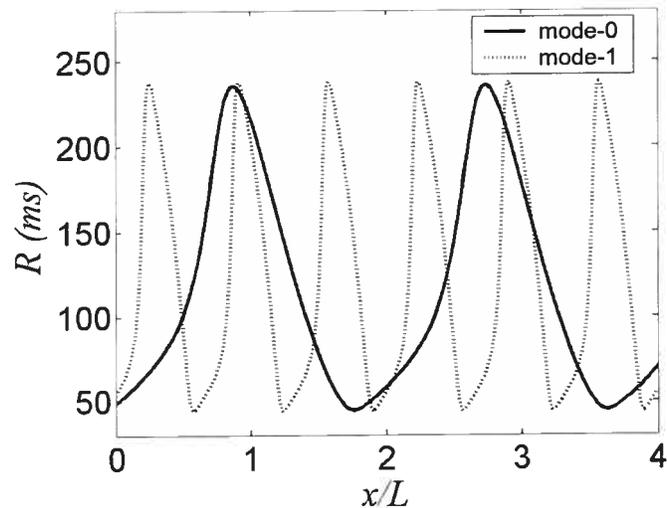


Figure 2.1 Spatial profiles of R in mode-0 (continuous curve) and mode-1 (dotted curve) as a function of the position of the activation front for successive turns. The modes were calculated with eq. 3 and the functions $D_{AP}(R)$ and $\theta(R)$ derived from the MBR ionic model (Figure 2.2C) as described in [219].

In a previous paper, we have proposed a modified version of eq. (2.1.2), that includes an empirical representation of the effect of the resistive coupling on the spatial

profile of D_{AP} [219]. In this formulation, $D_{AP}(R(x))$ in eq. (2.1.2) is replaced by a weighted spatial average over a neighborhood α (chosen such that $w(\alpha) \rightarrow 0$):

$$R(x+L) = \int_x^{x+L} \frac{1}{\theta(R(u))} du - \int_{-\alpha}^{\alpha} w(u) D_{AP}(R(x+u)) du \quad (2.1.3)$$

with $w(x) = \chi^{-1} \exp(-(\beta u)^2)$ in which χ^{-1} is a normalization coefficient and β^{-2} is the variance of the weighting function. $R(x+L)$ and $R(x)$ are the state of recovery of a point respectively at the time of the current and previous excitation. $R(x+L)$ is the time interval between the current excitation and the end of the previous action potential. It thus corresponds to the time elapsed since the previous excitation, represented by the first term of the right-hand side of eq. (2.1.3), minus the duration of the action potential produced by that previous excitation. Coupling allows the propagation, and in the new formulation, modulates the local repolarisation. The first term on the right hand side embeds the influence of the points activated before $x+L$ in the current rotation. It is the only way in which the distribution of R during one rotation has an influence on the local excitability during the same rotation. The second term describes the effect of the distribution of R in the previous rotation on the calculation of R during the current rotation. Since this previous excitation has occurred with a diastolic interval $R(x)$, it would have produced an action potential of duration $D_{AP}(R(x))$ if the point has been disconnected from its neighbors. However, because of the effect of coupling represented by the integral over a neighborhood of width 2α , the duration of the local action potential is rather a weighted average of the duration of the action potentials that would have been produced at each point of the neighborhood if it has been isolated. It could be argued that the coupling term handles the point and its neighbors as if their action potentials have been produced simultaneously, neglecting the delay introduced by the propagation. For the BR model, this has a minimal influence near the bifurcation since it occurs in a range of R where the speed is still constant and maximal. However, we have introduced elsewhere a formulation including the delay of propagation to be used in a more general context [298].

Numerical simulations of eq. (2.1.3) (with $\beta = \sqrt{800}$ cm and $\alpha = 0.5$ cm) were found to reproduce all the details of the bifurcation, as well as the properties of the different quasiperiodic modes of propagation in the regime of fully developed alternans far from the

bifurcation, predicting accurately the number of quasiperiodic modes, the evolution of their spatiotemporal profile as a function of the loop length, and the specific limiting loop length at which each mode was disappearing. These numerical results thus suggest that our integral-delay embeds the minimal properties needed to capture the dynamics of the ionic loop model both close and far from the bifurcation. Moreover, the integral-delay model was also used to investigate the effect of external stimulations on reentry. It has uncovered new scenarios of reentry annihilation that have not been described before. These were found afterwards to exist in the ionic loop model and to be related to observations made on canine experimental model of atrial flutter [66,197,219,298]. It has also been used to investigate the dynamics of discordant alternans in paced cables [75,299]. The purpose of this paper is to present an analytical investigation of the bifurcation properties of eq.(2.1.3).

2.1.3 Linearization of the model

In period-1 reentry, $R(x) = R^*$ fulfills the relation $R^* = \frac{L}{\theta(R^*)} - D_{AP}(R^*)$. If both $dD_{AP}/dR > 0$ and $d\theta/dR > 0$, as it is assumed in this paper, a unique R^* exists for each $L > (D_{AP}(R_{\min}) + R_{\min})\theta(R_{\min})$ and $dR^*/dL > 0$. Since, for all the cases related to BR ionic models, $L \gg 2\alpha$ and $\exp(-(\beta\alpha)^2)$ is close to zero, we extend the limits of the averaging integral from $(-\infty, \infty)$ and obtain the linearized version of eq. (2.1.3) for a perturbation $z(x)$ around R^* as:

$$z(x+L) = \left(\frac{1}{\theta(R^*)} \right)' \int_x^{x+L} z(s) ds - D'_{AP}(R^*) \int_{-\infty}^{\infty} w(s) z(x+s) ds$$

Assuming that $z(x) = e^{\lambda x}$, the characteristic equation becomes:

$$e^{\lambda L} \left(\left(\frac{1}{\lambda \theta(R^*)} \right)' - 1 \right) = \left(\frac{1}{\lambda \theta(R^*)} \right)' + D'_{AP}(R^*) e^{\left(\frac{\lambda}{2\beta}\right)^2}$$

Defining $\lambda L = Q$, $v' = (L/\theta(R^*))'$, $a' = D'_{AP}(R^*)$ and $\eta = (2\beta L)^{-2}$, it yields to:

$$e^Q (v' - Q) = v' + a' Q e^{\eta Q^2} \quad (2.1.4)$$

Q corresponds to the eigenvalue of the linearized system expressed in the spatial nondimensional coordinate x/L , as in [199]. We look for solutions that fulfill the conditions $Re(Q) = 0$ and $Q = iq$, corresponding to the loss of stability of R^* . The norm of eq. (2.1.4) provides the first condition:

$$a' = e^{\eta q^2} \quad (2.1.5)$$

in which the square root is removed because $a' > 0$. This condition shows that a' is always > 1 unless $\eta = 0$, which corresponds to the original model of Courtemanche *et al.* without spatial averaging. The value of a' also increases with q , which is specified by the second condition

$$\tan\left(\frac{q}{2}\right) = \frac{q}{v'} \quad (2.1.6)$$

obtained by solving eq. (2.1.4) after substitution of a' by eq. (2.1.5). The condition (2.1.6) does not depend explicitly on coupling and is also a condition for the characteristic equation of eq. (2.1.2). It has an infinite number of solutions, symmetric with respect to zero (zero is also a solution, indicating the rotational invariance of z around the ring). Since $v' < 0$, the successive positive solutions $q^{(k)}$ are located between $(2k+1)\pi$ and $2(k+1)\pi$, where $k = [0, \infty]$ are the mode numbers. If $|v'| \ll 1$, as it is the case over a large R^* interval for the BR ionic models, the positive roots can be approximated by

$$q^{(k)} \approx (2k+1)\pi + \frac{2|v'|}{(2k+1)\pi} + O(v'^2). \quad (2.1.7)$$

Inserting this approximation in eq. (2.1.5) shows that **1)** a' is always greater than 1 and $a' \rightarrow 1$ as $\beta L \rightarrow \infty$, corresponding to the case without coupling; **2)** a' increases with k , meaning that higher modes appear at shorter values of L **3)** the number of modes is limited since a' , which is defined only for $R > R_{\min}$, spans a limited range of values; **4)** the value a' at the bifurcation also depends on v' , this effect being more important for lower modes.

Since we assume that $dD_{Ap}/dR > 0$ and $d\theta/dR > 0$, R^* (or L in the dimensional model) can be used as a bifurcation parameter. A specific $q^{(k)}$ is associated to a Hopf

bifurcation if $dRe(Q)/dR^* = r' \neq 0$ at the bifurcation. The sign of r' at the bifurcation, where $r = 0$ and conditions (2.1.5) and (2.1.6) are satisfied, is determined by:

$$r' \ln a' (2v''(1 - \cos q^{(k)}) - [q^{(k)} \sin q^{(k)} - (q^{(k)})^2]) \left[\frac{a''}{a'} - \frac{\eta'}{\eta} \ln a' \right]. \quad (2.1.8)$$

The case with $r' < 0$ corresponds to a bifurcation where the period-1 solution loses stability with respect to perturbations proportional to the mode associated to $q^{(k)}$ when R^* or L are reduced. The dominant terms in eq. (2.1.8) are those that are proportional to $(q^{(k)})^2$. Since $q^{(k)}$ lies between $(2k+1)\pi$ and $2(k+1)\pi$, the sign of eq. (2.1.8) depends on $a''/a' - \eta'/\eta \ln a'$. Typically, $D_{AP}(R)$ can be approximated as $a_\infty - \gamma_a \exp(-R/\tau_a)$ in the range where the bifurcations occur, such that $a''/a' = -\tau_a^{-1} < 0$ and is independent of coupling. On the other hand, $-\eta'/\eta = 2/L \, dL/dR^* > 0$ and this second term is positive ($a' \geq 1$ with $a' = 1$ when $\beta \rightarrow \infty$). Decreasing β , which broadens the spatial extent of the coupling, enlarges a' , diminishes the value of L where the bifurcation occurs, and thus enlarges the positive term in r' . As expected, the growth rate of the amplitude of the modes becomes more gradual as coupling is extended.

We have studied the influence of β on the characteristics of the first three solutions $k = \{0, 1, 2\}$ of eqs. (2.1.5) and (2.1.6) using the $D_{AP}(R)$ and $\theta(R)$ curves obtained from the numerical simulations of a version of the BR model (MBR) that has been investigated in details elsewhere [219]. As seen in Figure 2.2C, $D_{AP}(R)' > 0$ everywhere, but includes a portion with slope < 1 at low R values. Figure 2.2A shows $a'(\beta L)$ for each k . To calculate these results, the close interval of R^* in which $a' \geq 1$ is found. Each R^* in this set corresponds to a value of L ($= R^* + D_{AP}(R^*)/\theta(R^*)$), a' , and v' . With these values, we solve eq. (2.1.6) to obtain $q^{(k)}$ and eq. (2.1.5) to get β . The following points can be seen when looking at Figure 2.2A; **1)** the modes are ranked in increasing order with respect to a' , meaning that their bifurcations occur at decreasing values of R^* ; **2)** the differences between the modes with respect to the value of a' where the bifurcations occur increase as βL is diminished and spatial coupling is extended; **3)** a' is everywhere > 1 and, as $\beta L \rightarrow \infty$, $a' \rightarrow 1$ and the curves corresponding to the different modes come together; **4)**

each mode has a limiting value of βL below which it ceases to exist, the highest modes disappearing first when hitting the maximum a' .

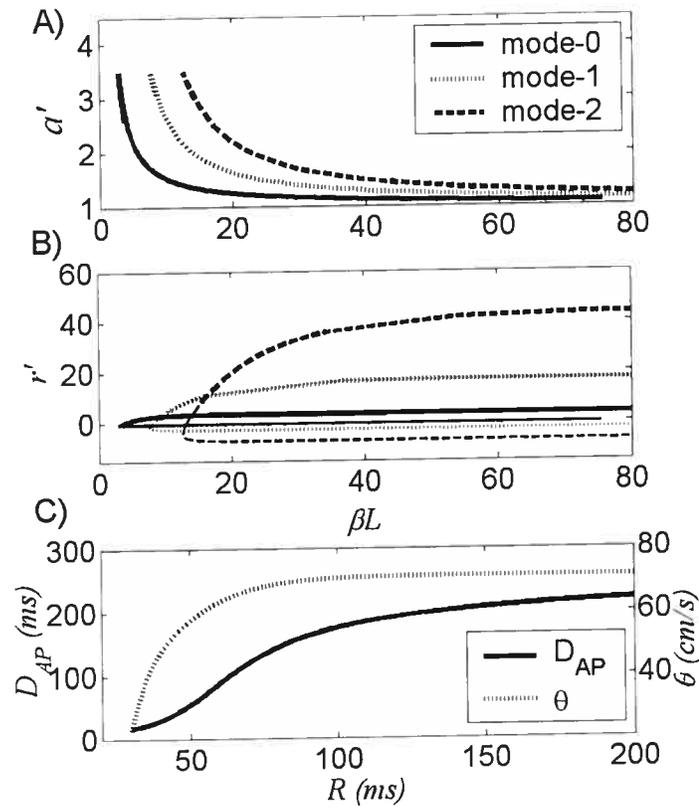


Figure 2.2 A) a' and B) r' at the bifurcation for the modes $k = \{0, 1, 2\}$ as a function of βL , using $D_{AP}(R)$ and $\theta(R)$ shown in panel C). For each mode, two bifurcations points exist for a given βL (superimposed in panel A) corresponding respectively to the loss of stability of period-1 solution at large L (thin lower curves) and period-1 regaining stability at smaller L (thick higher curves).

2.1.4 The characteristic equation near the bifurcation

Setting $a' = e^{-\eta Q^2} + \varepsilon$, we carry out an expansion of the roots for a' close to the bifurcation for each $q^{(k)}$ to approximate the growth rates of the different modes. For simplicity, we drop the index k and write Q as:

$$Q = iq + \varepsilon q_1 + \varepsilon^2 q_2 + O(v').$$

Introducing this expression in eq.(2.1.4), and keeping the term of first order in ε yields to:

$$q_1 = \frac{e^{-\eta q^2} [q(q - \sin q) + iq(v' - 1 - \cos q)]}{(v' - 1 - \cos q)^2 + (q - \sin q)^2}.$$

Using eq. (2.1.7) for q , q_1 can be approximated by

$$q_1 \approx e^{-\eta \left((2k+1)\pi - \frac{2v'}{(2k+1)\pi} \right)^2} \left[1 - \frac{2v'}{(2k+1)^2 \pi^2} + i \frac{v'}{(2k+1)\pi} \right].$$

Since the oscillating solution has the form $R(x) = R^* + b \exp(Qx/L)$, the growth rate of the k^{th} mode near the bifurcation is given by:

$$\sim \exp \left(\varepsilon e^{-\eta \left((2k+1)\pi - \frac{2v'}{(2k+1)\pi} \right)^2} \left(1 - \frac{2v'}{(2k+1)^2 \pi^2} \right) \frac{x}{L} \right).$$

The coupling in D_{AP} reduces the growth rate of the different modes by a factor $\exp \left(-\eta \left((2k+1)\pi - \frac{2v'}{(2k+1)\pi} \right)^2 \right) < 1$, such that the reduction of the growth rate is more important for larger k . The instability associated to mode-0 should thus be dominant since it occurs at larger L and its amplitude grows more rapidly. The spatial wavelength associated to each mode can be approximated by

$$\begin{aligned} \Lambda(k) &= \frac{2\pi L}{\text{Im}(Q)} \\ &\approx \frac{2L}{2k+1} e^{\eta(2k+1)^2 \pi^2} + \frac{2v' L e^{2\eta(2k+1)^2 \pi^2}}{(2k+1)^3 \pi^2} \left[\left(2 - 4\eta(2k+1)^2 \pi^2 \right) e^{-\eta(2k+1)^2 \pi^2} - \varepsilon \right] + O(v'^2) \end{aligned} \quad (2.1.9)$$

When $\eta = 0$ (equivalent to $\beta \rightarrow \infty$), the wavelength Λ is reduced to:

$$\Lambda(k) = \frac{2L}{2k+1} + \frac{2v' L (2 - \varepsilon)}{(2k+1)^3 \pi^2} + O(v'^2)$$

as in [199]. Averaging thus leads to an increase of $\Lambda(k)$ through the exponential term in eq.(2.1.9), which can be related to the smoothing of the voltage profile by diffusion current in the ionic model.

2.1.5 Discussion and Conclusion

The preceding analysis shows that, even in a simple one-dimensional model of reentry, the $D_{AP}(R)$ restitution curve is not the unique criterion governing the stability of the period-1 reentry. Introducing spatial coupling in D_{AP} changes the stability criterion and makes it dependent on the extent of the coupling as well as on the $\theta(R)$ function through condition (2.1.6). It is thus not surprising that numerical simulations of ionic models in two-dimensional media have shown that the stability of the periodic solutions could not be explained solely on the basis of $D_{AP}(R)$ restitution curve. Recently, Cytrynbaum *et al* [230] have reached a similar conclusion by analyzing a singular Fitzhugh-Nagumo model of reentry in the ring. In their model, D_{AP} and R correspond to the trajectory along the upper and lower branch of the slow manifold, while the transitions between the branches, which are sensitive to coupling, correspond to the activation and repolarization fronts. Considering these two fronts as boundary layers, they have obtained a two-dimensional mapping for the successive returns of these fronts at one location from which they have deduced an analytical expression for the stability of the period-1 solution. It is not clear yet whether a similar approach could be applied to models of cardiac myocytes since, in these, the repolarization phase is a slow process that does not display an abrupt transition that may be treated as a transition layer.

Echebarria *et al* have also developed an alternative approach to analyze discordant alternans in a paced cable [300]. They have derived an amplitude equation from the reaction-diffusion system by using a development in perturbation around the stable periodic solution. This model can probably be extended to study the bifurcation from periodic to quasiperiodic reentry in a loop, but it remains to be seen if it can predict the correct bifurcation structure and how far from the bifurcation it still can give an appropriate description of the dynamics. Besides, it is not obvious that this model can be extended to deal with resetting and annihilation of reentry by external stimulations, an area of potential clinical application. The ability of our empirical model to reproduce the details of the bifurcation structure of the ionic model, its behavior far from the bifurcation, as well as in the situation where the reentry is perturbed by multiple stimulations indicates that it embeds the basic determinants of the dynamics. It will certainly be instructive to compare our

model to new alternative low-dimensional formulations that may become available, especially if these were deduced from a formal analysis of ionic reaction-diffusion system.

We thank Dr. N. Otani (CWRU, Cleveland OH) for its editorial comments. This work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (AV) and the Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (PC).

2.2 Multistability in a two-dimensional spatial ionic model of cardiac anatomical reentry

P. Comtois and A. Vinet

To be submitted to Phys Rev E

2.2.1 Abstract

This paper examines the dynamics of reentry in a two-dimensional annulus model of homogeneous and continuous cardiac tissue. The membrane ionic currents are represented by a modified Beeler-Reuter formulation. We describe the bifurcation structure of the sustained propagated solution as a function of the inner and outer radius of the annulus. Reducing the inner radius induces a transition, from periodic to quasiperiodic reentry, at a critical value that is decreased by the width of the annulus. Below the critical radius, multiple quasiperiodic solutions coexist that disappear at different minimal values of the inner radius. The disappearance of each quasi-periodic solution is preceded by a second type of bifurcation characterized by repetitive detachment of the activation front from the inner radius.

2.2.2 Introduction

Cardiac reentry, referring to the self-sustained propagation of a wave of excitation in the tissue, is an important mechanism of cardiac arrhythmias. Mines [29] was the first to study an experimental model of reentry. Since then, transient or sustained reentry has been shown to occur around an anatomical obstacle, or around a region of partially or totally unexcitable tissue [4,51,55,59].

Self-sustained propagation in a one-dimensional ring (1-D) is the simplest model of reentry around an obstacle [217,218,226]. In this model, reentry can change from periodic to quasiperiodic (QP) when decreasing the length of the pathway if the restitution curve describing the change of the action potential duration (APD) as a function of the recovery time is a monotonic increasing function with a slope > 1 at low recovery interval [199,301]. Reentry, in the form of spiral wave, has been shown both numerically and experimentally

to occur in a medium without an anatomical or inexcitable obstacle [83,87] [101,169,251,270]. Such spiral waves can play a role in both initiating [261] and sustaining fibrillation [76,302]

In between the ring 1-D model and 2-D sheet model without an obstacle is the 2-D annulus model. A previous paper with the Luo-Rudy I ionic model [172] has suggested that bifurcation from periodic to QP reentry may occur in the annulus [282] but the details were not discussed. It is well known that curvature of the activation front modulates the speed of propagation [228,238,260]. Recently it has been shown that curvature can also modify the duration of action potential and that this can play a role in anatomical periodic reentry [240]. However not much is known about their general role in anatomical reentry.

This paper presents a detailed description of the bifurcation structure of sustained reentry as a function of the inner and outer radius of the annulus. It shows that two different types of bifurcation occur in different range of radii: 1) a first transition from a single periodic solution to multiple quasiperiodic solutions, and, at still shorter inner radius 2) a transition to quasiperiodic solutions with repetitive detachment of the activation front from the inner radius. The role played by curvature of the activation and repolarization fronts in the stability of the sustained reentry is discussed, as well as some considerations about the influence of changes in the ionic model.

2.2.3 Models

Two different models are used in this paper. The first and more general model is a reaction-diffusion equation for the annulus geometry. The second model is a reduction of the more complex model.

2.2.3.a. Annulus model

The model is based on the monodomain reaction-diffusion equation in polar coordinates given by,

$$\frac{\partial^2 V}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 V}{\partial \phi^2} = \rho S \left(C_M \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) \quad (2.2.1)$$

where V is the transmembrane potential (mV), C_M is the membrane capacitance (1

$\mu\text{F}/\text{cm}^2$), S is the surface-to-volume ratio ($0.4 \mu\text{m}^{-1}$), ρ is the intracellular resistivity ($200 \Omega \text{ cm}$) and I_{ion} is the ionic current ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$). Neumann boundary conditions are imposed to eq. (2.2.1) at both the inner boundary ($r = R_{in}$) and the outer boundary ($r = R_{out}$) such that,

$$\left. \frac{\partial V}{\partial r} \right|_{R_{in}} = \left. \frac{\partial V}{\partial r} \right|_{R_{out}} = 0.$$

The boundary conditions guarantee the continuity of all the variables involved in the calculation of the ionic current I_{ion} (provided it is fulfilled by the initial conditions) since their dynamics are local and involve only V and the variables itself. The spectral-finite element method of calculation used for the numerical simulations of the model is described in Appendix A.

This study focuses on the effects of changing both R_m and the width of the annulus ($\Delta R = R_{out} - R_{in} \leq 2 \text{ cm}$) on the dynamics.

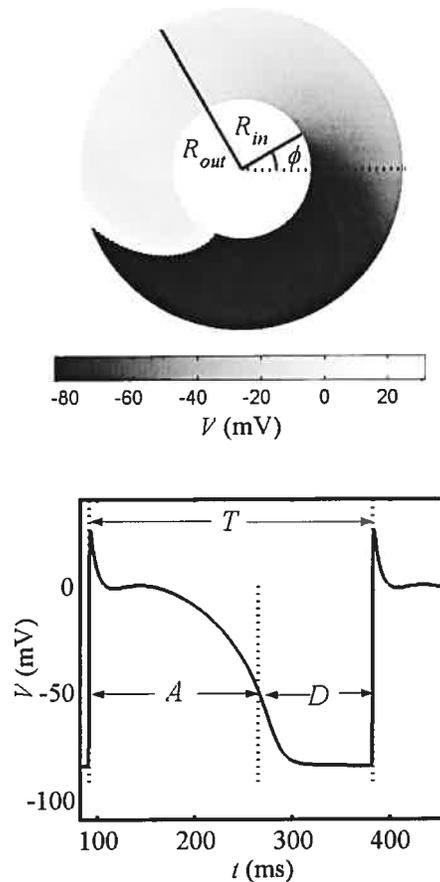


Figure 2.3 A) the annulus geometry is shown with the propagation of the periodic reentry for $R_{in} = 3.0$ and $R_{out} = 7.0$ cm. The gray scale depicts the spatial variation in transmembrane potential V satisfying eq. (2.2.1) with the activation front corresponding to the steepest color variation. B) The transmembrane potential V corresponding to the action potential as seen at $R = R_{in}$ and $\phi = 0$ radian with T defined as the time between two activations. The duration of the action potential (APD) is given by the variable A such that the diastolic interval corresponds to $D = T - A$ at each site of the tissue.

2.2.3.b. Simplified 2-D model of anatomical reentry

A simplified approach is also used to study the bifurcation from periodic to quasiperiodic reentry. It proceeds in two steps. The first step is the calculation of the form of the activation front for period-1 reentry using the kinematical model described in ref.

[240]. The model assumes that the activation and repolarization fronts are identical in period-1 reentry, and their speed is normal to the radius at R_{in} and R_{out} . The curve describing the front is obtained by solving the ODE system

$$\begin{aligned}\frac{dD}{ds} &= \frac{f}{h} \\ \frac{dK}{ds} &= \frac{f}{\theta_K} \left(1 - \frac{\theta_D}{h} \right) \\ \frac{dv}{ds} &= K\theta\end{aligned}\tag{2.2.2}$$

where s is the curvilinear coordinate along the front, $D(s)$, the diastolic interval, $K(s)$, the local curvature, and $v(s)$, the tangential speed of propagation. The model uses the general restitution relation $A(K, D) = A_\infty(K)F(D)$, giving the APD as a function of the local diastolic interval and of the curvature, and the general velocity dispersion relation $\theta(K, D) = \theta_\infty(K)f_\theta(D - D_{min}(K))$, which also depends on curvature and diastolic interval. The notation $Y_x = \partial Y / \partial x$ is used for partial derivatives of dispersion and restitution relations in eq. (2.2.2). The functions are $f = \omega - Kv$ where ω is the angular velocity and $h = \theta_D - \theta_K(A_D + 1)/A_K$. The description of the $A(K, D)$ and $\theta(K, D)$ and the method to solve the system are given in [240]. Note that $A_\infty(K)$ and $F(D)$ are both increasing functions, such that the duration of the action potential duration $A(K, D)$ can be prolonged by augmenting the curvature and/or the diastolic interval. On the other hand, $\theta_\infty(K)$ is a decreasing function, while $f_\theta(u)$ and $D_{min}(K)$ are both increasing functions. Increase of curvature reduces the speed through $f_\theta(u)$ and through the increase of the minimum diastolic interval $D_{min}(K)$ which sets the value of D below which propagation stops.

The maximum curvature $K(s)$ is always positive and located at R_{in} ($K_{in} = K(0)$), and its value is positive and a function of R_{in} and R_{out} . K_{in} , once it is determined for a given R_{in} and R_{out} , is used as a parameter in eq. (2.2.3).

$$\frac{1}{R_{in}^2} \frac{\partial^2 V(\phi, t)}{\partial \phi^2} + \frac{K_{in}}{R_{in}} \frac{\partial V(\phi, t)}{\partial \phi} = \rho S \left(C_M \frac{\partial V(\phi, t)}{\partial t} + I_{ion}(\phi, t) \right) \quad (2.2.3)$$

This equation is deduced from eq. (2.2.1) by assuming that: 1) all the equipotential curves $V(r, \phi) = c$ are identical such that the spatial variation of curvature along them is the same; 2) propagation is normal to r , which is true at R_{in} and R_{out} , and 3) the curvature is constant in time, which is also true for period-1 solutions. It is the first assumption that makes eq. (2.2.3) an approximation of eq. (2.2.1). This system is equivalent to the cable equation, supplemented by an advection term that introduces the effect of curvature. For a waveform rotating in the anticlockwise direction, $\partial V / \partial \phi < 0$ at the upstroke reduces the diffusive term, and as expected, decreases the angular velocity. Inversely, $\partial V / \partial \phi > 0$ in repolarization reduces the diffusive term and prolongs the action potential duration. The equation is solved as a 1-D cable equation of length $L = 2\pi R_{in}$ with continuity boundary conditions [218] using a finite element method with linear basis functions on a grid with internode distance equal to $50 \mu\text{m}$ and constant $5 \mu\text{s}$ temporal steps [240].

2.2.3.c. Ionic model

The membrane ionic current I_{ion} is represented by a modified Beeler-Reuter (MBR) model [170] whose properties have been extensively documented both in the loop [218,219,298,301] and in the space-clamped configurations [173,192,193].

In the MBR model, the duration of the action potential is determined by the interplay of the potassium outward current and of the calcium slow inward current ($I_{si} = g_{si} df(V - E_{si})$). I_{si} is controlled by one “activation” variable (d) and a single “inactivation” variable (f) both represented by a first order process with time constants ($\tau_d(V), \tau_f(V)$) and steady-state functions ($d_\infty(V), f_\infty(V)$). The comparison is made between the nominal model where the time constants are set as in [170] and the fast model where $\tau_d(V)$ and $\tau_f(V)$ are divided by a factor of 2, which abbreviated the action potential [197,248].

Simulations of the models give the variation of V in time and space. The following measures are defined (shown in Figure 2.3B) to follow the spatio-temporal evolution of the

activation and repolarization front. Each active response is associated with the formation of an action potential. The activation time is defined as the time where $|dV/dt|$ reaches its maximum in the upstroke, and the repolarisation time, marking the end of the action potential and the beginning of the diastolic interval, is chosen as the moment of the -50 mV downcrossing in repolarization. The time interval between two successive activations (T) is divided in two part: the action potential duration (A), from the activation time to the following repolarization time; the diastolic interval (D), from the repolarization time to the next activation.

2.2.4 Results

2.2.4.a. Increasing the width of the annulus: formation of a curved wave

In a 1-D loop, period-1 reentry, with a fixed wavefront rotating at a constant speed, remains a stable solution of the system as long as the radius is larger than a critical value [197,219]. As shown in Figure 2.3, period-1 reentry also exists on the annulus, but its stability depends on both R_{in} and R_{out} .

Figure 2.4A shows the effect of $\Delta R = R_{out} - R_{in}$ on the period-1 solution with $R_{in} = 3.05$ cm. The widening of the annulus increases the period T until it saturates for $\Delta R \approx 0.35$ cm, a small width compared to the circumference of the inner obstacle. Solving the kinematical model defined by eq. (2.2.2) gives the same variation of period as the ionic model. In the kinematical model, the curvature at R_{in} increases and then saturates as a function of ΔR [240]. The change in the period of rotation can be induced by curvature since it modulates the speed of propagation not only through the eikonal velocity relation $\theta_{\infty}(K)$ [238] but also through a shift in the prematurity effect (increase of minimum $D = D_{min}(K)$ by curvature). A minimal correction comes from the variation of D , since its increase coming from the prolongation of T is compensated by the simultaneous increase of $A(K, D)$. Thus following the variation of K_{in} as a function of ΔR is sufficient to explain the variation of the period, since introducing $K_{in}(\Delta R)$ in eq. (2.2.3) also reproduces the variation of the period.

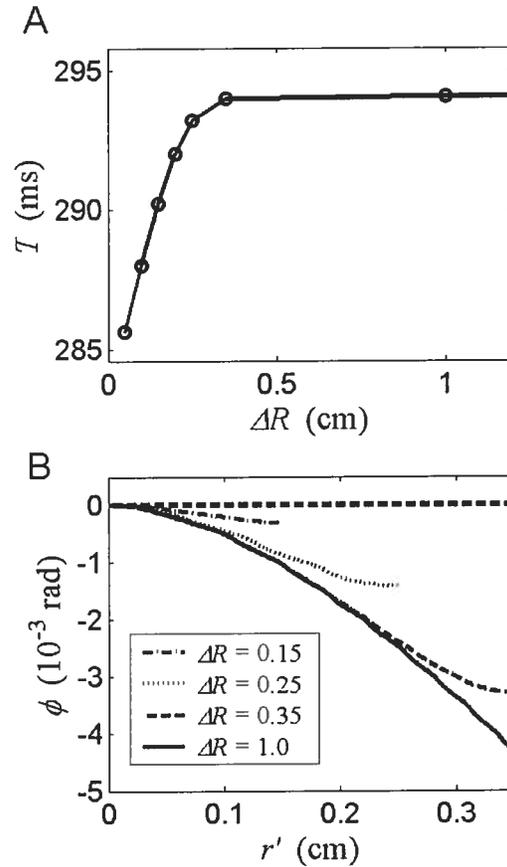


Figure 2.4 A) Period of rotation (T) with $R_m = 3.05$ cm increases as a function of the annulus width but saturates when $\Delta R > 0.5$ cm. B) The position of the wavefront (given by the maximum $|\partial V / \partial \phi|$) for different ΔR shows an increase in the initial deflection of the wave ($r' = r - R_m \approx 0$) with ΔR . The dashed line corresponds to the asymptotic value when $\Delta R = 0$ i.e. the 1-D spatial model.

The curves in Figure 2.4B represent the position of the activation front ($\phi = 0$ corresponds to the shifted position of the front at R_m) along $r' = r - R_m$ for different ΔR . The deviation from $\phi = 0$ increases ($\phi < 0$ and decreases for $r' > 0$) with ΔR mainly because the initial variation at $r = 0$ is greater. Thus it is clear that increasing ΔR correlates with an augmentation in the bending of the curve (when comparing the curves for $\Delta R = 0.15$ and $\Delta R = 0.35$ cm). This deviation being controlled by the curvature of the curve and the curvature decreasing along the position, it follows that the curvature at R_m is initially increasing with ΔR before saturating.

2.2.4.b. Transition from periodic to quasiperiodic reentry

In 1-D loop model, propagation shifts from period-1 to quasi-periodic solution when the radius is below a critical radius [197,199,217,218,301]. This section investigates: 1) if a similar bifurcation exists on the 2-D annulus, and 2) if the width of the annulus, which was shown to increase the curvature and the period of rotation, acts upon the bifurcation.

To study the bifurcation, R_{in} is decreased (with a minimum step in radius of 0.001 cm), keeping ΔR constant. For each R_{in} , computation is continued until the steady state is detected. This stable solution, mapped on the new annulus, is used as the initial condition for the next simulation. The reverse procedure (increasing R_{in}) is done in order to study the bistability near the bifurcation. The study of the kinematical model (eq. (2.2.2)) indicates that there is a single solution period-1 reentry for monotone increasing restitution and dispersion of velocity curve [240]. Numerical integration of the reaction-diffusion model with different initial conditions corroborated that only a single periodic solution exists for $R_{in} \leq 4.0$ cm.

Figure 2.5A (nominal model) shows the results of this procedure for two values of ΔR . Increasing the width of the annulus from $\Delta R = 0.05$ cm (dashed curve) to $\Delta R = 1.0$ cm (continuous curve) yields the same type of bifurcation, but a slightly different value of R_{in} . There exists a critical radius ($R_{in,crit}$) below which a low-amplitude oscillation of D appears, with an amplitude that increased as R_{in} is diminished. In both cases there is no bistability between periodic and QP solutions such that the bifurcation is supercritical [168]. The main difference between the two cases is the decrease of $R_{in,crit}$ when ΔR is changed from 0.05 to 1 cm. Figure 2.6 (dashed curve) shows the variation of $R_{in,crit}$ as a function ΔR which reaches a constant saturated value near $\Delta R \approx 0.35$ cm, for a total shift of approximately 0.1 cm.. These results show that, for the nominal MBR model, increasing the width of the annulus stabilizes the period-1 reentry since the transition to QP propagation is shifted to a lower $R_{in,crit}$.

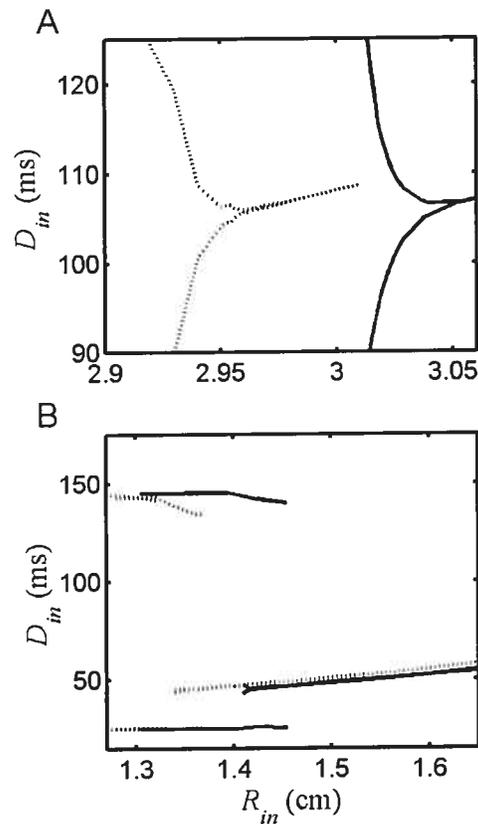


Figure 2.5 The bifurcation is shown for two different widths of the annulus: the minimum and maximum D at R_{in} for $\Delta R = 0.05$ (solid curves) and $\Delta R = 1.0$ cm (dotted curves) are plotted. The bifurcation differs for both ionic models under study with A) a supercritical bifurcation for the nominal model and B) a subcritical bifurcation with bistability between periodic and quasiperiodic solutions for the fast model.

The kinematical model (eq. (2.2.2)) coupled to the pseudo-2D ionic model (eq. (2.2.3)) show a similar variation of the bifurcation points as function of ΔR (continuous curve). The fact that this simplified model reproduces the results of the complete PDE model indicates that the process can be separated into two time scales: the fast scale that set the morphology of the wave (thus the curvature at R_{in}) and a slow scale incorporating the “local” regulation of the diastolic interval D at R_{in} with constant $K = K_{in}$ that governs the stability of periodic reentry.

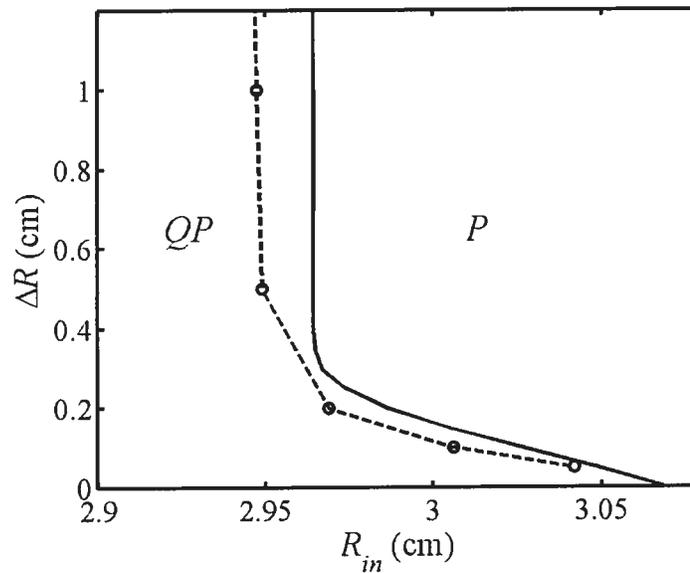


Figure 2.6 The boundary between periodic (P) and quasiperiodic (QP) reentry for the nominal model is shift to lower R_{in} when ΔR is increased. The boundary is defined by a curve ($R_{in,crit}(\Delta R)$) that is similar for the PDE model (dashed curve) and the combination of the kinematical model (eq. (2.2.2)) with equation (2.2.3) (continuous curve).

An important feature of the nominal MBR model is the fact that the slope of the APD restitution curve becomes > 1 in a range of D values for which the speed of propagation is still constant. [218,240]. In comparison, $R_{in,crit}$ is much lower for the fast ionic model (Figure 2.5B), and the bifurcation is now subcritical, with an interval of R_{in} in which period-1 and QP reentry coexist. $R_{in,crit}$ is also reduced by the increase ΔR , until reaching a saturated value. However, the maximum shift is lower with the fast model.

The change from supercritical to subcritical bifurcation by speeding the d and f gates dynamics has already been described in the MBR space-clamp and 1-D loop [197,219], and it has been explained by the increase of the slope of the APD restitution curve resulting from this procedure. Besides, the high slope portion of the APD curve still occurs in a range of D where the velocity is constant when τ_d and τ_f are divided by a factor 2. The fact the same phenomenon also occurs on the annulus indicates that the

steepness of the restitution relation is still controlling the bifurcation at least when the velocity dispersion relation is flat and the APD curve is already steep.

Existence of multiple QP solutions

In the 1-D loop, two different QP solutions were shown to coexist in an interval of radii near the bifurcation. Two different QP modes of reentry are also found to coexist in annulus for the nominal MBR model. The propagation of each QP waveform was followed for multiple turns, recording the value of D at the moment where each site was activated at R_{in} . The resulting spatial variations of D ($n = \phi / 2\pi$) are plotted in Figure 2.7A. These solutions are the exactly similar to those that were described in the 1-D loop model [197,218,219] and they were found for all the values ΔR . Mode-0 QP reentry (thick line, $R_{in} = 2.09$ cm) is first to appear following the bifurcation and last to disappear when decreasing R_{in} , as it is discussed in the next section. Its amplitude increases gradually as R_{in} is decreased.

The second mode, labeled mode-1 (thin line, $R_{in} = 2.42$ cm), have a wavelength ~ 3 times shorter than mode-0. However, its evolution as a function of R_{in} is much more complex. It appears at $R_{in} \approx 2.82$ cm, which is slightly less than the radius where mode-0 appears. Its amplitude is already very large, and its form is complex with a slow modulation superimposed to the oscillation of D (not shown). As R_{in} is decreased, the modulation disappears, and the mode-1 becomes similar to the mode-0 solution, but with a shorter wavelength. To this point, the evolution from modulated to smooth mode-1 is exactly similar to what has been observed in the 1-D loop [197]). However, at still lower R_{in} , a new bifurcation occurs that was not present in the 1-D loop. Near $R_{in} \approx 2.5$ cm, a period-doubling bifurcation is detected, in which a low-amplitude modulation equals to twice the wavelength of the mode-1 ($\Lambda^{\text{mode-1}} \approx 0.67$ turn, the distance between two maximums of the dashed curve in Figure 2.7A) is superimposed to the main oscillation.

Plotting the relation between A and D values measured gives a complex set of points (in Figure 2.7C, mode-0: thin curve and mode-1: thick curve) but that was already

expected from the kinematical model, in which the APD is a function of K and D . During QP propagation, these two quantities change continuously in space and time.

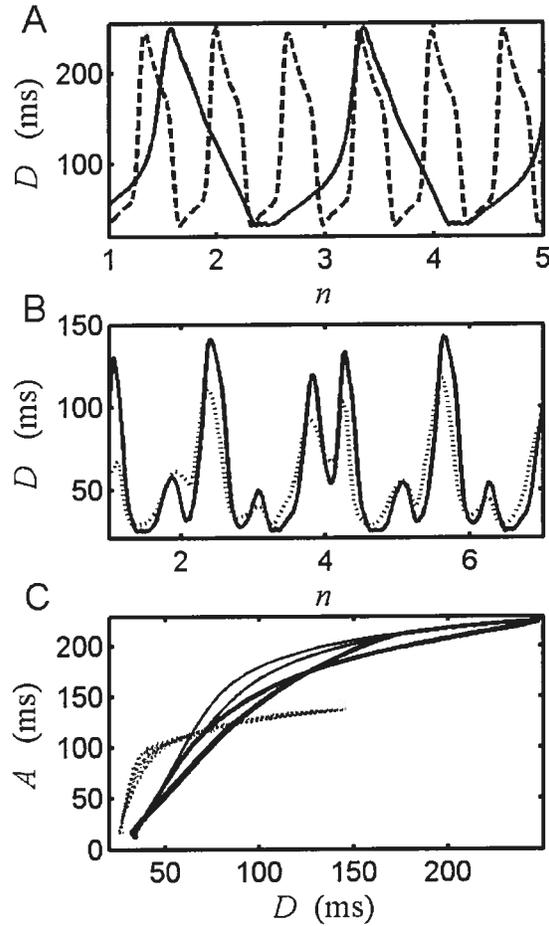


Figure 2.7 Quasi-periodic modes of reentry in the 2-D annulus model. A) The two different modes ($\Delta R = 2.0$ cm) seen as a spatial variation of D that coexists for the nominal ionic model after the lost of periodic solution are: mode-0 ($R_{in} = 2.09$ cm, solid curve) and mode-1 ($R_{in} = 2.42$ cm, dashed curve). These modes are similar to the ones found with the 1-D model [219]. B) Only one QP mode of reentry exists for the fast model that shows a complex and modulated oscillation of D with an amplitude that is slightly less at $R_{out} = 3.27$ (dotted curve) than at $R_{in} = 1.27$ cm (solid curve). C) The restitution curves $A(D)$ for mode-0 (thin curve) and mode-1 (thick curve) of the nominal model given in panel A are plotted. The third curve (thin dashed line) shows $A(D)$ for the QP mode of the fast model with the diminished maximum APD and with a greater slope at D .

The MBR fast model with subcritical bifurcation produces solutions different from the nominal model. Only a single mode of QP reentry was found. It appears with high amplitude oscillations of D and differs from the mode-0 and mode-1 QP reentry of the nominal model. The oscillations are more complex as shown in Figure 2.7B with a long spatial wavelength. The action potential durations as function of D are shown in Figure 2.7C. There are shorter than for the nominal model with a greater slope at low diastolic interval. The subcriticality of the bifurcation leads however to a bistability between this QP solution and the period-1 reentry. Comparing the interval of bistability between different widths of the annulus shows a slightly longer interval of bistability in thicker annulus.

2.2.4.c. Dynamics of wavefront unpinning

The previous section showed that the reentry in the annulus is periodic when $R_{in} \geq R_{in,crit}(\Delta R)$ and QP below this value. The QP regimes exist over some intervals of the inner radius. Usually in the 1-D model of reentry, the QP regimes disappear below a minimum radius when the activation front blocks in its refractory tail because $D < D_{min}$ and the tissue is unexcitable [197,199,218]. In the annulus, an additional bifurcation takes place before the disappearance of the sustained propagating solutions, whose characteristics change with ΔR .

If $\Delta R < \Delta R_{min}$, the reentry stops as in the 1-D model of reentry. However if $\Delta R \geq \Delta R_{min}$, the wavefront detaches from the obstacle, with the formation of a phase singularity (PS, defined as the endpoint of the wavefront that is not attached to a boundary) that makes an excursion into the tissue and then reattaches to the obstacle. This behavior has been found in both the nominal and fast ionic model. It introduces a delay in the period of rotation that allows the propagation to remain sustained.

Examples of wave unpinning for mode-0 and mode-1 solution of the nominal MBR model are shown in Figure 2.8. The wave propagates around the annulus (each thin black curve corresponding to the isochrones of activation at 5 ms interval) up to the time where the excitability at the inner boundary is too low to sustain the propagation. The wavefront stops first near the inner boundary and not elsewhere because the oscillation of D has

always a lower value at R_{in} (the amplitude of oscillation is greater at R_{in}). The minimum D in this case is ~ 2 ms greater than the corresponding value in the 1-D loop [219].

The mode-0 has the longer wavelength in Figure 2.7A that is slightly less than two turns. The dynamics for the lower is described for example at $R_{in} = 2.022$ ($\Delta R = 1.0$ cm). In this case, the wave unpins twice from the obstacle at two positions spaced by only 5.2% of one rotation (shown in Figure 2.8A) because there is two minimums of D in the same region (insert in Figure 2.8A showing the spatial variation of D as a function of n). The front then reattaches to the obstacle and propagates around over the wavelength of the D oscillation (~ 1.67 turn) before it unpins again. The excursion starts with a maximum distance from the obstacle of ~ 0.1 cm when this behaviour first appears at $R_{in} \approx 2.04$, near the minimum radius for mode-0 reentry in the 1-D model [219]. This maximum distance from the obstacle by the wave tip seems to correspond approximately to the minimum $\Delta R = \Delta R_{min} \approx 0.1$ cm needed for unpinning of mode-0 reentry. The maximum distance away of R_{in} made by the PS increases while continuing to diminish the inner radius. The main characteristic is that the distance seems to get to a maximum value (maximum r) when the retrograde portion of the wave, that propagates back to R_{in} , can re-enter.

There is also a minimum R_{in} ($R_{min} \approx 2.02$ cm) where the QP reentry and wavefront unpinning can be sustained below which reentry stops to be stable in the nominal model. In this case, the transient functional reentry makes more than one rotation creating retrograde and antegrade fronts leading to annihilation of reentry.

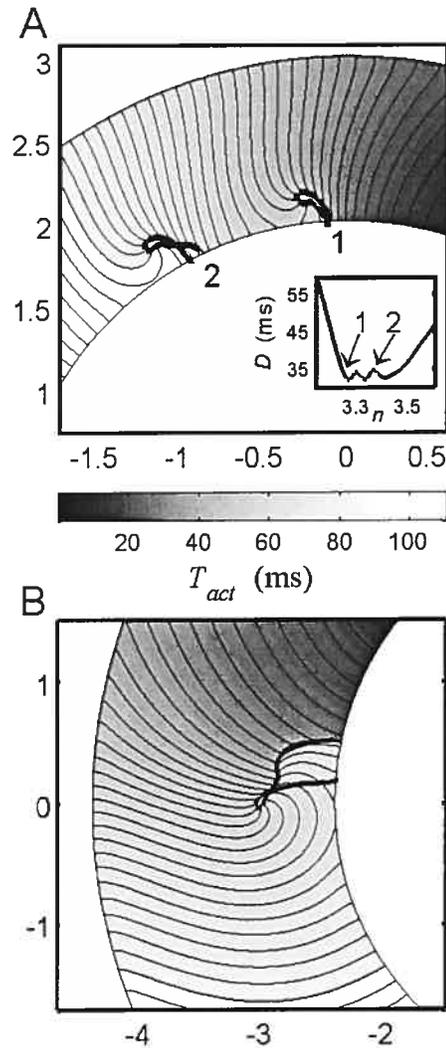


Figure 2.8 Wavefront unpinning with the nominal model for $R_m = 2.022$ cm and $\Delta R = 1.0$ cm. A) Unpinning for the mode-0 QP reentry occurs twice (labelled 1 and 2) over two turns corresponding to minimums in D (shown in insert at radius $r = 3.53$ cm). B) Wavefront unpinning for the mode-1 QP reentry ($R_m = 2.415$ cm and $\Delta R = 2$ cm) first occurs one time each turn again when D hits a minimum threshold value but the sequence becomes complex with time. This unpinning corresponds to the 7th detachment in Figure 2.9.

Mode-1 QP reentry disappears at larger radius in the 1-D loop than for mode-0 [197,219]. A similar behavior is found in the annulus model inducing the wavefront unpinning for mode-1 QP regime (shown in Figure 2.8B) with R_m greater than for mode-0.

In comparison, wavefront unpinning first occurs at $R_{in} \approx 2.48$ cm for mode-1 compared to $R_{in} \approx 2.04$ cm for mode-0. The wavefront unpinning takes place again at the minimum D of the oscillation in Figure 2.7A (as exposed in Figure 2.9B).

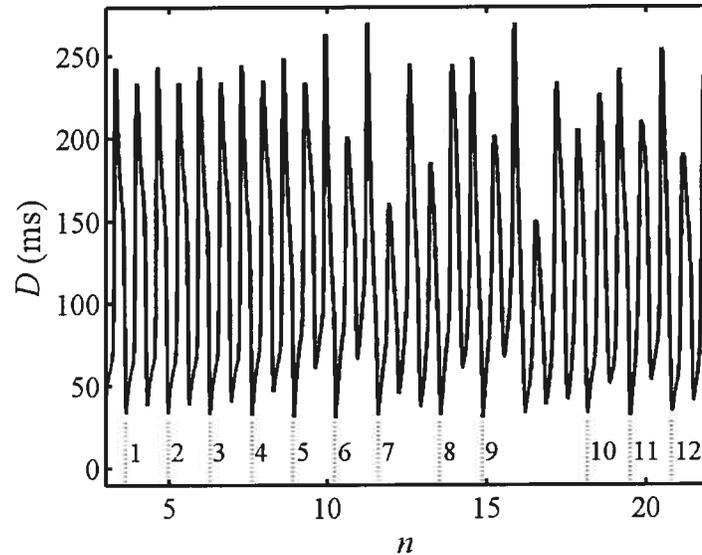


Figure 2.9 Oscillation of D (after simulating for $n > 200$ to dissipate the transient) as function of n (the number of turns) for mode-1 ($R_{in} = 2.415$ cm and $\Delta R = 2$ cm) seen by the activation front at R_{out} . The numbers $\{1, 2, \dots, 12\}$ corresponds to the position (dotted lines) where the front unpins at R_{in} during this interval.

The unpinning is found on every $2\Lambda^{\text{mode-1}} \approx 1.34$ turn (as shown at the beginning of Figure 2.9), each time at a location different than the previous detachment because of the QP nature of the reentry. Another important difference for mode-1 compared to mode-0 regarding the wavefront detachment of the obstacle is that QP reentry with unpinning seems to be complex (stressed in Figure 2.9). Instead of having detachment with invariant trajectories as for mode-0, a very long transient (>200 turns) is found during which wavefront unpinning exists with the maximum distance from the inner boundary of the PS trajectory increasing slowly with time followed by an amplification that ends up in a transient irregular pattern. The sequence of detachment and the spatial variation of D become both complex as exposed in Figure 2.9. The interval of R_{in} where unpinning exists

is difficult to evaluate but seems to be less than for mode-0. Indeed slightly decreasing the inner radius led to the complex oscillation followed by reentry annihilation.

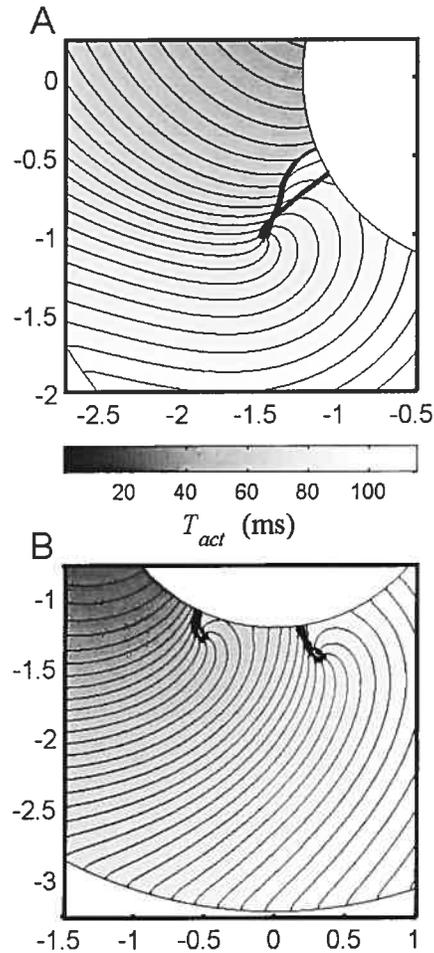


Figure 2.10 The two types of wavefront unpinning from the obstacle coexist for the fast model with $R_m = 1.226$ cm and $\Delta R = 2.0$ cm (isochrones of activation time at each 2.5 ms are shown as thin lines). A) The wavetip of the broken front forms a single long trajectory (thick black line) or B) a series of two smaller trajectories.

The mode of QP reentry for the fast model differs from both the mode-0 and mode-1 QP reentry as already exposed in Figure 2.7. The dynamic of unpinning follows the QP variation of D with two different types of wavefront detachment. The two types can coexist in the same reentry and are shown in Figure 2.10. The first type of unpinning that appears when decreasing R_m (keeping $\Delta R = 2$ cm) is plotted in panel A. In the case depicted

($R_{in} = 1.226$ cm), the front first blocks at R_{in} but the PS can re-enter the tissue around $r - R_{in} \approx 0.75$ cm. Part of the wavefront can transiently re-enter in the retrograde direction before blocking. Note that the trajectory of the PS is smaller when it first exists and grows with R_{in} decreasing. The second type of wavefront unpinning appears for smaller R_{in} . The wavefront detaches itself twice over the same rotation with always a longer trajectory for the second unpinning.

It follows that the scenarios of unpinning of the fast model are similar to the two types that are known to exist for the nominal model (except for the mode-1 complex oscillation in long term). Thus, the fast model shows a combination of the two uncoupled scenarios indicating a relation with the stable QP regimes of the nominal model in order to yield the more complex behavior. This is also emphasized by the fact that the single unpinning for the fast model depicted in Figure 2.10A is the first to appear ($R_{in} = 1.28$ cm) when decreasing R_{in} , as it is the case for mode-1 in the nominal model. The second type of unpinning, shown in Figure 2.10B, with two consecutive detachments thus appears at lower inner radius as it is the case for mode-0 QP reentry. The details of the bifurcation are of greater complexity and require further study.

It seems to be much easier to get and stay in unpinning regimes for the fast model probably because the APD is smaller (as shown by the restitution curve in Figure 2.7C). Comparing the results of the nominal and fast ionic model shows that sustained dynamics of wavefront unpinning exists over larger interval of R_{in} when the detachment appears at lower inner radius.

2.2.5 Discussion

2.2.5.a. Loss of stability of periodic reentry

This study shows the effects on the dynamic of changing the inner and outer radii in an anatomical model of cardiac reentry. Transition from periodic to quasiperiodic reentry occurs when decreasing the size of the obstacle below a critical radius. Interestingly, the boundary of this transition as a function of the width of the annulus can be reproduced by a

simplified approach incorporating the kinematical model for calculating the curvature of the wavefront at the obstacle (assuming that it corresponds to the morphology of the periodic reentry) [240]. The second part of the model incorporates the calculated curvature given by the kinematical model in a 1-D PDE including a first order spatial derivative term to mimic the effects of curvature on propagation [238,240,255]. This simplified approach shows that the shift of the bifurcation to lower R_{in} seen with the 2-D PDE model (eq. (2.2.1)) is governed by the dynamic at the obstacle. It also emphasized that the curvature of propagating waves is responsible for the shift explaining the saturation for $\Delta R > 0.35$ cm.

The fact that the simplified approach reproduces the bifurcation structure indicates that the next step can be to replace eq. (2.2.3) by an integral-delay equation [199,219,301] as for the 1-D model near the bifurcation. This last statement highlights the possibility to see how the stability condition of 1-D reentry [301] can be extended in 2-D. This study is also the first to show the existence of bistability between periodic and QP reentry in a 2-D annulus. Increasing the width of the annulus in the subcritical bifurcation also shifts the transition to slightly lower R_{in} but with a lesser extent than is seen for the nominal model even though the curvature at R_{in} is greater. This result suggests that another player may decrease the stabilizing effect of curvature, which could be the change of velocity with the prematurity in this case. Indeed assuming that R_{in} is kept constant and increasing the width of the annulus induces the formation of a curved wavefront (as shown in Figure 2.4B). The curvature decreases the velocity inducing an increase in D (compared to the 1-D loop). The increase of D may accelerate the speed of propagation if the dispersion curve is not flat around these values. This is the case for the fast model where both the restitution curve and the velocity relation vary in the same D interval [197].

A similar geometry has been used previously to study the dynamics of the Luo-Rudy I (LR-I) ionic model [282]. Xie *et al* argued that an increase in the width of the annulus shifted the transition from periodic to quasiperiodic to higher inner radius. This conclusion is opposite to our result. Xie *et al* explained the loss of stability by the formation of “transverse mode” [255] or discordant alternans far from the obstacle. Our preliminary study of the paced cable with the MBR model shows that concordant and discordant alternans can be created as expected by the maximum slope of the restitution curve being greater than one [70]. However a minimal length of the cable is needed [300] that is greater

in radial propagation induced by the wavefront curvature [76]. If discordant alternans were responsible for the loss of stability in the annulus a relatively large width ($\Delta R > \sim 5$ cm) will be required thus making this mechanism unlikely to happen for small and intermediate ΔR (as studied in this paper). Preliminary results using LR-I model as an ionic model in the loop indicated that the bifurcation is subcritical (as for the fast model in this study). The transition between periodic and quasiperiodic reentry for the LR-I model could have been induced by the different procedure [282] the authors used to study the bifurcation. Discordant alternans may however play a role in wave breakups and transition to fibrillation when the reentry is quasiperiodic with high amplitude oscillations on large width.

The question remains: when is the hypothesis of constant morphology of the wave near the bifurcation (integrated to the simplified approach) no longer suitable since it has been established that curvature can destabilize a spiral wave from a circular core to a meandering trajectory [303]? However it is probably not the case for cardiac tissue. Nevertheless a more general approach would be needed that incorporates the variation of K_m over time. Also, the notion of critical curvature was first introduced to define the maximum curvature corresponding to the critical ratio of source/sink for superthreshold activation [238]. This notion may need an update to include the delay in excitability introduced by the curvature that is dependent on the morphology of the wave [240] (through a mechanism similar to postrepolarization refractoriness). The question remains open on the importance this effect can have on reentry dynamics.

It is also the first time the bistability between two different modes of QP reentry is shown to coexist in 2-D as it is the case in 1-D loop model of reentry [197,219]. This emphasizes the point that simpler spatial model can still give insights on the dynamics of extended tissue as pointed out by the study of alternans [70]. However this is true as long as curvature effects are negligible and no phase singularity is created.

2.2.5.b. Dynamics of wavefront unpinning

Further decreasing the size of the obstacle showed new complex behaviors in the MBR model that were correlated to the QP pattern of activation. Usually, the reentry in the

1-D loop model is stopped when the wavefront hits the refractory tissue. The detachment of the wavefront from the obstacle is created in the 2-D model because of the greater refractoriness at R_{in} compared to the remainder of the tissue. The wave can propagate beyond this zone of block because the tissue is excitable at a distance from the obstacle giving birth to a temporary functional reentry. This type of propagation is similar to the meandering of a spiral wave [76,101,270]. Both the transition and initiation of wavefront unpinning are governed by the localized dynamics near the inner radius. This localization near the R_{in} is somewhat similar to the position of one known meandering mechanism generated near the circular core of a spiral wave [271] or to the sensitive zone of a spiral wave [277]. Herein, the diversity of wavefront unpinning follows the spatiotemporal variation in excitability specific to the QP mode leading to similar trajectory of PS.

The transition from sustained QP reentry (with or without unpinning) to fibrillation is still a possibility for other ionic models even though it is unstable for the MBR model. The loss of mode-1 for larger R_{in} than for mode-0 points out the question of bistability between QP reentry and fibrillation in the annulus. It would be interesting to see if the multistability of QP modes can end up in fibrillation with different dynamical signature (ex: frequency content) indicating that fibrillation characteristics can also be set by the “initial conditions” of the substrate and not solely by the different tissue electrophysiology [304]. The fact that mode-0 and mode-1 of the nominal model behave so differently near their respective lower limit makes such a possibility adequate.

The scaling of the slow inward current gives an interesting setting to study the interaction between the wavelength of the action potential and the wavefront dynamics (including unpinning of the wave) in the anatomical reentry. Further study is needed to understand the relation between R_{in} where the detachment first occurs and the interval over which it exists as enlightened by the difference between the nominal model and the fast model in this paper.

2.2.5.c. Limitations

No-flux boundary conditions may not be accurate for physiological obstacles. Assuming a non-excitable but diffusive boundary will probably have similar effects to a circular core in spiral wave. This condition may decrease the APD and thus shift the bifurcation to lower R_m . Example of stabilizing impact of wavefront-obstacle interaction for coupling to passive tissue has been documented [246]. However more realistic boundary conditions will be specific to tissue characteristics. A better understanding of the nonlinear effects of these conditions on all the players in the 2-D model of reentry (curvature formation, APD restitution relation and the dispersion velocity function) is needed.

2.2.6 Conclusions

This work is a further illustration of the richness and diversity of the dynamics that can result from the restitution of APD and dispersion of the propagation speed in a homogeneous tissue with maximum slope of the restitution curve greater than 1. Going from a 1-D to a 2-D model induces the formation of a curved wavefront that increases the stability of the periodic reentry. The bistability of QP and periodic reentry (fast model) or of mode-0 and mode-1 solutions (nominal model) for a certain range of R_m emphasizes that different patterns of propagation may be possible in the same circuit. This diversity can yield to more complex dynamics with wavefront unpinning.

This work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (A.V.), the *Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies* (P.C.), as well as by the technical and computer resources of the *Réseau Québécois de Calcul de Haute Performance*.

2.2.7 Appendix A: Numerical method

Simulation of eq. (2.2.1) is done by first using a forward finite-difference (FD) in time for the partial derivative as

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{V - V^{t-\Delta t}}{\Delta t}, \quad (2.2.4)$$

where V is the potential at time t . Putting eq. (2.2.4) back in eq. (2.2.1) and separating the terms at time t and $t - \Delta t$ yields to the equation for V at time t

$$\frac{\partial^2 V}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 V}{\partial \phi^2} - AV = g,$$

with

$$A = \frac{\rho S C_M}{\Delta t}$$

$$g = -\rho S \left(\frac{C_M}{\Delta t} V^{(t-\Delta t)} + I_{ion}^{t-\Delta t/2} \right)$$

The term $I_{ion}^{t-\Delta t/2} = \left(I_{ion} \left(V^{t-\Delta t}, (\bar{y})^{t-\Delta t} \right) + I_{ion} \left(V^{t-\Delta t}, (\bar{y})^t \right) \right) / 2$ where \bar{y} is the vector of gating variables as described in ref. [218]. Using a centered FD for the partial derivative over ϕ around node i such that

$$\frac{\partial^2 V}{\partial \phi^2} = \frac{V_{i+1} - 2V_i + V_{i-1}}{\Delta \theta^2}.$$

Knowing that the inverse discrete Fourier transform of u_n is

$$u_n = \frac{1}{N} \sum_{m=0}^{N-1} u_m e^{-\frac{2\pi i n m}{N}},$$

leading to the following approximation for the operator

$$\frac{\partial^2 V}{\partial \phi^2} = \frac{2}{N \Delta \phi^2} \sum_{m=0}^{N-1} V_m(r) e^{-\frac{2\pi i n m}{N}} \left[\cos\left(\frac{2\pi m}{N}\right) - 1 \right].$$

The two remaining partial derivatives are

$$\frac{\partial^2 V}{\partial r^2} = \frac{1}{N} \sum_{m=0}^{N-1} \frac{\partial^2 V_m(r)}{\partial r^2} e^{-\frac{2\pi i m r}{N}}$$

$$\frac{\partial V}{\partial r} = \frac{1}{N} \sum_{m=0}^{N-1} \frac{\partial V_m(r)}{\partial r} e^{-\frac{2\pi i m r}{N}}$$

Putting everything together ends up in a set of N second order ordinary differential equations (ODE) of V in the Fourier space (V_m)

$$\frac{d^2 V_m}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dV_m}{dr} + \left[\frac{2}{r^2 \Delta \phi^2} \left(\cos\left(\frac{2\pi m}{N}\right) - 1 \right) - A \right] V_m = \tilde{g}_m \quad (2.2.5)$$

with \tilde{g}_m is the projection of g in the discrete Fourier space and $m = [1, N]$. Since V is real, the projection on the Fourier basis is symmetric which means that there are N equations to solve corresponding to $N/2 + 1$ real parts and $N/2 - 1$ imaginary parts.

The next step consists of solving eq. (2.2.5) using a finite element method with a linear basis function (hat functions) [305]. This step changes the ODEs to a system of linear equations of the form $\bar{A}\bar{V} = \bar{g}$, where \bar{A} is a tridiagonal matrix. The system of equation is solved with a LU decomposition algorithm optimized for tridiagonal matrices [306]. In summary, the method consists in the following sequence at each time step Δt :

- Calculate g at each node,
- $\tilde{g}_m(r) = \text{FFT}(g(r))$ for each layer r ,
- For each $m \in \{1, 2, \dots, N\}$ solve $V_m(r)$,
- $V = \text{iFFT}(V_m)$

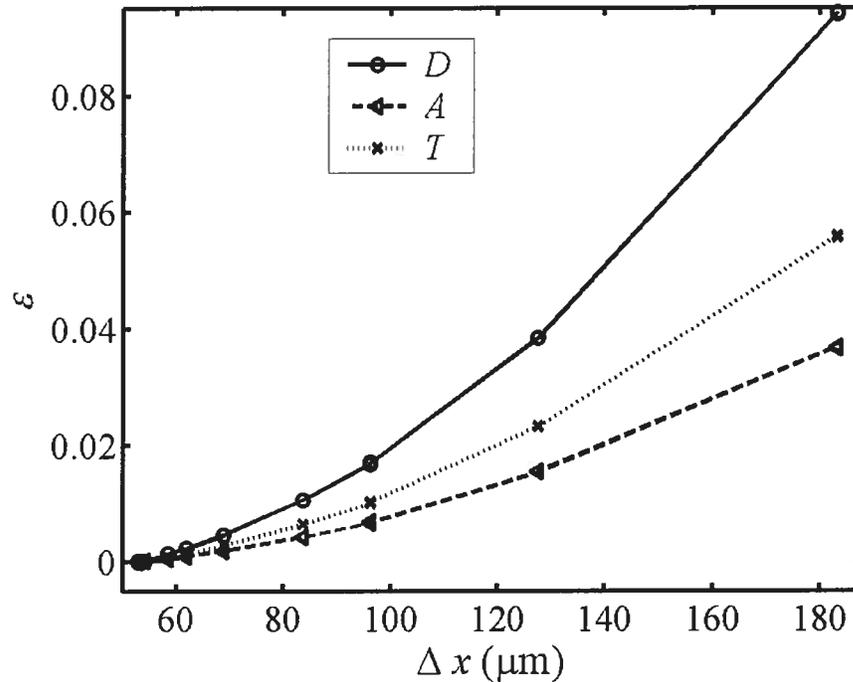


Figure 2.11 Effect of spatial discretization ($\Delta x = 2\pi R_m / (N - 1)$) on the normalized error ($\varepsilon = (d - \min(d)) / \min(d)$) for $d \in \{D, A, T\}$ of a periodic reentry with $\Delta R = 2$ cm. The number of layers along r is $N_r = 250$.

Figure 2.11 shows the error on $\{D, A, T\}$ for a periodic reentry as a function of $\Delta x = 2\pi R_m / (N - 1)$ while changing N . A two-fold increase of N_r showed a negligible decrease of ε (less than 0.01%). The numerical parameters are set in this paper as: the time step ($\Delta t = 5 \mu\text{s}$), the number of layers for r (N_r) defined such that the internode distance along r is of $80 \mu\text{m}$, and the number of modes in the Fourier basis (N) is set such that the internode distance of the grid at R_m is equal to $\sim 67 \mu\text{m}$. These values assure a maximum error of less than 2%. The FFT algorithm used in this paper is the `fftw v2.0` (<http://www.fftw.org/>) included in a C program running on 8 RISC 12000 processors using the OpenMP library.

Chapitre 3. Réentrée et protocole à deux stimulations

L'ensemble des solutions stables des modèles de réentrée anatomique 1-D et 2-D a été exposé au chapitre précédent. Ce nouveau chapitre fait état des différentes études de modélisation portant sur les effets d'un protocole à deux stimulations électriques sur la réentrée anatomique périodique avec comme objectif principal l'annihilation de la réentrée. La section 3.1 consiste en l'article intitulé "Resetting and annihilation of reentrant activity in a model of a one-dimensional loop of ventricular tissue" publié dans *Chaos* 12(3):903-922 (2002). De nouveaux scénarios d'annihilation de la réentrée anatomique sont décrits nécessitant l'application de deux stimulations électriques prématurées. L'intérêt de ces scénarios est leur existence pour des intervalles de stimulation relativement large.

À la section 3.2 est introduit l'impact de la longueur du parcours de la réentrée sur les scénarios d'annihilation et le lien avec la transition à la propagation stable à deux fronts tel que présenté dans l'article "Alternans amplification following a two-stimulations protocol in a one-dimensional cardiac ionic model of reentry: from annihilation to double-wave quasiperiodic reentry" soumis à *Phys. Rev E* en octobre 2003. L'emphase est mise sur les conditions nécessaires à l'annihilation de l'activité réentrante dans la boucle 1-D.

La troisième et dernière partie de ce chapitre (section 3.3) mets en perspective la relation entre un modèle anatomique 2-D et le protocole à deux stimulations. Cette étude permet de confirmer la présence d'un mode d'annihilation semblable au cas 1-D en plus d'observer plusieurs phénomènes supplémentaires tels que la fibrillation transitoire avec et sans annihilation et l'inversion de la réentrée. Le manuscrit intitulé "Effects of double-pulse stimulations on reentry in a two-dimensional annulus model of ventricular tissue" a été soumis à *Phys Rev E* en novembre 2003.

3.1 Resetting and annihilation of reentrant activity in a model of a one-dimensional loop of ventricular tissue

Philippe Comtois and Alain Vinet

Chaos 12(3):903-922 (2002)

3.1.1 Leading paragraph

Every normal cardiac contraction is preceded by the propagation of an electrical wave initiated by the sinus node, a group of spontaneously beating cells located in the right atrium. Reentry, corresponding to the self-sustained propagation of one or more activation fronts in some region of the heart, is a common mechanism of cardiac arrhythmia. It generates a fast repetitive activity that supersedes the normal pacemaker, may disorganize the normal pattern of activation and impair the effectiveness of the contraction. Atrial flutter, in which an activation front circulates around the tricuspid valve, is an instance of the simplest form of reentrant arrhythmia with a circuit determined by an anatomical obstacle. A standard clinical electrophysiological procedure to interrupt flutter is to introduce a catheter to apply local repetitive stimulations in the circuit. However, the process by which the activation fronts produced by the stimuli interact with the intrinsic reentrant motion and lead to its annihilation is still poorly understood. We investigate the effect of single and paired stimuli on a simple model of reentry around a one-dimensional loop model of cardiac tissue. We show that, even in this simplified setting, multiple scenarios of annihilation exist, depending on the timing of the stimuli, and that pacing at fixed rate may not be the optimal strategy to stop the reentry. We also show that the complexity of the dynamics comes from the interplay of the speed of propagation and of the duration of the depolarization, both of which are local functions of the time between activations, and that the dynamics can be captured by a simplified model based on these properties.

3.1.2 Abstract

Resetting and annihilation of reentrant activity by a single stimulus pulse (S1) or a pair (S1-S2) of coupled pulses are studied in a model of one-dimensional loop of cardiac tissue using a Beeler-Reuter type ionic model. Different modes of reentry termination are described. The classical mode of termination by unidirectional block, in which a stimulus produces only a retrograde front that collides with the activation front of the reentry, can be obtained for both S1 and S1-S2 applied over a small vulnerable window. We demonstrate that another scenario of termination – that we term collision block – can also be induced by the S1-S2 protocol. This scenario is obtained over a much wider range of S1-S2 coupling intervals than the one leading to unidirectional block. In collision block, S1 produces a retrograde front, colliding with the activation front of the preexisting reentry, and an antegrade front propagating in the same direction as the initial reentry. Then, S2 also produces an antegrade and a retrograde front. However, the propagation of these fronts in the spatial profile of repolarization left by S1 leads to a termination of the reentrant activity. More complex behaviors also occur in which the antegrade fronts produced by S1 and S2 both persist for several turns, displaying a growing alternation in action potential duration (“alternans amplification”) that may lead to the termination of the reentrant activity. The hypothesis that both collision block and alternans amplification depend on the interaction between the action potential duration restitution curve and the recovery curve of conduction velocity is supported by the fact that the dynamical behaviors were reproduced using an integro-delay equation based on these two properties. We thus describe two new mechanisms (collision block, alternans amplification) whereby electrical stimulation can terminate reentrant activity.

3.1.3 Introduction

Reentry, defined as self-sustained propagation of an activation front in an excitable medium, is known to be a major mechanism of cardiac arrhythmias [10]. It has been observed in a wide range of experimental preparations [14,83,84,88,151,295,307,308] and the mechanisms responsible for its initiation, perpetuation or self-termination have been addressed in many modeling studies [201,248,253,255,271,309].

The characteristics of reentry in a one-dimensional loop depend on the circumference L of the circuit [218,219,226] When L is shortened below a critical value L_{crit} , stable periodic reentry disappears and is replaced by sustained quasi-periodic [217,218,310] or chaotic [220] patterns of propagation. In a loop model using a Beeler-Reuter type representation of the membrane ionic currents, the spatio-temporal characteristics of the different regimes of propagation have been shown to depend on the interplay of 1) the speed of propagation, 2) the action potential duration (APD), and 3) the modulation of the local repolarization by intercellular coupling [70,197,199]. This has led to the formulation of an integro-delay equation reproducing the main features of the dynamics of propagation observed in the ionic loop model [219] .

Programmed stimulation, in which one or more stimuli are applied at one point in the reentry circuit, is used to assess the electrophysiological characteristics of reentry circuits both in the experimental [50,56,311-313] and the clinical settings [63,314-316] It is also a standard procedure used to terminate atrial and ventricular tachycardias [317,318]. The main mechanism responsible for annihilation of reentrant activity is generally thought to be unidirectional block, in which a stimulus applied during a critical period of time – the vulnerable window (VW) – in the tail of the propagating waveform elicits only a retrograde front that collides with the reentrant wavefront [204,319]. However, modeling studies have shown that the VW extends only over a few ms [49,221,222,320]. Recently, we have observed, in an in-vivo canine model of flutter, a scenario of annihilation different from unidirectional block, in which the terminating pulse was inducing wavefront propagation in both the anterograde and the retrograde directions [66].

This paper expands this initial observation, investigating the different resetting and annihilation behaviors that can be induced by single and coupled stimuli in a 1-dimensional loop model of cardiac tissue. The results of the ionic model and of an integral delay model are also compared.

3.1.4 Methods

3.1.4.a. Ionic loop model

The circuit is formed by a 1-dimensional uniform and continuous cable with a radius of 5 μm and a bulk resistivity (ρ) of 200 Ωcm . The cable is assumed to be lying in an unbounded volume conductor of negligible resistivity, such that the model is written

$$\frac{1}{\rho} \frac{\partial^2 V(x,t)}{\partial x^2} = S \left[C_M \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} + I_{ion}(x,t) + I_{st}(x,t) \right], \quad (3.1.1)$$

with boundary conditions

$$\begin{aligned} V(0,t) &= V(L,t), \\ \frac{\partial V(0,t)}{\partial t} &= \frac{\partial V(L,t)}{\partial t}, \end{aligned}$$

where V is the transmembrane potential (mV), C_M the membrane capacitance ($1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$), S the surface-to-volume ratio ($0.4 \mu\text{m}^{-1}$), and L the circumference of the loop. The boundary conditions guarantee the continuity of all the variables involved in the calculation of the ionic current I_{ion} (provided it is fulfilled by the initial conditions) since their dynamics are local and involve only V and the variable itself. The stimulation is a square pulse of current with amplitude I_{st} applied over a length L_{st} for a time duration of 2.5 ms. Unless specified otherwise, L_{st} is set to 450 μm and $I_{st}=60 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (1.6 times threshold at rest for $L_{st}=450 \mu\text{m}$). The membrane ionic current I_{ion} is represented by a modified version (MBR) [171] of the Beeler-Reuter model [170]. In conjunction with the parameters of eq.(3.1.1), it gives a resting space constant $\lambda=837 \mu\text{m}$. The MBR model has been chosen because its properties have been extensively documented both in the loop [218,219] and in the space-clamped configurations [173,192,193] The system was solved with a regular spatial mesh ($\Delta x = 50 \mu\text{m} = 0.06\lambda$) and a fixed time step of 2 μs , using the calculation method described in Vinet and Roberge [216,218].

3.1.4.b. Measures

The dynamics of the reentry depend on the interplay of the activation and repolarization fronts. Accordingly, two quantities were measured at each location: the activation times ($T_{act}(x)$) and repolarization times ($T_{repol}(x)$). $T_{act}(x)$ corresponds to the

beginning of the action potential and is defined as the moment at which the temporal derivative of the membrane potential (V) reaches its maximum during the upstroke of the action potential. $T_{repol}(x)$ is meant to indicate the moment after the action potential when a propagating response can be induced by a new stimulus. It is linked to the action potential duration (APD). In our previous studies, APD was defined to extend from T_{act} to the -50 mV downcrossing in repolarization, and the diastolic interval (DI) was the time interval between this -50 mV downcrossing and the next T_{act} . In these studies, $DI=30$ ms was the minimum diastolic interval observed during sustained propagation [197,218,219] We have also performed a large set of simulations applying stimulations during sustained reentry in loops of different lengths. We have found that stimuli always had to be applied with $DI \geq \sim 30$ ms to produce propagating responses. Accordingly, we have redefined the APD to last from T_{act} to 30 ms after the -50 mV downcrossing, and DI from the end of the APD to the next T_{act} . With these definitions, $T_{repol}(x) = T_{act}(x) + APD(x)$, and $DI(x)$ is the time elapsed between the last $T_{repol}(x)$ and the following $T_{act}(x)$.

3.1.4.c. The integro-delay model

The integro-delay model used in this study is an extension of a previous formulation that was developed to describe sustained unidirectional propagation on the loop [199,219]. A first relation $APD^{SP}(DI)$ gives the duration of the action potential as a function of DI in the space-clamped configuration. If the nodes were disconnected from their neighbors, the repolarization time following an activation at $t=T_{act}(x)$ would be

$$T_{repol}^{SP}(x) = T_{act}(x) + APD^{SP}(DI(x)) \quad (3.1.2)$$

provided that $DI \geq 0$. If $DI < 0$, the point is not activated and $T_{repol}^{SP}(x)$ remains unchanged. The actual repolarization time of a node at position x is expressed as a spatial average of $T_{repol}^{SP}(x)$ over a symmetric neighborhood of length 2α , i.e.:

$$\begin{aligned} T_{repol}(x) &= \int_{-\alpha}^{\alpha} w(u) T_{repol}^{SP}(x+u) du \\ &= \int_{-\alpha}^{\alpha} w(u) \left(T_{act}(x+u) + APD^{SP}(DI(x+u)) \right) du \end{aligned} \quad (3.1.3)$$

where $w(u) = D^{-1} \exp(-\beta u^2)$, with $(D=0.5, \beta=800 \text{ cm}^{-2} \approx 1/(0.4\lambda)^2, \alpha=0.5 \text{ cm} \approx 6\lambda)$

[219], is the averaging function representing the effect of resistive coupling on the repolarization phase of the action potential. The constant $D = \int_{-\alpha}^{\alpha} \exp(-\beta u^2) du$ is a normalization coefficient.

A node can be activated at a time $T_{act}(x)$ either by an incoming activation front or by an external stimulation applied at $t \geq T_{repol}$. Since $T_{repol}(x-L)$ refers to the previous repolarization, the DI associated with the new activation is expressed as

$$DI(x) = T_{act}(x) - T_{repol}(x-L) \quad (3.1.4)$$

and the node is activated if $DI \geq 0$. Once a node is activated, activation may propagate in both directions with a conduction time per unit length (such that $ct = 1/\text{speed}$) that is assumed to be a function of DI only. The relation

$$ct(DI) = 14.07 + 17.645e^{-(DI/2.79)} + 12.40e^{-(DI/15.34)} \quad (3.1.5)$$

(DI in ms, ct in ms/cm) was obtained by fitting the data gathered from the different regimes of propagation (free running periodic and quasiperiodic reentry, see section 3.1) obtained from the ionic loop model.

The relation for $APD^{SP}(DI)$ is given by

$$\begin{aligned} APD^{SP}(DI) &= 42.23 + f_1 f_2, \text{ where} \\ f_1 &= A_0 - B_0 e^{-(DI/\tau)}, \\ f_2 &= \frac{(DI + 30)^{4.92}}{F^{4.92} + (DI + 30)^{4.92}}, \end{aligned} \quad (3.1.6)$$

with $A_0=225.22\text{ms}$, $B_0=105.74\text{ms}$, $\tau=94.71\text{ms}$, and $F=59.38\text{ms}$ [219]. This expression, as well as the values of α and β in eq. (3.1.3), were also obtained by fitting the data from the ionic loop model [219]. For the numerical simulations of the integro-delay model, the loop was discretized with a spatial step of $\Delta x = 50\mu\text{m}$, as for the ionic model.

3.1.5 Results

The results are presented in a number of sub-sections that are meant to guide the reader in understanding the different dynamics of reentry termination. The first section introduces the characteristics of period-1 reentry. It defines the variable used in the following sections and introduces a new visualization format for propagating activity. Section 2.2 describes the different behaviors that can be induced by the first stimulus S1, as well as the nature and spatio-temporal extent of the perturbation in the repolarization profile that it can leave on the loop. It is a prerequisite to the analysis of the effect of the second stimulus S2 presented in section 2.3. Since the effect of S2 depends both on the timing of the first stimulation with regard to the free running reentry (F-S1), and on the S1-S2 coupling interval, the section 2.3 is divided in subsections considering separately S2 applied after long, short and intermediate F-S1 values, which each provokes specific modes of propagation and annihilation of the reentry.

3.1.5.a. Characteristics of period-1 reentry

The characteristics of the reentry as a function of the circumference L of the circuit have been extensively studied for different variants of the Beeler-Reuter ionic model [149,218,219,321]. In all the cases that have been reported, sustained periodic reentry was found for L longer than a critical length L_{crit} . In these periodic regimes (Figure 3.1A), a fixed waveform travels at constant velocity ($\theta(L)$) around the circuit. Locally, these correspond to a period-1 temporal pattern (Figure 3.1B) with a constant cycle length ($CL(L) = L/\theta(L)$), diastolic interval ($DI(L)$) and action potential duration ($APD(L)$). For the version of the Beeler-Reuter model used in this paper and for solutions with a single front traveling around the loop, period-1 reentry is the unique stable propagating solution that was found for $L > L_{crit}$ ($L_{crit} = 19.475$ cm) [219]. In a range of $L < L_{crit}$, reentry is still sustained but becomes quasi-periodic. The quasi-periodic regimes are not considered in this paper, where we focus on the response of period-1 reentry to external stimuli.

The excitable gap ($EG(L)$) is defined as the length of the portion of the loop in which a stimulus can generate a propagating response (Figure 3.1A, V, thick line). The

right axis on Figure 3.1A corresponds to the multiplication of two sodium inactivation gate variables h and j that gives the fraction of the total sodium channels that are available for activation at each instant. As the sodium current is responsible for the upstroke in the MBR model, the product $h \cdot j$ measures the local excitability. We found that a propagated response was possible whenever $h \cdot j > \sim 0.1$, corresponding $DI > \sim 0$, in the stimulated area. Hence, one or the other of these variables could be used to locate the limit EG . The wavelength ($W(L) = L - EG(L)$) refers to the complementary part of the circuit. The effective refractory period ($ERP(L) = W(L) / \theta(L)$) is the temporal counterpart of $W(L)$, while $EG(L) / \theta(L)$ gives the time interval between two activations during which the system is excitable. Herein (see methods), APD and DI are defined such that $ERP = APD$ and $DI = EG(L) / \theta(L)$.

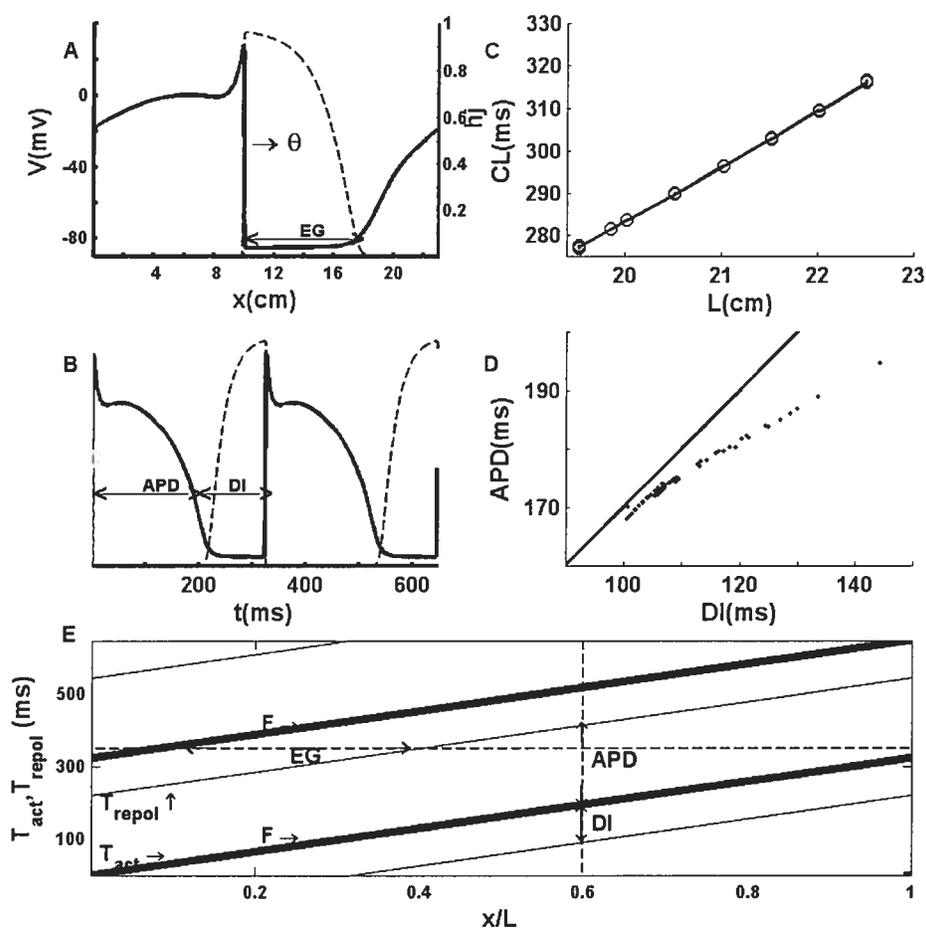


Figure 3.1 Panels A, B, and E) Period-1 reentry on a loop with $L=23$ cm, and a cycle length of 323.5 ms with the ionic model. A) Spatial profile of V (solid curve, left ordinate) and excitability (h_j , dashed curve, right ordinate). The excitable gap (EG) spans the region where S1 (amplitude of $60 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ for 2.5 ms, applied over a length of 0.45mm) can produce propagating activity, B) Temporal profile of V and h_j at one site. The time between two activations is separated in two parts (APD and DI), where DI is the temporal equivalent of the EG, and APD is the ERP. Panels C and D) The cycle length vs. L (panel C) and APD vs. DI (panel D) measured for period-1 reentry at different lengths L . The line in Panel C shows that relation between CL and L is linear. The line in panel D has a slope equal to one, which is greater than the maximum slope of the APD vs. DI data observed in periodic reentry. E: Evolution of the activation (T_{act} , thick line) and repolarisation (T_{repol} , thin line) times for an activation front F moving from left to right. EG, APD and DI are as defined in panel A and B (see text).

The linear increase of the cycle length with L (Figure 3.1C) shows that the speed remains virtually the same for all period-1 solutions. When L is enlarged, both DI and APD are prolonged. However, the plot of $APD(L)$ as function of $DI(L)$ shows that the increase of DI is larger than that of APD (Figure 3.1D), in accordance with the previous finding that $dAPD/dDI|_{DI(L)}$ must be less than 1 for period-1 reentry to be stable [199,217,218,220,226].

To understand the effect of single and multiple stimuli, a representation is needed to visualize at once the spatial and temporal characteristics of the activation and of the repolarization. This is provided by Figure 3.1E, in which an activation front (F) travels from left to right around the loop (i.e. $[x/L=0] = [x/L=1]$). The activation time ($T_{act}(x)$, thick diagonal lines) gives the position of the reentrant front F at each instant. The thin line represents $T_{repol}(x)$, the time at which the APD ends, also corresponding to $DI(x)=0$. $T_{repol}(x)$ can be interpreted as the position of the repolarization front, which travels at the same speed as the activation front in period-1 reentry. Hence, $T_{act}(x)$ and $T_{repol}(x)$ give two parallel lines whose slopes ($1/\theta = 1/\theta_{act} = 1/\theta_{repol}$) give the conduction time per unit length (ct) of the reentry. A vertical line, drawn at one location, gives the duration of the successive DI (from $T_{repol}(x)$ to the next $T_{act}(x)$, in white regions) and APD (from $T_{act}(x)$ to the next $T_{repol}(x)$, in gray regions) at this site. Alternatively, a horizontal line drawn at one time gives the position and extent of the EG and W at this instant.

For period-1 solutions, investigating all the possible effects of a single stimulus can be done by varying either the position of the stimulus along the waveform or its timing at one location. However, applying a first and/or second stimulus may generate complex spatial profiles of repolarization. For these, $T_{repol}(x)$ must be determined by applying sequences of premature stimuli at multiple locations, a very time consuming procedure. As stated in the methods, DI and APD were obtained at each site during propagation and $T_{repol}(x)$ was computed as $T_{act}(x) + APD(x)$.

3.1.5.b. First stimulus (S1)

A first stimulus (S1) applied in the *EG* can produce both a retrograde front (R_1) which collides with the pre-existing traveling front (F) and an antegrade front (A_1) that persists and maintains the reentrant activity (Figure 3.2A, V : solid curve, excitability: hj : dashed curve). The coupling interval F-S1 between the onset of the stimulus and the previous passage of F at the stimulation site measures the prematurity of S1.

Short F-S1, as in Figure 3.2A, brings the stimulation site close to the limit of the *EG*, in the tail of the wavefront. The front A_1 then propagates more slowly than the initial reentrant front since it travels in a medium with a less recovered excitability. However, the repolarization front of the reentry is barely affected by the stimulus and maintains its speeds, resulting in an initial enlargement of the *EG* ahead of A_1 . A premature stimulation, associated with short *DI*, also produces a short action potential and a quick repolarization around the stimulation site. This results in the formation of a second *EG* between the tail of A_1 and the site where the collision between R_1 and F has occurred ($hj > 0.1$, Figure 3.2A, from $t \geq 80$ ms). When the hump in the membrane potential V around the site of collision disappears, the two *EG* merge (ahead of A_1 and behind the tail of A_1 , Figure 3.2A, for $t > 260$ ms), forming an *EG* much larger than the *EG(L)* of the initial reentry. From this time on, a single *EG* exists that stabilizes toward the initial *EG(L)* through damped oscillations in its spatial area.

A second type of response exists for S1 applied closer to the upper limit of *EG*. In this case, S1 produces only a retrograde front that annihilates the reentry by colliding with F (Figure 3.2B). This type of response is called unidirectional block and the F-S1 interval for which it happens is called the vulnerable window (VW) [204,221].

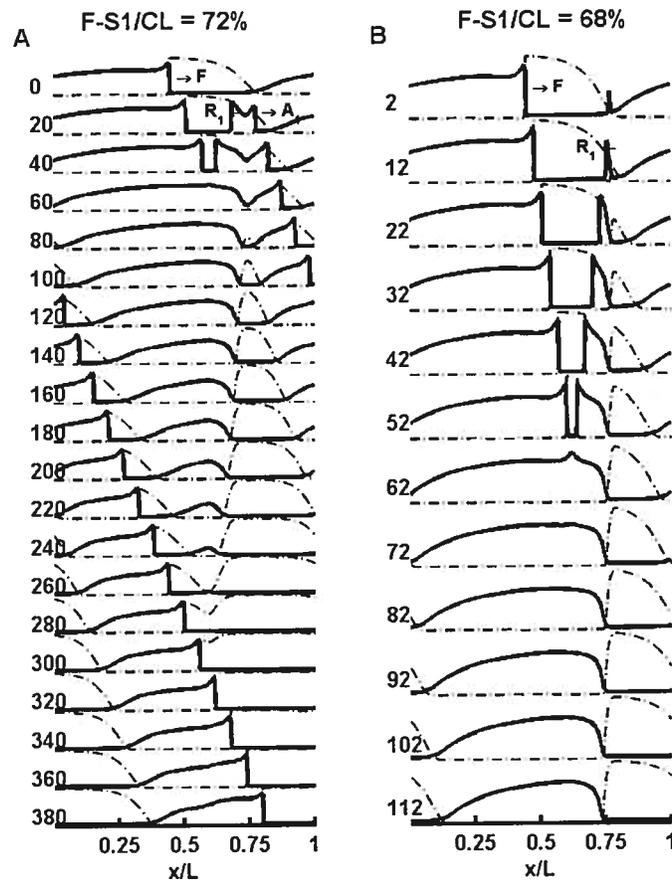


Figure 3.2 Spatial profiles of the V (solid curve) and $h \cdot j$ (dashed curve) at different times (in ms, indicated at the left of each trace) following the application of S1 at $t=0$ and $x/L \approx 0.8$ in the ionic loop model. The period-1 reentry prior to stimulation, with $L = 23$ cm and $CL = 323.5$ ms, is shown in Figure 3.1A, B, E. F-S1 is the time elapsed between the last passage of F at the stimulation site and the onset of S1. Panel A: for $F-S1/CL=72\%$, S1 produces both an antegrade (A_1) and a retrograde (R_1) front that collides with F. Panel B: for $F-S1/CL=68\%$, S1 is applied in the vulnerable window (VW) and produces only R_1 , and this unidirectional block annihilates the reentry.

Figure 3.3A-B present an alternative view of the two cases depicted in Figure 3.2. Figure 3.3A shows the case where S1 is applied in the VW. As indicated by the horizontal dotted line with ordinate at the onset of S1, there is no excitable tissue ahead of the stimulation site, so that S1 produces only the retrograde front R_1 that collides with F. The nodes ahead of the stimulation site repolarize first since they have not been reactivated. On

the left side of the stimulation site, DI increases as the retrograde front R_1 propagates. As a consequence, there is a continuous increase of the $APDs$ produced by R_1 and $T_{repol}(x)$ reaches its maximum at the collision site of F and R_1 (shown as $-||-$ in Figure 3.3A). S_1 thus leaves an asymmetric profile of repolarization around the stimulation site.

In Figure 3.3B, a tiny EG exists ahead of the stimulation site (lower horizontal dotted line) such that S_1 produces both a retrograde (R_1) and an antegrade (A_1) front. The front of repolarization associated with F is not affected by the stimulus and progresses at the constant velocity of the stable reentry until it reaches the F - R_1 collision site ($-||-$). The speed of the activation front A_1 ($1/\theta_{act} = dT_{act}/dx = ct(x)$) increases from its minimum value at the stimulation site to the maximum velocity at the collision site, such that the DI enlarges slowly until A_1 reaches the collision site. This increase of DI is mirrored by the gradual prolongation of the APD produced by A_1 and by the evolution of next $T_{repol}(x)$. When A_1 travels beyond the collision site, both DI and the next APD increase rapidly. However, the speed of the activation front A_1 does not change much. Indeed, panels C and D of Figure 3.3 show that APD is sensitive to DI over a much larger range than ct , the later remaining almost constant for $DI > \sim 50$ ms. In summary, the perturbation in APD and DI introduced by S_1 is long lasting, is extended along the entire length of the loop, and alternates from cycle to cycle, with maximum spatial gradient of DI and APD in the region between the stimulation site and the F - R_1 collision site.

Following the application of S_1 in Figure 3.3, the circuit contains two disjoint EGs in the time interval between the earliest repolarization near the stimulation site and the first repolarization at the collision site (shown respectively in Figure 3.3B by the mid and upper dotted lines). As S_1 becomes less premature (i.e. a greater F - S_1 interval), the collision site moves closer to the stimulation site, and DI and APD at the stimulation site become longer. As a consequence, the amplitude, extent and asymmetry of the concave depression of $T_{repol}(x)$ around the stimulation site are reduced, such that the time interval during which there are two disjoint EGs is also shortened.

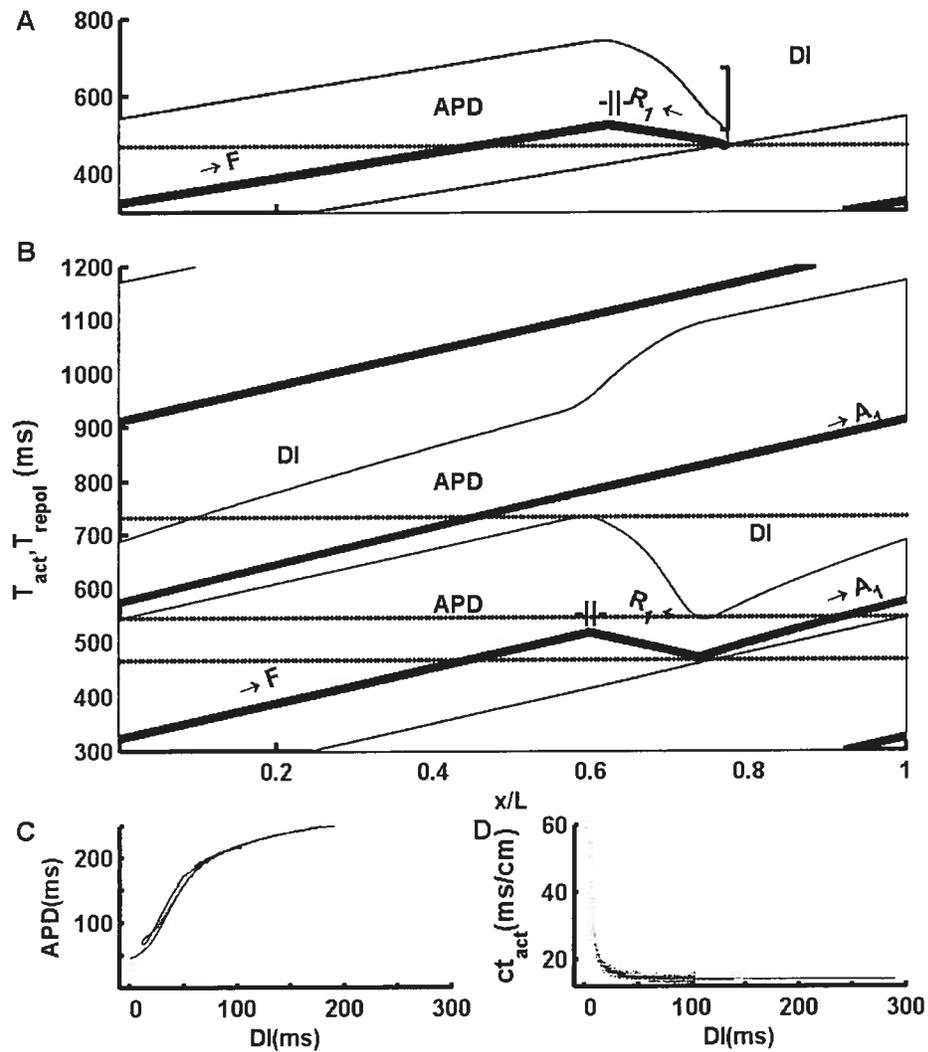


Figure 3.3 Panels A-B: Evolution of T_{act} and T_{repol} for the two cases presented in Figure 3.2. $F-S1/CL = A) 72\%$, B) $=68\%$. Panels C-D: APD vs. DI (C) and $ct_{act} = dT_{act}/dx$ (D) measured for the two cases displayed in panel A, B.

The standard clinical and experimental procedure to explore the characteristics of a reentry circuit is to stimulate at one site with various F-S1 intervals and to monitor the duration of the successive return cycles $\{RC_1, RC_2, \dots, RC_n\}$ at this position. As shown in Figure 3.4A-B, the procedure allows a partial recovery of the characteristics represented in details in Figure 3.3A-B. The EG spans a greater proportion of the circuit as L increases (panel A, $L=21$ cm and panel B, $L=23$ cm), a consequence of $dAPD/dDI$ is being less than 1 in period-1 reentry. However, the size of the VW remains the same in both cases and covers only a very small portion of the cycle length ($\Delta F-S1 < 2$ ms, $VW < 0.35$ cm). For stimuli inducing bi-directional responses, RC_1 (Figure 3.4A-B, left panels), the time for the front

A_1 to complete its first rotation, is a decreasing function of F-S1. The subsequent return cycles $\{RC_i, i>1\}$ converge toward the stable reentry period through damped low amplitude alternations. Figure 3.4C-D give the sequence of APD measured at the stimulation site. The interaction of RC_i and APD_i enhances the fluctuations of DI and maintains the alternations in APD over multiple turns, even when the value of the return cycle length has returned to the value of the stable reentry. It shows that the APD provides a more sensitive measure than the return cycle length for the persistence of the perturbation introduced by the stimulus.

The extent of the VW and of the EG depends on the parameters of the stimulation. Increasing the dimension of the stimulated area (L_{stim}) broadens the VW (Figure 3.4E), but does not change much the portion of the EG yielding bi-directional propagation (EG -VW, Figure 3.4F). Besides, the extension of the VW is independent of the length of the loop, showing that the tail of the waveform and the speed of propagation, which determine the VW [221], are invariant during period-1 reentry.

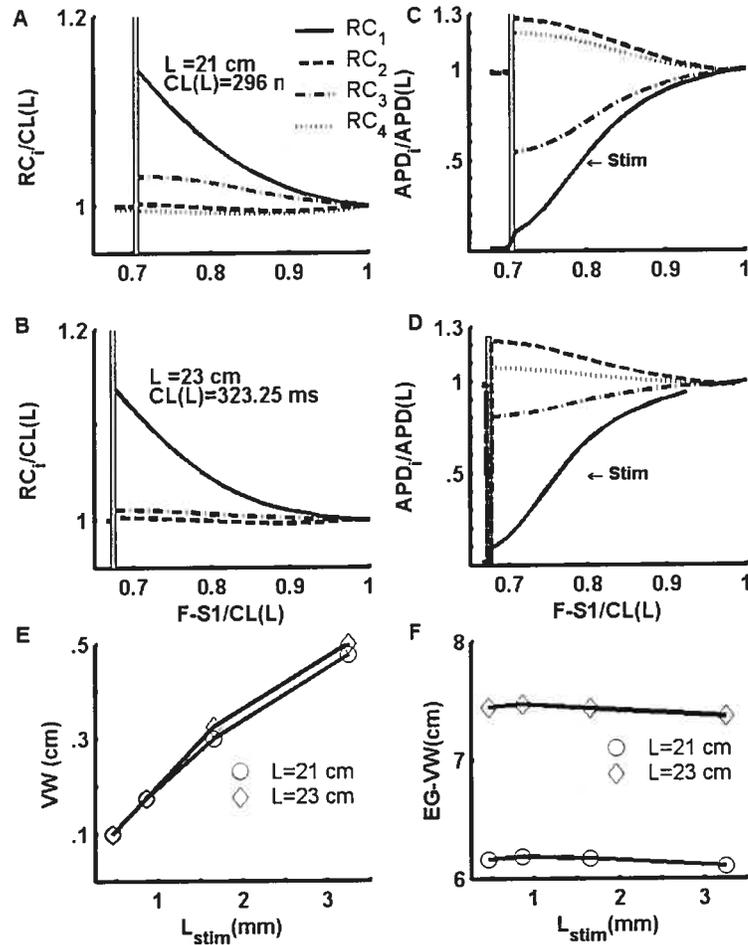


Figure 3.4 For the ionic loop model: Successive return cycles ($RC_i/CL(L)$, (A, B) and $APD_i/APD(L)$ (C, D) measured at the stimulation site vs. F-S1. The gray boxes indicate the extent of the VW in the F-S1/CL interval. (A, C) $L=21$ cm ($CL(L)=296$ ms), (B, D) $L=23$ cm ($CL(L)=323.5$ ms). The width of the VW (panel E) and of the EG with bidirectional propagation (EG-VW, panel F) as a function of the length stimulated by S1 ($60 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ for 2.5 ms) are presented, showing that VW increases with the length L_{stim} of the stimulated area, and that EG-VW remains relatively invariant.

3.1.5.c. Second stimulus (S2)

The outcome of the application of the second stimulus S2 depends on the characteristics of the repolarization profile left by S1 and on the coupling interval (S1-S2) between the stimuli. We present in succession the dynamics induced by a S2 applied after an early, late and intermediate F-S1 interval.

S1 in the VW

When S1 is applied in the VW, it leaves a repolarization profile in which the spatial variation of $T_{repol}(x)$ is steeper at the left than at the right of the stimulation site (Figure 3.3A). In this situation, if S2 induces propagation, it produces necessarily both a retrograde (R_2) and an antegrade front (A_2). There is a range of S1-S2 for which the propagation of R_2 is blocked between the stimulation site and the F- R_1 collision site, while the antegrade front A_2 continues to propagate to reinitiate the reentry. The thick bracket in Figure 3.3A shows the range of S1-S2 values (from ~ 40 to ~ 200 ms) over which reentry is reinitiated by S2. For S1-S2 < 40 ms, the system is still unexcitable and no front is created. For S1-S2 > 200 ms, both R_2 and A_2 propagate until they collide.

S1 beyond the VW

Referring to the case shown in Figure 3.3B, S2 can be applied before or after the first return of A_1 at the stimulation site. In the later case, a VW exists for S2 because $T_{repol}(x)$ is larger ahead of the stimulation site. S2 may annihilate the reentry by creating only a retrograde front R_2 colliding with the front A_1 . The duration of the VW for S2 was found to be less or equal to the duration of the VW for S1. At larger S1-S2, S2 also creates an antegrade front A_2 by which the reentry is maintained.

The situation is much more interesting when S2 is applied before the first return of A_1 , in the S1-S2 time interval during which there are two disjoint *EGs*. As mentioned in section 3.1.5.b, the duration of this time interval depends on the prematurity of S1. We first present two limiting cases, corresponding to S1 applied near the upper and lower limit of the *EG* and show that they may lead to completely different dynamics for S2.

S2 following an early F-S1

The three column panels of Figure 3.5 show the evolution of V and hj following an S2 applied at three different S1-S2 coupling intervals. The S1 stimulus is the case presented in Figure 3.2A and Figure 3.3B (F-S1/CL= 72%). S1 is near the end of the VW (located at F-S1/CL \sim 67%) and produces bi-directional propagation. In the three panels, S2 is applied at times where two separated *EGs* exist in the circuit.

Following the shortest S1-S2 interval ($S1-S2/CL=43\%$, left column, Figure 3.5), R_2 , the retrograde front produced by S2, blocks near the stimulation site ($t = 40$ ms), while A_2 starts to propagate. A_1 is able to travel beyond the stimulation site ($t \geq 220$ ms). In doing so, A_1 leaves an unexcitable region extending from the F- R_1 collision site, to the point where R_2 has stopped. The antegrade front A_2 is blocked when it reaches this region. Afterward, A_1 continues to propagate and maintains the reentry. In this first scenario, A_1 continues to propagate and A_2 is blocked ($[A_1 \rightarrow, A_2 -]$). It is noteworthy that the block of A_2 occurs after it has almost completed a rotation, defining a long time interval during which two antegrade fronts (A_1 and A_2) coexist in the circuit.

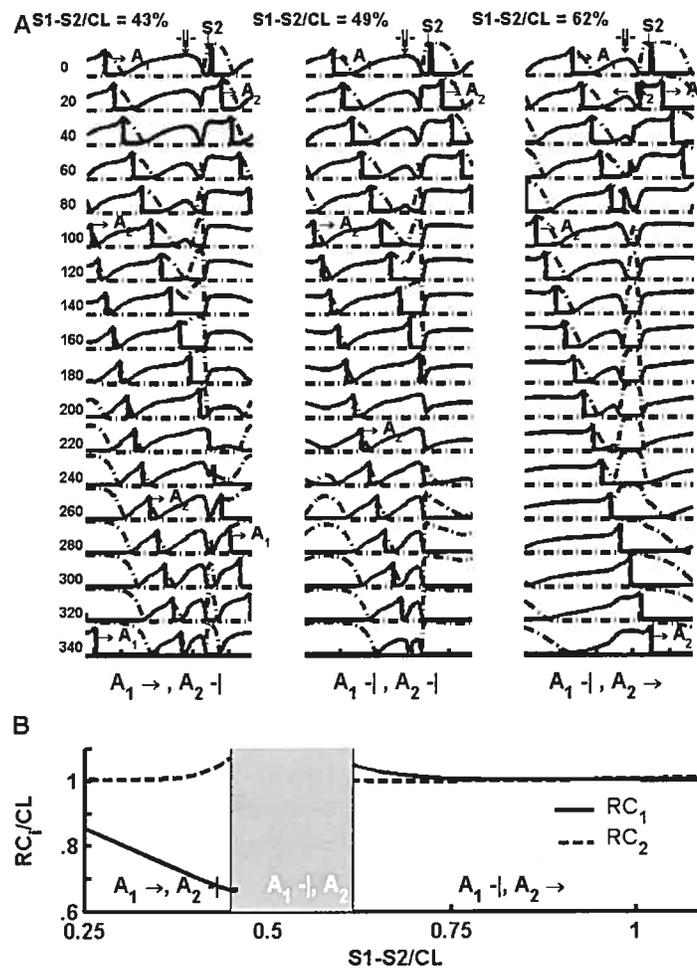


Figure 3.5A) Spatial profiles of V (thick line) and h_j (dashed line) at every 20 ms following S2 in the ionic loop model. $L=23$ cm, $F-S1=72\%$, as in Figure 3.2A and Figure 3.3B. A_1 is the antegrade activation front created by S1, and $-|$ is the position where F and R_1 have collided. Each column corresponds to different S1-S2

coupling interval. In all cases, S2 produces an antegrade (A_2) and a retrograde (R_2) front. Left panel: For $S1-S2/CL=43\%$, R_2 blocks near the stimulation site, A_1 travels beyond this zone to maintain the reentry ($A_1 \rightarrow$), while A_2 blocks at its return near the stimulation site ($A_2 -$). Middle panel: For $S1-S2/CL=49\%$, A_1 is also stopped in the tail of A_2 ($A_1 -$), a mode of annihilation termed collision block. Right panel: For $S1-S2/CL=62\%$, A_1 collides with R_2 ($A_1 -$) and A_2 maintains the reentry ($A_2 \rightarrow$). B) The two first return cycles (RC) measured at the stimulation site following the application of S2, as a function of $S1-S2/CL$. The RCs are expressed in reference to the onset of S2. The gray box indicates the $S1-S2$ values where S2 induces collision block. The results indicate that the different regimes of propagation as a function of $S1-S2$ govern the RC at the stimulation site and that the window of reentry annihilation covers a large extent of the EG.

For the longest $S1-S2$ interval ($S1-S2/CL=62\%$, fig. 5 right column), the retrograde front R_2 propagates and collides with A_1 ($80 < t < 100$ ms). When A_2 comes back, it travels beyond the stimulation site and maintains the reentry. This second type of evolution ($[A_1 -$, $A_2 \rightarrow]$) is the reverse of the case presented in the first column panel. However, the circuit holds the two antegrade fronts A_1 and A_2 only for the short time interval between the onset of S2 and the collision of A_1 and R_2 .

The transition between these two regimes of propagation (short $S1-S2$: $[A_1 \rightarrow$, $A_2 -]$, long $S1-S2$: $[A_1 -$, $A_2 \rightarrow]$) cannot be continuous. Indeed, a third scenario (middle column) exists for intermediate $S1-S2$ intervals. As for shorter $S1-S2$ intervals (first column), R_2 is blocked between the stimulation site and the F- R_1 collision site ($t > 40$ ms), and A_2 stops in the unexcitable region left by the passage of A_1 between the collision site and the farthest point reached by R_2 ($t=340$ ms). However, A_1 is also blocked near the stimulation site when it meets the refractory tail left by R_2 ($t=200$ ms). This new form of reentry annihilation ($[A_1 -$, $A_2 -]$) does not result from unidirectional block since both a retrograde and an antegrade front are produced by S2. In the following, this type of block is termed collision block, because both A_1 and A_2 stop in the region between the stimulation site and the site of the collision between the fronts F and R_1 .

The alternative view of the three regimes of propagation (Figure 3.6) allows a better understanding of the dynamics. The first key determinant of the dynamics is the distance

traveled by the front R_2 between the stimulation site and the F- R_1 collision site. The two top panels show that A_2 is blocked by the long refractory period left by the passage of A_1 between the F- R_1 collision site (-||-) and the site where R_2 has stopped. The second important determinant is the profile of repolarization left by R_2 and A_2 near the stimulation site that may block A_1 , as illustrated in the middle panel. Three factors contribute to the block of A_1 : 1) Owing to the profile of repolarization left by S_1 , the DI values associated with the activation of A_2 and R_2 always have a maximum at the stimulation site. This DI value increases with S_1 - S_2 , thus prolonging the next APD and delaying the next $T_{repol}(x)$; 2) In the same process, prolonging S_1 - S_2 brings A_1 closer to the stimulation site at the onset of stimulation such that it reaches sooner the region depolarized by A_2 and R_2 ; 3) Finally, the maximum of $T_{repol}(x)$ also depends on the distance travels by R_2 . Increasing S_1 - S_2 reduces the portion of unexcited tissue between the stimulation and the collision sites such that it contributes to an additional increase of $T_{repol}(x)$ near the stimulation site.

new regimes of propagation and annihilation that are induced by S2 exist because the application of S1 produces 1) an asymmetric spatial profile of $T_{repol}(x)$ around the stimulation site, and 2) short action potentials which enable bi-directional propagation for S1-S2 coupling intervals shorter than the effective refractory period of the free running reentry.

S2 following a late F-S1

Figure 3.7A presents the case of an S1 stimulus applied at late F-S1 value (F-S1/CL= 97%) when the recovery of excitability at the stimulation site is nearly complete. S1 barely affects the profile of T_{repol} . As displayed in Figure 3.7A, the system is back to a situation leading to unidirectional block. There is a short interval of S1-S2 (~0.2 ms) with unidirectional block (Figure 3.7B). For longer S1-S2, R₂ collides with A₁ and A₂ persists to maintain the reentry.

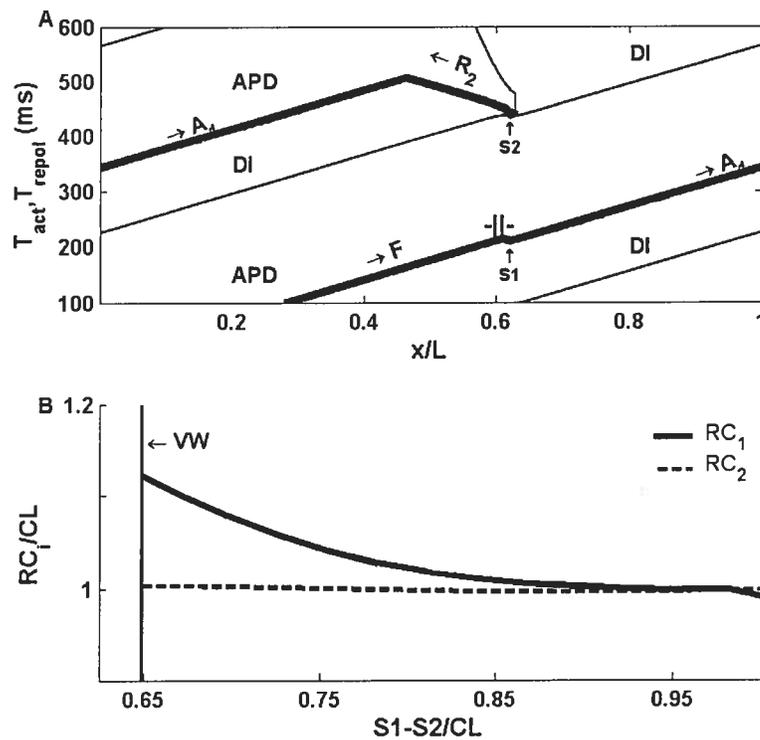


Figure 3.7 A) Evolution of T_{act} and T_{repol} for S2 (S1-S2/CL= 64.7%) following a S1 applied late in the EG (F-S1/CL=97%) for a loop with $L=25$ cm ($CL= 351.28$ ms). S₂ produces only a R₂ and stops A₁ by unidirectional block. B) The two first RC at

the stimulation site as a function of S1-S2 for $F-S1/CL=97\%$, as in panel A. The RCs are measured in reference to the onset of S2. The zone of unidirectional block is indicated by the gray box near $S1-S2/CL=0.647$.

Intermediate F-S1: alternans amplification

Figure 3.8 presents the propagation and annihilation modes existing for all combinations of S1-S2 and F-S1 for two loop lengths ($L = 20.5$ cm (panel A) and 25 cm (panel B)). The cycle length, APD , and DI on each loop are [289.7, 206, 83.7] ms (panel A) and [351.3, 226.5, 124.8] ms (panel B). The larger loop has a longer EG that covers a larger fraction of the circuit (35.5% vs. 28.9%). The pictures were first constructed with the integro-delay model described in the Methods. Afterward, the position and extent of the regions of collision block and unidirectional block (range of F-S1 indicated by arrows) were computed for the ionic model and found to fit closely the results of the integro-delay model. The only difference was a slightly lower bound in S1-S2 for the beginning of the region with collision block in the integro-delay model. The two models have the following common characteristics.

Collision block (labeled [A_1- , A_2-]) is the only mode of annihilation that can be produced by S2 following S1 applied at short F-S1 values. The width of the S1-S2 interval giving collision block is maximal for S1 applied just beyond the VW. As F-S1 is increased, the width of S1-S2 interval with collision block diminishes until it disappears completely. Hence, there is a limiting F-S1 value beyond which the reentry cannot stop by collision block.

At the other end of the spectrum of prematurity, unidirectional block (labeled UB) appears for F-S1 value close to the cycle length of the reentry. The S1-S2 width for the collision block grows from 0 to the width of the VW (1.05 ms) found with the S1 stimulus. It remains to investigate the modes of annihilation and propagation that can be induced by S2 for S1 applied in the large intermediate F-S1 interval extending from the end of collision block to the beginning of unidirectional block. To describe these modes, we introduce the notation A_i^j . The subscript $i \in \{1,2\}$ refers to the antegrade fronts A_1 and A_2 , created

respectively by S1 and S2. The superscript j designates the number of times that each front has traveled around the loop since its initiation.

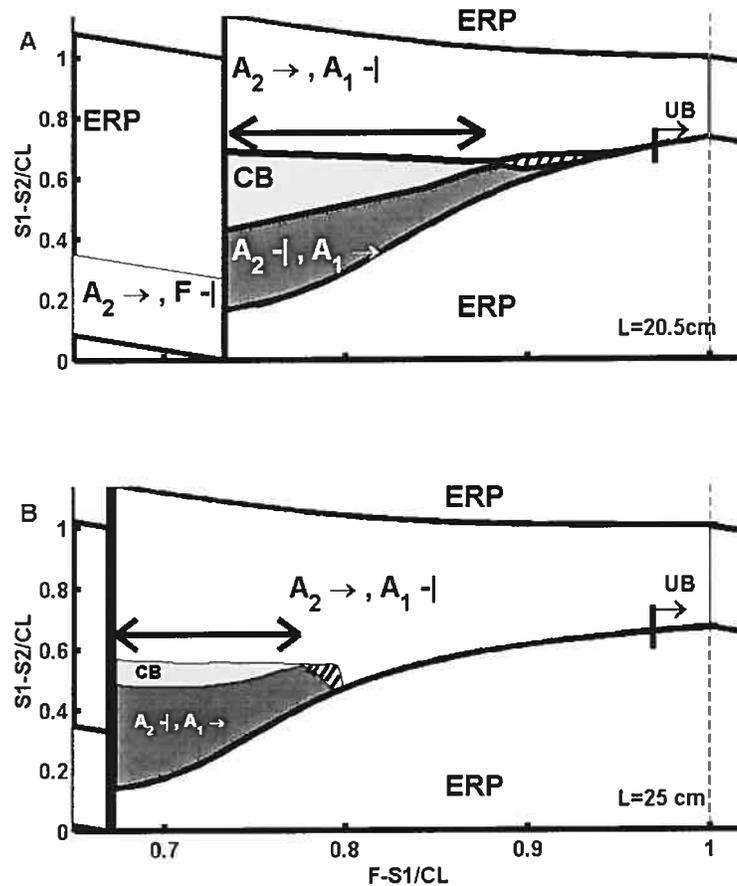


Figure 3.8 This figure shows the regions of the $[F-S1/CL, S1-S2/CL]$ parameters plane with different propagation modes for loops with $L=20.5\text{ cm}$ (panel A) and 25 cm (panel B). The zones were first constructed with the integro-delay model (gray zones). The dashed areas correspond to complex behaviors including other modes of reentry termination. The ranges of $F-S1$ interval with collision block ($A_2 \leftarrow, A_1 \rightarrow$) and unidirectional block (UB) were then determined for the ionic model (indicated by large arrows on each panel) and found to correspond with the predictions of the integro-delay model.

Two new regimes of propagation: Alternans amplification

Figure 3.9 presents the two new modes of propagation found in the MBR model for S2 following S1 applied with intermediate F-S1 coupling intervals. In Figure 3.9A ($L=25$ cm, $F-S1/CL=78\%$, $S1-S2/CL=51\%$), the front A_2 blocks when it has nearly completed its third complete rotation, while A_1 persists and maintains the reentry. A_2 has short DI and APD values at each of its passages between the stimulation site and the F- R_1 collision site, producing concave-down $T_{repol}(x)$ profiles. In contrast, A_1 has long DI and APD each time it travels through the same region and produces concave-up $T_{repol}(x)$ profiles that finally block A_2 . The growing alternation of the $T_{repol}(x)$ profile from concave-down to concave-up appears as a gradual amplification of the asymmetry created by both S1 and S2 stimuli. This regime of propagation can be labeled $[A_1^3 \rightarrow, A_2^3 -]$, meaning that A_2 is blocked at its third return near the stimulation site, while A_1 remains the only antegrade front after its third return. For the two loop lengths presented in Figure 3.8, the fronts A_1 and A_2 were never found to persist together for more than 3 turns, the case $[A_1^3 \rightarrow, A_2^3 -]$ being the amplification alternans mode of propagation with the longest coexistence of A_1 and A_2 .

In the $[A_1^3 \rightarrow, A_2^3 -]$ case (Figure 3.9A), A_1 propagates with small DI values each time it reaches the upper limit of the concave cup in $T_{repol}(x)$ created by the passage of A_2 . The presence of this zone where A_1 propagates with small DI explains the second mode of propagation shown in Figure 3.9B. There is the same type of alternans amplification as in Figure 3.9A, but A_1 is blocked at its second return. This allows A_2 to persist and to maintain the reentry, a regime labeled $[A_1^2 -, A_2^2 \rightarrow]$.

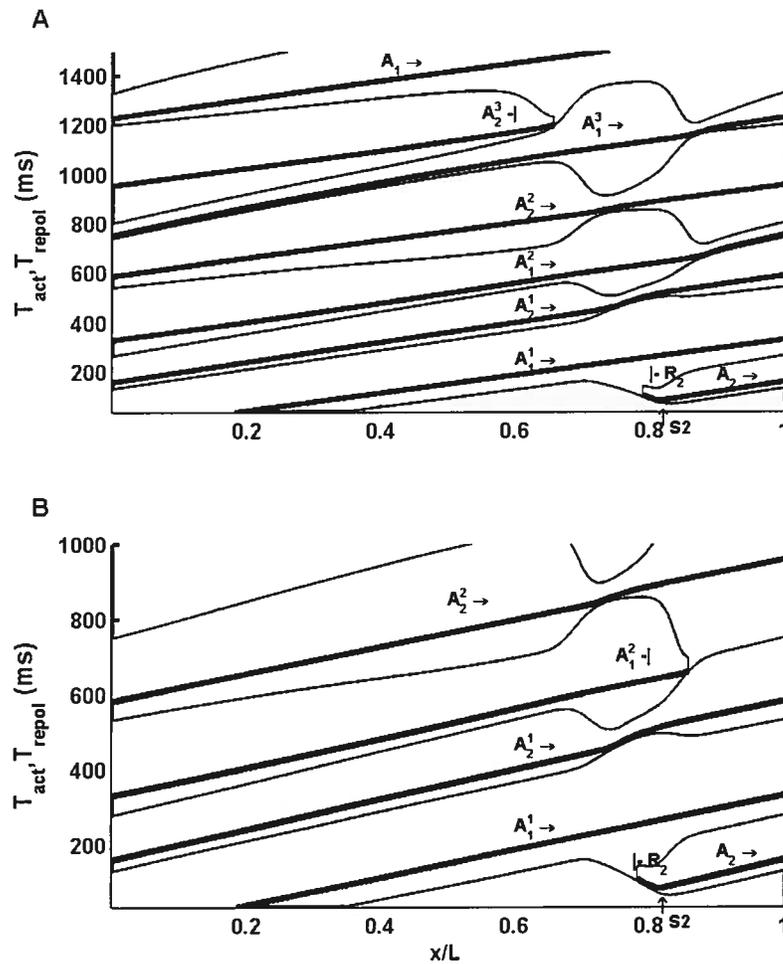


Figure 3.9 Evolution of T_{act} and T_{repol} for the two new modes of propagation found for S2 following F-S1 applied at intermediate values, in-between the intervals with collision block and unidirectional block. The ionic loop model with $L=25$ cm, as in Figure 3.8B and $F-S1/CL=78\%$. A) $S1-S2/CL=49.7\%$, A_2 blocks at its third return near the stimulation site ($A_2^3-|$) such that only A_1 remains to maintain the reentry ($A_1^3 \rightarrow$). B) $S1-S2/CL=52.2\%$, A_1 stops at its second return near the stimulation site ($A_1^2-|$) and A_2 remains ($A_2^2 \rightarrow$).

Two new modes of annihilation

Since varying the S1-S2 coupling interval for intermediate F-S1 values leads to new and different regimes of propagation, it is expected that the transitions between the regimes may also be associated with alternative scenarios of annihilation. Figure 3.10A displays a first mode of annihilation where both A_1 and A_2 are blocked after 2 rotations (i.e. $[A_1^2-|$,

A_2^2 -]). This is a new scenario different from collision block (equivalent to $[A_1^1$ -, A_2^1 -]) in the new notation) and unidirectional block (equivalent to $[A_1^1$ -, A_2^0 -]). Finally, Figure 3.10B shows the second new mode of annihilation found at the intermediate F-S1 intervals. The sequence of activation and repolarization is similar to $[A_1^3$ →, A_2^3 -]), but the A_1^3 front is also stopped near the stimulation site, a scenario corresponding to $[A_1^3$ -, A_2^3 -]).

In summary, S2 following an S1 applied at intermediate F-S1 values may lead to two types of dynamics: 1) either R_2 travels beyond the F- R_1 collision site, collides with A_1 and leaves A_2 to maintain the propagation, or 2) R_2 stops before colliding with A_1 , leaving around the stimulation site a repolarization substratum in which both A_1 and A_2 fronts may travel together for one or more turns and produce alternans amplification.

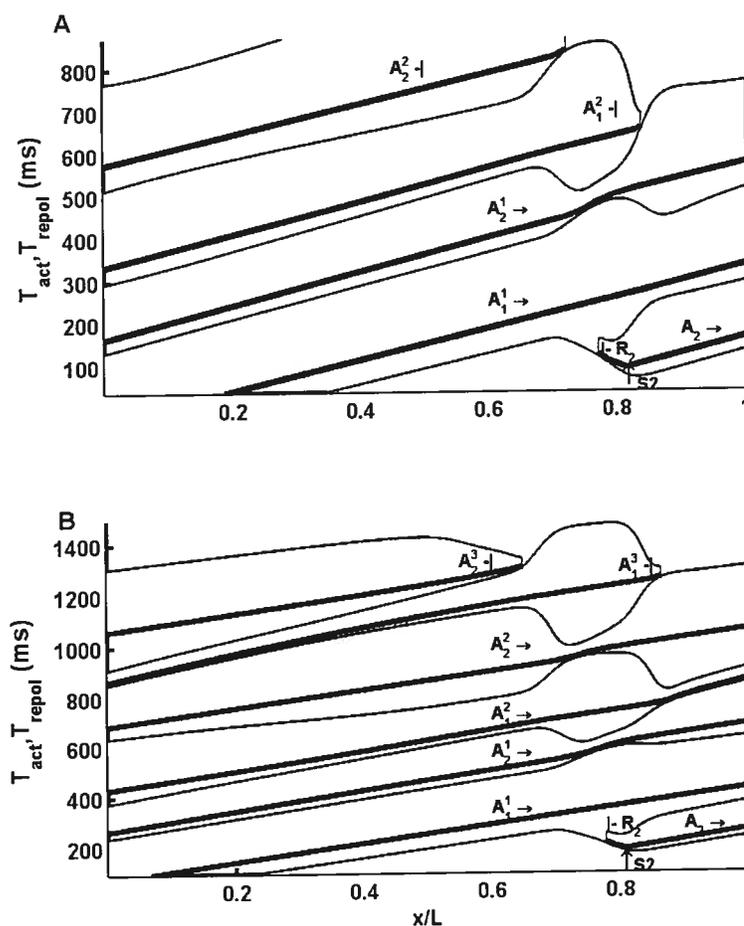


Figure 3.10 Two new regimes of reentry annihilation at intermediate F-S1 values in-between the intervals with collision block and unidirectional block. The ionic

loop model with $L=25$ cm, as in fig. 8B and 9. A) $F-S1/CL=78\%$ and $S1-S2/CL=54.2\%$. Both A_1 and A_2 stop at their second return near the stimulation site, a case labeled $[A_1^2-], A_2^2-]$. B) $F-S1/CL=78.5\%$ and $S1-S2/CL=52.7\%$. This is labeled as the case $[A_1^3-], A_2^3-]$, since A_1 (A_1^3-) and A_2 (A_2^3-) stop at their third return.

Global picture of the complex behaviors

Figure 3.11 displays the organization of the regions of the F-S1 vs. S1-S2 parameter plane leading to alternans amplification in the MBR loop model. To construct this map, S1-S2 was scanned in steps of 0.1 ms for a set of F-S1 values. The main structure of the map is the long thin tongue (range of F-S1 indicated by the bold dashed line) extending from the end of collision block to the beginning of unidirectional block. This tongue defines the frontier between 1) the region of low S1-S2 values in which A_1 continues to propagate because S2 is applied in the effective refractory period and 2) the region of higher S1-S2 values where R_2 propagates until colliding with A_1 . In this tongue, there exist a single regime of propagation for each F-S1 value. As F-S1 is increased, it changes from $[A_1^3\rightarrow, A_2^3-]$ to $[A_1^2-], A_2^2-]$, and then $[A_1^2-], A_2^2\rightarrow]$, this last regime ending with the appearance of unidirectional block. The F-S1 interval zone with the $[A_1^2-], A_2^2-]$ annihilation is thus flanked by two F-S1 intervals where the propagation cannot be stopped by either S1 or S2. There is a complex zone of transition near the end of the zone of collision block (inset) in which the multiple alternans amplification modes of propagation and annihilation coexist. To assess the relative importance of the zones of alternans amplification, their dimension must be compared to the width of the VW for S1 and S2, which never exceeds 1.5 ms.

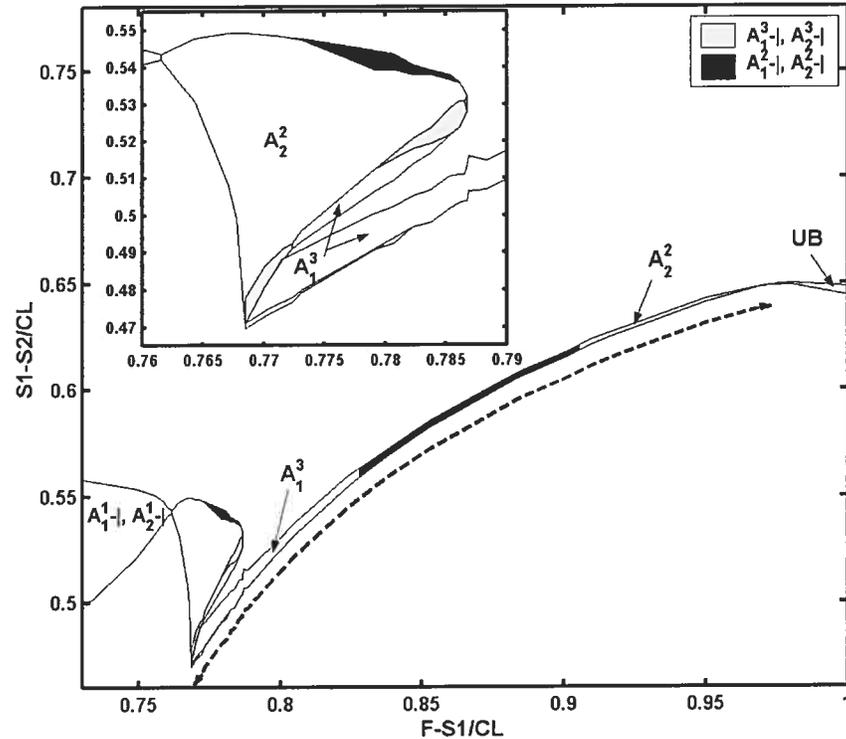


Figure 3.11 $L=25$ cm. Regions of the $[F-S1/CL, S1-S2/CL]$ parameter plane in which A_1 and A_2 propagate for more than one turn, producing alternans amplification for the ionic loop model. The inset gives the details for $F-S1$ close to the collision block (A_1^{1-}, A_2^{1-}) disappearance. The shaded regions are the different zones of annihilation. The $[A_1^{2-}, A_2^{2-}]$ and $[A_1^{3-}, A_2^{3-}]$ regions are labeled as A_2^2 and A_1^3 respectively.

3.1.6 Discussion

3.1.6.a. S1

Unidirectional block, in an isotropic medium, is a local phenomenon that depends on the spatial profile of T_{repol} around the stimulation site. It requires a positive gradient of $T_{repol}(x)$ in the direction of propagation of the reentrant front. After the application of S1 and over a large range of $F-S1$ coupling intervals, that condition does not exist before A_1 has traveled back beyond the site of stimulation. In fact, as long as the spatial profile of T_{repol} has not returned to the configuration of the free running reentry, the conditions for

unidirectional block are fulfilled only after every odd number of passages of A_1 beyond the stimulation site.

Following S1, the transient existence of two disjoint *EGs* is responsible for the damped spatio-temporal alternations in T_{repol} , which are extended over the entire loop and persist for multiple turns (Figure 3.3 and Figure 3.4 A-D, right panels). As a consequence, the effect of S1 cannot be approximated as a simple phase shift of the reentry around the circuit, as it has been considered in previous works [319,322]. Figure 3.3B also shows that there is a shift in the phase of the repolarization alternans along the loop (i.e. one part of the loop has small *APD* values, the other has high *APD* values, with reversal on the next turn). The transition from short to long *APD* occurs between the F- R_1 collision site and the stimulation site. This region of high T_{repol} gradient is reminiscent of the zone of transition between discordant alternans observed in paced cable and pieces of tissue [70,323].

The *APD* vs. *DI* restitution relation is the main mechanism responsible for the long lasting alternations in the MBR model. As shown in Figure 3.3C and D, *APD* is much more sensitive than the conduction time to the variation of *DI*. Besides, *APD* depends on the local distribution of *DI* while the cycle length is the result of the integration of the conduction time over a complete rotation along the circuit, a process which averages the local variation of excitability and contributes to the fast convergence of the return cycles to the cycle length of the stable reentry.

In the MBR model, prolonging the time constant of the I_{Na} inactivation variables h and/or j increases the sensitivity of the conduction time to *DI* [240]. This should increase and prolong the spatiotemporal fluctuations of the cycle length after S1. However, we do not know if this could be sufficient for S1 to generate amplified cycle length alternations leading to annihilation, as has been reported in experimental preparations [51]. The integro-delay model offers a framework to explore this possibility.

3.1.6.b. S2

Collision block and alternans amplification, the new types of dynamics described in this paper, occur when R_2 , the retrograde front produced by S2, starts to propagate, but stops between the stimulation site and the F- R_1 collision site. Both type of dynamics require 1) an F-S1 interval longer than the ERP of the free running reentry, such that S1 could

induce both a retrograde and antegrade fronts forming a concave-down profile of $T_{repol}(x)$ around the stimulation site, and 2) an S1-S2 interval shorter than the ERP of the free running reentry for R_2 to stop between the stimulation site the F- R_1 collision site.

Once R_2 has stopped, collision block occurs if 1) A_1 comes back soon enough to hit the refractory tail left by R_2 and A_2 , and 2) A_2 returns early enough to collide with the refractory tail left by A_1 near the F- R_1 collision site. Short F-S1 values are required to ensure at once that R_2 will be blocked and that A_1 will have long DI and will produce long APD when it will travel beyond the F- R_1 collision site. S1-S2 must be short enough to ensure that R_2 will be blocked, but long enough to produce action potential that will stop A_1 . As F-S1 is increased, the range of S1-S2 for these conditions to be satisfied decreases, until it disappears. The time for A_1 and A_2 to return to the collision site is also a critical parameter. Enlarging L 1) prolongs the time needed for A_1 to return at the stimulation site, and diminishes its likelihood to be stopped by the refractory tails left by R_2 ; 2) It also delays the return of A_2 and the possibility that it will be stopped by the refractory tail left by A_1 . These effects are both detrimental to collision block. The [F-S1, S1-S2] region with collision block decrease, and eventually disappears when L becomes large enough. Preliminary results from our ongoing investigations show that collision block does not exist for $L > \sim 34$ cm. Nevertheless, collision block exists over quite a large interval of L (19.45 to ~ 34 cm), and, over much of this interval, occurs in an area of the [F-S1, S1-S2] parameters plane much wider than the one giving unidirectional block (F-S1 and S1-S2 up to 50 to 60 ms, depending on L). The fact that the collision block area was reproduced by the integro-delay model and found upon varying the parameters describing the APD, ct and the coupling in the model shows that the phenomena is generic. It may thus offer a strategy to stop a reentry occurring along pathway around an obstacle that is not too long. However, it requires a stimulation algorithm with beat to beat adjustment of the coupling intervals, guided by the monitoring of the propagation at one or multiple detection sites, a protocol much different from the decremental [324] and rapid [325] pacing currently used to stop a flutter.

A major determinant of collision block mechanism is the difference between the APD of the free running reentry and the APD produced by premature stimulations at the stimulation site. Some authors have asserted that BR type models, such as the MBR or

Luo-Rudy-I formulations [172], were allowing propagation of unrealistically short *APDs* at small coupling intervals [254]. Even though the MBR model shows very short *APDs* compared to experiments, stimuli with short coupling intervals applied on fast reentry may somewhat approach the context of ventricular fibrillation in which brief *APDs* have been reported [274]. In any case, the main results of this paper should still be found in a more realistic setup. Indeed, increasing the minimum *APD* value that could be associated with propagation would decrease the portion of the [F-S1, S1-S2] parameters plane in which collision block can occur. Nevertheless, since the area with collision block could be quite large, it should continue to exist as long as a sizeable difference still exists between the minimum *APD* and that of the free running reentry. The dynamics depend on the restitution of *APD* and on the dispersion of velocity, as testified by the ability of the integro-delay model to reproduce the dynamics. The inclusion of the coupling term in the model (eq. (3.1.3)), that was not in the original formulation of the integro-delay model [199], is mandatory to reproduce these dynamics. Since annihilation occurs in the few beats following stimulation, it is unlikely that slow memory effects acting on the conduction time and/or *APD* could deeply alter the dynamics. The integro-difference thus provides a useful tool to quantify the predictions regarding specific *APD* restitution curve.

Interestingly, the two points mentioned above as detrimental to collision block promote the propagation of both A_1 and A_2 beyond the collision site, their persistence for multiple turns, and the appearance of alternans amplification. Alternans amplification appears at the F-S1 value where the collision block can no longer be elicited by S2. The alternans amplification can be understood by considering the dynamics of the MBR paced space-clamped model [191,192]. Applying either short duration (1-2 ms) square pulse stimuli with I_{st} greater than the diastolic threshold or medium duration (~25 ms) stimuli with $I_{st} > \sim 1.25$ diastolic threshold [193], the stable entrainment response of this model changes from 1:1 (1 stimulus:1 identical active response) to 2:2 (i.e., alternans) and then 2:1 patterns as the cycle length of pacing is reduced. When pacing cycle length is changed abruptly from a high value with 1:1 response to a shorter cycle length with a stable 2:2 or 2:1 responses, the transition to the new stable pattern of responses occurs through increasing alternation in *APD* and *DI*. This is somewhat akin to what is occurring on the loop when both A_1 and A_2 propagate. Double-wave reentry induces a local rhythm of

activation that fluctuates around a value that is half the cycle length of the free running reentry

The $[A_1^3 \rightarrow, A_2^3 -]$ case, illustrated in Figure 3.9A, was observed on a loops of 25.0 and 27.5 cm, but not on a loop with $L=20.5$ cm. Shortening the length L reduces the cycle length, and thus amplifies the amplitude of $T_{repol}(x)$ alternation and diminishes the number of turns during which A_1 and A_2 can coexist. Preliminary results of ongoing investigations on loops with larger values of L have shown that other modes of propagation, where A_1 and/or A_2 block after a larger number of turns are possible when the loop is enlarged.

The picture becomes even more complex considering that sustained solutions with two fronts existing for longer loops. In fact, period-1 reentry exists in the MBR model for $L \geq L_{crit} = 19.41$ cm and quasi-periodic reentry for $L_{crit} > L \geq L_{min} = 12.8$ cm. It has been shown that periodic and quasi-periodic solutions with two coexisting activation fronts also exist for $L \geq 2L_{crit}$ and for $2L_{crit} > L > 2L_{min}$, respectively [218]. Hence, from $L \geq 2L_{min}$, the loop can sustain solutions with one or two fronts propagating along the loop. Studying some instances loops with $L > 2L_{min}$ holding reentry with one activation front, we have found combinations of S1 and S2 that were either returning to this stable solution, or were inducing a transition to the two-front solution. This last case, following the notation introduced in this paper, is equivalent to a mode of alternans amplification where A_1 and A_2 persist for an infinite number of turns. We have also found that the return to the solution with one front could occur after A_1 and A_2 had coexisted for a wide range of numbers of turns, depending on the combination of F-S1 and S1-S2 values. Enlarging L thus diminishes the occurrence of collision block, but increases the set of coupling interval giving alternans amplification, as well as the number of turns during which both A_1 and A_2 can survive. We are still working the get a global picture of the organization of the different modes of propagation and block as a function of L , F-S1 and S1-S2.

3.1.7 Conclusion

This study is a further illustration of the richness of the dynamics that can be induced by the interaction of the *APD* restitution and velocity dispersion characteristic of cardiac tissues. It also shows that we are still far from a complete understanding of the dynamics, even for a simple model. Despite their limitation, these are still worthwhile and can give useful insights on the processes taking place in real cardiac tissue. For example, the results are compatible with some observations that we have made on a canine flutter model [66] and that have motivated us to start this investigation. We have seen many cases of flutter termination in which both a retrograde and an antegrade front were created by the stimulation, and where the antegrade front was blocked near the collision site. Transient double-wave reentries as well as other modes of resetting and termination have also been reported following pacing in an *in vitro* model of reentry around an obstacle [326]. This suggests extending the present investigation to include a higher number of stimulations, before including a 2 or 3 representation of the tissue as well as a more realistic representation of the stimulation by external field [241,327].

Acknowledgment

This work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, the Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies, as well as by the technical and computer resources of the Réseau Québécois de Calcul de Haute Performance. We thank Dr. M.R. Guevara for helpful comments and assistance in preparing the manuscript.

3.2 Alternans amplification following a two-stimulations protocol in a one-dimensional cardiac ionic model of reentry: from annihilation to double-wave quasiperiodic reentry

P. Comtois and A. Vinet

Submitted to Phys Rev E, October 2003.

3.2.1 Abstract

Electrical pacing is a common procedure that is used in both experimental and clinical settings for studying and/or annihilating anatomical reentry. In a recent study [Comtois and Vinet, *Chaos* **12**, 903 (2002)], new ways to terminate the one-dimensional reentry using a simple protocol consisting of only two stimulations were discovered. The probability of annihilating the reentrant activity is much more probable by these new scenarios than by the usual local unidirectional block. This paper is an extension of the previous study in which the sensitivity of the new scenarios of annihilation to the pathway length is studied. It follows that reentry can be stopped over a limited interval of the pathway length and that increasing the length beyond the upper limit of this interval yields to sustained double-wave reentry. A similar dynamical mechanism, labeled alternans amplification, is found to be responsible for both behaviors.

3.2.2 Introduction

The picture of a fixed waveform traveling at constant speed around a ring of excitable tissue, is still a common representation of functional reentry in the clinical setting, particularly in reference to common atrial flutter [29,51,54,328,329]. However, the findings that complex reentries are possible even in a simple homogeneous one-dimensional ionic loop model and that their occurrence is dependent on the steepness of the restitution curve of the action potential duration has altered the current understanding of the phenomena [197,217-219], in which reentry was postulated to remain stable and periodic as long as

there was a minimal excitable gap ahead of the wavefront. These findings have also altered the thinking about the effect of antiarrhythmic drugs [38,323].

Overdrive pacing using a transvenously catheter inserted in the right atrium is a standard clinical procedure to interrupt atrial flutter. It is very successful, particularly when it is applied in conjunction with the administration of class I or III antiarrhythmic drug [316,330]. The use of rapid pacing is likely to increase with the implant of permanent single or dual site stimulator for the prevention of atrial tachycardias [331]. However, the mechanism by which overdrive pacing interrupts reentry and the electrophysiological parameters of the reentry circuit that may determine an optimal choice of parameters for the pacing protocol are not understood.

As a first step to improve the pacing algorithm, we have previously studied a simple protocol of stimulation consisting of two electrical stimuli applied in the pathway of a periodic reentry [298]. We have identified new scenarios of reentry annihilation, different from the classical unidirectional block [50,320,332], which is still considered to be the most important mode of termination.

These alternative scenarios of reentry annihilation follow from a spatiotemporal process that we have called alternans amplification [298]. The first objective of this paper is to understand the effect of length of the reentry pathway on these scenarios of annihilation. We also show that beyond a critical length of the reentry pathway, alternans amplification induces a transition to double-wave reentry instead of annihilation.

3.2.3 Models and methods

Results obtained with two different models are presented. The first model (ionic loop: IL) is a one-dimensional reaction diffusion system, using a cardiac ionic model to represent the transmembrane currents. The second model is an integral-delay equation (ID) based on the local properties of propagation and repolarization.

3.2.3.a. Ionic loop model

The well-known monodomain cable equation for a 1-D homogeneous excitable cardiac tissue embedded in an unbounded external medium of negligible resistivity is:

$$\frac{1}{\rho} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = S \left(C_M \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} + I_{stim} \right), \quad (3.2.1)$$

where V is the transmembrane potential (mV), C_m is the membrane capacitance ($1 \mu\text{Fcm}^{-2}$), S the surface-to-volume ratio ($0.4 \mu\text{m}^{-1}$, assuming cylindrical cells with radius of $5 \mu\text{m}$) and ρ is the intracellular resistivity ($200 \Omega\text{cm}$). I_{ion} is given by a modified version of the Beeler-Reuter model (MBR) of the cardiac cell membrane, whose details and space-clamp dynamics are given in [193].

For each time step ($\Delta t = 2 \mu\text{s}$), the system becomes a second order ordinary differential equation that is computed with a Galerkin finite element method projected on a linear basis function and a regular spatial mesh ($\Delta x = 50 \mu\text{m}$) [218]. The resulting tridiagonal linear system of equations is solved with a simplified LU decomposition method. The choice of Δt and Δx is motivated by the fact that depolarization is the stiffest part of the process. Programs were written in Fortran77 and ran on SGI workstations (Silicon Graphics).

Following the generation of an action potential, two quantities are measured at each site to analyze the propagation: the activation time ($T_{act}(x)$) and repolarization time ($T_{rep}(x)$). $T_{act}(x)$ corresponds to the onset of the action potential and is defined as the moment at which dV/dt reaches its maximum during the upstroke of the action potential. $T_{rep}(x)$ is meant to indicate the time from which a new action potential can be generated by an incoming activation front or an external stimulus. A large set of simulations of sustained reentry in loops of different lengths has showed that an active propagating response was generated if stimulation was applied at least 30 ms after the -50 mV post-upstroke downcrossing in repolarization. Accordingly, this instant (i.e. 30 ms after -50 mV crossing) is taken as $T_{rep}(x)$. The action potential ($A(x)$) is defined as the time interval from $T_{act}(x)$ to $T_{rep}(x)$, such that $T_{rep}(x) = T_{act}(x) + A(x)$. The diastolic interval ($D(x)$) associated to an activation occurring at $T_{act}(x)$ is defined as the time between the previous $T_{rep}(x)$ and current $T_{act}(x)$. With these definitions, a site is excitable if $D(x) \geq 0$.

3.2.3.b. Integral-delay model

The integral-delay model used in this study is an extension of a previous formulation that was developed to describe sustained unidirectional propagation on the loop [199,219,298,301]. A first relation $A^{SP}(D)$ gives the duration of the action potential as a function of D in the space-clamped configuration. If the nodes were disconnected from their neighbors, the repolarization time following an activation occurring at $T_{act}(x)$ would be:

$$T_{rep}^{SP}(x) = T_{act}(x) + A^{SP}(D(x))$$

provided that $D \geq 0$. If $D < 0$, the node is unexcitable. The actual repolarization time of a node at position x is expressed as a weighted average of $T_{rep}^{SP}(x)$ over a symmetric neighborhood of length 2α , i.e.:

$$T_{rep}(x) = \int_{-\alpha}^{\alpha} w(u) T_{rep}^{SP}(x+u) du$$

where , $w(x) = \vartheta^{-1} \exp(-\beta x^2)$ with ($\vartheta = 0.5$, $\beta = 800 \text{ cm}^{-2}$, $\alpha = 0.5 \text{ cm}$), is the weighting function representing the effect of resistive coupling on the repolarization phase. β controls the spatial decay of the weighting function and ϑ is a normalization coefficient such that $\int_{-\alpha}^{\alpha} w(u) du = 1$. The calculation of T_{rep} associated to one excitation is performed at each node at the next instance when it is stimulated by an incoming front or an external stimulus. At this moment, the T_{rep}^{SP} associated to the previous excitation of each point of the neighborhood are collected and averaged to produce T_{rep} . In this way, a front whose propagation stops at some location still produces a continuous distribution of T_{rep} around the region of block since T_{rep} is an weighted average of the T_{rep}^{SP} of the sites excited by the front that is blocked and of those that were not reached by that front and still have the $T_{rep}^{SP}(x)$ associated to their previous excitation. It provides at once a representation of the acceleration of repolarization of the excited cells induced by the load of those that are not excited, and of the prolongation of repolarization in those that were not excited by the electrotonic depolarization induces by the proximal excited cells.

Once the T_{rep} associated to the last excitation that we label $T_{rep}^{last}(x)$, has been computed, the diastolic interval associated to the current stimulation, which take place at the time $T_{act}(x)$, is calculated as:

$$D(x) = T_{act}(x) - T_{rep}^{last}(x) \quad (3.2.2)$$

If $D \geq 0$, the stimulus produces an action potential, which propagates on both side with a conduction time $c_i(D(x))$, and reached the neighbouring nodes at the time $T_{act}(x \pm \Delta x) = T_{act}(x) \pm \Delta x c_i(D(x))$. If $D < 0$, the point is not activated, and its $T_{rep}^{SP}(x)$ is not changed.

The integral-delay model was originally developed to represent the propagation of a single activation front during reentry, without external stimulation. In this context, $T_{rep}^{last}(x)$ is always the repolarisation associated to the previous passage of the activation front and it can be written as

$$\begin{aligned} T_{rep}(x-L) &= \int_{-\alpha}^{\alpha} w(u) T_{rep}^{SP}(x-L+u) du \\ &= \int_{-\alpha}^{\alpha} w(u) (T_{act}(x-L+u) + A^{SP}(D(x-L+u))) du. \end{aligned}$$

Similarly, $T_{act}(x) = T_{act}(x-L) + \int_0^L c_i(D(u)) du$. With these relations, eq. (3.2.2), becomes:

$$\begin{aligned} D(x) &= T_{act}(x) - T_{rep}(x-L) \\ &= T_{act}(x-L) - \int_{-\alpha}^{\alpha} w(u) T_{act}(x-L+u) du \\ &\quad + \int_0^L c_i(D(u)) du - \int_{-\alpha}^{\alpha} w(u) A^{SP}(D(x-L+u)) du \end{aligned} \quad (3.2.3)$$

If the conduction time is constant $\int_{-\alpha}^{\alpha} w(u) T_{act}(x-L+u) du = T_{act}(x-L)$, and eq. (3.2.2) is equivalent to the version of the ID model introduced in [219]. In fact this version neglects the effect of the delay of propagation in calculating the effect of coupling on repolarization. If $w(u)$ is taken as a δ function, which is equivalent to ignoring the effect of coupling, eq. 2 corresponds to the version of the integral-delay model of Courtemanche and al. The simulation of the ID model were performed using

$$c_t(D) = c_{t,\min} + 17.645e^{-D/2.79} + 12.40e^{-D/15.34} \quad (3.2.4)$$

where $c_{t,\min} = 14.09$ ms/cm, D is in ms and c_t is in ms/cm, and

$$A^{SP}(D) = 42.23 + [A_0 - B_0 e^{-D/\tau}] \frac{(D+30)^{4.92}}{F^{4.92} + (D+30)^{4.92}} \quad (3.2.5)$$

with $A_0 = 225.22$ ms, $B_0 = 105.74$ ms, $\tau = 94.71$ ms, and $F = 59.38$ ms [219,298]. These functions were obtained by fitting the data gathered from different regimes of propagation (free running periodic and QP reentry obtained with the IL model) [219]. Computations were performed with a spatial discretization of $\Delta x = 50 \mu\text{m}$, as in the ionic model.

3.2.3.c. Protocol of stimulation

For the IL model, I_{stim} consists of a 2.5 ms current pulse applied over an interval of $450\mu\text{m}$ with amplitude of $60 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Dual stimulations were applied on periodic reentry. The timing of stimuli was controlled by two parameters: Δ_{F-S_1} , the time interval between the last activation at the center of the stimulated area and the onset of the first stimulus S_1 ; $\Delta_{S_1-S_2}$, the time interval between the onset of S_1 and that of the second stimulus S_2 .

For the ID model, the value of D , defines the response of the nodes that are stimulated. If $D < 0$, the stimulus is applied in the refractory period and does not have an effect. If $D \geq 0$, the stimulus depolarizes the tissue, defining $A^{SP}(D)$, and induces bi-directional propagation. As for the IL model the stimulation covers $450 \mu\text{m}$.

3.2.4 Results

The post-stimuli dynamics are constrained by the steady states of the system. For loops longer than a minimum length L_{\min} , sustained reentries are stable attractors of the system. These sustained reentries can be either periodic (period-1) or quasiperiodic (QP), and hold a single (SW), two (DW) or more traveling activation fronts. Table 1 lists the stable solutions of both the ID and IL models for $L < 3L_{\min}$. The number and nature of the sustained reentries change with L and condition the outcomes of the stimulations.

Interval L (cm)	Reentry type	
	SW (single wave)	DW (double wave)
$0 \leq L < L_{\min} = 12.8$	-	-
$L_{\min} \leq L < L_{\min}^{\text{mode-1}} = 15.2$	QP, mode-0	-
$L_{\min}^{\text{mode-1}} \leq L < L_{\text{crit}} = 19.5$	QP, mode-0 QP, mode-1	-
$L_{\text{crit}} \leq L < 2L_{\min} = 25.6$	Period-1	-
$2L_{\min} \leq L < 2L_{\min}^{\text{mode-1}} = 30.4$	Period-1	QP, mode-0
$2L_{\min}^{\text{mode-1}} \leq L < 2L_{\text{crit}} = 39$	Period-1	QP, mode-0 QP, mode-1
$2L_{\text{crit}} \leq L < 3L_{\min}$	Period-1	Period-1

Table 1: Stable reentries of the IL model as a function of the length of the loop

QP reentries are characterized by a spatial oscillation of D , with a wavelength Λ that is an irrational fraction of L (Figure 3.12A and C). For both SW and DW reentries, there is an interval of L in which two different QP solutions coexist. These solutions, labeled mode-0 and mode-1, have a similar structure but $\Lambda^{\text{mode-0}} \approx 3\Lambda^{\text{mode-1}}$. In SW reentries, the passage of each activation front is associated with a profile of A and D holding one (mode-0, panel A) or multiple (mode-1, panel C) maxima and minima over two turns. For DW QP reentries, L is twice the value for SW QP reentries, such that mode-0 has one maximum and one minimum over one turn (Figure 3.12A). Successive activations at each site alternate between long and short A and D values, except at a number of nodes corresponding to the boundaries from which the phase of the alternation is inverted. As illustrated by the time-course of $T_{\text{act}}(x)$ and $T_{\text{rep}}(x)$ (Figure 3.12, right panels), the quasi-periodic nature of the propagation induces a slow drift of the position of the extrema and of the nodes in the direction inverse to the propagation of the activation fronts. QP reentry is thus constituted by discordant alternans [70,300,333] with the boundaries between short and long APD moving around the loop.

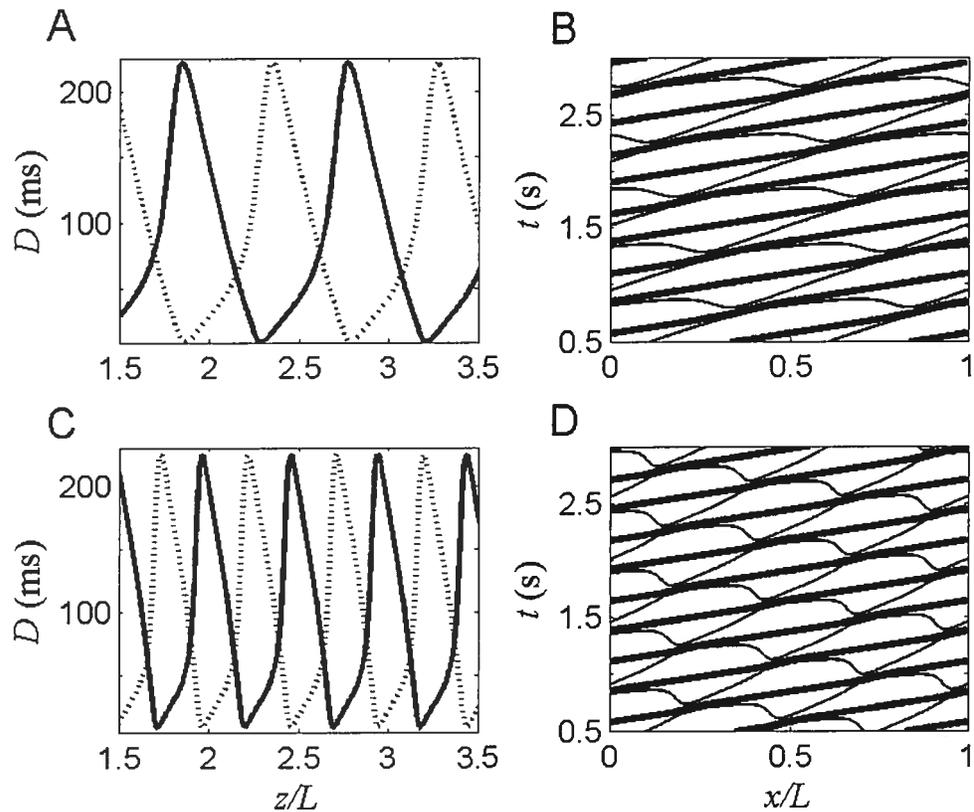


Figure 3.12 IL model: the mode-0 (panels A-B) and mode-1 DW reentry (panels C-D) coexisting at $L = 34$ cm. In this case, two fronts F_1 and F_2 travels along the loop. Left panels: the ordinate gives the value of D at which activation occurs at each site when it is reached by the activation fronts (F_1 , continuous line and F_2 , dotted line). Each site is activated first by F_1 , and later by F_2 . The abscissa is the distance travelled by the fronts from the same arbitrary reference point (divided by L). Right panels: successive $T_{act}(x)$ (thick line) and $T_{rep}(x)$ (thin line) at each site. Each successive set of lines corresponds alternatively to the $T_{act}(x)$ and $T_{rep}(x)$ profiles associated to F_1 and F_2 . The locations of F_1 and F_2 at any time t are the two positions where $T_{act}(x) = t$. The successive values of D at one location are the differences between $T_{act}(x)$ and the preceding $T_{rep}(x)$.

Period-1 SW reentry can be annihilated by an isolated stimulus applied in the narrow vulnerable window in which the stimulation produces only a retrograde front, corresponding to the well-known mechanism of unidirectional block [50,222,332]. In a

previous paper, we have also described other modes of annihilation as well as different transient dynamics that were induced by two successive stimuli [298]. These new modes of annihilation were compatible with experimental observations, and relevant to antiarrhythmic pacing therapy [66]. However, that study was restricted to a specific length of the loop ($L_{crit} < L = 25 \text{ cm} < 2L_{min}$). In the following, we present a systematic investigation of the outcomes of double stimuli applied on period-1 SW reentry as a function of the timing of the pulses and the length of the loop.

3.2.4.a. Functional heterogeneity of refractoriness

Complex dynamics can be induced by a second stimulus S_2 thanks to the asymmetric profile in $T_{rep}(x)$ left by the interaction of first stimulus S_1 with the reentry activation front F . When Δ_{F-S_1} , the time between the last passage of F and the onset of S_1 , is beyond the vulnerable window, S_1 produces both a retrograde (R_1) and an antegrade (A_1) activation front. As illustrated in Figure 3.13A, the key factor determining the dynamics that can be induced by S_2 is the region located between the site of stimulation (x_s) and the site of the collision between F and R_1 (x_c , identified by the arrow in Figure 3.13A). T_{rep} (thin line in Figure 3.13A) is minimum near x_s and reaches its maximum at x_c . The IL and ID models produce the same profile of $T_{rep}(x)$ (thin lines and triangles, respectively, in Figure 3.13A), showing that the ID model that was initially developed to describe sustained reentry also provides an appropriate low-dimensional representation of the dynamics when stimulations are applied. The location of x_c as well as the profile of $T_{rep}(x)$ around x_s depend on both Δ_{F-S_1} and L . Figure 3.13B shows the profile of $T_{rep}(x)$ obtained from loops of different lengths stimulated at the same diastolic interval $D_{S_1}(x_s) = \Delta_{F-S_1}(L) - A_F(L)$, where $A_F(L)$ is the action potential duration of the stable reentry for each L . The position of x_c is shifted to the left (arrows in Figure 3.13B) because the collision is delayed on longer loops. However all the loops have the same invariant profile of T_{rep} in the time and space interval that they share before the collision. If S_1 is applied at larger D_{S_1} value, the distance between x_s and x_c is shortened, $A(x_s)$ and

$T_{rep}(x_S)$ are increased, such that the extent and depth of the cusp in T_{rep} around x_S are diminished.

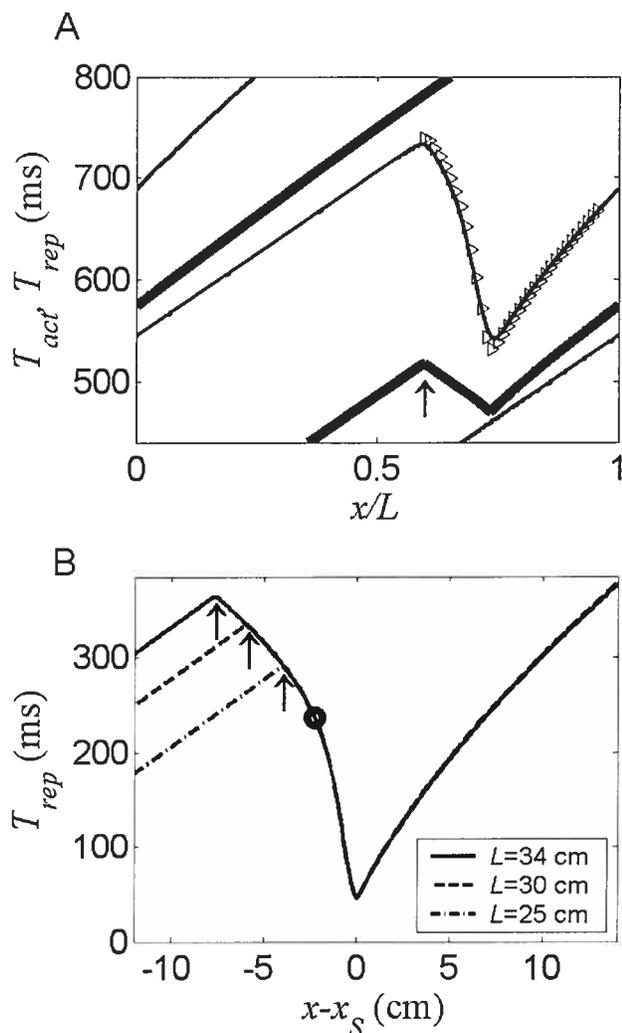


Figure 3.13 A) $T_{act}(x)$ (thick line) and $T_{rep}(x)$ (thin line: IL model, \triangle : ID model) following the application of a stimulus S_1 at a site x_s on a loop of 23 cm holding a period-1 SW reentry. S_1 produces an antegrade front A_1 propagating to the right, and a retrograde front R_1 that collides with the front at the reentry at the site x_c indicated by the arrow. B) $T_{rep}(x)$ around the stimulation site x_s for loops of 25, 30 and 34 cm, using the ID model. Δ_{F-S_1} was chosen such that $D(x_s) = \Delta_{F-S_1} - A_F(L)$ was the same on all loops, $A_F(L)$ being the duration of the action potential of the reentry for each case. x_c (\uparrow) is shifted to the left for longer L . The circle indicated the site where $|dT_{rep}/dx| = c_{t,max}$.

3.2.4.b. Initiating a second antegrade propagation

The spatial profile of T_{rep} for short Δ_{F-S_1} is asymmetrical, with a sharp gradient between x_s and x_c , and a more gradual increase at the right of x_s . Owing to this asymmetry, the outcome of S_2 depends on $\Delta_{S_1-S_2}$, the time interval between the onset of the two stimuli. Figure 3.14 illustrates a case in which S_2 is applied after the collision of F and R_1 , at an instant where A_1 , the antegrade front created by S_1 , still has not reached x_c . S_2 creates both an antegrade (A_2) and a retrograde (R_2) front, but R_2 is blocked between x_s and x_c . Thereupon, the system is left with two antegrade fronts (A_1 and A_2). This occurs as long as R_2 does not propagate beyond x_c to collide with A_1 , in which case A_2 is left alone to perpetuate the reentry. This is an alternate scenario of unidirectional block that creates a propagating wave in the same direction than F and A_1 .

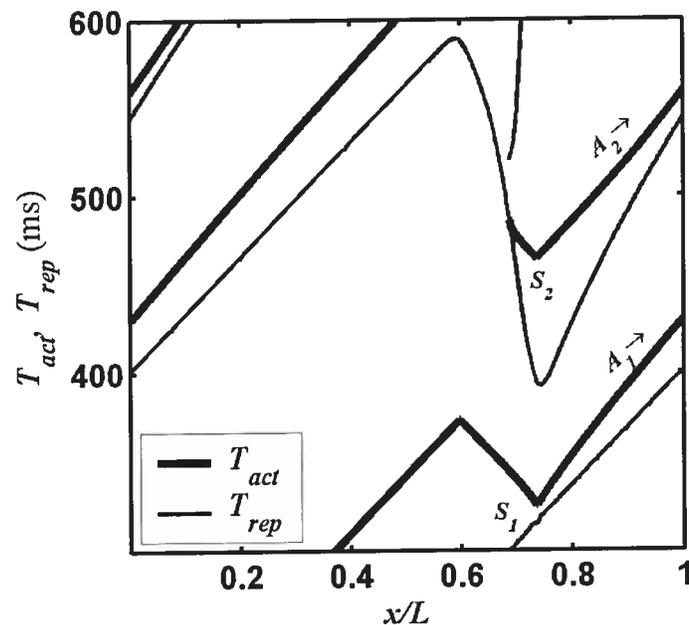


Figure 3.14 IL model, on a loop of 23 cm: S_2 creates both an antegrade (A_2) and a retrograde front R_2 . R_2 is blocked between x_s and x_c shortly after its creation in the refractory tail left by the retrograde front R_1 produces by S_1 .

All the complex dynamics occur in the range of $\Delta_{S_1-S_2}$ for which R_2 is blocked between x_s and x_c whereas A_2 propagates. This depends on the profile of $T_{rep}(x)$ left by

S_1 , which was shown to be an invariant function of D_{S_1} in Figure 3.13B. Figure 3.15 shows the global characteristics of the dynamics in the $[D_{S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ parameters plane for two values of L ($L = 25\text{cm} < 2L_{\min}$ and $2L_{\min}^{\text{mode-1}} < L = 34\text{cm} < 2L_{\text{crit}}$). The parameter plane can be divided in three areas. In the region labeled \emptyset at low $\Delta_{S_1-S_2}$ values, S_2 is applied during the refractory period and does not produce a response. In the upper region, labeled " $R_2 \rightarrow$ ", R_2 propagates beyond x_c , collides with A_1 , and A_2 is left alone to maintain the reentry. In the middle area, R_2 is blocked between x_c and x_s and complex dynamics may occur. The phase plane area in which R_2 is blocked, for D_{S_1} , between 0 and ~ 50 ms (dotted vertical line), is the same for the two L . The specific subsets in which complex dynamics occurs (represented by different shaded areas in Figure 3.15) change with L , and are discussed later.

The article is focused on the area where R_2 is blocked, between $D_{S_1} = 0$ and ≈ 50 ms. The lower limit of the area coincides with $A(D_{S_1})$ and is close to the action potential duration restitution curve $A^{SP}(D)$. The upper limit is nearly constant, around $\Delta_{S_1-S_2, \max} \approx 204$ ms. Appendix 1 (p. 190) shows that this $\Delta_{S_1-S_2}$ upper limit is set by the locus between x_s and x_c where $|dT_{\text{rep}}(x)/dx|$ is equal to the maximum conduction time. This locus, indicated by a circle for the specific D_{S_1} illustrated in Figure 3.13B, does not depend on L , which explains why the upper limit for the block of R_2 is identical in the two loops. $|dT_{\text{rep}}(x)/dx|$ remains everywhere below the maximum conduction time if D_{S_1} is too long, explaining why the area of complex dynamics disappears beyond $D_{S_1} \approx 50$ ms. Appendix 1 also demonstrates that the maximum slope of the $A^{SP}(D)$ function must be greater than ~ 1 to allow the block of R_2 . The same condition that controls the stability of the period-1 reentry [199,230,301] thus determines if complex dynamics can be induced by S_2 .

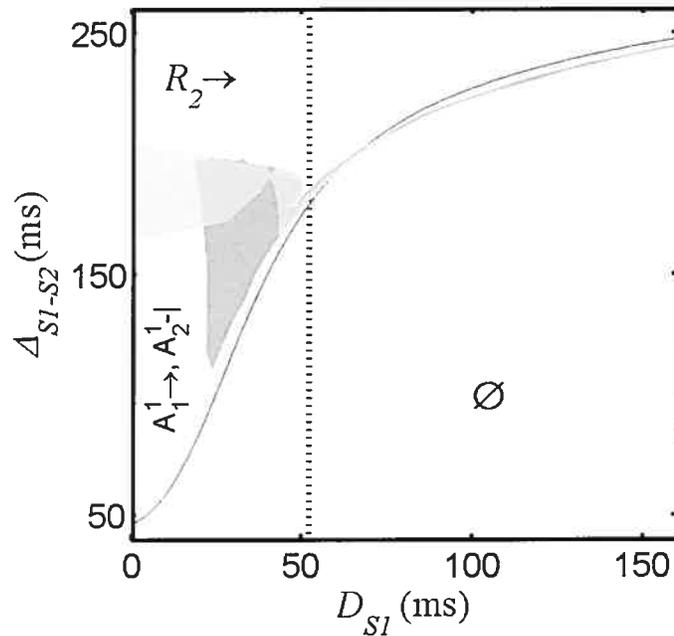


Figure 3.15 IL model: Outcome of the $S_1 - S_2$ protocol applied on a SW period-1 reentry in the $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ plane for two loops with $L = 25$ and 34 cm. The two loops have a common lower region (\emptyset) where S_2 is applied in the refractory period, and upper region ($R_2 \rightarrow$) where R_2 propagates beyond x_c . In the area in between, R_2 is blocked and complex dynamics may occur. They take place in a specific subset for each L : $L = 25$ cm, light gray, $L = 34$ cm, dark gray.

3.2.4.c. Interactions between the two antegrade propagating fronts

Once A_2 has started to propagate and R_2 has been blocked, there are 4 possible outcomes:

- 1) A_1 is blocked and A_2 perpetuates the SW reentry,
- 2) A_2 is blocked, and A_1 maintains the SW reentry,
- 3) A_1 and A_2 are blocked, and reentry is annihilated,

4) Neither A_1 nor A_2 are blocked, and there is a transition to DW reentry. As seen in Table 1, this last option can only occur if $L \geq 2L_{\min}$.

The next section discusses the cases 3) and 4) in which the system does not return to the original SW period-1 reentry.

Reentry annihilation by alternans amplification (A_1 and A_2 are blocked)

The three new scenarios of reentry annihilation reported in [298] are shown in Figure 3.16. These scenarios of termination differ in the number of revolutions made by the A_1 and A_2 activation fronts before they are blocked. Accordingly, we introduce the notation $A_i^m \dashv$, meaning that the front $A_i = \{1, 2\}$ is blocked (\dashv) after m turns around the loop. Lets consider the simplest case ($[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$, Figure 3.16A) in which both A_1 and A_2 are blocked after one rotation. A_1 is blocked first near x_s , when it reaches the refractory tail left by A_2 and R_2 . This occurs because A_1 has already completed a fraction of its rotation when S_2 is applied. As a consequence, A_1 comes back to reactivate the sites near x_s after a time interval much shorter than the period of rotation T of the stable reentry. The block of A_2 takes place between x_c and the site where R_2 was blocked. When A_1 is traveling in this zone, the region has last been excited by R_1 , and a time interval longer than T has elapsed since this last excitation. Besides, both the action potential and T_{rep} associated to R_1 were short since S_1 was premature. As a consequence, A_1 produces action potentials that are longer than those of the stable reentry. Since the time between the passage of A_1 and the return of A_2 is also shorter than T , A_2 is blocked. The block of A_2 thus results from a process of amplified alternation in a region between x_s and x_c . The premature R_1 that creates short action potential is followed by the late A_1 generating long action potential.

In the two other scenarios, A_1 and A_2 are blocked after either 2 or 3 turns ($[A_1^2 \dashv, A_2^2 \dashv]$, $[A_1^3 \dashv, A_2^3 \dashv]$ in Figure 3.16B-C). Each passage of A_1 leaves around x_s a convex profile of T_{rep} , which is turned to a concave profile by the subsequent passage of A_2 . The panel B and C illustrates the process of alternans amplification. Alternans amplification may end up by the blockade of one of the fronts, in which case propagation reverts to SW reentry. It may saturated, leading to DW reentry, or may lead to annihilation. The next section explores the conditions for annihilation.

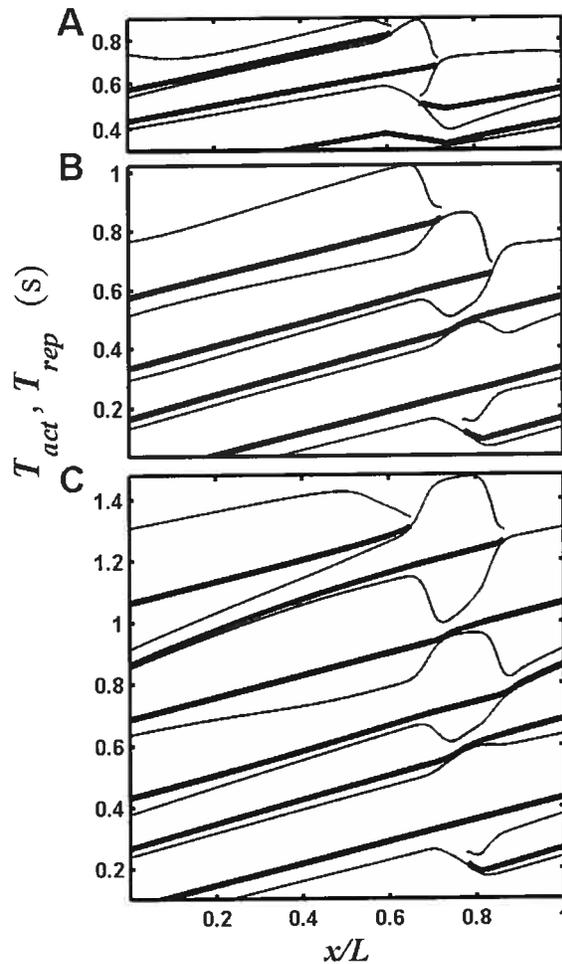


Figure 3.16 IL model: profile of T_{act} (thick line) and T_{rep} (thin line) for the three different scenarios of annihilation induced alternans amplification model in the ring. A) $L = 23$ cm, $D_{S1} = 10$ ms, $\Delta_{S1-S2} = 160$ ms, $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$, B) $L = 25$ cm, $D_{S1} = 47$ ms, $\Delta_{S1-S2} = 190.4$ ms, $[A_1^2 \dashv, A_2^2 \dashv]$, C) $L = 25$ cm, $D_{S1} = 47$ ms, $\Delta_{S1-S2} = 185.1$ ms $[A_1^3 \dashv, A_2^3 \dashv]$. S_1 and S_2 are pictured in panel A, but only S_2 is shown in panel B and C.

The scenarios of annihilation by alternans amplification occur over limited range of L . The conditions leading to each type of alternans amplification annihilation vary with L , and none exists for $L > \sim 30.5$ cm. The four panels of Figure 3.17 picture the extent of the different zones of annihilation for L ranging from $L_{crit} = 19.5$ cm, the minimum L with stable period-1 SW reentry, to the limiting $L \approx 30.5$ cm value. At short L ($L = 20.5$ cm, Figure 3.17A), there is a large $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ area with $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ block located at low

D_{S1} values, and a small adjacent area of $[A_1^2 \rightarrow, A_2^2 \rightarrow]$ block. The zone of $[A_1^2 \rightarrow, A_2^2 \rightarrow]$ always remains minimal; and it is the first to disappear at $L \approx 28.5$ cm. The zone of $[A_1^3 \rightarrow, A_2^3 \rightarrow]$ appears at intermediate L , expands, and is the last to disappear.

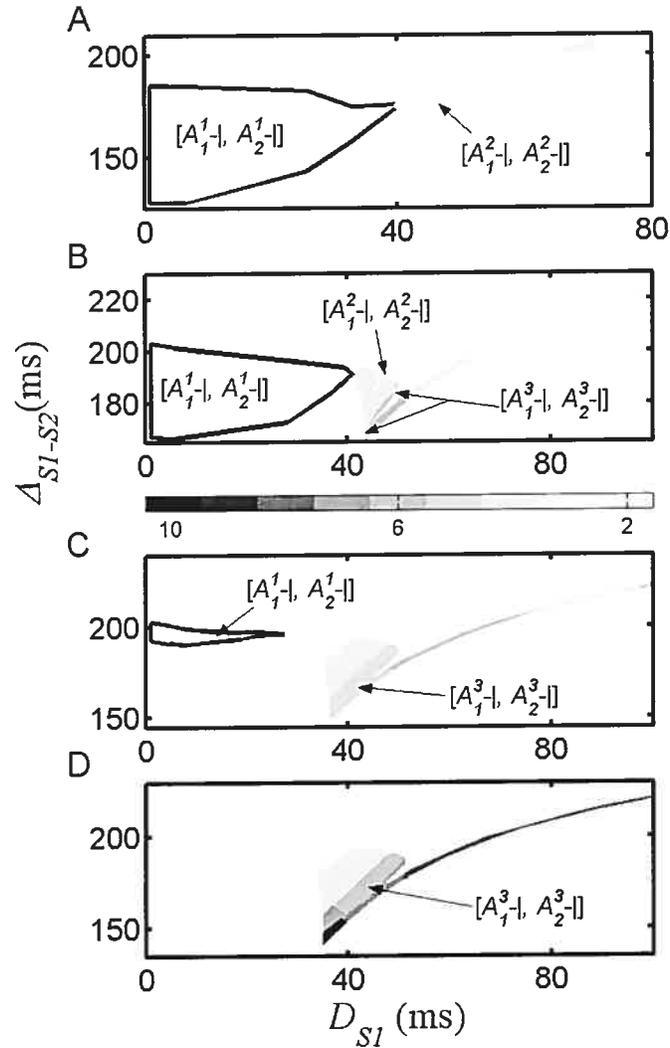


Figure 3.17 IL model: Area with complex dynamics and alternans amplification in the (D_{S1}, Δ_{S1-S2}) plane with A to D) $L = 20.5, 25.0, 27.5, 28.5$ cm. The gray scale indicates the number of turns during which A_1 and A_2 persist together. The regions with different annihilation are specified accordingly. Otherwise, one front ends up being blocked and propagation reverts to period-1 SW reentry.

Disappearance of the $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ annihilation

Taken together, the maps of Figure 3.15 and Figure 3.17A-C shows that the area of $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ is embedded in the larger region, invariant with respect to L , in which R_2 is blocked between x_c and x_s . The zone of $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ is located at intermediate $\Delta_{S_1-S_2}$, just over the area, labeled $[A_1^1 \rightarrow, A_2^1 \dashv]$ (Figure 3.15), in which A_1 can propagate beyond x_s , but A_2 is stopped by the refractory tail left by A_1 . As L is increased, the lower boundary of $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ is lifted, thus diminishing the $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ area until it disappears completely. The loss of $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ annihilation is thus caused by the inability of the system to block A_1 at its first return.

Appendix 2 (p. 192) provides the conditions needed for A_1 to block in the tail of A_2 and proves that there is a limiting L beyond which this cannot happen. To summarize: 1) Increasing $\Delta_{S_1-S_2}$ produces longer action potential for S_2 , delays $T_{rep}(x_s)$, and thus augments the likelihood of A_1 to be blocked. 2) However, the increase of $\Delta_{S_1-S_2}$ and $T_{rep}(x_s)$ are bounded by the condition of R_2 being blocked between x_s and x_c , and these limiting values are independent of L . 3) Since increasing L delays the return of A_1 , there is a length L from which the return of A_1 always occurs after the limiting $T_{rep}(x_s)$ value.

Opening the way to more than one rotation for both fronts

Figure 3.17 shows that, for each value of L , the zone of $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ and $[A_1^{2,3} \dashv, A_2^{2,3} \dashv]$ blocks are disjoint, being respectively located at low and high D_{S_1} . As seen in Figure 3.17D, the zones of $[A_1^{2,3} \dashv, A_2^{2,3} \dashv]$ remain located at large D_{S_1} even at values of L for which $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ does not exist anymore. However, enlarging L also leads to the appearance and extension of areas in which A_1 and A_2 persist together for an increasing number of turns before one of the fronts is blocked (up to 7 activations in Figure 3.17D). As L is increased, the areas of the parameters plane associated to these other forms of transient complex dynamics extend toward low D_{S_1} , to finally cover all the range from

$D_{s1} = 0$ to 50 ms when $L = 37.5$ cm, a value close to $2L_{crit}$ from which DW reentry becomes possible. The areas of the parameters plane associated to these behaviors with coexistence of A_1 and A_2 for multiple turns form a sequence of contiguous parallel tongues.

All the higher modes of block and complex dynamics require that both A_1 and A_2 travel beyond x_s , at least at their first return. Conditions for the block of A_2 are derived in Appendix 3 (p. 195) based on an approximation using the $A^{SP}(D)$ equation and rules for A_1 and A_2 return cycles. It shows that the block of A_2 depends on the balance between the return cycle of A_1 and A_2 .

Transition to double-wave reentry (neither A_1 nor A_2 is blocked)

In both the ID and IL model, annihilation by alternans amplification is impossible from $L \geq 30.5$ cm. In fact, for $31 > L \geq 30.5$ cm, only transient complex dynamics with a final return to period-1 SW reentry are observed. However, the maximum number of turns with A_1 and A_2 co-traveling grows, just as the number of tongues in the $[D_{s1}, \Delta_{s1-s2}]$ plane associated to different numbers of turns during which the two fronts coexist. Each new tongue appears at low D_{s1} and Δ_{s1-s2} values, and expands as L is further increased. Finally, a first transition to QP mode-0 DW reentry is detected at $L = 31$ cm (Figure 3.18A). Transition to DW reentry thus appears as the asymptotic limit of the prolongation of the transient propagation with two fronts. However, transition to DW reentry begins much beyond $L = 2L_{min} = 25.6$ cm, the value at which sustained mode-0 QP DW reentry starts to exist. In fact, at $L = 31$ cm, the system is rather in the range of L for which both DW mode-0 and mode-1 solutions coexists.

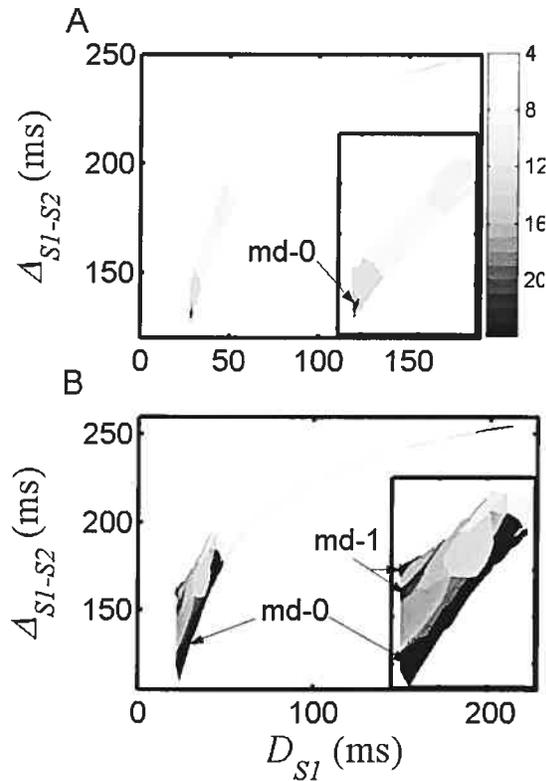


Figure 3.18 IL model: area of complex dynamics in the D_{S1} vs. Δ_{S1-S2} plane for $L = 31$ cm (panel A) and $L = 34$ cm (panel B). The gray code indicates the number of turns during which A_1 and A_2 persist together. Arrows pinpoint the zones with transition to mode-0 and mode-1 DW QP dynamics.

For longer L (Figure 3.18B), the region with transition to mode-0 DW reentry expands, as it was the case for all the zones associated to two fronts transient propagation created at shorter L . Transition to mode-1 DW reentry also appears. However, the transition to mode-1 appears at low D_{S1} , but at two disjoint intermediate Δ_{S1-S2} values, giving rise to two separated areas. For still longer L , the areas of mode-0 and mode-1 transition enlarge until covering, from $L = 37.5$ cm, all the area where R_2 is blocked. Hence, from this value of L , transition to DW reentry occurs in all instances where R_2 is blocked. Finally, beyond $2L_{crit} = 39$ cm, all transitions go to period-1 DW reentry, which is the only DW solution that remains.

Selecting the mode of QP reentry

Increasing the length of the pathway correlates with an increase in the complexity of the dynamics and to the transition to sustained DW reentry. The results presented in Figure 3.18 show that changing the timing of the stimuli when $2L_{\min} < L < 2L_{\text{crit}}$ can induce the transition either to the mode-0 or mode-1 DW QP reentry. The IL model was simulated with $L = 37.5$ cm ($2L_{\min} \leq L < 2L_{\text{crit}}$ but near $2L_{\text{crit}}$) to circumscribe the basin of attraction in the parameter space associated to each DW QP reentry. The large area in which two antegrade fronts are created ($D_{S_1} < 50$ ms) is separated between two regions, with lower $\Delta_{S_1-S_2}$ converging to mode-0, and higher $\Delta_{S_1-S_2}$ to mode-1. In this last section, we compare the transient dynamics leading to each of two modes of DW QP reentry.

Figure 3.19 shows the spatial profile of D associated to A_1 and A_2 for two cases converging respectively to mode-0 (panel A) and mode-1 (panel B). In this representation, the passage of A_2 ($D_{A_2}(z)$, dotted line) at each location is followed by that of A_1 ($D_{A_1}(z)$, full line). At first, A_2 propagates with a short D , producing brief action potentials everywhere along the loop. As a consequence, A_1 travelling afterwards meets long $D(z)$. $D_{A_1}(z)$ has its first maximum (P_1) when it travels between x_c and the point where R_2 was blocked, such that D_{A_2} has a minimum at the same location from which it increases slowly until its next return in the same region. From there, $D_{A_2}(z)$ starts to alternate between long and short values with a spatial period close to 2 turns, and $D_{A_1}(z)$ follows a complementary profile. This first phase of the propagation, lasting for approximately 8 turns, can be labeled as concordant alternans since D_{A_2} and D_{A_1} have alternating values and that each remains short or long for at least one complete rotation. This pattern does not correspond to mode-0 or mode-1, since both stabilized DW QP solutions have a wavelength less than L .

However, from the beginning ($k=1,2$), D_{A_1} already shows a second spatial oscillation in D that is superimposed on the concordant alternans. The structure of this oscillation, which has a wavelength close to one turn, makes the difference between the

cases converging to mode-0 and mode-1. In the former case, the oscillation embeds two peaks $\{P_1, P_2\}$ (D_{A1} for mode-0, continuous line in Figure 3.19A), while in the later case, it has three peaks $\{P_1, P_2, P_3\}$ (D_{A1} for mode-1, continuous line in Figure 3.19B). These superimposed spatial variations persist while the concordant alternans dissipate. During this process, the position of the peaks does not change much. As the amplitude of the concordant alternans decreases, the respective height of the discordant alternans increases up to a point where the boundary with large gradient in D begins to move around the loop due to the quasiperiodic nature of the propagation. This travelling mechanism is akin to the propagation of paced discordant alternans on a cable of cardiac tissue [70,300,333].

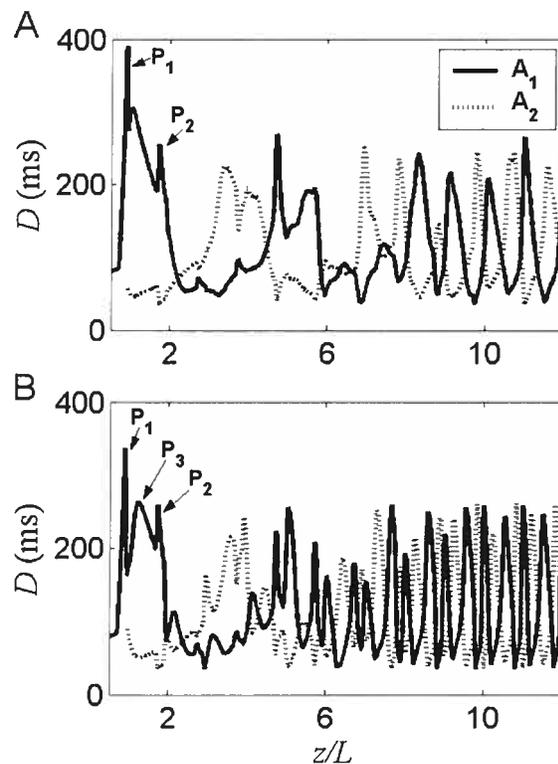


Figure 3.19 The spatial variation of D as a function of the travelled distance for the transition to A) mode-0 and B) mode-1 double-wave QP reentry.

The main difference between the transition to mode-0 and mode-1 is the presence of the third peak P_3 in D_{A1} . The P_3 peak of D_{A1} is induced by the increase of Δ_{S1-S2} . On one hand, a larger Δ_{S1-S2} produces a longer T_{rep} such that A_1 meets a lower D and the amplitude of P_1 is reduced. But a larger Δ_{S1-S2} also implies that A_2 travels faster, comes

back sooner to the stimulation sites, and set the stage for a new maximum in the D_{A1} profile.

Of course the transition from two to three peaks is a continuous process since a similar variation of D with less amplitude already exists with the transition to mode-0 in Figure 3.19A. It means that there must be a minimal spatial profile that corresponds to the boundary between the two basins of attraction (the transition to either mode-0 or mode-1).

3.2.5 Discussion

Alternans amplification, leading either to reentry annihilation or transition to DW reentry, can exist if the slope of the APD restitution curve is larger than one. Hence, the condition on the slope the APD restitution curve that is mandatory for the existence of sustained QP reentry [301] also enables double-pulse stimulation to produce a new mode of unidirectional block, in which only an antegrade front propagates away from the stimulation site. On any closed circuit with two activation fronts travelling in opposite directions, this opens a large spatio-temporal window in which an ectopic focus or an external source firing twice can start a reentry. This is consistent with the use of burst pacing as a standard experimental and clinical procedure to start tachycardia [32,74,116,334]. In a loop already holding a SW reentry, the $S_1 - S_2$ protocol can induce the simultaneous propagation of two antegrade fronts whose final outcome depends on the timing of the stimuli and the length of the loop. The transient or persistent coexistence of two antegrade fronts is a new type of dynamics in which the effects of the stimuli cannot be represented as perturbations of a limit-cycle, as has been done for models in which the steep slope criteria was not fulfilled [68,322].

In clinical and experimental investigations, stimulations are currently used to either study the characteristics of reentry circuits through resetting or to stop the tachycardias [50,329]. Most often, stimulations are applied at one site and propagation is assessed through one or a few recording electrodes. We may consider the dynamics that will be observed with this setting for each of the three scenarios of annihilation by alternans amplification. Since the distance traveled by R_1 from x_s to x_c usually covers a small portion of the reentry pathway, electrodes are much more likely to be positioned in the

complementary portion of the circuit. For $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$, such electrodes will detect the last passage of F before the collision with R_1 , then A_1 and A_2 . The detection of A_1 and A_2 would clearly exclude classical unidirectional block being responsible for the annihilation. In fact, this modeling study was initiated after a set of experimental and clinical studies on flutter using multichannel (4 to 8 channels) recordings [66]. In these, cases of annihilation were reported in which F , A_1 , and A_2 were detected, and in which the propagation of A_1 and A_2 was blocked in the segment of the circuit where the collision of F and A_1 was presumed to have occurred. This scenario, that was called collision block, is consistent with the $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ block by alternans amplification [298]. In the case of $[A_1^2 \dashv, A_2^2 \dashv]$ block, A_1 and A_2 would be detected twice (see Figure 3.16B). Since the time intervals from each A_1 to the next A_2 are longer than that between A_2 and the following A_1 , the sequence of the differences between activation times alternates around a value shorter than the period of the original reentry, the block occurring after the longer interval of the time series. For $[A_1^3 \dashv, A_2^3 \dashv]$, each front is seen thrice, with similar oscillation in the time series of the difference. However, the structure of oscillation of the cycle, as well as the last value before annihilation, depends on the position of the electrode in the circuit. In a protocol for annihilation by unidirectional block, the detection of A_1 and A_2 would indicate that the stimuli were beyond the vulnerable window and would trigger the application of a new stimulus at shorter coupling interval. However, this could rather reinitiate a reentry bound to stop by alternans amplification.

To allow the unidirectional block of R_2 , S_1 must be applied early beyond the vulnerable window, in the portion of the excitable gap referred as partially refractory by electrophysiologists [316,335]. The prematurity of S_1 , in conjunction with the high slope of the APD restitution curve and of the θ dispersion curve, create a concave asymmetrical profile of $T_{rep}(x)$ around x_s . For a given S_1 , the $\Delta_{S_1-S_2}$ intervals for which R_2 is blocked depends on the local dynamics around x_s that is again determined by the APD restitution and the dispersion of θ . In fact, when the parameters D_{S_1} is used to describe the timing of the first stimulus, the $[D_{S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ range to get a block of R_2 becomes independent of L .

The pivotal role of the $A^{SP}(D)$ and $\theta(D)$ functions is further confirmed by the capacity of the ID model to reproduce the dynamics of the ionic model. However, in order to avoid discontinuity in $T_{rep}(x)$ in the region where R_2 is blocked and get a correct representation of the dynamics, spatial averaging must be included in the computation of the spatial profile of $T_{rep}(x)$. Originally, spatial averaging was added to the ID model to reproduce the modulation of the repolarization by resistive coupling in order to correct the shortcomings of the model regarding the details of the bifurcation from periodic to QP propagation [219]. Including spatial averaging becomes even more essential when stimulations and blocks produce steep gradients in $T_{rep}(x)$ [298].

While the wide range of $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ for which R_2 is blocked does not depend on L , this is not the case for the subset of this interval leading to reentry annihilation by alternans amplification. As shown in Figure 3.17, the interval of block is very large for $L = L_{crit}$ and decreases gradually until it disappears at $L \approx 2L_{min}^{mode-1}$. For the MBR model used herein, annihilation by alternans amplification exists for $30.5 > L > 19.4$ cm, and it occurs on a range of $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ that remains much wider than the ~ 1 ms standard vulnerable window for most of this range of L . This is consistent with the result of a clinical study in which dual pulses stimulation was found to be four times more effective than single stimulus to stop monomorphic ventricular tachycardia in man [315]. As L is increased, the $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ area of R_2 block also encloses a growing number of tongues with increasingly prolonged coexistence of A_1 and A_2 , a process that culminates in the appearance of zones of transition to DW reentry. Then the zones with transition to DW reentry extend until they cover completely the area in which R_2 is blocked. From $L \approx 2L_{crit}$, blocking R_2 yields automatically to sustained DW reentry. Hence, transition to DW reentry does not necessarily imply a heterogeneous substrate as it is been proposed elsewhere [65,67], but can also be achieved in a homogeneous medium through the creation of a functional heterogeneity by a limited number of electrical stimulations. Annihilation and transition to DW occur on separated ranges of loop lengths. On shorter loop, reentry annihilation is produced when alternans amplification reaches an amplitude high enough to block A_1 and A_2 . On longer loop, the distributed alternans saturate at amplitude that still

permits sustained propagation. In our version of the BR model, the transition from SW QP to period-1 reentry at L_{crit} is supercritical. However, we have shown that, for other sets of parameters, the bifurcation is subcritical, with bistability between QP and period-1 reentry near L_{crit} [197]. In these cases, it is possible that the two-stimulations protocol applied to the SW period-1 reentry near L_{crit} could induced a transition to SW QP propagation, a phenomenon that was not possible with the instance of the MBR model used in this paper.

Our results are consistent with different clinical and experimental observations, and open the possibility to design more effective anti-arrhythmic pacing strategies. However, the modeling studies must be extended to more realistic representations to evaluate properly potential applications. Preliminary results from an ongoing work on a two-dimensional annulus show that block by alternans amplification can still be obtained in this setting, but that additional scenarios are possible, including termination through transient fibrillation that has also been observed in real cardiac tissue. Tissue heterogeneity, either at the level of the ionic properties or of the cells coupling, could also be important since termination of reentry has been obtained in a one-dimensional loop model embedding a small area of slower conduction but using an ionic model with minimal APD restitution properties [223,224]. It remains to be seen if annihilation based on alternans amplification would be amplified or reduced by the inclusion of spatial inhomogeneity. Investigation will also have to be extended to the bidomain model in order to get a more proper representation of the stimulus. The simplified representation used herein can be an acceptable approximation for low amplitude stimuli or to mimic the effect of spontaneous firing of a group of cells. However it is known that current spread of the stimulus depend on the properties of the external and internal medium [336,337]. The MBR representation of the ionic properties is also oversimplified. However, since most phenomena described in this paper occur in the first few beats after the stimulations and can be explained from the APD restitution and speed dispersion, it is unlikely that slow memory effects appearing in the dynamics of more complex models would change the behaviour. Characterizing the APD restitution and speed dispersion of the more complex model in the range of frequency of repetitive activity associated to reentry should allow a prediction of the possible dynamics.

3.2.6 Conclusion

This work is a further illustration of the richness and diversity of the dynamics that can result from the restitution of APD and dispersion of the speed even in a simplified model of the tissue. It has revealed some unexpected behaviours, like block by alternans amplification, which can be much more prevalent than the mechanism of unidirectional block that are usually assumed to be dominant. The low-dimensional model whose behaviour is equivalent to the ionic model, provides a generic understanding of the dynamics that can be used as a guideline to investigate the effects of future complexification of the model.

This work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (AV), the *Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies* (PC), as well as by the technical and computer resources of the Réseau Québécois de Calcul de Haute Performance.

3.2.7 Appendix 1: The upper limit of the $\Delta_{S_1-S_2}$ interval for double-wave creation

Three conditions must be fulfilled for the block to occur: 1) R_2 , the retrograde front created by S_2 , must be blocked between the stimulation site x_s and x_c , the locus of the collision between the reentry front F and retrograde front R_1 created by S_1 ; 2) afterward, A_1 , the antegrade front produced by S_1 , must be blocked when it returns near x_s ; 3) finally, A_2 , the antegrade front produced by S_2 , must also be blocked when it travels between x_s and x_c . The following three appendixes formulate the constraints associated with each of these conditions. In all three appendixes, we consider that F, A_1 and A_2 travels toward increasing value of x , we use $T_{rep,F}(x_s)$, the repolarization time associated to the passage of the last activation front of the reentry F at x_s , as the reference time $t = 0$, and introduce a spatial coordinate $y = (x_s - x) \geq 0$ to follow the retrograde fronts R_1 and R_2 .

R_2 can propagate as long as its activation time $T_{act,R_2}(x)$ is larger than $T_{rep,R_1}(x)$, the repolarization time associated to R_1 . In the limiting case $T_{act,R_2}(x) = T_{rep,R_1}(x)$, $D_{R_2}(x) = T_{act,R_2}(x) - T_{rep,R_1}(x) = 0$, and R_2 travels with the maximum conduction time $-dT_{act,R_2}/dx = c_t(0) = c_{t,max}$. When R_2 reaches a point $x_c < x_0 < x_s$ with $D_{R_2}(x_0) = 0$, it can continue to propagate if $|dT_{rep,R_1}(x_0)/dx| \leq c_{t,max}$. The limiting case for the propagation of R_2 is thus

$$T_{rep,R_1}(x_0) = T_{act,R_2}(x_0) \quad (3.2.6)$$

$$\left| \frac{dT_{rep,R_1}(x_0)}{dx} \right| = c_{t,max}$$

We neglect the effect of coupling in the calculation of T_{rep,R_1} to obtain

$$T_{rep,R1}(y) \approx T_{act,R1}(y) + A^{SP}(D_{R1}(y)) \quad (3.2.7)$$

where $D_{R1}(y) = T_{act,R1}(y) - T_{rep,F}(y)$ is the diastolic interval associated to the propagation of R_1 . From our choice of reference time and the definition of y , $T_{act,R1}(0) = D_{S1}$. In the MBR model, the c_t dispersion curve is very steep such that the conduction time is minimal, except for a short interval of D close to 0. As a consequence, we approximate that both R_1 and F have been propagating with the minimum conduction time (i.e. maximum speed) $c_{t,\min}$, such that

$$\begin{aligned} T_{rep,F}(y) &\approx -c_{t,\min} y \\ T_{act,R1}(y) &\approx D_{S1} + c_{t,\min} y \\ D_{R1}(y) &= T_{act,R1}(y) - T_{rep,F}(y) \approx D_{S1} + 2c_{t,\min} y \end{aligned}$$

Substituting these relations in eq. (3.2.7) yields

$$T_{rep,R1}(y) \approx D_{S1} + c_{t,\min} y + A^{SP}(D_{S1} + 2c_{t,\min} y) \quad (3.2.8)$$

Taking the spatial derivatives of eq. (3.2.8) yields

$$\frac{dT_{rep,R1}}{dy} = c_{t,\min} \left(1 + 2 \frac{dA^{SP}}{dD} \Big|_{D_{R1}(y)} \right).$$

which, thanks to eq. (3.2.8), gives

$$\frac{dA^{SP}}{dD} \Big|_{D_{R1}(y_0)=D_{\max}} = \frac{c_{t,\max} - c_{t,\min}}{2c_{t,\min}}$$

The existence and location of the critical point depends on the slope of the restitution curve, and on the relative difference between the maximum and minimum conduction time. From the $c_t(D)$ given by eq. (3.2.4), $c_{t,\max} \approx 3.13c_{t,\min}$, and

$$\frac{dA^{SP}}{dD} \Big|_{D_{R1}(y_0)=D_{\max}} \approx 1.065. \quad (3.2.9)$$

Using eq. (3.2.5) to solve this equation, we obtain that $D_{\max} \approx D_{S1} + 2c_{t,\min} y_0 \approx 70$ ms. This result means that, if $D_{S1} > D_{\max} \approx 70$ ms, $|dT_{rep,R1}/dx| < c_{t,\max}$ everywhere between x_c and

x_s and R_2 cannot be blocked. It means also that if $D_{S1} < D_{\max}$, there is a critical point $x_c < x_0 < x_s$ whose position depends on D_{S1} but is independent of L . The last step is to determine the maximum Δ_{S1-S2} ($\Delta_{S1-S2,\max}$) to get a block of R_2 at the x_0 . Assuming again that R_2 travels with the minimum conduction time, the first condition of eq. (3.2.6) becomes

$$D_{S1} + c_{t,\min} y + A^{SP}(D_{\max}) = D_{S1} + \Delta_{S1-S2,\max} + c_{t,\min} y$$

reducing to the limit

$$\Delta_{S1-S2,\max} = A^{SP}(D_{\max})$$

The maximum Δ_{S1-S2} for the block of R_2 is independent of L and of D_{S1} , provided that $D_{S1} < D_{\max}$. For S_2 to induce propagation Δ_{S1-S2} , must also be $\geq APD(D_{S1})$, which is the refractory period at x_s . In summary, for all $0 \leq D_{S1} \leq D_{\max} = 70$ ms, R_2 blocks if $APD^{SP}(D_{S1}) \leq \Delta_{S1-S2} \leq A^{SP}(D_{\max})$.

The main approximation used herein is that both R_1 and R_2 propagate everywhere with the minimal propagation time. With regard to R_1 , the error introduces by the approximation is minimal unless $D_{S1} = 0$. For R_2 , the conduction time is obviously underestimated when its activation time comes close to $T_{rep,R1}$. The approximation thus overestimates D_{\max} , whose value is around 50 ms for the ID and IL model, compared to the $D_{\max} = 70$ ms provided by the approximation.

3.2.8 Appendix 2: Block of A_1 after one rotation on the loop

Appendix 1 shows that $\forall D_{S1} \in [0, D_{\max}]$, R_2 exist and is blocked if $\Delta_{S1-S2} \in [APD^{SP}(D_{S1}), A^{SP}(D_{\max})]$, a set of conditions that do not depend on L . The next event is the annihilation A_1 when it returns near x_s and hits the refractory tail left A_2 . Using $T_{rep,F}(x_s)$ as a reference time A_1 comes back to x_s at the time $D_{S1} + \tau_{A1}$, in which τ_{A1}

is the time taken by A_1 to propagate over the loop on its first turn. It is blocked if the system is still refractory, which means

$$T_{rep,S_2} > D_{S_1} + \tau_{A_1} \quad (3.2.10)$$

Neglecting the effect of coupling on repolarization, T_{rep,S_2} is approximated as:

$$T_{rep,S_2} \simeq D_{S_1} + \Delta_{S_1-S_2} + A^{SP}(D_{S_2}) \quad (3.2.11)$$

in which D_{S_2} , the diastolic interval associated to S_2 , is estimated by

$$D_{S_2} \simeq \Delta_{S_1-S_2} - A^{SP}(D_{S_1}) \quad (3.2.12)$$

Substituting eq. (3.2.11) and (3.2.12) in eq. (3.2.10) yields

$$\Delta_{S_1-S_2} + A^{SP}(\Delta_{S_1-S_2} - A^{SP}(D_{S_1})) > \tau_{A_1}, \quad (3.2.13)$$

in which τ_{A_1} is the only non-local term. For most ionic models and experimental preparations, τ_{A_1} is a monotonic decreasing function of D_{S_1} (as in fig. 4 of ref. [298]). The effect of the prematurity on the return cycle comes from the steepness of the c_t dispersion curve (eq. (3.2.4)) which is close to $c_{t,\min}$ as soon as D is greater than a few tenths of ms. Therefore, the prolongation of the return cycle depends on the limited region beyond x_s over which A_1 does not propagate at the maximum speed. Hence, we write

$$\tau_{A_1}(D_{S_1}, L) \simeq Lc_{t,\min} + f(D_{S_1}) \quad (3.2.14)$$

where f is maximum for $D_{S_1} = 0$ and

$$\begin{aligned} \frac{df}{dD_{S_1}} &< 0, \\ \lim_{D_{S_1} \rightarrow \infty} f &= 0 \end{aligned}$$

The condition (3.2.13) for the block of A_1 becomes

$$\Delta_{S_1-S_2} + A^{SP}(\Delta_{S_1-S_2} - A^{SP}(D_{S_1})) > Lc_{t,\min} + f(D_{S_1}). \quad (3.2.15)$$

Consider

$$\Delta_{S_1-S_2}^{\text{lim}} + A^{SP}(\Delta_{S_1-S_2}^{\text{lim}} - A^{SP}(D_{S_1})) = Lc_{t,\text{min}} + f(D_{S_1}) \quad (3.2.16)$$

as the minimum value of $\Delta_{S_1-S_2}$ to get a block of A_1 .

Lets consider next the case where $D_{S_1} < D_{\text{max}}$ and $\Delta_{S_1-S_2} = A^{SP}(D_{S_1})$, for which $D_{S_2} = 0$. The condition for the block of A_1 becomes

$$A^{SP}(D_{S_1}) + A^{SP}(0) = Lc_{t,\text{min}} + f(D_{S_1})$$

which cannot be fulfilled since both D_{S_1} and $A^{SP}(0)$ are smaller than the diastolic interval of the free reentry. The block of A_1 will occur from the minimum $\Delta_{S_1-S_2} > A^{SP}(D_{S_1})$. This explains why the dynamical regime $[A_1^1 \rightarrow, A_2^1 \leftarrow]$ is found in the lower portion of the $[D_{S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ area in which R_2 blocked, as seen in Figure 3.15.

The condition for the block of R_2 are that $D_{S_1} \in [0, D_{\text{max}}]$ and $\Delta_{S_1-S_2} \in [APD^{SP}(D_{S_1}), A^{SP}(D_{\text{max}})]$. Since the right hand side of eq. (3.2.16) is a growing function of L , $\Delta_{S_1-S_2}^{\text{lim}}$ for any fixed value of D_{S_1} must also increase with L until reaching $A^{SP}(D_{\text{max}})$. Hence, there is a limit value of L from which A_1 cannot be blocked on its first return. For $D_{S_1}^{\text{lim}}(L)$, the value of D_{S_1} for which $\Delta_{S_1-S_2}^{\text{lim}} = APD^{SP}(D_{\text{max}}) = \Delta_{S_1-S_2,\text{max}}$, eq. (3.2.16) becomes

$$\Delta_{S_1-S_2,\text{max}} + A^{SP}(\Delta_{S_1-S_2,\text{max}} - A^{SP}(D_{S_1}^{\text{lim}}(L))) = Lc_{t,\text{min}} + f(D_{S_1}^{\text{lim}}(L))$$

Shortening $D_{S_1}^{\text{lim}}(L)$ increases both the left and right side of the equation, such that the value of $D_{S_1}^{\text{lim}}(L)$ depends on the balance between the slope of df/dD (i.e. the change in the return cycle) and dA^{SP}/dD (the change in repolarisation time at x_s). The derivative of the equation with respect to L gives:

$$\left(-\frac{df}{dD_{S_1}} - a'_{D_{S_1}} a'_{D_{S_2}} \right) \frac{dD_{S_1}^{\text{lim}}}{dL} = c_{t,\text{min}}$$

where $a'_{D_0} = dA^{SP}/dD|_{D=D_0}$. In the MBR model, $|\partial f/\partial D_{S_1}| < 1$, whereas $dA^{SP}/dD > 1$ at low D value, such that $dD_{S_1}^{\text{lim}}/dL < 0$, as observed in the numerical simulations.

3.2.9 Appendix 3: Block of A_2 after one rotation on the loop

Appendix 2 shows that A_1 is blocked only over a subset of the $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ area for which R_2 exist and is blocked (i.e. $D_{S1} \in [0, D_{\max}]$, $\Delta_{S1-S2} \in [APD^{SP}(D_{S1}), A^{SP}(D_{\max})]$). With respect to Δ_{S1-S2} , the lower bound of this subset is greater than $APD^{SP}(D_{S1})$ and increases with L , while the upper bound remains constant at $A^{SP}(D_{\max})$. With respect to D_{S1} , the variation of the limits of this subset is given by a complex expression that depends on the slope of both the restitution and dispersion curves. For the MBR model, the upper D_{S1} of the subset decreases toward 0 as L is increased. The last step is to obtain the conditions for the block of A_2 .

A_2 blocks between x_c and the locus where R_2 has stopped when it hits the refractory tail left by A_1 . Using the y coordinate, the condition for the block of A_2 is that there is a point where

$$T_{rep,A1}(y) > T_{act,A2}(y) \quad (3.2.17)$$

$T_{rep,A1}(y)$ is approximated as

$$T_{act,A1}(y) + A^{SP}(D_{A1}(y)),$$

where $D_{A1}(y) = T_{act,A1}(y) - T_{rep,R1}(y)$ since R_2 has not propagated in this region. Using eq. (3.2.8) of appendix 1 for $T_{rep,R1}(y)$ and eq. (3.2.14) of appendix 2 for $T_{act,A1}(y)$ yields

$$T_{rep,A1} = D_{S1} + Lc_{t,\min} + f(D_{S1}) - c_{t,\min}y + A^{SP}(D_{A1}(y)) \quad (3.2.18)$$

$$D_{A1}(y) = Lc_{t,\min} + f(D_{S1}) - 2c_{t,\min}y - A^{SP}(D_{S1} + 2c_{t,\min}y)$$

$T_{act,A2}(y) = D_{S1} + \Delta_{S1-S2} + \tau_{A2}(y)$ where τ_{A2} is the time needed for A_2 to travel from the stimulation site to y . For A_1 , we have assumed in Appendix 2 that the prolongation of the return cycle was occurring mainly in a short region around x_c beyond which A_1 was travelling at maximal speed. The situation is different for A_2 . As it could be seen in Figure

3.16A, the D associated to A_2 as it propagates away from x_s , meaning that its speed of propagation diminishes. Nevertheless, we write

$$\tau_{A_2}(y) = Lc_{r,\min} + g(D_{S_1}, D_{S_2}) - c_{r,\min} y. \quad (3.2.19)$$

With eq. (3.2.18) and (3.2.19), the condition (3.2.17) for the block A_2 after one rotation becomes

$$f(D_{S_1}) + A^{SP}(D_{A_1}(y)) > \Delta_{S_1-S_2} + g(D_{S_1}, D_{S_2}). \quad (3.2.20)$$

To get the $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ block, the conditions given by eq. (3.2.15) and eq. (3.2.20) must both be fulfilled, leading to the final condition:

$$A^{SP}(\Delta_{S_1-S_2} - A^{SP}(D_{S_1})) > Lc_{r,\min} + g(D_{S_1}, D_{S_2}) - A^{SP}(D_{A_1}(y))$$

with the supplementary constraint that $\Delta_{S_1-S_2}$ and D_{S_1} must remain in the interval where R_2 is block. Since both $\Delta_{S_1-S_2}$ and D_{S_1} are bound, there is a limiting L value beyond which $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ block cannot occur. For the IL and ID model, we found that A_2 was always stop when A_1 was blocked, meaning that eq. (3.2.20) was fulfilled whenever eq. (3.2.15) was satisfied. However, the condition depends on the restitution and dispersion curve and, through $g(D_{S_1}, D_{S_2})$, of the interaction of A_2 with the spatial profile of T_{rep} left by A_1 .

3.3 Effects of double-pulse stimulations on reentry in a two-dimensional annulus model of ventricular tissue

Philippe Comtois and Alain Vinet

Submitted to Phys Rev E, November 2003.

3.3.1 Abstract

Electrical pacing is a common experimental and clinical procedure for studying and/or annihilating anatomical reentry. In a recent study in a one-dimensional loop model [Comtois and Vinet, Chaos 12, 903 (2002)], double-pulse stimulations were found to induce complex dynamics and scenarios of annihilation different from unidirectional block. This paper extends the investigation to a two-dimensional annulus model of reentry. Double-pulse stimuli are shown to induce transient fibrillatory-like activity, leading to resetting, annihilation, or reversal of the reentry. Transient fibrillation is generated by a restricted region of turbulence, localized near the site of stimulation.

3.3.2 Introduction

The picture of a fixed waveform traveling at constant speed around a loop of excitable tissue, is still a common representation of functional reentry in the clinical setting, particularly in reference to common atrial flutter [29,51,54,328,329]. The findings that complex reentries are possible even in a simple homogeneous one-dimensional ionic loop model and that their occurrence is dependent on the steepness of the action potential duration restitution curve has altered the current understanding of the phenomena [197,217-219,301], in which reentry was postulated to remain stable and periodic as long as there was a minimal excitable gap ahead of the wavefront. These findings have also influenced the thinking about the effect of anti-arrhythmic drugs and has opened new ways to control the more complex dynamic underlying fibrillation [38,323].

Overdrive pacing using a transvenously-inserted catheter in the right atrium is a standard clinical procedure to interrupt atrial flutter by overdrive pacing. It is very

successful, particularly when it is applied in conjunction with the administration of class I or III antiarrhythmic drug [316,330]. The use of rapid pacing is expected to increase in the future with the implant of permanent single or dual site stimulator for the prevention of atrial tachycardias [331]. However, the mechanism by which overdrive pacing interrupts reentry and the electrophysiological parameters of the reentry circuit that determine the choice of a pacing protocol optimal for annihilation are not well understood.

As a first step to improve the pacing algorithm, we have previously studied a simple protocol of stimulation consisting of two electrical stimuli applied in the pathway of a periodic reentry [298,338]. New scenarios of reentry annihilation were identified that are different from the classical unidirectional block [50,320,332], which is still considered to be the most important mode of termination. These alternative scenarios of annihilation follow from a spatiotemporal process, referred to as alternans amplification [298,338].

This paper extends the investigation of the double-pulse protocol to a two-dimensional annulus. Conditions for simple and more complex types of termination are discussed when changing the timing of the stimulus as well as the position and surface covered by the stimuli. Transient fibrillatory-like (TF) activity leading to either resetting, annihilation or inversion of the reentry is documented. It is showed that a finite region of turbulence localized around the stimulation site induces TF.

3.3.3 Model and protocol of stimulation

3.3.3.a. Annulus model of cardiac tissue

The 2-D annulus is an extension of 1-D ring model that was used in our previous studies [298,338]. It is represented as a continuous homogenous medium with negligible external resistivity extending from the inner radius R_{in} to outer radius R_{out} . In polar coordinates, it is described by the reaction-diffusion equation:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 V}{\partial \phi^2} = \rho S \left(C_M \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} + I_{stim} \right) \quad (3.3.1)$$

where V is the transmembrane potential (mV), C_M is the membrane capacitance ($1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$),

ρ is the intracellular resistivity (200 Ωcm), S is the surface-to-volume ratio ($0.4 \mu\text{m}^{-1}$), I_{ion} is the membrane ionic current ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) and I_{stim} is the stimulation current. Neumann boundary conditions are imposed at R_{in} and R_{out} , such that:

$$\left. \frac{\partial V}{\partial r} \right|_{R_{in}} = \left. \frac{\partial V}{\partial r} \right|_{R_{out}} = 0.$$

Simulation are performed using a spectral-finite element method of calculation described in [339], with a fixed grid in r and ϕ and a time step of 5 μs . In this study, $R_{in} = 3.0$ cm and $R_{out} = 7.0$ cm, a grid of 2810 nodes along ϕ and 600 nodes along r is used.

The boundary conditions guarantee the continuity of all the variables involved in the calculation of I_{ion} (provided it is fulfilled by the initial conditions) since their dynamics are local and involve only V and the variable itself. The membrane ionic current I_{ion} is represented by a modified version (BRDR) [171] of the Beeler-Reuter model [170] as described in ref. [193]. The BRDR model has been chosen because its properties have been extensively documented both in the loop [218,219,298,301] and in the space-clamped configurations [173,192,193].

3.3.3.b. Protocol of stimulation

The annulus has a periodic propagating solution, which is used as initial condition for all simulations. Double pulses are applied to the periodic reentry that rotates in the anticlockwise direction. Each stimulus is a $70 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ square pulse current applied for a duration of 1 ms. The timing of the pulses is described by two parameters:

- Δ_{F-S_1} , the time interval between the onset of the first stimulus (S_1) and the previous detection of the reentrant activation front (the site of detection is function of the type of stimulation),
- $\Delta_{S_1-S_2}$, the time elapsed between the onset of S_1 and of the second stimulation (S_2).

We use three types of stimulation that differ in their location and/or the extent of the stimulated area.

3.3.3.c. Line stimulus

One way to bridge the results of the 1-D model and 2-D model is to apply the stimulation over all the width of the annulus, from R_{in} to R_{out} . The line stimulus is applied over 10 nodes in ϕ , and 600 nodes in r for a total of 6000 nodes covering a narrow piece of pie (labeled as the line stimulus). The time of the last activation of the reentry to define Δ_{F-S1} is detected at R_{in} in this case.

3.3.3.d. Localized point stimulus

Point stimuli are applied to ten nodes along the r and ϕ axis, for a total of 100 nodes. Point stimuli are applied either 1) at R_{in} and 2) at mid-width of the annulus (R_{mid}).

3.3.3.e. Measures

A set of measures, shown in Figure 3.20B, are used to describe the local activation and repolarization, as well as to follow the spatio-temporal evolution of the activation and repolarisation front. The activation time (T_{act}) is defined as the moment at which dV/dt reaches its maximum during the upstroke of the action potential. The repolarization time (T_{rep}) is meant to represent the end of the refractory period. In the 1-D loop, we found that an active response can be elicited by a stimulus if it is applied at least 30 ms after the -50 mV crossing in repolarization. We have used the same definition, i.e.:

$$T_{rep} = \{t \mid V(t) = -50 \wedge dV/dt < 0\} + 30.$$

The action potential duration (A) is thus defined as $A = T_{rep,i} - T_{act,i}$ and is an approximation of the duration of the refractory period. The diastolic interval (D) is calculated as $D = T_{act,i} - T_{rep,i-1}$.

A fast algorithm was devised to follow the evolution of the activation front during the simulation. The fronts were defined at each interval of 5 ms. For each time $T_n = 5n$

from the beginning of stimulation, the point activated between $T_n - 1$ and $T_n + 1$ ms were collected. Clusters of points separated by more than 10 times the minimum euclidian internode distance were considered to belong to distinct activation fronts. The activation fronts then appear as thick lines. The endpoints, if they exist, can be found by calculating the density of neighbours for each point in the cluster. These endpoints were labeled as phase singularities (PS) if they were not anchored to R_{in} or R_{out} .

3.3.4 Results

3.3.4.a. Anatomical reentry

In previous works, we have studied the dynamics induced by a pair of stimuli applied to periodic reentry in a one-dimensional continuous loop model of the cardiac tissue [298,338]. In this paper, the investigation is extended to periodic reentry in a 2-D annulus.

In the 1-D model, there is transition from periodic to quasi-periodic reentry at a critical radius R_{crit} . There is a similar transition to quasi-periodic reentry in the 2-D annulus, but it depends on both R_{in} and R_{out} , the inner and outer radii of the annulus. $R_{in,crit}$ is reduced when $\Delta R = R_{out} - R_{in}$ is increased, but $R_{in,crit}$ saturates around ~ 2.95 cm for $\Delta R > \sim 0.35$ cm [339]. In this paper, we used $R_{in} = 3.0$ cm and $\Delta R = 4.0$ cm. For these parameters, the reentry is periodic, and the width of the annulus is large enough to get a smooth variation of the curvature of the activation front except in a thin transition zone near the outer boundary (Figure 3.20A) [240].

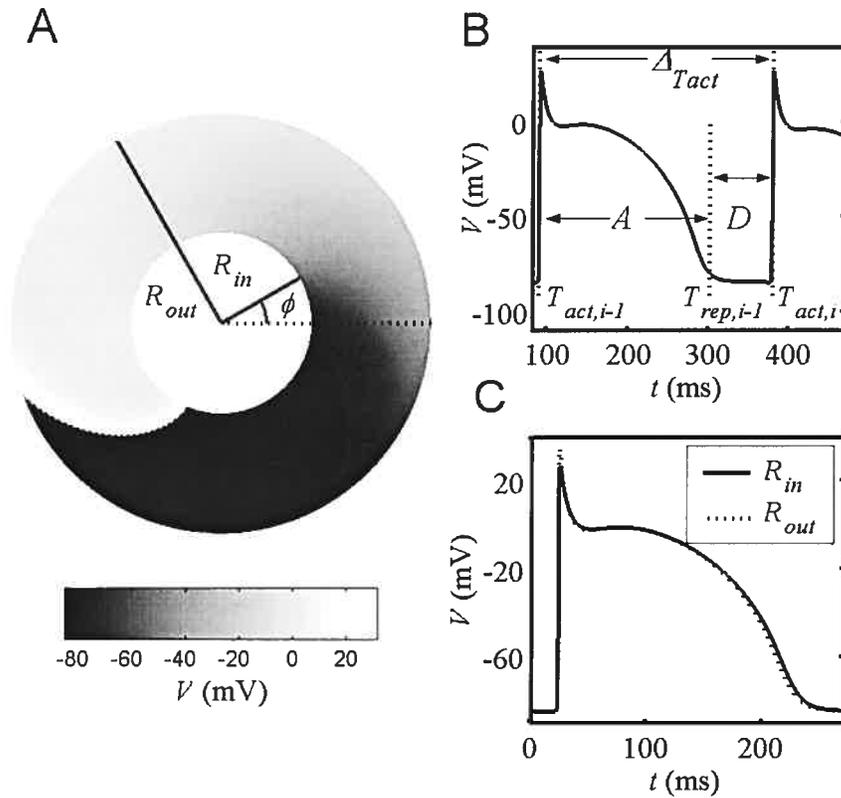


Figure 3.20 A) The periodic reentry for $R_{in} = 3.0$ and $R_{out} = 7.0$ cm as studied. The grey scale depicts the spatial variation in transmembrane potential V satisfying eq. (3.3.1). B) The transmembrane potential variation at R_{in} with the corresponding set of measures used in the paper ($\Delta T_{act} = 288$ ms, $A = 211$ ms, and $D = 77$ ms). C) The action potentials at R_{in} (full line) and R_{out} (dotted line) aligned at the same activation time are superimposed.

The activation front of the periodic reentry spans an angular interval $\phi_{in} - \phi_{out} \approx 0.8$ rad, such that the activations at R_{in} and R_{out} at a given time are separated by ~ 37 ms. There is a slight ~ 3 ms increase of the action potential duration from R_{in} to R_{out} (Figure 3.20C). As a consequence, the repolarization front, obtained by connecting the points corresponding to the end of the action potentials (also equivalent to $T_{rep}(r, \phi)$) across the annulus, has a shape that is almost identical to the activation front and moves with the same angular velocity.

3.3.4.b. Applying the first stimulation S_1

The line stimulation is the only stimulus that can terminate the reentry

For a line stimulus extending from R_{in} to R_{out} , there is a vulnerable window (VW) to annihilate the reentry, as the 1-D loop [49,222,332]. Figure 3.21A depicts the evolution of the activation front (thick curves) created by the stimulus S_1 (dotted line) until it collides with the activation front of the reentry (thin curves). The difference between the 1-D and the 2-D unidirectional block comes from the morphology of the repolarisation front. S_1 is applied just beyond the end of the refractory period at R_{in} , such that the remainder of the stimulated tissue is unexcitable. A broken wave is created, extending from R_{in} to the point where the stimulation line crosses the repolarisation front of the reentry. One endpoint of the wavefront (or phase singularity (PS) [81]) propagates along R_{in} while the other moves up along the repolarization front of the reentry. Unidirectional block occurs as long as the activation front does not pivot on this endpoint to travel in the antegrade direction. The simulations suggest that the delay in repolarisation created by the passive response in the unexcitable region is important in preventing the PS to cross the stimulation line since annihilation was never obtained with point stimulus applied either at R_{in} or R_{mid} . The time window with unidirectional block is limited (~ 1 ms) and the widening of the stimulation area is expected to change the vulnerable window as it is the case in the 1-D model [221,332].

For a stimulus applied beyond the vulnerable window, both an antegrade and a retrograde front are created (Figure 3.21B). The retrograde front collides with the initial reentrant wave and the antegrade front persists to reset the reentry.

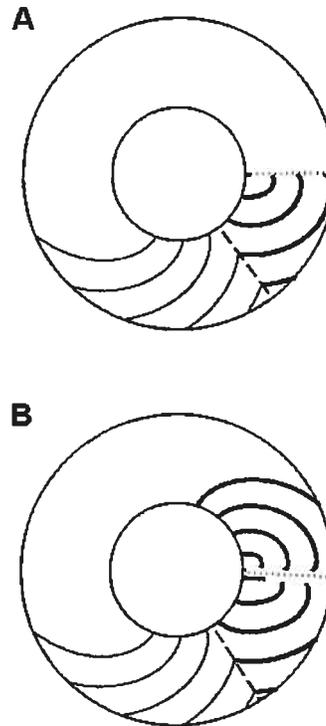


Figure 3.21 The position of the activation fronts is shown at every 20 ms following a stimulation applied along the dotted line stimulus. A) Annihilation when the front created by the stimulus (thick lines) collides with the front of the reentry (thin line) B) Resetting of the reentry.

Localized stimulus creates a broken wave

Reentry annihilation and unidirectional block was not found when S_1 was applied over a small area of the tissue. However, if S_1 is applied with a timing similar to the vulnerable window described in the previous section, there is formation of a broken wave with at least one PS not attached to the boundary as shown in Figure 3.22A. In fact, there is one PS if the stimulus is applied at R_m and two PS (Figure 3.22A) when the stimulus is applied at R_{mid} (or elsewhere as long as it does not touch a boundary). The PS end up colliding with each other in the R_{mid} case. In the R_m case, the PS collides with the inner boundary. The local coalescence of the PS leads to the formation of the antegrade front.

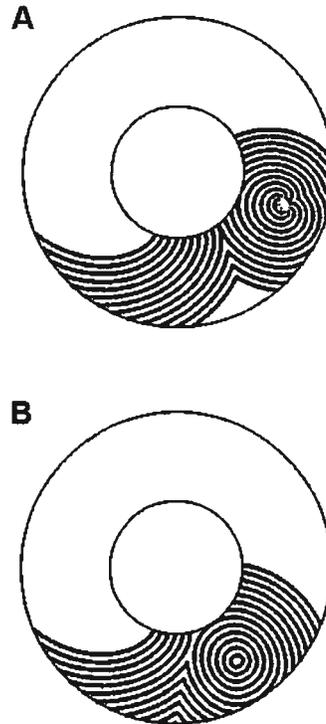


Figure 3.22 The position of the activation front is shown at every 5 ms following the stimulation. A) Applying a point stimulus in the VW creates a broken wave with two phase singularities (PS). The PS propagates in the antegrade direction and after a while collides to close the activation front thus resetting the reentry. B) No PS is created and the stimulation directly induces target pattern propagation when the stimulus is applied outside the VW.

It follows that there is formation of bi-directional propagation away from the stimulation site and a resetting of the reentry as long as at least a fraction of the stimulated area is excitable. In summary, in our model, S_1 can induce only annihilation (line stimulus) or resetting (line and point stimulus).

Functional heterogeneity of refractoriness

In a 1-D loop, double pulse stimulation can induce different types of annihilation distinct from unidirectional block [298,338]. These alternative scenarios exist for a large set of timing combinations of the stimuli, making them more likely to occur and easier to

obtain than unidirectional block in an anti-arrhythmic pacing intervention. They stem from the spatial heterogeneity of refractoriness introduced by S_1 when it creates both an antegrade and a retrograde front. The pattern of repolarisation, defined by T_{rep} (see Figure 3.20B for definition), must have a minimum at the stimulation site, a steep increase between this site and the point where the retrograde front created by S_1 had collided with the reentry front, and a more gradual increase in the antegrade direction. This asymmetrical cusp in T_{rep} , enhanced by the prematurity of S_1 , is the prerequisite for S_2 to annihilate the reentry. Figure 3.23 shows that either the S_1 line stimulus (Figure 3.23A,B) or S_1 point stimulus (Figure 3.23B,C) can induce such patterns of repolarisation in the annulus.

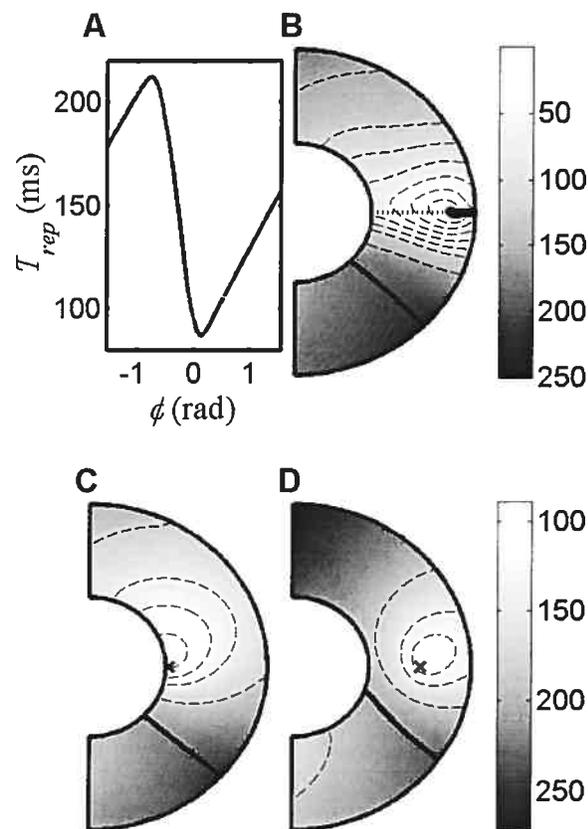


Figure 3.23 A) The repolarisation time (T_{rep}) following S_1 line stimulus at $\phi = 0$ shows a cusp (at $r = R_m$) with a maximum at the collision site between the reentry and the retrograde front created by S_1 . The slope is greater in the retrograde direction ($\phi < 0$) than in the antegrade direction ($\phi > 0$). B, C, D) The spatial distribution of

T_{rep} after S_1 is pictured using a grey scale (in ms) and dashed curves for isochrones at $\{40, 60, 80, 100, 120, 140, 180\}$ ms for B) the line stimulus $\phi = 0$, C) the point stimulus at R_{in} (stimulation site indicated by an x), and D) the point stimulus at R_{mid} . The maximum T_{rep} in the retrograde position corresponding to the end of the cusp is shown as a thick black line in panels B-D. The prematurity of S_1 is the same for all the stimulus type (measured at R_{in} for the line stimulus and at the stimulation site for the others).

However, the spatial distribution of T_{rep} also depends on the type of stimulation. The repolarization front of the reentry is such that, if R_{in} is excitable, the excitability of the medium decreases when moving toward R_{out} along the radius. Figure 3.23B shows the T_{rep} profile left by a line stimulus applied when a portion of the tissue near R_{out} was still refractory (indicated by the black area near R_{out}). The action potentials with the minimal duration are thus created in this region, which becomes the bottom of a deep asymmetrical cusp in T_{rep} abutted to R_{out} . The time interval Δ_{F-S_1} between the onset of the stimulus and the last passage of the reentry front F at R_{in} is the natural measure of prematurity for line stimulation. For these stimulations, the minimum of T_{rep} moves toward R_{out} as Δ_{F-S_1} is increased. As long as a portion of the line is unexcitable, the minimum action potential duration remains the same. It is located at the border of the unexcitable region, and is associated with a sharp asymmetrical gradient of T_{rep} in the angular direction. The gradient of T_{rep} is shallower in the radial direction and its form changes as the site with maximal D and A moves from R_{out} to R_{in} as Δ_{F-S_1} is increased. From the Δ_{F-S_1} value where all the line is excitable, the position of the cusp remains constant, but its deepness is reduced gradually.

The situation is different for point stimulation (Figure 3.23C-D). The minimum of T_{rep} is always at the stimulation site, and the deepness of the cusp depends directly on Δ_{F-S_1} measured at the stimulation site, which is akin to the dynamics in a 1-D loop. The profile of T_{rep} in the radial direction also depends on the stimulation site. For stimulus at

R_{in} , the highest D , A and T_{rep} are at R_{out} because of the delay of propagation of the curved activation front that moves in a less recovered media. As the stimulation site is moved toward R_{out} , the maximum A and D becomes located at R_{in} where the media is more recovered. The timing and spatial extent of the stimulus, the dispersion curve of the velocity and the action potential restitution curve $A(D)$ determine together the morphology of the 2-D T_{rep} profile.

3.3.4.c. Applying the second stimulus S_2

In the 1-D loop, S_2 induces complex dynamics when it produces a retrograde front that stops in the portion of the loop with a large gradient in T_{rep} , between the stimulation site and the point where the retrograde front created by S_1 has collided with F. From there, the system is left with two antegrade fronts, created respectively by S_1 and S_2 . The set of possible dynamics depends on the radius of the loop. For 1-D loop with a radius of $R_{in} = 3$ cm, the block of both antegrade fronts can follow the block of R_2 when they return at the stimulation site, and the reentry is annihilated. For 1-D with a radius of $R_{out} = 7$ cm, the system has a second periodic solution with two traveling wavefronts to which the dynamics converge after the block of R_2 . For loops of intermediate radii, other scenarios are present, such as annihilation of reentry after multiple rotations of the two antegrade fronts, or long transient with two antegrade fronts converging either to sustained double wave or single wave reentry [298,338]. Annihilation following the first return of the two antegrade fronts, referred to as collision block, is the most important mode of annihilation with respect both to the range of $[\Delta_{F-S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ coupling intervals and range of loop radii over which it occurs. The next section presents the mode of annihilation and the alternative dynamics that are observed in the 2-D annulus.

Modes of reentry annihilation

Collision block

Figure 5A shows a case of collision block produced by the line stimulation. D_{S_1} , the time between the last T_{rep} at R_{in} and the onset of S_1 , is 20 ms, and $\Delta_{S_1-S_2}$, the time between the two stimuli, is 145 ms. The dynamics observed at R_{in} is the exact replica of what is seen during collision block in a 1-D loop. Collision block has been observed only with the line stimulation, which can be expected since the dynamics must be rather homogeneous in the radial direction for the system to behave as in the 1-D loop. The other types of reentry annihilation observed in the 1-D model were not detected in the 2-D annulus model. Since these dynamics were shown to occur for 1-D loop with radius larger than 20 cm, they thus might exist for 2-D loop with larger R_{in} .

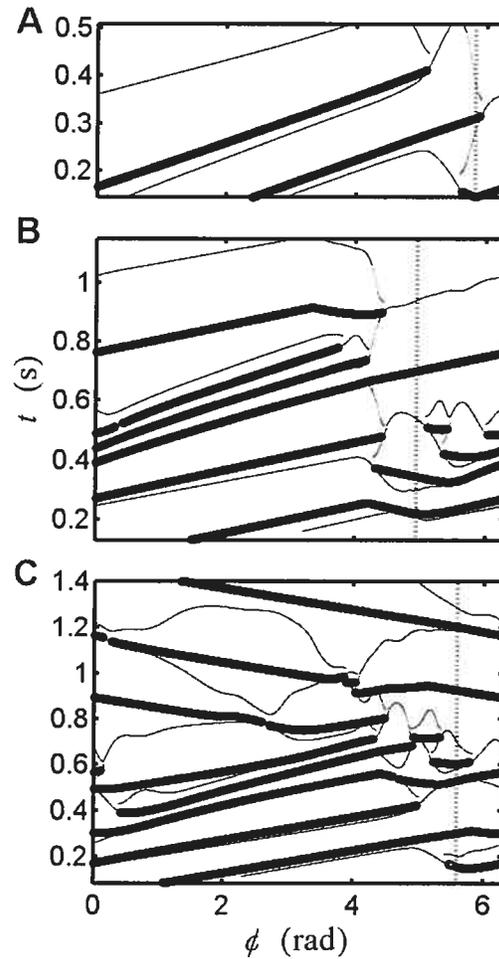


Figure 3.24 Dynamics for the two-stimulation protocol with the line stimulus. The activation time ($T_{act}(\phi)$, thick curves) and repolarisation time ($T_{rep}(\phi)$, thin curves) of the wavefronts at R_{in} are plotted as a function of ϕ . The angular position of S_1 and S_2 is indicated by the vertical dotted line. A) $D_{S_1} = 20$ ms, $\Delta_{S_1-S_2} = 145$ ms: Collision block. $t = 0$ is at the onset of S_2 . At this moment, the antegrade front created by S_1 is near the middle of the annulus. B) $D_{S_1} = 60.5$ ms, $\Delta_{S_1-S_2} = 130$ ms: annihilation preceded by transient fibrillatory-like activity (TF). $t = 0$ is the onset of S_2 at R_{mid} , at a moment where the antegrade front created by S_1 is near $\phi \approx 1.5$. C) Same as B), but $D_{S_1} = 30.5$ ms, $\Delta_{S_1-S_2} = 85$ ms: TF activity ending with a reversal in the direction of the reentry.

Reentry annihilation preceded by transient fibrillatory-like activity

Figure 3.24B illustrates a new scenario of annihilation that cannot exist in the 1-D loop. The S_2 line stimulus induces transient fibrillatory-like activity (TF) which ends in reentry termination. An amalgam of front collisions and blocks provokes the termination of activity throughout the annulus.

Transient fibrillatory-like activity (TF)

TF can be induced for a large set of $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ with either line or point stimuli. However, it does not automatically block on the termination of the initial reentry. In most cases, the dynamic resets to the stable reentry. However, for some $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$, TF yields to periodic reentry with an inversion in the direction of propagation (Figure 3.24C), a second instance of a behavior that cannot be induced in the 1-D loop by the two-stimulations protocol. Even though it is documented for the three types of stimulus under study (line stimulus, point stimulus at R_m and R_{mid}), it only exists in a very small subset of stimulation timings.

Position of annihilation and other scenarios in the $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ parameter space

Representing the outcome of the stimulation in the $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ parameters space provides a global picture of the dynamics. D_{S1} was varied from 0 to 70 ms, which is the diastolic interval of the free running reentry. In the 1-D loop, complex dynamics may occur if S_2 produces a retrograde front R_2 that blocks near the stimulation site in the refractory tail left by the retrograde front spawned by S_1 . Accordingly, Δ_{S1-S2} must be greater than the refractory period of the action potentials produced by S_1 at the stimulation site, which we have approximated by $A^{SP}(D_{S1})$, the duration of the action potential of the space-clamped ionic model stimulated with the same D after pacing at the period of the reentry. We have shown that, in 1-D loop, the upper Δ_{S1-S2} limit for the block of R_2 was ~ 200 ms, and that it was independent of the loop radius and of D_{S1} as long as the latter was below the minimal value. The same Δ_{S1-S2} upper bound exists for the 2-D annulus.

Figure 3.25A depicts the results of line stimulation, with 4 possible outcomes: 1) resetting to the original reentry (\bullet), 2) collision block (\times on grey background), 3) TF with annihilation (\times on white background), and 4) TF with inversion (\square). D_{S_1} is measured at R_{in} , and $A^{SP}(D_{S_1})$ approximated the end of the refractory period of the tissue produced by S_1 at R_{in} . The dashed line is $A^{SP}(D_{S_1,out})$, where $D_{S_1,out}$ is the diastolic interval at R_{out} for each D_{S_1} at R_{in} . It approximates the end of the refractory period of the potential produced by S_1 at R_{out} and begins at the D_{S_1} value from which all the tissue along the line is excited by S_1 .

The region with collision block, which occurs for line stimulation only, covers a compact cluster in the parameters space. In D_{S_1} , the cluster extends over a range of ~ 30 ms, from a value at which about a third of the stimulation line is excitable to the limit where all the line can be excited. The lower $\Delta_{S_1-S_2}$ limit is high enough above $A^{SP}(D_{S_1})$ for all the cells along stimulated line to recover their excitability after S_1 . The upper $\Delta_{S_1-S_2}$ limit is relatively constant, as in the 1-D loop. Hence, for collision block, $\Delta_{S_1-S_2}$ must be long enough to induce a response everywhere along the line, but still short enough for the retrograde front to be blocked. This occurs over a region of the parameters (~ 25 ms in D_{S_1} by a maximum width of ~ 30 ms in $\Delta_{S_1-S_2}$) which is much larger than the vulnerable window for S_1 or S_2 [298].

TF annihilation (\times) and inversion (\square) occur mainly for $\Delta_{S_1-S_2}$ values below $A^{SP}(D_{S_1})$. A portion of the stimulation line around R_{in} is then unexcitable when S_2 is applied and it creates a front that also propagates toward R_{in} . The points with the two TF scenarios are scattered, without any apparent structure. There might be a fine tongue structure that was missed by the coarse exploration of the parameters plane. Nevertheless, the point with TF annihilation and inversion are imbedded in a larger region in which all the stimuli induce a transient fibrillation that may also return to the original reentry.

Stimulations at R_{in} (Figure 3.25B) produce TF annihilation and inversion in a compact region that is close to the area of collision block for line stimulation. Stimulations

applied at R_{mid} produces a similar result (Figure 3.25C), but the main cluster covers a smaller area of the parameter space.

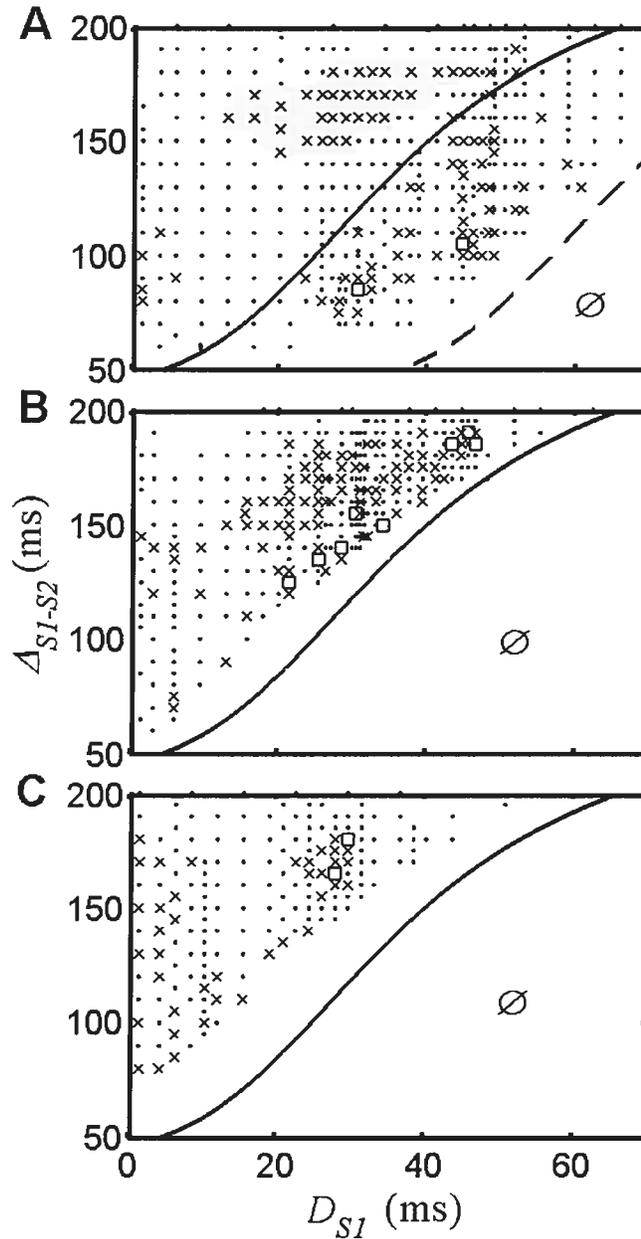


Figure 3.25 Outcome of the line (panel A) and point stimulations at R_{in} (panel B) and R_{mid} (panel C). D_{S1} is the time for T_{rep} to the onset of S_1 at R_{in} (A, B) and R_{mid} (C). \cdot : resetting, \times : termination (with grey background, collision block, or on white background, TF), \square : inversion, \emptyset : refractory. The solid line corresponds to $A^{SP}(D_{S1})$, the action potential duration of the space-clamped ionic model

stimulated at D_{S_1} . In A, the dashed line is $A^{SP}(D_{S_1, out})$, where $D_{S_1, out}$ is the D value at R_{out} for a given D_{S_1} at R_{in} .

The distance between the $A^{SP}(D_{S_1})$ curve (solid curve in Figure 3.25B and C) and the minimum $\Delta_{S_1-S_2}$ with active responses is greater for the point stimulus applied at R_{mid} than at R_{in} . This difference comes from the load effect at the site of stimulation, but also from the effect of coupling that increases the minimum T_{rep} as it is moved away from R_{in} . This is shown in Figure 3.23 where the minimum T_{rep} is smaller for the S_1 stimulus at R_{in} (panel C) than at R_{mid} (panel D) even though D_{S_1} was the same at the stimulation site.

In summary, collision block and FT annihilation were found for a large fraction of the $[D_{S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ points shown in Figure 3.25 (Collision Block, A: 8%. FT annihilation A: 15%, B: 28%, and C: 23%). As in the 1-D model, the alternative mode of blocks are thus much easier to obtain than annihilation by unidirectional block, which exist only on short ~ 1 ms wide vulnerable period for line stimulation. TF takes place for a large $[D_{S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ set of parameters since it can lead either to resetting, annihilation or inversion. The last part of the results investigates how the duration and complexity of TF are related to the parameters of the stimulation and the process by which it occurs.

3.3.4.d. Prematurity and complexity

Maximum number of fronts as function of D_{S_1} and $\Delta_{S_1-S_2}$

$N_f(t)$, the temporal evolution in the total number of activation fronts in the annulus, provides a first continuous measure of complexity (see the detection and counting algorithm described in Methods) and $N_f^{\max} = \max(N_f(t))$ can be considered as global indicator of an episode of TF. Figure 3.26 shows the distribution of N_f^{\max} in the $[D_{S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ parameters for the three types of stimulation. The first striking observation is that there is a wide and non-homogeneous distribution of regions with high N_f^{\max} all over

the parameters plane for the three stimulations. Low $\Delta_{s_1-s_2}$ value, near the limit of refractoriness (\emptyset), most often bears high N_f^{\max} , but the position in the parameter space of the peak N_f^{\max} value changes for each type of stimulus. Besides, for most D_{s_1} , the evolution N_f^{\max} is not a monotone decreasing function of $\Delta_{s_1-s_2}$, but it rather has a maximum at some distance from the border of refractoriness. Hence, complexity, as measured N_f^{\max} , is not directly related to prematurity in either D_{s_1} and/or $\Delta_{s_1-s_2}$.

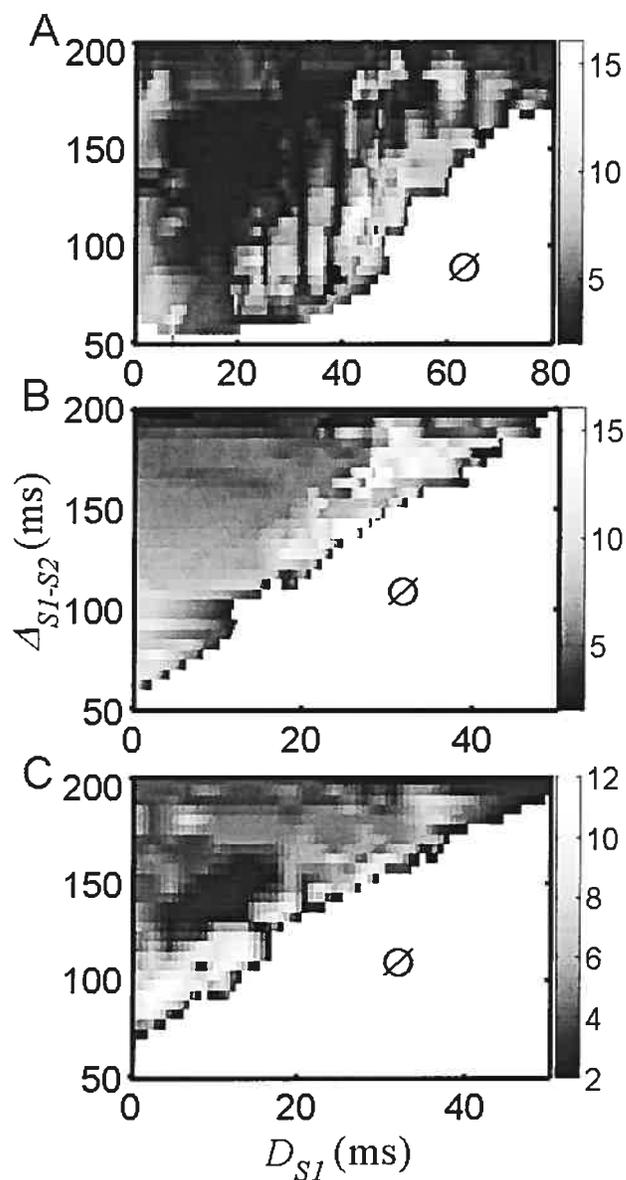


Figure 3.26 The maximum number of coexisting fronts (N_f^{\max}) in the annulus following the second stimulus S_2 as function of D_{S1} and the interval Δ_{S1-S2} for A) the line stimulus, B) the point stimulus applied at R_{in} , and C) at R_{mid} . The gray scale is used to depict N_f^{\max} as a function of the position. The white area labelled by the symbol \emptyset is the refractory period of the tissue.

Link between the maximum number of fronts and the duration of TF

N_f^{\max} can be seen as a measure of the spatial complexity of the propagation, since multiple fronts produce complex activation patterns as depicted in Figure 3.24B or C. The time for the system to reach its final state (one (resetting and reversal) or zero (annihilation) surviving activation front) is another feature of the dynamics. We define the transient time t_{tr} as the smallest time, measured from the onset of S_2 , from which $N_f(t)$ remains greater than 1.

Figure 3.27A shows the $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ distribution of t_{tr} for a point stimulus at R_{mid} . The pattern of the distribution is very similar to the distribution of N_f^{\max} in Figure 3.26C. Figure 3.27B displays the joint distribution of N_f^{\max} and t_{tr} for all the simulations from the three types of stimulation taken together. There is a strong correlation between t_{tr} and N_f^{\max} . However, there is also a wide dispersion, both between and within each type of stimulation, indicating that the maximum number of fronts does not solely determine the duration of the transient fibrillation.

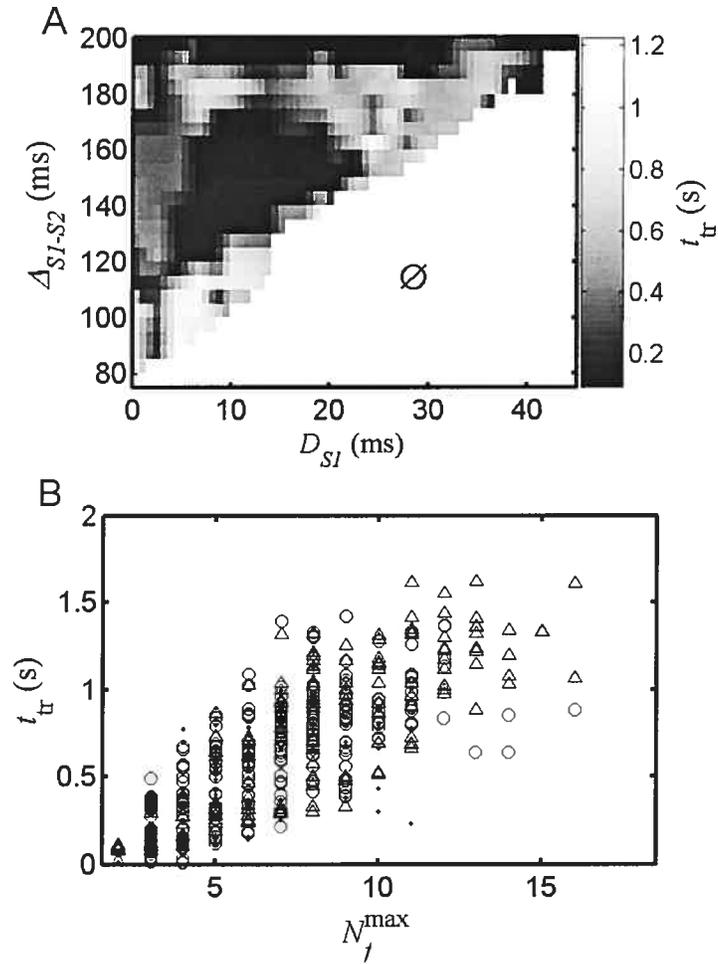


Figure 3.27 A) A gray scale plot of t_{tr} (see text for definition) shows that TF last longer in some regions of the parameters plane compared to others (again the area labelled by \emptyset matches the refractory period of the tissue). The structure is similar to the plot of N_f^{\max} in Figure 3.26C. B) Positive correlation between t_{tr} and N_f^{\max} . Results for the line stimulus (\circ markers), the point stimulus at R_m (\triangle markers), and R_{mid} (\bullet markers) are plotted.

Mechanism of transient fibrillation

Different mechanisms can be invoked to be responsible for TF:

- M.1 A generalized turbulence that invades the loop,
- M.2 A localized zone of turbulence that acts as a focal source driving the annulus but is protected from the interference of the rotating activation fronts that it produces,
- M.3 High frequency sustained propagation of rotating fronts with partial breakups in some region,
- M.4 Interaction of mechanism 2 and 3.

Our purpose is to identify which of these mechanisms contribute to the TF generated by the S_1 - S_2 protocol.

Identifying the zone of turbulence

In order to circumscribe the zone of turbulence, the evolution of all the wavefronts is followed, tracking the position of their endpoints (or PS, phase singularity) as long as they do not anchor to the inner or outer radius. The data of all simulations are pooled to obtain the spatial distribution of the density of PS.

Figure 3.28A shows the final result for point stimulations at R_{mid} and $\phi = 0$. In order to restrict the analysis to representative cases of fully developed TF, only $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ combinations with $N_f^{max} \geq 5$ were considered. The darkest area, corresponding to the zone with the greatest density of PS, is localized at the stimulus site ($\phi = 0, r = R_{mid}$). PS are detected over less than half the annulus, with a density greater in the retrograde direction with respect to the rotation of initial reentry, which corresponds to the zone of greater gradient in T_{rep} that exists after S_1 . Hence, wave breakups and turbulence remain confined in a finite area around the stimulation site, as it was suggested in Figure 3.24B and C.

What are the TF dynamics in the area where there is no PS? Figure 3.24B-C shows that this region still supports activity while numerous wave breakups take place near the stimulated area. We investigate the dynamics of the area without PS by computing the time series of Δ_{Tact} , the time intervals between successive activations. Figure 3.28B provides two typical examples (\square : resetting, Δ : annihilation), both with $N_f^{\max} \geq 5$) of the interbeat intervals detected at R_{mid} and $\phi = \pi$ rad (* in Figure 3.28A).

These two cases are representative of the dynamics observed after the simulations with $N_f^{\max} > 5$. Δ_{Tact} decreases gradually and may stabilize at a low value, until resetting (\square) or annihilation (Δ). The first Δ_{Tact} is the range of $\Delta_{S_1-S_2}$ since it corresponds to the time between the passage of the antegrade front produced by S_1 and S_2 . The others Δ_{Tact} are associated to the passage of antegrade fronts created inside the region of PS, which acts as a high frequency generator.

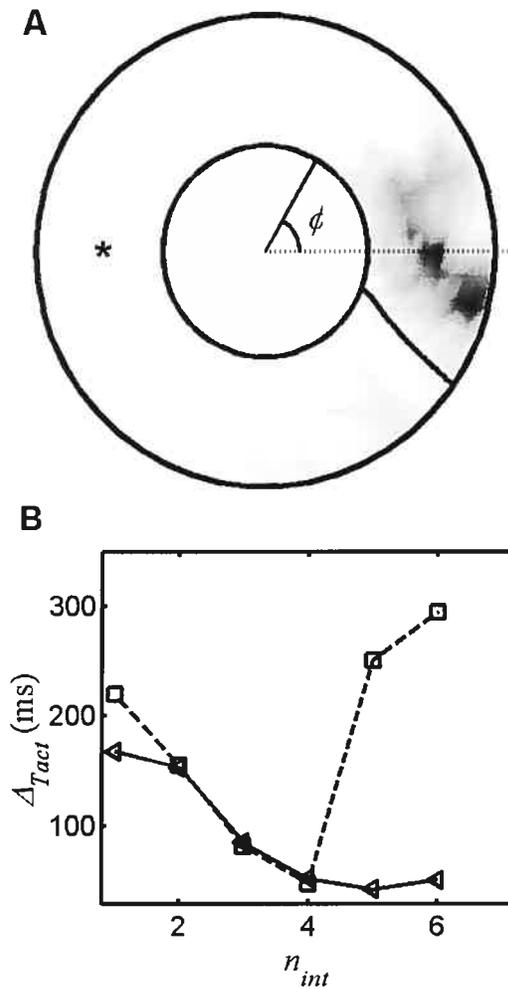


Figure 3.28 A) Normalized distribution of the phase singularities (PS) following the two-stimulations protocol applied at R_{mid} as a gray scale (darker shades corresponding to higher densities). The PS positions of all simulations with $N_f^{\max} > 5$ are pooled together to compute the local density. B) The time intervals between activations after S_2 ($\Delta T_{act}(n_{int})$ with n_{int} , the interval number) at position specified by the *, for a case of TF annihilation (solid line, $D_{S1} = 6$ ms, $\Delta_{S1-S2} = 95$ ms) and TF resetting (dashed line, $D_{S1} = 36$ ms and $\Delta_{S1-S2} = 180$ ms).

Self-amplified complexity

It remains to examine whether the antegrade fronts travelling through the non-PS region can re-enter in the region of turbulence to modulate its complexity, or if these fronts always collide with retrograde fronts such that the region of turbulence is self-sustained and

shielded from the influence of the antegrade fronts. Unfortunately, the answer is not as clear-cut as the location of turbulence, and the dynamics is indeed a mix of the two effects (M-2).

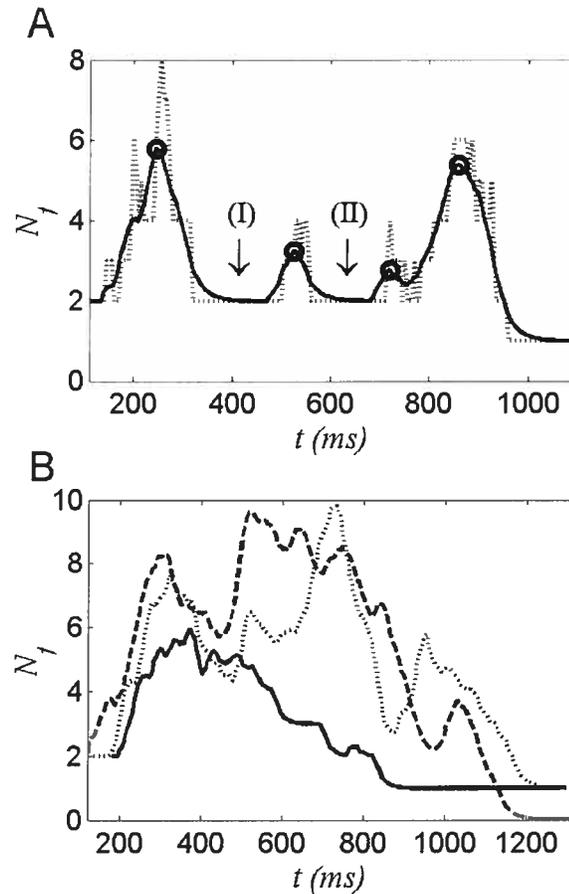


Figure 3.29 A) The variation in the number of fronts ($N_f(t)$) as function of the time elapsed since S_1 is shown as a dotted line. A moving mean is used to smooth the variation of N_f (solid line) and calculate the time position of the successive maxima (t_{\max} , o markers). The annulus supports more than one front for a long time interval with fluctuating N_f that sustained the TF. B) Three other cases: resetting (continuous curve, $D_{S_1} = 36.6$ ms and $\Delta_{S_1-S_2} = 180$ ms) and annihilation (dashed line, $D_{S_1} = 6.3$ ms and $\Delta_{S_1-S_2} = 95$ ms) for the point stimulus at R_{mid} , (also shown Figure 3.28B); inversion of reentry (dotted line, $D_{S_1} = 25.3$ ms and $\Delta_{S_1-S_2} = 135$ ms) for the point stimulus at R_{in} .

Figure 3.29A-B present the temporal evolution of $N_f(t)$ during different TF. To remove the discontinuities in the original series (dashed curve in Figure 3.29A), $N_f(t)$ is smoothed using a 9 points moving average. In all cases, $t = 0$ corresponds to the onset of S_1 . Let us follow the dynamics of Figure 3.29A, which is a case of resetting induced by point stimuli at R_{mid} . The plot starts immediately after the application of S_2 , which creates a circular front such that $N_f = 2$ (circular front + antegrade front A_1 created by S_1). The return of A_1 near the stimulation site is the prelude to a first increase of complexity, which reaches a maximum (\circ) and then decays to a first plateau with $N_f = 2$ (region I). During this plateau, the system is left with two antegrade fronts (A_2 , created by S_2 , and A_3 , generated in the turbulent region) that propagate in the non PS region. The return of A_2 generates a new burst of complexity, which ends with a second plateau (II) and a new antegrade front A_4 . However, the return of A_3 is followed by a gradual increase of $N_f(t)$ that peaks, and then decay until resetting to a single rotating wavefront. Hence, in this case, there is a first phase of the dynamics during which complexity is driven by the circulation of the fronts around the loop, followed by a final phase with a local build-up of the complexity.

Figure 3.29B presents three other cases of dynamics: TF resetting (continuous curve) and annihilation (dashed line) for point stimulus at R_{mid} , (also shown Figure 3.28B), inversion (dotted line) for point stimulus at R_{in} . In these, peaks can still be observed that can be linked to the return of antegrade fronts in the turbulence region. However, these are superimposed on a self-sustained background of local turbulence.

To get a global characterization of the TF dynamics, the successive maxima of the smoothed $N_f(t)$ curve (\circ in Figure 3.29A) were extracted for all $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ simulations with $N_f^{\max} > 2$ for the three types of stimulation, and the histograms of the temporal distribution of these maxima was constructed (Figure 3.30).

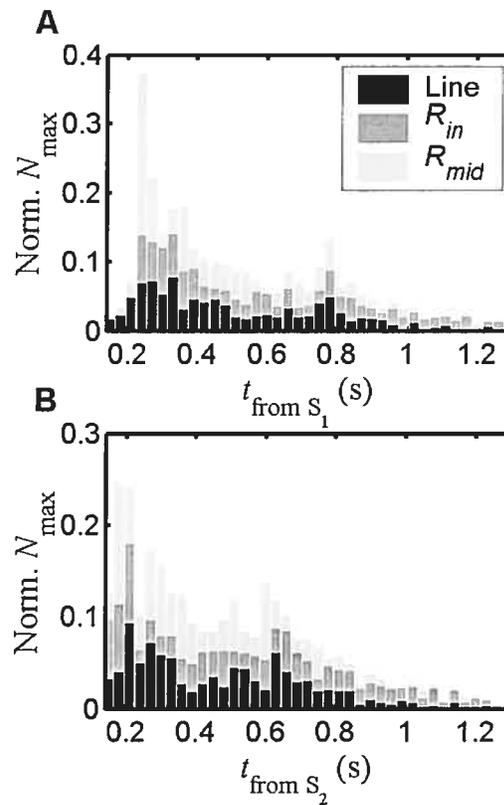


Figure 3.30 A) Distribution of the time of occurrence of the maxima of $N_f(t)$ from all $[D_{S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ simulations with $N_f^{\max} > 2$. $t_{\text{from } S_1}$ is measured from the onset of S_1 . B) Same as A), but $t_{\text{from } S_2}$ is from the onset of S_2 . In B, all maxima corresponding to events related to S_1 and to the return at the stimulation site of the antegrade front it has created are removed by discarding all the maxima occurring at $t_{\text{from } S_1}$ less than the period of the free running reentry.

The histograms of the distribution of the maxima of $N_f(t)$ as function of $t_{\text{from } S_1}$, the time from the onset of S_1 , shows a peak around the time needed for the antegrade front A_1 created by S_1 to get back to the collision site (the site where the initial reentry collides with the retrograde front created by S_1). This first return induces an increase in the number of front for all cases. As explained before, TF occurs when the retrograde front created by S_2 is blocked near the stimulation site. Hence, there is no retrograde front to block A_1 before it reaches the region of stimulation. As a consequence, A_1 propagates in the complex field of repolarisation left by the fronts created by S_1 and S_2 , resulting in multiple breakups and an increase of N_f . The distribution in Figure 3.30A is almost continuous beyond the

first peak, reflecting the diversity of the dynamics illustrated in Figure 3.29, in which N_f can remain high, increase, or decrease.

Removing all the maxima related to A_1 , as in Figure 3.30B, can highlight the contribution of the retrograde front A_2 created by S_2 . Again, a major peak appears, around 200 ms after the onset of S_2 , which corresponds to the multiplication of the front linked to the return of A_2 in the vicinity of the stimulated area. But this peak is superimposed on a continuous distribution that again reflects the diversity of the dynamics.

In summary, TF results from the interplay of two mechanisms to produce a dynamics that may be called modulated local turbulence. The majority of the antegrade wave that are propagating outside of the PS region are blocked or make collision with retrograde fronts created in the turbulent region. Both the blocks and collisions occur mostly in the same region localized in the retrograde direction of the stimulations sites. However, wave breakups and PS formation may also be amplified by the propagation of antegrade fronts penetrating in the turbulent region.

3.3.5 Discussions

3.3.5.a. From 1-D to 2-D ring

The results show that a protocol of S_1 - S_2 stimulations can induce different scenarios of annihilation, distinct from unidirectional block, for a set of $[\Delta_{F-S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ parameters that depend on the location and extent of the stimuli. The line stimulus, applied on a substrate that is at least partially excitable for S_1 but excitable from R_{in} to R_{out} for S_2 , produces the same type of behaviors that were observed in a 1-D loop having a radius in the range of R_m . However, S_1 and S_2 both applied on a partially refractory line can induce transient fibrillation leading either to resetting, reversal or annihilation of the reentry. These dynamics are also inducible by point stimulations at R_{in} or R_{mid} .

All the complex dynamics start with the early block of the activation wave created by S_2 in the retrograde direction when it hits the refractory region left by S_1 . Hence, the

steep action potential restitution curve of the MBR model, which allows premature S_1 to produce short action potentials and sharp spatial gradients of T_{rep} , remains as in 1-D a key determinant of these dynamics. However the spatial organization of the repolarization field that determines the regions that are directly activated by the stimuli and prescribes the pathways of the excitation fronts obviously brings new features.

Obtaining a complete characterization of the dynamics as a function of $[\Delta_{F-S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ for a single value of R_{in} to R_{out} is already a heavy computational task because of the intricate entanglement of the different behaviors in the parameters plane and of the long transients existing for some range of parameters. Studying the dynamics of the 2-D MBR annulus was a mandatory step to further investigate the applicability of the two-stimulations protocol to stop the reentry, but we are still far from a complete description of the dynamics as a function of $(R_{in}, \Delta R)$ and of the stimulation type. Nevertheless, this detailed investigation for one value of R_{in} and ΔR provides a starting point to discuss the possible dynamical regimes.

For small ΔR , the system behaves as a 1-D loop, for which there is a complete description of the dynamics as a function of $[\Delta_{F-S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ and $R = R_{in}$. In this case, the determinants of the dynamics are also well understood since both the bifurcation structure of the periodic solutions as a function of R and the outcomes of S_1 - S_2 stimulation in the MBR ionic model are reproduced by an integral-delay model. This model is based on three elements: 1) the velocity dispersion, 2) the action potential duration restitution, both expressed as function of D , and 3) the modulation of action potential duration by coupling (expressed as a spatial averaging).

Line stimulus, with partially excitable medium for S_1 and totally excitable for S_2 , should give the same dynamics than those observed on 1-D loop with $R = R_{in}$, irrespective of the value of ΔR . These include, according to the value of R , the creation of sustained double-wave reentry and transient double-wave reentry leading to annihilation.

Transient fibrillations should still be inducible by point stimulus and more premature S_2 line stimulation on any annulus with a minimum ΔR , but their duration and final outcome will depend on ΔR . Increasing the width of the annulus will leave more

space for multiple waves to coexist. This is expected to prolong TF since this study shows that the duration of TF is directly related to the maximum number of fronts. It would be interesting to see if increasing R_{out} will also raise the likelihood of TF annihilation and reversal of reentry, which were both associated to longer TF in the present study.

A low-dimensional model of the 2-D dynamics would be undoubtedly useful to get a definitive description of the outcomes of the S_1 - S_2 stimulations. Besides the three elements embedded in the integral-delay representation of the 1-D propagation, other factors such as the curvature of the activation and repolarization fronts, as well as the geometry of the medium are known to influence the 2-D dynamics [76,240,339]. Although diverse low-dimensional formulations have been proposed [228,238,260,288], none exists yet that takes into account the spatiotemporal evolution of the repolarization field, which this study shows to be mandatory to predict the outcomes of the S_1 - S_2 stimulations. Because the superthreshold stimulations bring the state of the system far from the periodic reentrant solution, one may wonder if a low-dimensional model constructed from perturbation of the periodic state will be suitable. The construction of a low-dimensional model thus remains a challenge that will fill a great gap in the understanding of cardiac reentry.

3.3.5.b. Transient Fibrillation

Analysis of the TF shows that it is driven by wave breakups constrained around the region of stimulation by the functional gradient of excitability. The restricted turbulent region acts as an asymmetric focal source sporadically modulated by incoming rotating waves. This is in a way the opposite of the “motherwave” mechanism, in which a stable high frequency source is postulated to induce fibrillatory conduction in distal portion of the medium [302]. In this study, the complexity in the turbulent region depends only on the functional heterogeneity introduced by the stimulations and do not rely on medium inhomogeneity, as it was observed in a cardiac experimental model in which local turbulence was observed. [340]. The MBR model with nominal parameters values is very prone to wavebreak up and does not produce sustained reentrant activity in a continuous 2-D and 3-D medium. This must also contribute both to the ease of inducing TF and to the fact that it remains restricted in a small area around the stimulation site.

3.3.5.c. Clinical perspective

Results of the 1-D and 2-D models show that reentry can be annihilated by a two-pulse protocol for a range of timings much larger than the vulnerable window for unidirectional block. This suggests that this approach could be useful to devise more efficient clinical anti-arrhythmic pacing algorithms. Developing a lower energy consuming protocol to stop rapid reentrant activities is becoming a worthwhile target in the context of long-term management of arrhythmias through an implantable device.

For complex dynamics to occur, S_1 must create a gradient of excitability steep enough to block the propagation of the wave produced by S_2 in the retrograde direction. Preliminary results, obtained by optical recording of the electrical activity in the left ventricle of Langendorff rabbit hearts, have showed that S_1 was not able to produce an excitability gradient steep enough to block the retrograde propagation of the front produced by S_2 . However, the maximum slope of the action potential restitution curve was less than 1 in this preparation, and it was demonstrated in the 1-D loop model that the slope has to be greater than 1 for the block to occur [338]. Further study is still needed to verify if a steeper restitution relation can indeed lead to the block of the retrograde front, and if it is the prelude of complex dynamics and alternative scenarios of annihilation for reentry around an obstacle.

3.3.5.d. Limitations

This study was done with the MBR ionic model that is prone to wavebreak when all parameters are at their nominal values. Progressive shortening of the duration of the action potential and/or reduction of the steepness of the restitution curve in BR-like models have been shown to diminish the wavebreaks and, at some degree, to stabilize spiral waves [248,255,261]. Changing the restitution relation by varying the time constants or the conductances of the model would modify the zone in the parameters plane with complex behaviors and would certainly influence the outcome of the stimulations. An extreme example is the flattening of the restitution curve leading to the termination of fibrillation [38] that will also lead to the inability S_1 to create the gradient of excitability needed to

allow S_2 to induce complex dynamics. A good characterization of the cardiac tissue is thus needed in order to delineate the case where the two-stimulations protocol could work.

Much is still to be done to make the model more realistic. For example, representing the stimulation as a membrane current injected over a finite area of the medium is far from the potential and current distribution resulting from an extracellular stimulation [241]. The study must be extended by using either a bidomain model [336], or at least a more appropriate description of the stimulation by generalized activating functions [341].

Another important aspect is the homogeneity of the tissue. Inhomogeneity has been shown to be essential to stop the reentry in other studies in which the stimulation was reaching the reentry circuit through an accessory pathway [223,224]. The sensitivity of the different complex scenarios to the heterogeneity of the tissue needs to be assessed.

3.3.6 Conclusions

This work is a further illustration of the richness and diversity of the dynamics that can result from the action potential restitution and velocity dispersion even in a homogeneous medium. It has revealed that double-pulse stimulation applied to periodic reentry can generate unexpected behaviors, like collision block and TF annihilation, which can be much more likely mechanisms than unidirectional block to stop reentry. The complex dynamics depends on the timing and location of the stimuli, on the inner and outer radius as well as on the properties of the ionic model. This emphasizes the need for a low-dimensional model to get a generic understanding of the dynamics and guide the exploration of the ionic annulus model, before introducing further complexity in the representation of the tissue.

This work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (A.V.), the *Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies* (P.C.), as well as by the technical and computer resources of the Réseau Québécois de Calcul de Haute Performance.

Chapitre 4. Électrophysiologie cardiaque par la cartographie optique

Ce chapitre porte sur la mise en œuvre du montage de cartographie optique tel que fait lors de cette thèse. Les différences au niveau de la qualité des signaux y sont discutées suivi de résultats préliminaires concernant le protocole à deux stimulations.

4.1 Montage

La mise en œuvre du montage s'est fait en deux étapes. L'approche initiale consistait à séparer le montage en deux sous-unités distinctes et séparées soient l'unité d'illumination et l'ensemble optique-image. La seconde approche avait pour objectif l'amélioration des signaux en réfléchissant les photons excitateurs dans l'axe image et en utilisant la lentille pour délimiter l'éclairage à la zone imagée. La section suivante détaille les deux versions du montage optique.

4.1.1 Description

L'unité d'illumination consiste en l'ensemble lumière et filtres permettant de d'obtenir une distribution de photon autour de la longueur d'onde d'excitation du colorant di-4-aneps soit 500 nm. La source lumineuse est une lampe de 250W (Oriel Instrument) avec une ampoule de quartz-tungstène-halogène (Oriel Instrument). Le spectre d'émission de la lampe est très large incluant l'émission d'ultraviolet qui sont filtrés. La réduction du spectre autour de la longueur d'onde d'excitation du colorant se fait à l'aide d'un filtre 500 nm (FV, Oriel Instruments). La lumière est alors transporté de la sortie vers le tissu (montage A, Figure 4.1A) ou vers le cube séparateur contenant le miroir dichroïque à 45 degrés (montage B, Figure 4.1B, Omega Optical 590 nm) via un guide d'onde liquide dont le pourcentage de transmission est élevé autour de 500 nm.

Le photons émis par le colorant sont captés par la lentille (L, Nikon Serie E), transmis par le miroir dichroïque, pour ensuite être filtrés par le filtre 590 nm (FR, Oriel Instruments). L'ensemble de la lumière transmise est alors absorbé par la matrice de photodiodes (PDA, Hamamatsu C4675).

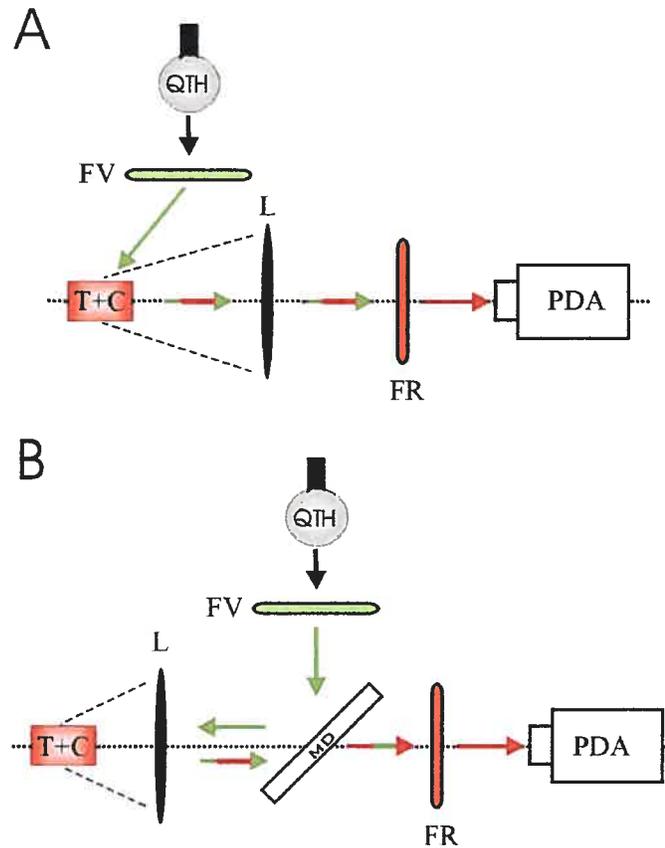


Figure 4.1 Schémas du montage optique de cartographie cardiaque de l'ensemble tissu-colorant (T+C). Les deux versions du montage comportent les mêmes composantes suivantes: la lampe au quartz-tungstène-halogène (QTH), le filtre 500 ± 50 nm (FV), le filtre 590 ± 50 nm (FR), la lentille photographique (L) et la matrice de photodiodes (PDA). La lumière excitatrice est amenée directement sur T+C sur le montage initial (panneau A) alors que l'ajout d'un miroir dichroïque (MD) dans l'axe d'imagerie (ligne pointillée) entre L et PDA permet de réfléchir les photons directement sur la zone imagée du tissu avec le montage modifié (panneau B).

4.2 Préparation expérimentale

L'objectif initial étant l'étude de phénomène bi-dimensionnel (réentrée et protocole de stimulation étudiés précédemment en modélisation), le choix du modèle expérimental s'était initialement posé sur une pièce de ventricule sous superfusion tel qu'étudié précédemment par Lemarbre et coll. [342]. L'utilisation de cette préparation a cependant

été abandonnée rapidement à cause de l'impossibilité d'obtenir des signaux de fluorescence. Les raisons probables de cet insuccès sont :

- Seule une mince couche de cellules survit pour ce type de préparation et ce pour un montage de superfusion optimal ce qui a pour effet de diminuer de façon significative le nombre de photons de fluorescence subissant la translation de Stoke,
- La difficulté inhérente à introduire de manière efficace le colorant dans les cellules vivantes tout en gardant le maximum de cellule viable.

Devant ces essais infructueux, le modèle expérimental se devait d'être repensé ce qui a mené à l'utilisation du cœur de lapin en Langendorff tel qu'utilisé dans certains laboratoires [14,146] et est détaillé dans ce qui suit.

Le lapin mâle albinos de laboratoire (~2-3 kg) est anesthésié avec 20 mg/kg de pentothal par voie veineuse. La cage thoracique est coupée de part et d'autre du sternum pour permettre l'accès au cœur. L'étape suivante consiste à couper le péricarde et à prélever le cœur du lapin après injection intra-ventriculaire d'héparine (400 unités) et mis dans une solution de tyrode à ~3°C. Une canule est ensuite insérée dans l'aorte pour permettre la perfusion sur le montage optique. L'étape cruciale est de minimiser le temps entre le prélèvement et l'injection de la tyrode froide en rétro-perfusion aortique ayant pour effet de vidanger le système circulatoire et inhiber la formation de thrombus.

Le montage actuel permet le positionnement de la caméra PDA en position vertical seulement. Le cœur est donc mis à l'horizontal avec la canule branchée au circuit de pompage (décrit à la Figure 4.2) permettant la rétro-perfusion aortique à pression constante.

Le cœur est laissé pour une période de stabilisation d'une durée de 15 minutes sur le montage. L'étape suivante consiste à ajouter le découpleur de contraction qui dans ce cas est le DAM (1.3.3.f) pour une concentration finale de 20mM. Après 5 minutes d'attente, la préparation est alors prête à la coloration et au début du protocole à proprement dit.

La dernière version de l'étape de coloration intègre l'injection du colorant directement dans le montage expérimental¹. Une seringue (0.5 cm³) est emplie de 200 µL de solution di-4-anepps (Fluorescent Probes) / DMSO (dimethyl-sulfoxyde) à une concentration de 2mM intégrée à un injecteur branché directement dans la conduite aortique (voir la Figure 4.2 pour le schéma). Les effets pharmacologiques du colorant et du DMSO sont minimisés en injectant le volume minimal résultant en un rapport signal/bruit adéquat pour l'expérience. Donc en bref, l'injection à débit constant du colorant est arrêtée lorsque les acquisitions prises à intervalles réguliers offrent une qualité de signaux adéquats. Cette méthode donne la possibilité de recolorer en cours d'expérience si nécessaire.

¹ La coloration était initialement faite sur un second montage avec une solution de 40 ml de tyrode et le colorant à une concentration de 10µM. Quoique l'efficacité de coloration était intéressante, l'étape supplémentaire du transfert vers le montage expérimental avec un cœur battant (le DAM ne se trouvant que dans la solution de 4 litres) pouvait entraîner des complications y compris une probabilité d'ischémie.

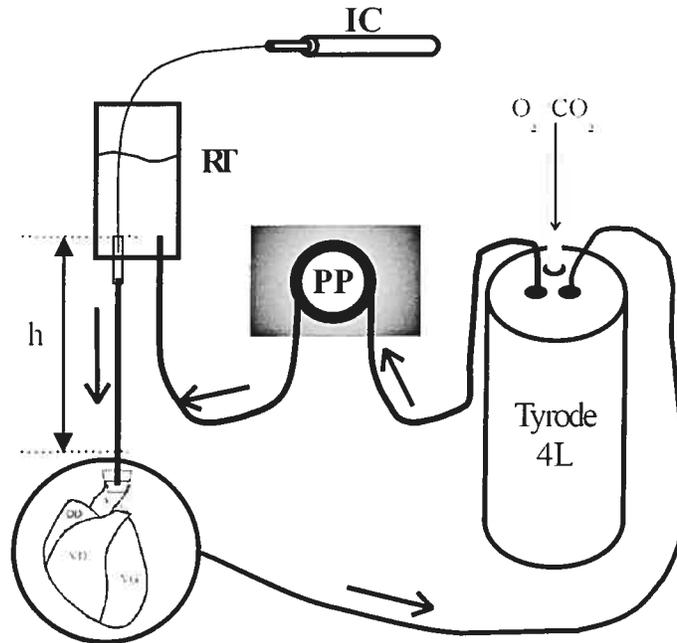


Figure 4.2 Schéma de la circulation du montage expérimental avec un réservoir de 4L de solution tyrode à 37°C oxygénée (mélange 5% O₂/95% CO₂). La circulation se fait grâce à la pompe péristaltique (PP) qui remplit le réservoir temporaire (RT) se trouvant à une hauteur $h=1.2$ m. La hauteur constante du réservoir amène une retro-perfusion à pression constante du cœur via l'aorte. Le circuit est fermé en recueillant la solution dans le bain. L'injection du colorant di-4-ANEPPS se fait à l'aide de l'injecteur de colorant (IC) directement dans la conduite menant à l'aorte.

4.3 Mesures et traitement de données

Le signal de fluorescence (F) est obtenu après amplification et transformation numérique par le système d'acquisition (Hamamatsu Corp.). L'étape de traitement de données consiste à filtrer le signal temporel pour chacun des canaux comme s'il s'agissait d'acquisition indépendante. Aucun moyennage spatial n'est appliqué sur le signal. Cependant, une méthode de moyennage temporel sur une fenêtre de 11 échantillons centrés est appliquée pour diminuer l'amplitude du bruit. Le temps d'activation est défini au moment où $|dF/dt|$ est maximum. Les échantillons entre deux activations sont ensuite transformés dans l'intervalle $\Delta F \in [0,1]$ où la valeur 1 correspond au maximum de dépolarisation du canal. Le temps de repolarisation équivaut au moment d'un pourcentage

de repolarisation donné choisi à 70% dans le cas présent. Les marqueurs d'activation et de repolarisation (tel qu'indiqué à la Figure 4.3) permettent de calculer la durée du potentiel d'action ($APD_{70} = T_{rep,i} - T_{act,i}$) et l'intervalle diastolique ($DI_{70} = T_{act,i+1} - T_{rep,i}$).

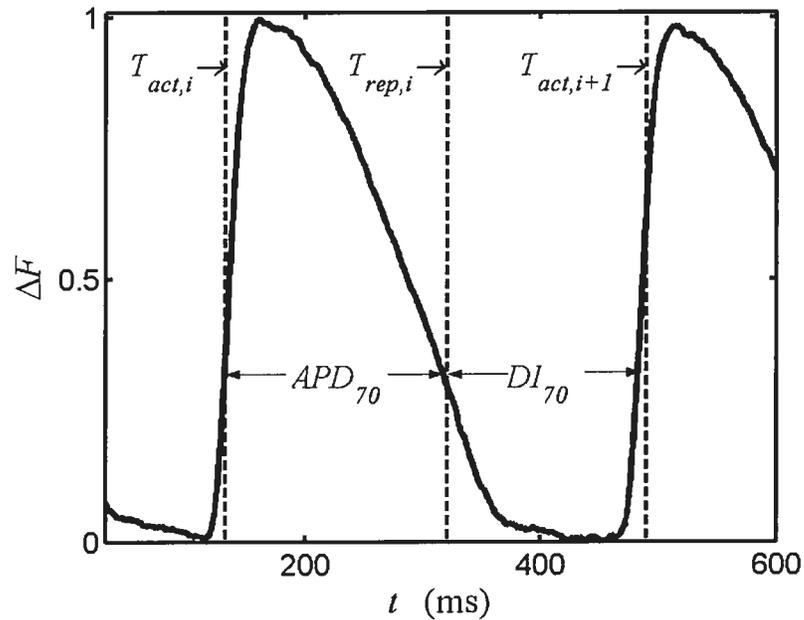


Figure 4.3 Le temps d'activation et de repolarisation du potentiel d'action i sont déterminés à partir du signal filtré. La durée de potentiel d'action à 70% de repolarisation (APD_{70}) et l'intervalle diastolique (DI_{70}) sont calculés à partir de ces mesures (voir le texte pour les détails).

4.4 Résultats préliminaires

4.4.1 Effet de la modification du montage

La première étape consiste à comparer les résultats obtenus avant (Figure 4.1A) et après les modifications (Figure 4.1B) du montage optique. La Figure 4.4 montre un exemple de signaux (après normalisation de la variation de fluorescence dans l'intervalle $[0,1]$). Un problème majeur du premier montage est la fluctuation dans la variation du signal superposée au potentiel d'action (courbe continue). En comparaison avec le signal du second montage (courbe pointillée), l'ajout du miroir dichroïque a permis la diminution de ces oscillations en stabilisant la source d'illumination sur la zone imagée. Il s'agit là d'une

amélioration importante pour minimiser l'erreur dans la quantification des résultats tel que la durée du potentiel d'action.

Le second avantage apporter lorsque l'illumination se fait via la lentille est une plus grande souplesse sur le grossissement de la zone imagée. La distance très courte entre la lentille et la préparation pour les grossissements maximaux est telle qu'il était impossible de diriger adéquatement la lumière incidente sur la zone imagée ce qui n'est pas le cas avec le second montage. Ainsi, il est possible d'acquérir des signaux de qualité sur l'ensemble des 256 canaux en autant que la zone imagée est relativement plane. Autrement, la profondeur de champ limité du système optique ne permet pas la mise au point sur l'ensemble des pixels. L'approche préconisée dans ce cas est de diminuer la courbure du tissu en contraignant mécaniquement l'épicarde [146].

D'autres ajustements sont encore nécessaires pour optimiser le montage. Une étude détaillée de l'injection de colorant est désirée. Bien que le rapport signal/bruit est élevé avec le second montage, l'intensité de fluorescence est inférieure à ce qui était détectée avec la première version du montage. Deux raisons pourraient être à l'origine de ce résultat, le premier étant vraisemblablement la quantité moindre de colorant diffusant dans les cellules comparativement à la coloration par recirculation¹. La deuxième cause possible est la diminution du nombre de photons transmis à la caméra causée par un coefficient de transmission < 1 du miroir dichroïque (coeff. ≈ 0.9 , Omega Optical). Cet effet est sans aucun doute présent mais est fort probablement de moindre importance que le premier.

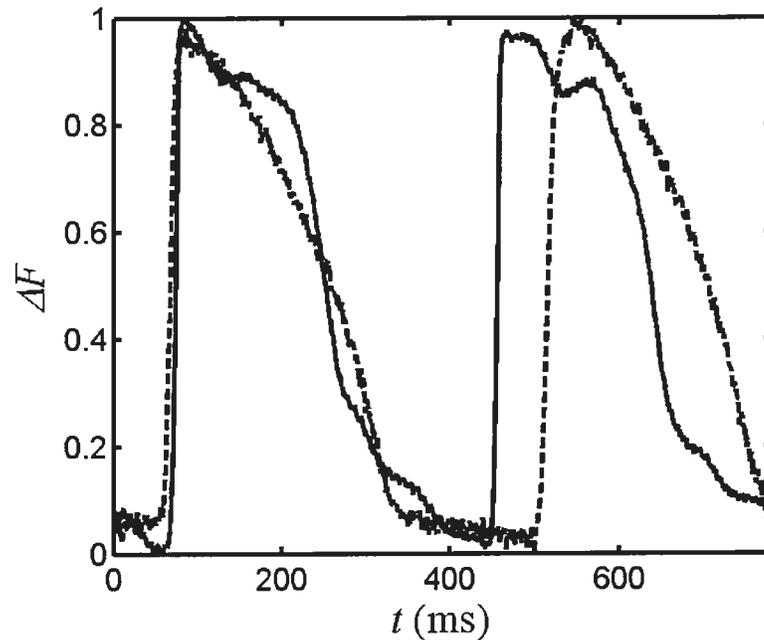


Figure 4.4 Potentiels d'action (PA) ventriculaire du lapin obtenus avec le montage initial (ligne continue) et le montage modifié (ligne pointillée) sur deux cœurs. La morphologie du PA est semblable d'une activation à l'autre pour le montage modifié mais varie considérablement pour le montage initial à cause d'une fluctuation importante dans l'illumination.

4.4.2 Propagation et dispersion de l'état réfractaire

L'avantage principal de la cartographie optique, tel que décrit en introduction de cette thèse, est de pouvoir étudier le phénomène spatio-temporel qu'est la propagation de l'activité électrique cardiaque. Une hypothèse majeure à la base des études théoriques et de modélisation des chapitres précédents est l'homogénéité des caractéristiques ioniques du tissu. Il est relativement bien documenté que certains canaux sont plus ou moins exprimés d'un ventricule à l'autre de même que dans l'épaisseur de la paroi ventriculaire [343]. La première approche consiste donc à déterminer l'importance de ce phénomène sur le ventricule gauche du lapin pour bien caractériser le substrat dans l'étude du protocole à deux stimulations servant à l'annihilation du phénomène de réentrée anatomique.

La propagation moyennée d'une stimulation à l'apex ($CL = 350$ ms) est affichée à la Figure 4.5 avec une zone imagée de 0.9×0.9 cm. L'évolution de T_{act} (l'apex se trouvant à $y = 0$) à la Figure 4.5A montre que le front d'onde est courbé, près du site de stimulation

se trouvant en dessous du site imagé, pour tendre vers des isochrones plans comme pour une stimulation ponctuelle dans un tissu homogène et isotrope. Le temps de propagation permet de déterminer que la vitesse approximative est autour de 75 cm/s.

En contrepartie, l'évolution de T_{rep} , tel que montré à la Figure 4.5B, diffère du patron attendu pour ce type de tissu. En fait, à part une légère hausse pour T_{rep} près de la stimulation due à l'effet électrotonique de la courbure et de la symétrie sur l'APD [240], la séquence de repolarisation devrait être similaire à la séquence d'activation si le tissu est homogène. Il est donc clair que la modulation du temps de repolarisation n'est pas compatible avec les hypothèses de bases mettant en perspective l'effet de l'hétérogénéité et/ou l'anisotropie du tissu. Dans ce cas précis, la carte des APD_{70} (résultat non affiché) montre une variation de leurs valeurs en fonction de la position dans la zone imagée.

Quoique que la dispersion des APD, aussi nommé dispersion de l'état réfractaire dans la littérature, puisse être induite par l'anisotropie [344] et l'hétérogénéité de canaux ioniques, une étude démontre que la seconde est la plus probable [153].

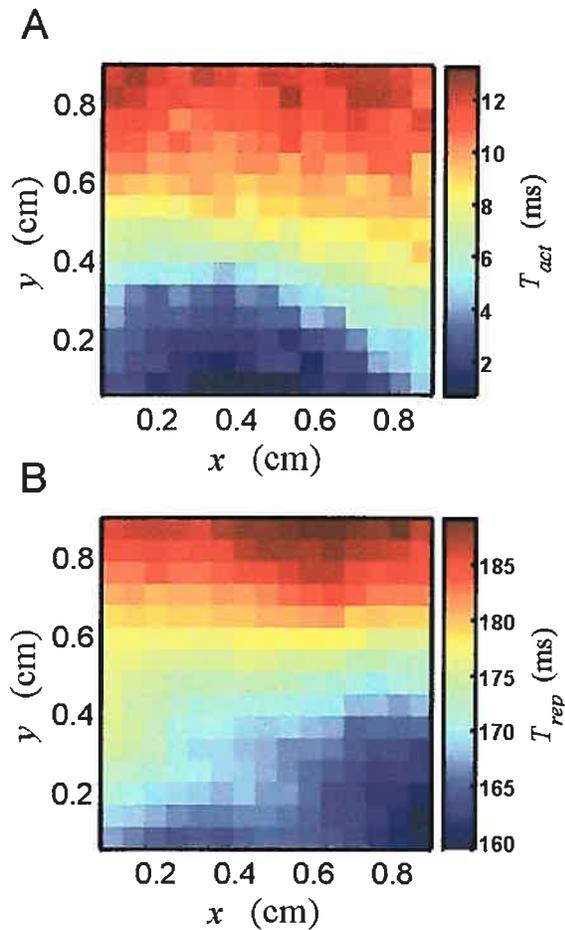


Figure 4.5 Exemple de propagation ventriculaire de l'apex vers la base du cœur. A) Le moment d'activation de l'ensemble de 256 pixels respectivement au premier site activé est montré à l'aide d'un code de couleur. B) La séquence de repolarisation diffère de la séquence d'activation mettant en valeur l'apport de l'hétérogénéité dans l'expression des canaux ioniques sur la dynamique de repolarisation.

4.4.3 Prélude à l'annihilation par amplification d'alternance

Les travaux de modélisation ont mis en relief l'importance du gradient de temps de repolarisation en direction rétrograde de la réentrée pour permettre le bloc du front rétrograde et la création du front antegrade avec le second stimulus, une condition essentielle aux nouveaux modes d'arrêts.

L'objectif de cette section est donc de vérifier la présence de cette caractéristique du temps de repolarisation dans un modèle expérimental. La méthode utilise deux électrodes : l'une à l'apex (électrode 1) et l'autre située vers la base du ventricule (électrode 2). La

surface imagée se trouve alors entre les électrodes mais près de l'électrode 2. Un train de stimulation de période constante (T_1) est appliqué à l'électrode 1 suivi par une stimulation prématurée excitant le tissu à l'électrode 2 avec un intervalle $T_2 - T_1$. Ce protocole est similaire à l'application d'une stimulation S_1 avec un intervalle ($\Delta_{F-S_1} = T_2 - T_1$) sur une réentrée de période T_1 tel que décrit au 2.1.

Les temps d'activations (moyenne des deux dernières stimulations $T_1 = 400$ ms) sont affichés à la Figure 4.6A. La propagation se fait clairement le long de l'axe y pour une durée totale de propagation autour de 45 ms. En comparaison la propagation de la stimulation prématurée près de la limite inférieure ($T_2 - T_1 = 315$ ms) progresse dans le sens inverse le long de l'axe entre les deux électrodes avec un temps de conduction autour de 51ms. L'augmentation du délai de conduction est compatible avec la diminution de vitesse de propagation pour une stimulation prématurée documentée expérimentalement [130] et reproduit par les modèles ioniques [217,218,225].

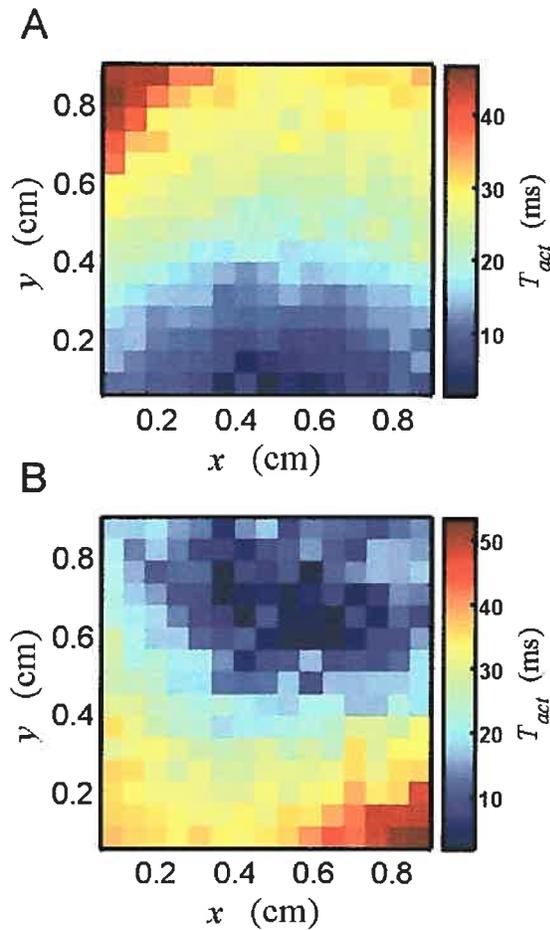


Figure 4.6 A) Les temps d'activations moyennés correspondant à la zone imagée pour les deux dernières stimulations à l'apex (électrode 1) montre que la propagation se fait de l'apex ($y < 0$ cm) vers la base ($y > 0.9$ cm). B) La stimulation prématurée à l'électrode 2 initie une propagation dans le sens inverse.

La propagation initiée par la stimulation prématurée doit, selon les résultats de simulation, parcourir un substrat dont l'intervalle diastolique augmente le long du parcours. Le parcours étant parallèle à l'axe y , la variation de DI_{70} ou de APD_{70} est calculée de la manière suivante:

$$\bar{f}(y) = \frac{1}{N} \sum_x f(x, y)$$

$$\Delta_f(y) = \bar{f}(y) - \min(\bar{f}(y))$$

où $f = \{DI_{70}, APD_{70}\}$ et $N = 16$, le nombre d'échantillons en x . $\bar{f}(y)$ est la moyenne des

résultats pour y constant. Ainsi, $\Delta_f(y)$ est une variation de $\bar{f}(y)$ par rapport à sa valeur minimum. Les variations de f pour des groupes de données ayant des valeurs minimums différentes peuvent ainsi être comparées.

La Figure 4.7A montre que Δ_{DI} varie un peu le long de la propagation pour la stimulation à l'apex (moyenne des deux dernières activations, courbe continue). La variation est de faible amplitude (de l'ordre de ~ 7 ms) et est probablement due à l'hétérogénéité du tissu. En comparaison la stimulation prématurée à l'apex montre que Δ_{DI} (courbe tiretée) croît le long de la propagation (y décroissant). Ce résultat est compatible avec les données de simulation. L'amplitude de l'augmentation est près de quatre fois supérieure à la variation pour une stimulation à l'apex. Dans ce cas,

$$\min(\overline{DI_{70}}(y))_{\text{apex}} > \min(\overline{DI_{70}}(y))_{\text{prématurée}}$$

tel que montré en modélisation et prescrit par la prématurité de la stimulation. Sachant que $T_{rep}(x, y) = T_{act}(x, y) + APD_{70}(x, y)$ et que la forme de T_{act} à la Figure 4.6B correspond sensiblement aux résultats de simulation par rapport au sens de propagation, il faut que l'augmentation de DI_{70} le long de la propagation, documentée par l'augmentation de Δ_{DI} , donne lieu à une augmentation de APD_{70} . L'effet sur APD_{70} assurerait la formation d'un gradient de T_{rep} tel que décrit en modélisation et nécessaire aux différents modes d'arrêt. En comparant Δ_{APD} (Figure 4.7B) pour les stimulations à l'apex (courbe continue) et pour la stimulation prématurée (courbe tiretée), il est évident que la variation de DI_{70} le long du parcours n'influence pas de façon importante la durée du potentiel d'action. De plus,

$$\min(\overline{APD_{70}}(y))_{\text{apex}} \approx \min(\overline{APD_{70}}(y))_{\text{prématurée}}.$$

Il faut donc conclure que les APD_{70} sont quasi-invariants lorsque le DI_{70} précédent varie. Ce résultat est possible si la courbe de restitution ne varie pas dans cet intervalle de DI_{70} . Mais puisque la stimulation est appliquée près de la limite inférieure de prématurité à l'électrode 2 dans cet exemple, il est alors possible d'inférer que la variation dans la durée des potentiels d'action pour des courts intervalles diastoliques est de faible amplitude (alors que la vitesse de propagation est diminué comme le montre l'augmentation du temps de

propagation). Ceci correspondrait alors à une courbe de restitution dont la pente maximale est faible. Il s'avère que la pente maximale est autour de un pour la concentration de DAM utilisée sur le ventricule gauche [130]. La pente maximale est cependant supérieure pour le ventricule droit (de l'ordre de ~ 1.7).

La seconde étape du protocole est d'introduire une seconde stimulation prématurée à l'électrode 2, soit au même site que la précédente. La raison de cette étape est de déterminer si la variation de T_{rep} formée par la première stimulation prématurée permet de bloquer la propagation rétrograde de la seconde stimulation comme il est documenté dans les simulations 1-D et 2-D avec le protocole à deux stimulations satisfaisant les critères de prématurité. Les données expérimentales préliminaires (non affichés) montrent que la propagation a lieu dans le sens rétrograde même pour une stimulation appliquée directement après la période réfractaire. Ce résultat négatif est cependant compatible avec les résultats de simulation qui montre l'impossibilité de bloquer le front rétrograde (induit par la deuxième stimulation sur la réentrée) si la courbe de restitution n'a pas une pente maximale supérieure à ~ 1.07 .

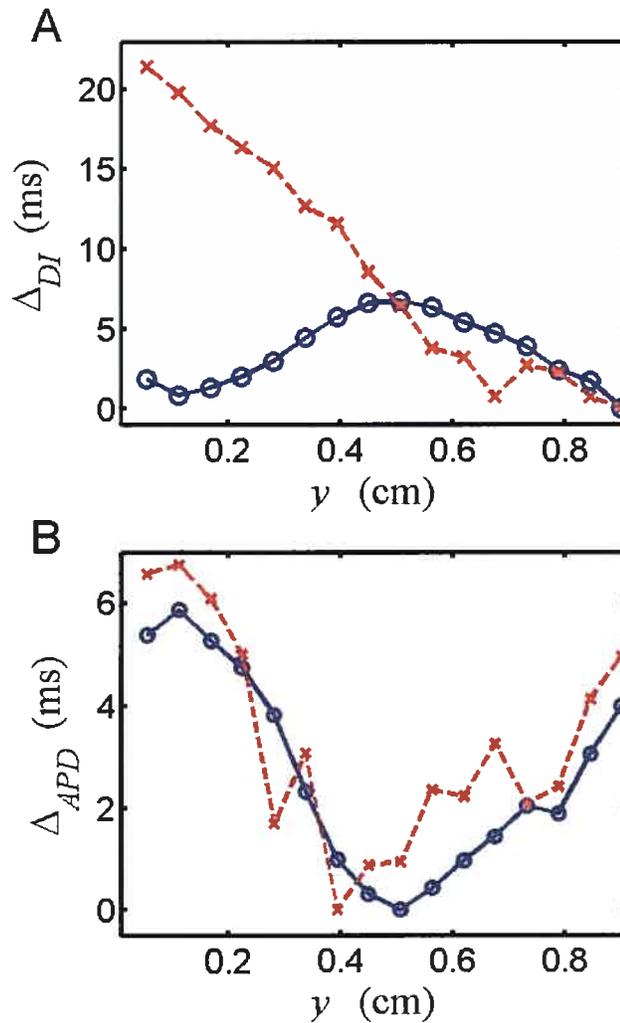


Figure 4.7 A) La variation d'excitabilité donnée par Δ_{DI} est affichée en fonction de la position le long de l'axe moyen de propagation pour la stimulation à l'apex (courbe continue, moyenne des deux derniers battements avec la stimulation prématurée) et pour la stimulation prématurée (courbe tiretée). Notons que la propagation se fait selon y croissant pour les stimulations à l'apex et selon y décroissant la seconde électrode. B) Δ_{APD} pour la moyenne des deux stimulations à l'apex (courbe continue) et pour la stimulation prématurée (courbe tiretée) sont quantitativement semblable.

La prochaine étape de cette étude expérimentale est de recommencer ce protocole mais sur le ventricule droit à cause de la pente maximale de la courbe de restitution plus élevée ce qui permettrait de confirmer les conclusions de l'étude de modélisation. De plus,

l'épaisseur plus petite de ce ventricule comparativement au gauche est un avantage pour la comparaison avec les données de modélisation. Par contre le désavantage important est la présence d'hétérogénéité à l'épicarde visible à l'œil nu. Pour bien comprendre le processus, la zone imagée devrait idéalement être agrandie pour visualiser une plus grande surface de propagation rétrograde et aussi y inclure la zone directement stimulée (électrode 2). La latitude est cependant limitée par la petite surface épicaudique du ventricule de lapin.

La question persiste sur l'impact de la courbe de dispersion (vitesse de propagation fonction de l'intervalle diastolique) sur le bloc en rétrograde. L'étude de modélisation utilisait le modèle MBR où la zone de variation d'APD et de vitesse est relativement séparée l'une de l'autre. Donc l'approximation de vitesse maximale utilisée pour déterminer les zones de bloc serait probablement inexacte dans l'éventualité où la courbe de dispersion serait moins abrupte comme c'est le cas en augmentant les constantes de temps d'inactivation du sodium [240]. La littérature discutant de la courbe de dispersion de vitesse est limitée. Cependant, il semble que le DAM agisse sur cette fonction en partie de la même manière qu'en ralentissant la dynamique d'inactivation [130].

Il ne faut pas oublier que ce protocole expérimental est parti intégrante du protocole général nécessaire pour vérifier l'existence de l'annihilation par amplification d'alternance documentée dans les études de modélisation. L'étape suivant la vérification du bloc du front rétrograde dans le ventricule droit devra comporter la création d'un obstacle anatomique. Plusieurs approches sont possibles comme il a été documenté en introduction de la thèse. L'approche préconisée sera la création de l'obstacle par cryoablation. L'important est alors de vérifier que le dommage est bien circonscrit n'induisant pas des modifications tissulaires importantes par rapport aux conditions nécessaires à l'amplification d'alternance (condition connue sur la courbe de restitution et autres conditions inconnues sur la courbe de dispersion de vitesse tel que discuté précédemment). L'avantage de la méthode de cryoablation permettra aussi d'étudier l'effet de la longueur du parcours sur le protocole à deux stimulations et de documenter la transition de réentrée quasi-périodique à périodique en augmentant graduellement la grosseur de l'obstacle.

Chapitre 5. Discussion

5.1 Stabilité de la réentrée anatomique

5.1.1 Perte de stabilité de la solution périodique

Le couplage en activation est inhérent à la propagation permettant la dépolarisation de proche en proche des cellules. Cependant, le couplage pendant la repolarisation contraint les variations spatiales de l'APD [197,219,300,345]. La transition de périodique à quasi-périodique dans une boucle de tissu cardiaque est donc modifiée par rapport au cas sans couplage. Courtemanche et coll. [199] ont démontré que la bifurcation dans le cas sans couplage se fait via une bifurcation de Hopf infinie. Ce cas précis permet de trouver que la condition de stabilité se réduit à la condition du modèle itéré et est donc déterminée par la pente de la courbe de restitution seule. L'impact de la courbe de dispersion de vitesse a lieu seulement sur la longueur d'onde des modes.

L'ajout du couplage en repolarisation, d'une manière simple et heuristique [197,219] mais satisfaisant des conditions réalistes, a pour impact principal de coupler la condition sur les valeurs propres imaginaires à la bifurcation avec la condition de stabilité de sorte que la relation suivante doit être satisfaite selon l'analyse linéaire du modèle au Chapitre 2:

$$a' = e^{nq(v')^2}.$$

Ainsi au lieu d'obtenir une condition absolue et indépendante des modes de réentrée prescrite par la courbe de restitution, la stabilité dépend aussi de la pente de la courbe de dispersion de vitesse (v') et du couplage. L'analyse permet d'expliquer le fait que le mode-0 est le premier à apparaître autour de la solution périodique instable lors de simulations dans le modèle 1-D car la première valeur propre réelle positive apparaît pour le mode-0 du modèle linéarisé. Il est intéressant de noter que les simulations de l'équation de réaction-diffusion dans le modèle 2-D montre une bifurcation similaire avec une croissance des oscillations du mode-0 près de la solution périodique instable.

Les résultats de l'analyse de l'équation intégrale à délai sont en accord avec l'analyse en perturbation singulière d'un modèle Fitzhugh-Nagumo sur la boucle menant à un modèle itéré [230]. Dans ce modèle, DI et APD correspondent aux trajectoires le long des branches des variétés lentes alors que les transitions entre les branches correspondent aux fronts d'activation et de repolarisation (comme introduit à la section 1.4.7). Les auteurs ont déduit une condition de stabilité pour la solution de période-1 dans laquelle la transition d'une bifurcation de Hopf infini à une bifurcation de Hopf finie se fait via une dépendance à la vitesse.

Echebarria et Karma ont récemment appliqué la notion d'équation d'amplitude sur l'analyse du phénomène d'alternance [300]. L'approche dans ce cas précis donne une équation pour la variation spatio-temporelle de l'APD autour de la solution constante le long du câble avec un développement en série de la courbe de restitution. La question à savoir si l'équivalent peut être fait pour la réentrée sur la boucle reste à déterminer. Dans l'éventualité de sa mise en œuvre, il est fort probable que les conclusions de la section 2.1 seront applicables par rapport à la bifurcation. L'information disponible sur la dérivation et certaines approximations qui y sont faites limite pour l'instant son développement. De plus, cette approche est basée sur un développement en série tronqué autour de la solution constante le long du câble ce qui implique une limite possible dans la reproduction des oscillations de grande amplitude. Un avantage du modèle intégral à délai avec moyennage est de pouvoir reproduire ces modes complexes. La dernière version du modèle intégral à délai (voir la section 3.1.4) reste à analyser dans le contexte où le moyennage ne touche pas que l'APD mais plutôt le temps de repolarisation impliquant alors une asymétrie due au temps d'activation (une asymétrie existe aussi dans l'approche de Echebarria et Karma sous la forme d'une dérivée première dans l'espace). L'impact de ce dernier sur la condition de stabilité devrait être de second plan pour le modèle MBR étant donné le peu de variation de vitesse correspondant aux intervalles diastoliques à la bifurcation. Ce point est corroboré par la correspondance entre les résultats du modèle ionique et du modèle intégral à délai avec moyennage sur l'APD [197,219].

La littérature fait souvent état de l'aspect stabilisant d'un obstacle anatomique sur la propagation réentrante dans l'oreillette [55,346]. Une conclusion équivalente a été émise pour le modèle de l'anneau plus un obstacle est grand [282] en fixant une période de

rotation plus élevée de la réentrée [240]. L'ajout d'une seconde dimension spatiale est intéressant lors du passage de la boucle 1-D à l'anneau 2-D car il s'agit d'un modèle anatomique simple introduisant uniquement un second paramètre géométrique, soit la largeur de l'anneau. Ce modèle permet d'étudier l'effet de la courbure sur la réentrée. L'étude de ce modèle a montré que la perte de stabilité de la solution périodique est prescrite par la dynamique à l'obstacle connaissant la forme de la propagation (section 2.2).

Plus précisément, le passage de la boucle 1-D à l'anneau 2-D stabilise la solution périodique en déplaçant la bifurcation à des rayons internes inférieures. La bifurcation dans le cas du modèle MBR est déplacée graduellement quand la largeur est augmentée de 0 à 0.35 cm en saturant pour des valeurs supérieures. La translation et la saturation sont deux caractéristiques reproduites par l'approche réductionniste qui consiste à séparer la dynamique en deux soit: 1) la morphologie du front d'onde (courbure) et 2) la dynamique locale à R_{in} incluant l'effet de la courbure. Le modèle cinétique de solution périodique dans l'anneau [240] détermine la forme de la propagation périodique et donne la valeur de la courbure à l'obstacle en fonction de R_{in} et ΔR . L'équation de réaction-diffusion générale développée dans un référentiel curviligne le long des isopotentiels introduit l'effet de la courbure sur la propagation [240]. La simulation de cette équation avec la courbure $K_{in}(R_{in}, \Delta R)$ reproduit les résultats de perte de stabilité du modèle 2-D sur l'anneau. Il est possible d'inférer que la courbure est responsable du déplacement de la bifurcation vers des rayons d'obstacle plus petits à cause de la diminution de la vitesse de propagation. La saturation dans le déplacement de la bifurcation observée avec le modèle 2-D vient de la saturation de la courbure à l'obstacle lorsque la largeur de l'anneau est augmentée au-delà de ~ 0.35 cm [240].

Il est intéressant de noter que la courbure influence la propagation dans un tissu cardiaque de deux manières: 1) la vitesse de propagation et 2) l'APD à cause du terme $K\partial V/\partial x$ lors de la repolarisation [240]. L'effet de la courbure sur la réentrée pourrait alors soit augmenter DI en diminuant la vitesse ou le diminuer en augmentant l'APD. Les résultats numériques montrent que la bifurcation a lieu pour $dAPD/dDI > 1$. Puisque la relation de restitution est monotone croissante pour le modèle MBR [193], une diminution de DI aurait pour effet d'approcher de la zone où la pente de la courbe de restitution est grande alors qu'une augmentation de DI éloignerait la solution de cette zone. Sachant que

l'augmentation de la largeur de l'anneau stabilise la réentrée (la solution périodique existe pour des obstacles plus petits comparativement au modèle 1-D), il est possible que l'effet de la courbure sur la vitesse soit plus important dans ce modèle. La diminution de vitesse par la courbure est un facteur permettant de réduire la fréquence de rotation, une caractéristique supplémentaire à l'aspect stabilisateur d'un obstacle sur la réentrée.

L'approche conjointe, modèle cinétique et équation de réaction-diffusion simplifiée, reproduisant la bifurcation permet de penser qu'un modèle de type intégral à délai pourrait remplacer l'équation aux dérivées partielles décrivant la propagation à l'obstacle prenant la forme

$$DI(\phi) = \int_{\phi-2\pi}^{\phi} \frac{R_{in} du}{\theta(K_{in}(R_{in}, \Delta R), DI(u))} - \int_{\phi-\alpha}^{\phi+\alpha} w(u) APD(K_{in}(R_{in}, \Delta R), DI(u)) du.$$

Il reste donc à déterminer la forme de $w(\phi)$ pour représenter l'effet du couplage pendant la repolarisation dans un modèle 2-D avec courbure. À première vue, la fonction $w(\phi)$ devrait être plus ou moins asymétrique selon l'amplitude de la courbure.

Les résultats précédents amène à se questionner sur la reproductibilité de ce phénomène pour d'autres modèles ioniques. En comparaison avec le modèle MBR nominal, le déplacement de la bifurcation périodique à quasi-périodique maximum pour le modèle ionique où les constantes de temps du calcium sont diminuées (*fast model* à la section 2.2) est de moindre importance. La différence entre ces modèles ioniques est que la variation de la courbe de restitution d'APD et de dispersion de vitesse ont lieu dans le même intervalle de DI. Ainsi, DI à l'obstacle décroît avec R_{in} entraînant une diminution de la vitesse de propagation. L'interaction entre l'APD et la vitesse de propagation peut donc devenir importante dans ce cas. La dépendance de l'APD sur K pourrait lui aussi influencer la dynamique. Le cas avec la dynamique sodique ralentie a montré une dépendance de l'APD plus importante que pour le modèle nominal [240] indiquant l'impact possible que les modifications des constantes de temps peuvent apporter. Une étude systématique de la relation entre APD et K en fonction des paramètres du modèle ionique jetterait un éclairage nouveau sur les impacts possibles en propagation. L'approche combinant le modèle cinétique et le modèle de réaction-diffusion avec courbure pourrait permettre de mieux comprendre cette synergie tant que la morphologie du front d'onde est

quasi-invariante (comme le fait le modèle intégral à délai sur la boucle 1-D [197]). Il faut cependant déterminer les fonctions $\theta(K, DI)$ et $APD(K, DI)$ pour la représentation ionique à l'étude [240].

Le résultat sur le déplacement de la bifurcation pour les deux versions du modèle MBR est contraire au résultat publié par Xie et coll. pour le modèle LR-I [282] montrant qu'une augmentation de la largeur de l'anneau implique un déplacement de la bifurcation vers R_{in} plus grand. Xie *et al* ont expliqué que la perte de stabilité de la solution périodique se fait par la formation de mode transverse [255] ou d'alternance discordante loin de l'obstacle. L'étude préliminaire sur le câble stimulé avec le modèle MBR montre qu'effectivement l'alternance discordante peut être formée comme le prédit la condition de pente maximale de la courbe de restitution [70]. Cependant le câble doit mesurer une longueur minimale [300] qui doit être supérieure dans le cas de propagation radiale [76]. Il faudrait que l'anneau soit large ($\Delta R > \sim 5$ cm) pour permettre la formation de ce phénomène spatio-temporel indiquant que ce mécanisme est peu probable dans le cas d'un anneau mince ou de largeurs intermédiaires.

Cette différence pourrait aussi venir du modèle ionique à l'étude (Luo-Rudy I [172]). Les résultats préliminaires obtenus avec ce modèle ionique semblent confirmer l'effet stabilisant de la largeur de l'anneau comme pour le modèle MBR. La discordance peut cependant être causée par la méthode utilisée pour suivre la solution périodique. En effet, le modèle LR-I ayant une bistabilité entre la solution périodique et quasi-périodique (comme c'est le cas pour le modèle avec la dynamique calcique accélérée), la modification des paramètres géométriques avant l'atteinte de la solution stable pourrait entraîner le saut de bassin d'attraction. Le détail de l'approche utilisée par Xie et coll. n'est cependant explicitement décrite pour conclure sur ce qui cause cette différence de conclusion.

La question de la limite de l'hypothèse de morphologie invariante de l'onde d'activation près de la bifurcation (intégrée à l'approche simplifiée) est importante puisque la courbure peut déstabiliser la spirale d'un parcours circulaire vers le méandre du sommet [303]. Dans cette perspective, une approche plus générale devrait être développée pour inclure la variation de courbure dans le temps en dehors de cette limite.

Deux facteurs principaux peuvent influencer le courant dépolarisant disponible à l'activation d'une cellule excitable lors de la propagation: l'état d'excitabilité de la cellule (représenté par la multiplication des variables d'inactivations sodique $h \cdot j$ pour le modèle MBR) et la courbure (incluant la notion de courbure critique). Un troisième, l'effet de torsion, pourrait diminuer le courant disponible tel que décrit pour la spirale avec noyau circulaire [347]. La notion de courbure critique a été initialement introduite pour définir la courbure maximum correspondant au rapport critique source/sink nécessaire à l'induction d'une activation supra-seuil dans le contexte d'une excitabilité maximale [238]. Cette notion nécessite une mise à jour pour y inclure le délai d'excitabilité introduit par la courbure (augmentation du minimum DI avec la courbure) lors de la réentrée [240]. Ce mécanisme est similaire à l'état réfractaire post-repolarisation [348] pouvant influencer la réentrée. Cependant l'importance relative de cet effet sur la dynamique de la réentrée 2-D est inconnue.

Les travaux de cette thèse ont montré que la bistabilité entre des modes quasi-périodiques dans un modèle anatomique 2-D est possible. Cette bistabilité des modes quasi-périodiques existe pour le même modèle ionique dans la boucle 1-D [197,219]. Notons que ce point diffère de la bistabilité de réentrées fonctionnelles [252] et de la bistabilité entre la spirale et la fibrillation [76]. Ce résultat couplé aux types de bifurcation semblable en 1-D et en 2-D mettent en évidence que la dynamique de réentrée 1-D est représentative du comportement général des modèles anatomiques. Ce point met l'accent sur l'intérêt des modèles 1-D pour comprendre la dynamique de la propagation cardiaque en fonction des caractéristiques électrophysiologiques (incluant les interventions pharmacologiques) comme ce fut le cas dans la compréhension du phénomène d'alternance concordante [225] et discordante [70]. Une limitation reste cependant aux cas faisant appel à des processus de blocs partiels du front d'activation (fibrillation), lors d'effets majeurs de la courbure ou lorsque le front d'onde décrocherait de l'obstacle.

5.1.2 Détachement du front d'activation

L'étude de la réentrée sur la boucle a montré l'existence d'une limite inférieure de longueur en deçà de laquelle la réentrée ne peut être soutenue [199,217,218]. Le cas du modèle MBR est caractérisé par un DI minimum tel que le front d'activation bloque dans la

zone réfractaire laissée au tour précédent [197,219]. Un nouveau phénomène est documenté dans le modèle de l'anneau 2-D qui apparaît lorsque l'amplitude des oscillations de DI augmente et dont le minimum dépasse ce seuil.

Ce critère est satisfait initialement à l'obstacle créant un bloc partiel du front de propagation. L'amplitude de l'oscillation diminuant de l'intérieur vers l'extérieur de l'anneau, le front se détache de l'obstacle mais réussit à passer pour $r > R_{in}$. L'onde se détachant voit apparaître un bout libre (PS ou sommet de l'onde) qui suit un parcours particulier avant de disparaître en fusionnant avec la frontière interne de l'anneau. Ainsi, le bloc du front d'activation dans une zone non-excitable induit une dynamique semblable au méandre du sommet d'une spirale [76,270]. La transition de la réentrée périodique à quasi-périodique et le détachement du front sont donc tous les deux contrôlés par la dynamique à l'obstacle. La localisation du processus initiateur est similaire à celle d'un mécanisme d'initiation du méandre du sommet d'une spirale généré près du noyau circulaire dans un modèle FHN [271] ou à la zone sensible aux perturbations d'une spirale [277] accentuant la relation entre le détachement et le méandre du sommet d'une spirale. L'initiation du détachement du front d'activation dans l'anneau suit par contre la variation spatio-temporelle d'excitabilité spécifique aux modes quasi-périodiques créant la diversité documentée pour le modèle MBR nominal (faisant référence à la bistabilité des modes quasi-périodiques).

La bistabilité entre les deux solutions quasi-périodiques (mode-0 et mode-1) existe pour le modèle MBR dans la boucle et l'anneau indiquant que la largeur du substrat n'influence pas l'ensemble des solutions stables. Le mode-1 est le premier à disparaître en diminuant R_{in} dans le modèle 1-D à cause de l'amplitude plus grande des oscillations de DI. Il n'est donc pas surprenant que le mode-1 soit aussi le premier dont le front se détache de l'obstacle. Une longue transitoire existe près de la limite inférieure du mode-1 car une nouvelle bifurcation est suivie d'une seconde oscillation de période deux fois la longueur d'onde. Il s'avère que le détachement de l'obstacle se fait lorsque l'oscillation dépasse un seuil équivalent à un DI minimum. Notons que le seuil est légèrement supérieur à l'équivalent 1-D à cause de la diminution du courant diffusif par la courbure. La dynamique du détachement initial suit la longueur d'onde de l'oscillation équivalent $\Lambda = 2\Lambda^{\text{mode-1}}$ où $\Lambda^{\text{mode-1}}$ est la longueur d'onde avant le dédoublement à la bifurcation. L'initiation du

détachement induit une dynamique de DI complexe avec des séquences irrégulières. La séquence de détachement est ainsi complexe puisque déterminée par la variation de DI. Le détail de l'influence du détachement sur l'oscillation de D reste par contre à être élucidé.

Le mode-0 est le mode quasi-périodique qui persiste à des rayons d'obstacle les plus petits dans l'anneau comme c'est le cas pour le modèle 1-D [219]. Le front se détache à deux reprises de l'obstacle aux minimums DI de l'oscillation. Le détachement est double dans ce cas à cause de non-linéarité dans la variation de DI qui induit une double oscillation de faible amplitude. Notons que cette double oscillation existe aussi dans la boucle 1-D. Il serait intéressant de vérifier l'existence de ces oscillations avec le modèle intégral à délai permettant ainsi de comprendre ce qui les induit. La trajectoire de la singularité de phase lors du détachement est semblable pour le mode-0 et le mode-1 avec approximativement une rotation complète avant de bloquer en direction rétrograde. Cette similarité est probablement déterminée par la dynamique sodique égale dans les deux cas [251,255].

Le modèle MBR avec la dynamique calcique accélérée montre aussi le détachement du front de propagation de l'obstacle. Il est intéressant de noter que le détachement documenté est soit simple comme le mode-1 du modèle nominal ou double comme le mode-0. De plus, le détachement simple est le premier apparaissant en diminuant R_{in} alors que le détachement double arrive à des rayons de l'obstacle plus petit. Le détail expliquant la ressemblance entre le modèle nominal (bistabilité entre deux modes quasi-périodiques) et le modèle accéléré est inconnu. La signature particulière de l'oscillation de DI du modèle accéléré semble comporter les mêmes éléments responsables du détachement du front d'activation du modèle nominal. L'attracteur quasi-périodique du modèle accéléré aurait donc la forme d'une combinaison de mode-0 et de mode-1 du modèle nominal.

Les caractéristiques ioniques sont donc importantes en ce qui a trait aux dynamiques de détachements. Par exemple, le cas d'une spirale avec une trajectoire autre que circulaire mais stable (contrairement au modèle MBR qui n'a pas de réentrée fonctionnelle stable avec les paramètres utilisés [248,349]) interagirait avec un obstacle anatomique suivant une dynamique complexe [169]. La richesse des dynamiques de l'interaction avec un obstacle en fonction des modèles ioniques est un champ de recherche encore peu étudié. Pourtant, l'interaction entre la propagation et l'obstacle est probablement importante du point vue expérimental [88,346] comme c'est le cas pour le flutter auriculaire [4].

5.2 Interaction entre la réentrée anatomique et les stimulations électriques

L'effet d'une stimulation simple sur la réentrée anatomique peut être séparée en deux possibilités : le bloc unidirectionnelle avec arrêt ou la ré-initialisation de la réentrée. La présence d'une fenêtre de vulnérabilité initiant une propagation unidirectionnelle dans le sens rétrograde de la réentrée (documenté dans un modèle expérimental de réentrée [147]) est de courte durée (~ 1 ms). Cet intervalle peut cependant être modulé les caractéristiques ioniques d'activation et l'étendu de la stimulation [221,222].

Un algorithme servant à l'annihilation de la réentrée basé sur ce phénomène local risque d'être peu efficace vu l'intervalle d'existence limité par rapport à la période du cycle. De plus, les résultats de simulations sur l'anneau confirment que la fenêtre de vulnérabilité pour une propagation unidirectionnelle est principalement un phénomène 1-D. Seule la stimulation sur toute la largeur de l'anneau permet la création d'un front rétrograde seule entrant en collision avec le front de la réentrée comme c'est le cas sur la boucle 1-D.

Le second type de comportement suivant l'application de S_1 correspond à la majorité de l'intervalle où la stimulation appliquée induit une réponse active. Le cas classique consiste en la création d'une propagation bidirectionnelle avec collision du front rétrograde avec la réentrée. Le front antégrade créé suivant la stimulation se perpétue causant un avancement dans la position du front réentrant par rapport à la réentrée initiale [315].

Un aspect important mais rarement souligné dans ce comportement est la création d'une transitoire suivant la stimulation pendant laquelle la réentrée propage sur un substrat dont l'excitabilité n'est plus constante comparativement à l'état initial (en supposant que le tissu est homogène le long du parcours). La Figure 3.4 explique bien le phénomène où l'oscillation du cycle de retour est de moindre amplitude. Ce dernier point met l'emphasis sur la différence de sensibilité entre le cycle de retour (qui est un moyennage de la variation locale de vitesse de propagation) et l'APD par rapport à une perturbation. L'amplitude des oscillations est fonction de la prématurité de la stimulation. Elle est aussi dépendante des

modèles via la variation possible d'APD et de longueur du parcours. Il est facile de s'imaginer un modèle ionique dont la courbe de restitution comporte seulement une légère différence entre la valeur maximum et minimum. Dans ce cas, une stimulation prématurée n'induirait que de faibles oscillations en APD. Un autre exemple est la prolongation des constantes de temps des variables d'inactivation de I_{Na} augmente la sensibilité de la vitesse sur DI [240]. Cette modification devrait augmenter les fluctuations spatio-temporelles de la période de rotation suivant S_1 . La question subsiste à savoir si S_1 peut amplifier l'alternance du cycle causant l'annihilation, comme il a été documenté dans des préparations expérimentales [51]. Ce mécanisme ne semble pas exister pour le modèle MBR sur la boucle et l'anneau. Une hypothèse plausible pour l'effet de S_1 seule viendrait de la présence d'une bistabilité entre la solution périodique et quasi-périodique. Dans ce cas, la perturbation introduite pourrait faire passer le système dans le bassin d'attraction de la solution quasi-périodique induisant une oscillation la période. L'hétérogénéité ionique pourrait alors être responsable de l'arrêt suite aux oscillations. Dans ce contexte, le modèle intégral à délai offre une base pour étudier l'effet des caractéristiques ioniques et des drogues sur les modes de terminaison. Un phénomène, fonction de la représentation ionique, introduit la dépendance au type de tissu cardiaque étant donné la variété de l'expression ionique dans le cœur et les effets des pathologies.

La variation d'excitabilité induite par la prématurité de la stimulation induit ainsi non seulement une perturbation locale mais aussi une variation dans une zone couvrant une large portion du tissu. L'amplitude et l'extension de la perturbation spatiale dépendent de la prématurité et de la longueur du parcours. La première caractéristique est indépendante de L . La perturbation spatiale possède une morphologie particulière ayant une asymétrie autour de la zone stimulée. Cette asymétrie est telle que la variation du temps de repolarisation est plus abrupte dans la direction rétrograde que dans la direction antégrade, une condition essentielle aux nouveaux modes d'annihilation 1-D et 2-D qui est aussi responsable de la fibrillation transitoire en 2-D.

5.2.1 Annihilation de la réentrée

Un résultat majeur de ces études est la possibilité d'arrêter la réentrée à l'aide d'une seconde stimulation S_2 appliquée rapidement ($\Delta_{S_1-S_2} < 200$ ms). Trois nouveaux scénarios

d'arrêt ont été documentés lorsque deux stimulations localisées sont appliquées au même site. Parmi ces trois scénarios, l'annihilation [A_1^- , A_2^-] est la plus simple et existe pour un ensemble de prématurité des stimulations beaucoup plus grand (~40 ms pour S_1 et ~25 ms pour S_2 lorsque $L = 20.5$ cm) que pour le mécanisme de bloc unidirectionnel avec une stimulation. En comparaison, les deux autres scénarios sont moins probables que le premier couvrant un sous-espace des paramètres de stimulations moins grands. Ils sont cependant relativement plus probables que le bloc unidirectionnel dans certains cas.

La condition essentielle à la base de ces nouveaux scénarios est la création d'un second front antégrade suivant S_2 mais aussi du bloc du front rétrograde. Le bloc du front rétrograde est causé par l'asymétrie du temps de repolarisation induite par S_1 . Ce phénomène est possible dans le modèle MBR car la courbe de restitution à une pente supérieure à ~1 (voir la section 3.2.7). Il faut noter que la condition pour le bloc du rétrograde est indépendante de la longueur du parcours de la réentrée. Il existe donc toujours un sous-espace des paramètres de stimulation pour lequel deux fronts antégrades coexistent sur la boucle 1-D pour le modèle MBR.

Les scénarios d'arrêt sont dus à un nouveau mécanisme nommé amplification d'alternances. Ce mécanisme spatio-temporel prend sa source dans l'oscillation discordante des APD le long de la boucle initiée par les stimulations mais amplifiée par le passage rapide de deux fronts propageant dans la même direction. Il est donc impératif que la seconde stimulation initie un second front antégrade pour induire le phénomène responsable de l'arrêt. Les résultats de simulation démontrent que l'espace des paramètres de stimulation pour le bloc du front rétrograde R_2 est compris dans une zone où le front A_2 est créé. Il est possible que ce ne soit pas le cas pour d'autres modèles ioniques. Prenons par exemple le cas d'un modèle dont la courbe de restitution présente une pente maximale supérieure à 1 comme c'est le cas pour le modèle MBR mais cette variation a lieu à des DI similaires à la variation des vitesses (par exemple en accélérant la dynamique de I_{si} [197]). Ce point aurait pour effet de diminuer l'asymétrie car le temps de repolarisation en direction antégrade serait augmenté par rapport à ce qui existe pour le modèle MBR à cause de la croissance en APD le long du parcours. Il se pourrait alors que les deux fronts formés par la stimulation S_2 bloquent à une certaine distance de la zone stimulée pour de courts intervalles $\Delta_{S_1-S_2}$, un aspect important pouvant aussi influencer les résultats expérimentaux

en diminuant l'intervalle de prématurité de S_2 . La probabilité d'observer les modes d'arrêt par amplification d'alternance serait moindre dans ce cas parce que la création de deux fronts antégrades n'aurait pas lieu.

Le fait que le modèle intégral à délai reproduise le scénario $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ d'annihilation démontre que le phénomène est générique et est fonction des paramètres d'APD, de vitesse et de couplage entre les cellules pendant la repolarisation (une modification essentielle au modèle original pour empêcher les discontinuités des temps de repolarisation). Ce mode d'arrêt offre donc une stratégie pour annihiler la réentrée périodique propageant autour d'un obstacle qui n'est pas trop grand. Cependant, un protocole utilisant ce nouveau mode d'arrêt nécessiterait un algorithme de stimulation avec ajustement battement à battement de l'intervalle de couplage. L'ajustement devrait être guidé par le monitoring de la propagation à un ou plusieurs sites de détection. Ce protocole est fort différent du protocole décrétement [324] ou à stimulation rapide [325] utilisés pour arrêter le flutter auriculaire. La première stimulation S_1 doit être appliquée dans la première portion du créneau d'excitabilité et la seconde à un couplage inférieur à 200 ms. Sachant que la période est au minimum autour de 300 ms, le stimulus S_2 doit être appliqué en dessous des deux tiers de la période de la réentrée avec une condition importante sur la phase à laquelle S_1 est appliqué.

L'étude du protocole de stimulation dans l'anneau de tissu cardiaque homogène a mis en perspective l'impact de la position et l'étendue de la stimulation sur la réentrée. Le premier point à souligner est l'existence d'annihilation par amplification d'alternance. Seul le cas $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ est documenté pour les paramètres géométriques du modèle. Notons que le cas sous étude ($R_m = 3.0$ cm) est près de la limite inférieure de stabilité ($R_{crit} \approx 2.95$ cm). Selon les résultats 1-D, l'existence du bloc $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ est maximale alors que les autres sont minimaux ou inexistantes expliquant en partie la raison pour laquelle les scénarios d'annihilation $[A_1^{2,3} \dashv, A_2^{2,3} \dashv]$ ne sont pas documentés en 2-D.

L'amplification d'alternance peut être comprise en considérant la dynamique du modèle MBR sous stimulation périodique [191,192]. L'application d'une stimulation de courte durée (1-2 ms) dont l'amplitude est supérieure au seuil ou pour une durée de stimulation intermédiaire (~25 ms) d'amplitude plus grande que $\sim 1.25 \times$ seuil [193], la

réponse d'entraînement stable de ce modèle change de la réponse 1:1 (réponse active identique pour chaque stimulus) à 2:2 (i.e., alternance) suivi par le patron 2:1 à mesure que le cycle de stimulation est diminué. Lorsque la période de stimulation est rapidement diminuée à partir d'un cycle avec réponse 1:1 à une période avec une réponse 2:2, la transition au nouveau patron stable se fait via une croissance des alternances en APD et DI. Ce phénomène est fort semblable à ce qui se produit dans la boucle après l'application de S_2 car la réentrée à deux fronts induit un rythme d'activation local fluctuant autour de la moitié de la période initiale.

Il semble que l'annihilation par amplification d'alternance tel que décrit pour la boucle 1-D soit sensible à l'étendu de la stimulation. Ainsi, ce type d'arrêt à proprement dit est limité à la ligne de stimulation dans le modèle 2-D. Les autres types de stimulations peuvent aussi induire des arrêts de la réentrée avec une dynamique simple et semblable au scénario d'amplification d'alternance dont la position dans l'espace des paramètres de stimulations est similaire au scénario $[A_1^1 \dashv, A_2^1 \dashv]$ en 1-D. Cependant, le bloc de A_1 et/ou A_2 peut être partiel induisant une réentrée rétrograde de courte durée. La création d'un front en direction rétrograde permettait l'arrêt de l'activité comme il est documenté dans l'oreillette sous d-sotalol [350].

Le protocole à deux stimulations permet aussi l'arrêt de la réentrée via un mécanisme différent de ce qui existe sur la boucle 1-D. Il s'agit du mécanisme le plus important lorsque la stimulation est restreinte dans l'espace (le point stimulus). Le nouveau scénario est caractérisé par une dynamique complexe du type fibrillation transitoire suivi par le retour à l'état de repos du tissu. Ce type d'annihilation existe dans des zones de $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ non-compacte rendant son utilisation difficile dans un algorithme d'arrêt.

Il est important de mettre en perspective que la majorité des comportements suivant les stimulations nécessite la création d'au moins deux fronts antégrades suivant S_2 . Cette transition même transitoire ne permet pas d'approcher l'effet d'une stimulation par un déplacement de phase du cycle limite. Des travaux récents [319,322] ont étudié cette approche pour reproduire l'effet d'entraînement et l'annihilation de la réentrée anatomique. La représentation du cycle limite et de la perturbation a permis la reproduction de l'entraînement dans un modèle expérimental de flutter canin [68]. La différence entre ces

travaux et les résultats de cette thèse met en perspective la caractéristique nécessaire à la création de deux fronts antégrades. La condition sur la courbe de restitution (pente maximale supérieure à 1) n'est pas respectée dans l'oreillette canine saine [351]. Il est fort probable que la reproduction de l'entraînement serait limitée aux cycles de stimulation lents pour un tissu non-sain par exemple lors d'ischémie ventriculaire chronique [351] où la condition de la courbe de restitution pour créer un gradient d'excitabilité est satisfaite sur l'oreillette.

5.2.2 Impacts de la dimension du tissu

Un objectif important pour un algorithme d'arrêt de la réentrée est de minimiser les variables l'influençant. Un désavantage lié au nouveau mode d'arrêt documenté dans le modèle 1-D est la dépendance à la longueur du parcours. Ce dernier point devrait être aussi vrai dans le modèle 2-D i.e. pour R_{in} grand. De plus la largeur de la zone de bloc après un tour est maximum près de la limite inférieure de la réentrée périodique et décroît avec L croissant. Il est donc possible d'arrêter la réentrée avec ce mécanisme si $L \in [19.5, 28.0]$ cm. L'intervalle d'annihilation est légèrement augmenté de 2.5 cm si le mode avec trois tours de coexistence des deux fronts est considéré.

Un travail futur devrait couvrir la variation de R_{in} et ΔR sur les modes d'annihilation du protocole de stimulation dans le modèle 2-D. L'hypothèse de la disparition des scénarios simples d'amplification d'alternance est probablement vraie lorsque R_{in} est augmenté. Il est cependant difficile de conclure sur la disparition du scénario d'arrêt précédé par une fibrillation transitoire.

L'étude des stimulations électriques dans un modèle expérimental ventriculaire [352] et auriculaire [65] a montré la possibilité d'induire une réentrée soutenue à deux fronts. Les études de modélisation de cette thèse démontrent que le mécanisme responsable des scénarios d'annihilation peut induire la transition à la réentrée à deux fronts et ce dans un milieu homogène. Ce phénomène est possible pour L suivant la disparition des modes d'arrêt tant que la réentrée à deux fronts est une solution stable du système. Notons que cette transition est impossible pour un sous-ensemble de longueur où la réentrée QP à deux fronts est une solution stable. Cependant la probabilité de transition devient de plus en plus

importante plus L croit après son apparition. Il existe donc une longueur minimale à partir de laquelle la création de deux fronts antégrades suite aux stimulations impliquent une réentrée soutenue à deux fronts.

Plusieurs modèles expérimentaux ont documenté l'inversion de la réentrée suivant l'application des stimulations électriques dans le circuit [66,352]. Les résultats des études des modèles 1-D et 2-D montrent que le phénomène est purement 2-D pour un tissu homogène et un protocole à deux stimulations. À la base même de ce phénomène réside la création d'une ou plusieurs réentrées fonctionnelles temporaires. Le cas du modèle MBR est particulier à cause de sa forte propension au bloc partiel des fronts et à créer de nombreuses ondes supplémentaires initiant une fibrillation transitoire qui précède l'inversion de la réentrée. Les cas observés par modélisation sont peu nombreux existant dans une zone restreinte des paramètres de stimulations impliquant une faible probabilité d'inversion lors de l'utilisation du protocole à deux stimulations pour l'arrêt de la réentrée.

Le sous-espace des paramètres $[D_{S_1}, \Delta_{S_1-S_2}]$ de stimulation du modèle 1-D, dans lequel deux fronts antégrades sont créés et le front rétrograde R_2 est bloqué, existe aussi dans le modèle 2-D avec $D_{S_1} < 50$ ms au site de stimulation avec une limite supérieure $\Delta_{S_1-S_2} \approx 200$ ms. En dehors de cet espace, la propagation initiée par la seconde stimulation ne bloque pas. Notons que comparativement au cas 1-D, une partie de la zone d'intérêt peut produire une propagation rétrograde sans bloc qui entre en collision avec le front antegrade du S_1 laissant le front antegrade du S_2 perpétuer la réentrée. Cet effet indésirable dans le contexte d'un algorithme d'annihilation est probablement dû au délai de propagation introduit par la courbure du front en synergie avec les caractéristiques sodiques du tissu. Notons par contre que ce comportement est documenté lorsque la stimulation est appliquée au centre de l'épaisseur de l'anneau et non à l'obstacle. Il reste à vérifier l'impact occasionné par une stimulation plus éloigné de l'obstacle sur cet effet. À la limite, l'impact d'une stimulation éloigné de plus d'une longueur d'onde de la réentrée périodique (égal à $\theta(DI) \cdot APD(DI)$) sur sa perpétuation est incertain. Il se pourrait qu'un effet protecteur tel que décrit dans le cas d'une réentrée fonctionnelle dans le tissu hétérogène existe [302] surtout pour un nombre restreint de stimulation [68].

La différence marquante entre le modèle 1-D et 2-D est l'existence d'une fibrillation transitoire dans la majorité du sous-espace où l'équivalent à R_2 bloc est documenté. La durée maximale de la fibrillation est relativement courte (~ 2 s) inférieure au 5 s considéré comme marqueur de fibrillation soutenue [250]. Il existe une corrélation positive entre la durée de la fibrillation et le nombre maximum de front d'activation présent suivant le protocole de stimulation. L'idée générale étant la mise en œuvre d'un algorithme d'annihilation de la réentrée anatomique, la question du modèle ionique représentatif des situations cliniques est importante. Le modèle MBR nominal est un modèle ionique n'ayant aucune réentrée fonctionnelle comme solution stable [248,349]. Le cas de modèle ionique ayant une réentrée fonctionnelle stable [76,251,266,302] amène un questionnement particulier. L'application d'une ou plusieurs stimulations dans ce cas pourrait créer une transition de la réentrée anatomique vers une réentrée fonctionnelle stable comme il a été documenté expérimentalement [67]. L'interaction entre la réentrée fonctionnelle et la morphologie du temps de repolarisation créée par les stimulations est inconnue ne permettant pas de déduire à la possibilité d'arrêt complet de l'arythmie.

Un autre point à souligner est l'éventualité de la réentrée dans un substrat ayant une bistabilité entre la solution périodique et quasi-périodique tel que documenté au Chapitre 2 près de la perte de stabilité de la solution périodique. Le protocole à deux stimulations pourrait induire la transition vers la réentrée quasi-périodique stable, un régime montrant des variations dans le cycle. Cette transition serait indésirable dans un contexte clinique à cause de la complexité spatio-temporelle. Aucun algorithme n'a été étudié à ce jour permettant l'arrêt de la propagation quasi-périodique, un travail nécessaire pour mieux saisir les limites d'un protocole de stimulation dans l'annihilation de la réentrée anatomique.

5.2.3 Implications pro-arythmiques de stimulations prématurées

Le protocole à deux stimulations permet la création du bloc unidirectionnel de front de propagation à cause du gradient de temps de repolarisation. La littérature actuelle fait état de l'importance de l'hétérogénéité de la l'état réfractaire dans l'initiation de la réentrée ou de fibrillation [74,250]. L'application de stimulations prématurées est l'une des méthodes pouvant induire ce type d'hétérogénéité de manière fonctionnelle [353,354]. L'étude sur la boucle 1-D a permis de prouver la condition sur la courbe de restitution (la

pente maximale doit être supérieure à 1) essentielle au bloc de propagation dans du tissu homogène. La zone de prématurité $[D_{S1}, \Delta_{S1-S2}]$ satisfaisant cette condition en 1-D s'avère être plus grande ou égale à l'équivalent dans le modèle 2-D indiquant qu'une condition similaire existe et dépend peu de la morphologie de la stimulation. Notons que selon Laurita et coll. [353], l'hétérogénéité ionique serait responsable des blocs dans leur modèle expérimental laissant présager une amplification du phénomène de bloc lorsque la condition sur la courbe de restitution est satisfaite. L'impact des différents types d'hétérogénéité (fonctionnelle ou ionique) sur les blocs et leurs inter-relations restent à définir. Par exemple, une augmentation de la création des singularités de phase est documentée dans un gradient d'hétérogénéité dû à l'ischémie [340] ce qui est aussi le cas à la section 3.3 mais dans le gradient d'excitabilité fonctionnelle induit par les stimulations.

L'étude préliminaire sur le cœur de lapin (au Chapitre 4) semble corroborer la condition dynamique du bloc concernant la courbe de restitution. Le gradient de temps de repolarisation pour un stimulus le plus prématuré était proportionnel à la variation de temps d'activation malgré une augmentation de DI le long du parcours. La variation de l'APD est de petite amplitude malgré la prématurité à cause de la pente faible (maximum ~ 1) de la courbe de restitution pour le ventricule gauche de lapin avec le DAM [130]. Notons que la présence d'hétérogénéités ioniques (documenté par une variation d'APD locale à la section 4.4.2) ne semblait pas influencer la condition pour le bloc. L'étape suivante à ce projet est donc de mettre en perspective l'impact de la courbe de restitution sur la dynamique de bloc et sur l'annihilation par amplification d'alternance en mettant en œuvre le protocole général décrit précédemment sur un substrat dont la courbe de restitution satisfait la condition sur la pente.

Le dernier point de discussion a trait à l'apparition de fibrillation transitoire suivant les deux stimuli dans l'anneau plus précisément sur la nature localisée de cette activité. Les résultats de simulations ont montré que l'activité pourrait ressembler à un foyer ectopique loin du site de stimulation. La limitation dans la méthode d'observation de l'activité pourrait induire une erreur de classification entre une activité réentrante (fibrillation, réentrée anatomique ou fonctionnelle) et une activité ectopique. Un exemple d'actualité est le cas des veines pulmonaires et leur relation avec la fibrillation auriculaire qui pourrait être soit ectopique ou réentrante [355]. Une meilleure compréhension des dynamiques de ces

deux mécanismes loin de la source pourraient améliorer leur classification et mieux orienter l'approche clinique [356].

La dynamique de détachement et la propagation quasi-périodique sont deux mécanismes autonomes induisant l'oscillation de la période de rotation. L'application de stimulations sur la réentrée périodique ont le même effet. Cette variation du cycle est documentée dans les modèles expérimentaux [51,56,328] et est positivement associée à l'arrêt de la réentrée. En comparaison, la littérature discutant du phénomène d'alternance lie la variation d'APD (un marqueur plus sensible que la période donc précurseur à l'oscillation de la période) à la fibrillation ventriculaire [357]. Les résultats du protocole à deux stimulations permettent de joindre les deux aspects en considérant la notion d'hétérogénéité fonctionnelle d'excitabilité. Ainsi, une réentrée anatomique pouvant être réduite au cas 1-D est directement catégorisable dans la section anti-arythmique des oscillations. Un cas réellement 2-D est plus complexe puisque les stimulations peuvent arrêter la réentrée (anti-arythmique) mais aussi induire une fibrillation transitoire et peut-être soutenue (pro-arythmique). Les deux aspects dans la réentrée 2-D sont donc reliés à la probabilité d'induction de singularité de phase suivant les stimulations.

5.3 Limitations des études de modélisation

5.3.1 Modèle géométrique de l'anneau

L'anneau est une géométrie approximative d'un tissu cardiaque sous plusieurs aspects. Le premier, et non le moindre, est le fait qu'il s'agisse d'une géométrie 2-D ne tenant pas compte de l'aspect 3-D concurrent aux ventricules. Cette approximation peut s'avérer adéquate dans le cas des oreillettes. Comme il a été discuté précédemment l'impact des hétérogénéités ionique dans le plan [358] ou dans l'épaisseur du tissu [343] pouvant initier des arythmies [359] est négligé en supposant le milieu homogène, une étape initiale dans la compréhension des phénomènes dynamiques.

L'utilisation de conditions frontières de Neumann est un facteur important ayant certainement influencé les résultats dans les études de cette thèse. Le détachement du front d'activation est parmi la dynamique qui pourrait dépendre de la condition frontière comme il a été montré dans des modèles d'interaction onde-obstacle [246,360]. Le flux nul pour la

frontière à R_{out} a pu aussi influencer la fibrillation transitoire lors de l'étude du protocole à deux stimulations sur l'anneau en concentrant le courant dépolarisant responsable de l'activation permettant ainsi la propagation de front à la limite d'excitabilité. Notons que cet effet à R_{out} est plus important pour cette géométrie que pour une frontière plane à cause de la courbe de la frontière.

Le type de condition frontière pourrait aussi influencer la dynamique si un courant radial diffusif existait à cause de gradient de potentiel comme c'est le cas des spirales avec parcours circulaire [255] où la durée de l'APD est diminuée près du centre [347]. Un exemple probant est le cas des veines pulmonaires avec des caractéristiques ioniques et de couplage qui diffèrent des cardiomyocytes auriculaires [361] dont l'implication dans la fibrillation auriculaire est de plus en plus reconnue. Ces exemples mettent en perspective l'importance du choix de condition frontière en fonction de la problématique sous étude.

5.3.2 Représentation de la stimulation

Une limitation spécifique est à souligner qui concerne la stimulation électrique dans le protocole d'annihilation de la réentrée. La méthode utilisée et décrite aux Chapitre 3 consiste à l'injection d'une densité de courant ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) directement dans l'équation de réaction-diffusion. Cette représentation ne correspond pas à l'injection de courant dans une préparation expérimentale à cause de l'aspect fini du milieu extracellulaire. Les expériences ont montré que l'injection dans le milieu extracellulaire induit la formation d'un patron de dépolarisation et d'hyperpolarisation particulier [241,362]. Le patron induit ayant un potentiel arythmogène lorsque la stimulation est appliquée pendant la fenêtre de vulnérabilité [81,119] (équivalente au bloc unidirectionnel en 1-D) en créant de nombreuses singularités de phase [363,364], il serait important de documenter son effet dans un contexte de réentrée anatomique.

Une formulation faisant appel aux équations bidomaines permettrait d'étudier l'impact d'une représentation plus réelle des stimulations dans le cas où le milieu extracellulaire ne serait pas infini avec une large conductivité tel qu'impliquer avec le modèle monodomaine. Une autre approche à considérer est l'utilisation de fonctions générales d'activation [341] en fonction de l'état d'excitabilité du tissu.

5.4 Approche réductionniste de modélisation avec relation de restitution

L'étude des modèles simplifiés pour la cellule et la réentrée sur la boucle a montré l'importance de la relation entre l'APD et la prématurité sur la dynamique [192,365]. Dans un milieu bidimensionnel, la courbure et la prématurité sont des facteurs importants de la vitesse de conduction. L'approche de courbure constante [238] a permis de construire la relation de restitution $APD(K, DI)$ et la relation de dispersion $\theta(K, DI)$ pour le modèle MBR servant à déterminer la solution périodique dans l'anneau [240].

L'étape suivante dans la compréhension du phénomène de réentrée anatomique est la construction d'une approche simplifiée de propagation dans l'anneau incluant au moins la relation de restitution. Deux options semblent être intéressantes. La première consiste à l'incorporation de la relation $APD(DI)$ (avec moyennage spatial) dans un modèle spatial discret à temps continu incluant l'effet de courbure comme l'a suggéré Courtemanche [235]. Le détail reste à déterminer mais le développement du modèle en fonction du temps d'activation et de repolarisation pourrait permettre l'étude des stimulations sur la réentrée anatomique.

La seconde approche pourrait être basée sur le modèle cinétique (éq. (1.4.44)) déterminant la variation de courbure spatio-temporelle du front d'activation. La fonction $\theta(K, DI)$ représentant la vitesse, il manque une seconde équation pour déterminer la variation de DI pour compléter le modèle. Cette équation devrait inclure la courbe de restitution et pourrait être de la forme $DI_{i+1} = T_{act,i+1} - T_{rep,i}$ comme dans le modèle intégral à délai 1-D (éq. (3.1.4) à la section 3.1). Le détail de T_{rep} et la méthode de calcul pour la simulation reste à déterminer. L'utilisation d'un tel modèle pour l'étude de stabilité et des modes de réentrée est pensable mais semble limité pour ce qui est de l'effet des stimulations ou des dynamiques avec décrochages de l'obstacle. La limitation vient de dynamique complexe des bouts libres des fronts (ou singularités de phase). Mikhailov et coll. ont utilisé une équation eikonal de vitesse [288] pour décrire le déplacement d'un bout libre, mais la dynamique de vitesse serait beaucoup plus complexe [366]. L'équivalent de la vitesse avec la dépendance en la courbure et en DI reste à déterminer dans le tissu

cardiaque pour réussir à reproduire adéquatement la propagation d'une réentrée fonctionnelle et la dynamique de la fibrillation avec une approche simplifiée.

Conclusion

Les travaux de cette thèse ont permis de mettre en perspective la complexité de la réentrée anatomique pour un tissu cardiaque homogène dont la courbe de restitution à une pente abrupte. La stabilité de la solution périodique de la réentrée sur la boucle 1-D est déterminée par l'interdépendance de la relation de restitution de l'APD, la relation de vitesse et le couplage en repolarisation de manière telle que le mode-0 est le premier mode à apparaître près de la bifurcation. La stabilité sur l'anneau 2-D est prescrite par la dynamique à l'obstacle où apparaît l'effet de courbure en diminuant la vitesse de propagation. Le fait que la dynamique puisse être réduite à R_{in} permet de penser que le critère de la stabilité périodique 1-D est probablement semblable sur l'anneau.

La bifurcation de la réentrée périodique à quasi-périodique et les solutions QP stables varient en fonction de la dynamique calcique et ce indépendamment de la dimension spatiale du substrat (de 1-D au 2-D dans l'anneau). Ce sont ces solutions quasi-périodiques qui gouvernent la dynamique de détachement du front d'activation pour de petits obstacles. L'ensemble de ces comportements est un exemple supplémentaire de la richesse et de la complexité des dynamiques pour des tissus homogènes dans des modèles géométriques simples expliquant en partie pourquoi les arythmies cardiaques cliniques sont si difficiles à contrôler par l'approche pharmacologique.

La seconde question se posait au sujet d'une méthode simple pour arrêter la réentrée anatomique dans un contexte de perturbations localisées, principalement à cause des possibilités cliniques engendrées. De nouveaux modes d'arrêt ont été documentés mettant en jeu seulement deux stimulations électriques de courte durée. Le mécanisme sous-jacent à ces scénarios d'annihilation est un processus dynamique et non-localisé. L'activation rapide induite par deux fronts co-propageant amplifie l'hétérogénéité fonctionnelle de l'état réfractaire menant aux blocs. La condition de création des deux fronts et la dynamique d'amplification de l'alternance nécessite l'existence d'une courbe de restitution dont la pente maximale est supérieure à 1 liant ainsi les modes d'arrêt à la complexité de la réentrée 1-D et 2-D dans l'anneau. L'existence de l'hétérogénéité fonctionnelle peut ainsi mener à la fibrillation transitoire ou à l'inversion de la réentrée, deux comportements documentés dans des modèles expérimentaux.

L'ensemble de ces travaux met en perspective l'intérêt de l'approche de modélisation dans la compréhension de phénomène complexe permettant ainsi de mieux orienter les études expérimentales.

Bibliographie

1. SAMIE, F.H., MANDAPATI, R., GRAY, R.A., WATANABE, Y., ZUUR, C., BEAUMONT, J., JALIFE, J. A mechanism of transition from ventricular fibrillation to tachycardia : effect of calcium channel blockade on the dynamics of rotating waves. *Circ Res* **86**: 684-91, 2000.
2. GUYTON, A.C. Textbook of medical physiology. W. B. Saunders. 1991.
3. NAKAJIMA, K., FURUKAWA, Y., KUROGOUCHI, F., TSUBOI, M., CHIBA, S. Autonomic control of the location and rate of the cardiac pacemaker in the sinoatrial fat pad of parasympathetically denervated dog hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol* **13**: 896-901, 2002.
4. FRAME, L.H., PAGE, R.L., BOYDEN, P.A., FENOGLIO, J.J. Jr, HOFFMAN, B.F. Circus movement in the canine atrium around the tricuspid ring during experimental atrial flutter and during reentry in vitro. *Circulation* **76**: 1155-75, 1987.
5. GELBAND, H., BUSH, H.L., ROSEN, M.R., MYERBURG, R.J., HOFFMAN, B.F. Electrophysiologic properties of isolated preparations of human atrial myocardium. *Circ Res* **30**: 293-300, 1972.
6. PRESSLER, M.L., MÜNSTER, P.N., HUANG, X.-D. Gap junction distribution in the heart: Functional relevance. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside.* Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 144-151. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
7. BILLETTE, J., SHRIER, A. Atrioventricular nodal activation and functional properties. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside.* Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 216-227. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
8. OPIE, L.H.. The heart: physiology, from cell to circulation. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1998.
9. HOFFMAN, B.F., ROSEN, M.R. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* **49**: 1-15, 1981.
10. WIT, A.L., CRANFIELD, P.F. Reentrant excitation as a cause of cardiac arrhythmias. *Am J Physiol* **235**: H1-17, 1978.

11. KATRITSIS, D.G., GILL, J.S., CAMM, A.J. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia. *In* Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 900-906. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
12. EPSTEIN, A.E., IDEKER, R.E. Ventricular fibrillation. *In* Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 927-935. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
13. PERTSOV, A.M., DAVIDENKO, J.M., SALOMONSZ, R., BAXTER, W.T., JALIFE, J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* **72**: 631-50, 1993.
14. BANVILLE, I., GRAY, R.A., IDEKER, R.E., SMITH, W.M. Shock-induced figure-of-eight reentry in the isolated rabbit heart. *Circ Res* **85**: 742-52, 1999.
15. SCHUESSLER, R.B., BOINEAU, J.P., BROMBERG, B.I., HAND, D.E., YAMAUCHI, S., COX, J.L. Normal and abnormal activation of the atrium. *In* Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 543-566. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
16. JALIFE, J., BERENFELD, O., MANSOUR, M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* **54**: 204-16, 2002.
17. ROGERS, J.M., HUANG, J., SMITH, W.M., IDEKER, R.E. Incidence, evolution, and spatial distribution of functional reentry during ventricular fibrillation in pigs. *Circ Res* **84**: 945-54, 1999.
18. CHEN, J., MANDAPATI, R., BERENFELD, O., SKANES, A.C., JALIFE, J. High-frequency periodic sources underlie ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *Circ Res* **86**: 86-93, 2000.
19. WITKOWSKI, F.X., KAVANAGH, K.M., PENKOSKE, P.A., PLONSEY, R., SPANO, M.L., DITTO, W.L., KAPLAN, D.T. Evidence for determinism in ventricular fibrillation. *Phys Rev Lett* **75**: 1230-1233, 1995.
20. WEISS, J.N., GARFINKEL, A., KARAGUEUZIAN, H.S., QU, Z., CHEN, P.S. Chaos and the transition to ventricular fibrillation: a new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *Circulation* **99**: 2819-26, 1999.
21. BERNE, R.M., LEVY, M.N. Cardiovascular physiology. Mosby. St. Louis, 1997.
22. GLASS, L., MACKEY, M.C. From clocks to chaos : the rhythms of life. Princeton University Press. Princeton, N.J., 1988.

23. NACCARELLI, G.V., SHIH, H.T., JALAL, S. Sinus node reentry and atrial tachycardias. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 607-619. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
24. DEMIR, S.S., CLARK, J.W., GILES, W.R. Parasympathetic modulation of sinoatrial node pacemaker activity in rabbit heart: a unifying model. *Am J Physiol* **276**: H2221-44, 1999.
25. ASANO, Y., DAVIDENKO, J.M., BAXTER, W.T., GRAY, R.A., JALIFE, J. Optical mapping of drug-induced polymorphic arrhythmias and torsade de pointes in the isolated rabbit heart. *J Am Coll Cardiol* **29**: 831-42, 1997.
26. SUNG, R.J., LAUER, M.R. Exercise-induced cardiac arrhythmias. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 1013-1023. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
27. LUO, C.H., RUDY, Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation. *Circ Res* **74**: 1097-113, 1994.
28. PATTERSON, E., SZABO, B., SCHERLAG, B.J., LAZZARA, R. Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 496-511. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
29. MINES, G.R. On circulating excitation in heart muscle and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Trans Roy Soc Can* **4**: 43-53, 1914.
30. NAKAGAWA, H., LAZZARA, R., KHASTGIR, T., BECKMAN, K.J., MCCLELLAND, J.H., IMAI, S., PITHA, J.V., BECKER, A.E., ARRUDA, M., GONZALEZ, M.D., WIDMAN, L.E., ROME, M., NEUHAUSER, J., WANG, X., CALAME, J.D., GOUDEAU, M.D., JACKMAN, W.M. Role of the tricuspid annulus and the eustachian valve/ridge on atrial flutter. Relevance to catheter ablation of the septal isthmus and a new technique for rapid identification of ablation success. *Circulation* **94**: 407-24, 1996.
31. ALLESSIE, M.A., BONKE, F.I., SCHOPMAN, F.J. 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, 1977.

32. HELIE, F., VINET, A., CARDINAL, R. Cycle length dynamics at the onset of postinfarction ventricular tachycardias induced in canines: dependence on interval-dependent excitation properties of the reentrant substrate. *J Cardiovasc Electrophysiol* **11**: 531-44, 2000.
33. POGWIZD, S.M., CORR, P.B. Electrophysiologic mechanisms underlying arrhythmias due to reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation* **76**: 404-26, 1987.
34. DILLON, S.M., ALLESSIE, M.A., URSELL, P.C., WIT, A.L. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res* **63**: 182-206, 1988.
35. SPACH, M.S., DOLBER, P.C., HEIDLAGE, J.F. Interaction of inhomogeneities of repolarization with anisotropic propagation in dog atria. A mechanism for both preventing and initiating reentry. *Circ Res* **65**: 1612-31, 1989.
36. EL-SHERIF, N. Reentrant mechanisms in ventricular arrhythmias. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 567-582. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
37. KIM, D.T., KWAN, Y., LEE, J.J., IKEDA, T., UCHIDA, T., KAMJOO, K., YOUNG-HOON KIM, ONG, J.J.C., ATHILL, C.A., TSU- JUEY WU, CZER, L., KARAGUEUZIAN, H.S., PENG-SHENG CHEN. Patterns of spiral tip motion in cardiac tissues. *Chaos* **8** : 137-48, 1998.
38. GARFINKEL, A., KIM, Y.H., VOROSHILOVSKY, O., QU, Z., KIL, J.R., LEE, M.H., KARAGUEUZIAN, H.S., WEISS, J.N., CHEN, P.S. Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution. *PNAS* **97**: 6061-6, 2000.
39. STANTON, M.S. Class I antiarrhythmic drugs: Quinidine, Procainamide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, tocainide, phenytoin, moricizine, flecainide, propafenone. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 1296-1317. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
40. WALDO, A.L., CAMM, A.J., DERUYTER, H., FRIEDMAN, P.L., MACNEIL, D.J., PAULS, J.F., PITT, B., PRATT, C.M., SCHWARTZ, P.J., VELTRI, E.P. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* **348**: 7-12, 1996.

41. OLGIN, J., SCHEINMAN, M.M. Catheter ablation of the atrioventricular node for treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 1453-1460. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
42. LESH, M.D. Radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia and flutter. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 1461-1477. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
43. DAOUD, E.G., MORADY, F. Pathophysiology of atrial flutter. *Annu Rev Med* **49**: 77-83, 1998.
44. ORAL, H., SCHARF, C., CHUGH, A., HALL, B., CHEUNG, P., GOOD, E., VEERAREDDY, S., PELOSI, F. Jr, MORADY, F. Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. Segmental Pulmonary Vein Ostial Ablation Versus Left Atrial Ablation. *Circulation* epub, 2003.
45. MITRANI, R.D., KLEIN, L.S., RARDON, D.P., ZIPES, D.P., MILES, W.M. Current trends in the implantable cardioverter-defibrillator. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 1393-1403. W.B. Saunders. Philadelphia, 1995.
46. SANTINI, M., RICCI, R. Atrial fibrillation: the role of atrial defibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* **9**: 229-33, 2003.
47. CHEN, P.S., SWERDLOW, C.D., HWANG, C., KARAGUEUZIAN, H.S. Current concepts of ventricular defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **9**: 553-62, 1998.
48. BERNSTEIN, R.C., FRAME, L.H. Ventricular reentry around a fixed barrier. Resetting with advancement in an in vitro model. *Circulation* **81**: 267-80, 1990.
49. QUAN, W., RUDY, Y. Unidirectional block and reentry of cardiac excitation: a model study. *Circ Res* **66**: 367-82, 1990.
50. FEI, H., HANNA, M.S., FRAME, L.H. Assessing the excitable gap in reentry by resetting. Implications for tachycardia termination by premature stimuli and antiarrhythmic drugs. *Circulation* **94**: 2268-77, 1996.
51. FRAME, L.H., SIMSON, M.B. Oscillations of conduction, action potential duration, and refractoriness. A mechanism for spontaneous termination of reentrant tachycardias. *Circulation* **78**: 1277-87, 1988.
52. ELHARRAR, V., SURAWICZ, B. Cycle length effect on restitution of action potential duration in dog cardiac fibers. *Am J Physiol* **244**: H782-92, 1983.

53. ROBINSON, R.B., BOYDEN, P.A., HOFFMAN, B.F., HEWETT, K.W. Electrical restitution process in dispersed canine cardiac Purkinje and ventricular cells. *Am J Physiol* **253**: H1018-25, 1987.
54. FRAME, L.H., RHEE, E.K. Spontaneous termination of reentry after one cycle or short nonsustained runs. Role of oscillations and excess dispersion of refractoriness. *Circ Res* **68**: 493-502, 1991.
55. IKEDA, T., YASHIMA, M., UCHIDA, T., HOUGH, D., FISHBEIN, M.C., MANDEL, W.J., CHEN, P.S., KARAGUEUZIAN, H.S. Attachment of meandering reentrant wave fronts to anatomic obstacles in the atrium. Role of the obstacle size. *Circ Res* **81**: 753-64, 1997.
56. FEI, H., YAZMAJIAN, D., HANNA, M.S., FRAME, L.H. Termination of reentry by lidocaine in the tricuspid ring in vitro. Role of cycle-length oscillation, fast use-dependent kinetics, and fixed block. *Circ Res* **80**: 242-52, 1997.
57. ALLESSIE, M.A., SCHALIJ, M.J., KIRCHHOF, C.J., BOERSMA, L., HUYBERS, M., HOLLEN, J. Experimental electrophysiology and arrhythmogenicity. *Eur Heart J* **10 Suppl E**: 2-8, 1989.
58. GIROUARD, S.D., PASTORE, J.M., LAURITA, K.R., GREGORY, K.W., ROSENBAUM, D.S. Optical mapping in a new guinea pig model of ventricular tachycardia reveals mechanisms for multiple wavelengths in a single reentrant circuit. *Circulation* **93**: 603-13, 1996.
59. BRUGADA, J., BOERSMA, L., KIRCHHOF, C.J., HEYNEN, V.V., ALLESSIE, M.A. Reentrant excitation around a fixed obstacle in uniform anisotropic ventricular myocardium. *Circulation* **84**: 1296-306, 1991.
60. BOERSMA, L., BRUGADA, J., KIRCHHOF, C., ALLESSIE, M. Mapping of reset of anatomic and functional reentry in anisotropic rabbit ventricular myocardium. *Circulation* **89**: 852-62, 1994.
61. IRAVANI, S., NABUTOVSKY, Y., KONG, C.R., SAHA, S., BURSAC, N., TUNG, L. Functional Reentry in Cultured Monolayers of Neonatal Rat Cardiac Cells. *Am J Physiol* **285**: H449-456, 2003.
62. ROHR, S., SCHOLLY, D.M., KLEBER, A.G. Patterned growth of neonatal rat heart cells in culture. Morphological and electrophysiological characterization. *Circ Res* **68**: 114-30, 1991.

63. JALIL, E., LE FRANC, P., LEBEAU, R., MOLIN, F., COSTI, P., KUS, T. Effects of procainamide on the excitable gap composition in common human atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* **21**: 528-35, 1998.
64. BOERSMA, L., BRUGADA, J., ABDOLLAH, H., KIRCHHOF, C., ALLESSIE, M. Effects of heptanol, class Ic, and class III drugs on reentrant ventricular tachycardia. Importance of the excitable gap for the inducibility of double-wave reentry. *Circulation* **90**: 1012-22, 1994.
65. CHENG, J., SCHEINMAN, M.M. Acceleration of typical atrial flutter due to double-wave reentry induced by programmed electrical stimulation. *Circulation* **97**: 1589-96, 1998.
66. MENSOUR, B., JALIL, E., VINET, A., KUS, T. Influence of propafenone on resetting and termination of canine atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* **23**: 1200-19, 2000.
67. BRUGADA, J., BRUGADA, P., BOERSMA, L., MONT, L., KIRCHHOF, C., WELLENS, H.J., ALLESSIE, M.A. On the mechanisms of ventricular tachycardia acceleration during programmed electrical stimulation. *Circulation* **83**: 1621-9, 1991.
68. GLASS, L., NAGAI, Y., HALL, K., TALAJIC, M., NATTEL, S. Predicting the entrainment of reentrant cardiac waves using phase resetting curves. *Phys Rev E* **65**: 021908, 2002.
69. ROBERT, E., AYA, A.G., DE LA COUSSAYE, J.E., PERAY, P., JUAN, J.M., BRUGADA, J., DAVY, J.M., ELEDJAM, J.J. Dispersion-based reentry: mechanism of initiation of ventricular tachycardia in isolated rabbit hearts. *Am J Physiol* **276**: H413-23, 1999.
70. WATANABE, M.A., FENTON, F.H., EVANS, S.J., HASTINGS, H.M., KARMA, A. Mechanisms for discordant alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol* **12**: 196-206, 2001.
71. LAURITA, K.R., GIROUARD, S.D., RUDY, Y., ROSENBAUM, D.S. Role of passive electrical properties during action potential restitution in intact heart. *Am J Physiol* **273**: H1205-14, 1997.

72. IKEDA, T., CZER, L., TRENTO, A., HWANG, C., ONG, J.J., HOUGH, D., FISHBEIN, M.C., MANDEL, W.J., KARAGUEUZIAN, H.S., CHEN, P.S. Induction of meandering functional reentrant wave front in isolated human atrial tissues. *Circulation* **96**: 3013-20, 1997.
73. NARAYAN, S.M., LINDSAY, B.D., SMITH, J.M. Demonstration of the proarrhythmic preconditioning of single premature extrastimuli by use of the magnitude, phase, and distribution of repolarization alternans. *Circulation* **100**: 1887-93, 1999.
74. CAO, J.M., QU, Z., KIM, Y.H., WU, T.J., GARFINKEL, A., WEISS, J.N., KARAGUEUZIAN, H.S., CHEN, P.S. Spatiotemporal heterogeneity in the induction of ventricular fibrillation by rapid pacing: importance of cardiac restitution properties. *Circ Res* **84**: 1318-31, 1999.
75. FOX, J.J., GILMOUR, R.F. Jr, BODENSCHATZ, E. Conduction block in one-dimensional heart fibers. *Phys Rev Lett* **89**: 198101, 2002.
76. FENTON, F.H., CHERRY, E.M., HASTINGS, H.M., EVANS, S.J. Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity. *Chaos* **12**: 852-892, 2002.
77. IKEDA, T., WU, T.J., UCHIDA, T., HOUGH, D., FISHBEIN, M.C., MANDEL, W.J., CHEN, P.S., KARAGUEUZIAN, H.S. Meandering and unstable reentrant wave fronts induced by acetylcholine in isolated canine right atrium. *Am J Physiol* **273**: H356-70, 1997.
78. UCHIDA, T., YASHIMA, M., GOTOH, M., QU, Z., GARFINKEL, A., WEISS, J.N., FISHBEIN, M.C., MANDEL, W.J., CHEN, P.S., KARAGUEUZIAN, H.S. Mechanism of acceleration of functional reentry in the ventricle: effects of ATP-sensitive potassium channel opener. *Circulation* **99**: 704-12, 1999.
79. ROSENBAUM, D.S., KAPLAN, D.T., KANAI, A., JACKSON, L., GARAN, H., COHEN, R.J., SALAMA, G. Repolarization inhomogeneities in ventricular myocardium change dynamically with abrupt cycle length shortening. *Circulation* **84**: 1333-45, 1991.
80. SALAMA, G., KANAI, A.J., HUANG, D., EFIMOV, I.R., GIROUARD, S.D., ROSENBAUM, D.S. Hypoxia and hypothermia enhance spatial heterogeneities of repolarization in guinea pig hearts: analysis of spatial autocorrelation of optically recorded action potential durations. *J Cardiovasc Electrophysiol* **9**: 164-83, 1998.

81. WINFREE, A.T. Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors. *J Theor Biol* **138**: 353-405, 1989.
82. CHEN, P.S., WOLF, P.D., DIXON, E.G., DANIELEY, N.D., FRAZIER, D.W., SMITH, W.M., IDEKER, R.E. Mechanism of ventricular vulnerability to single premature stimuli in open-chest dogs. *Circ Res* **62**: 1191-209, 1988.
83. GRAY, R.A., JALIFE, J., PANFILOV, A., BAXTER, W.T., CABO, C., DAVIDENKO, J.M., PERTSOV, A.M. Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *Circulation* **91**: 2454-69, 1995.
84. DAVIDENKO, J.M., KENT, P.F., CHIALVO, D.R., MICHAELS, D.C., JALIFE, J. Sustained vortex-like waves in normal isolated ventricular muscle. *PNAS* **87**: 8785-9, 1990.
85. IKEDA, T., UCHIDA, T., HOUGH, D., LEE, J.J., FISHBEIN, M.C., MANDEL, W.J., CHEN, P.S., KARAGUEUZIAN, H.S. Mechanism of spontaneous termination of functional reentry in isolated canine right atrium. Evidence for the presence of an excitable but nonexcited core. *Circulation* **94**: 1962-73, 1996.
86. EFIMOV, I.R., SIDOROV, V., CHENG, Y., WOLLENZIER, B. Evidence of three-dimensional scroll waves with ribbon-shaped filament as a mechanism of ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* **10**: 1452-62, 1999.
87. DAVIDENKO, J.M., PERTSOV, A.V., SALOMONSZ, R., BAXTER, W., JALIFE, J. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature* **355**: 349-51, 1992.
88. KIM, Y.H., XIE, F., YASHIMA, M., WU, T.J., VALDERRABANO, M., LEE, M.H., OHARA, T., VOROSHILOVSKY, O., DOSHI, R.N., FISHBEIN, M.C., QU, Z., GARFINKEL, A., WEISS, J.N., KARAGUEUZIAN, H.S., CHEN, P.S. Role of papillary muscle in the generation and maintenance of reentry during ventricular tachycardia and fibrillation in isolated swine right ventricle. *Circulation* **100**: 1450-9, 1999.
89. FRAZIER, D.W., WOLF, P.D., WHARTON, J.M., TANG, A.S., SMITH, W.M., IDEKER, R.E. Stimulus-induced critical point. Mechanism for electrical initiation of reentry in normal canine myocardium. *J Clin Invest* **83**: 1039-52, 1989.

90. SCHALIJ, M.J., BOERSMA, L., HUIJBERTS, M., ALLESSIE, M.A. Anisotropic reentry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium. *Circulation* **102**: 2650-8, 2000.
91. FAST, V.G., PERTSOV, A.M. Drift of vortex in the myocardium. *Biophysics* **35**: 478-82, 1990.
92. KIM, Y.H., YASHIMA, M., WU, T.J., DOSHI, R., CHEN, P.S., KARAGUEUZIAN, H.S. Mechanism of procainamide-induced prevention of spontaneous wave break during ventricular fibrillation. Insight into the maintenance of fibrillation wave fronts. *Circulation* **100**: 666-74, 1999.
93. CHENG, Y., LI, L., NIKOLSKI, V., WALLICK, D.W., EFIMOV, I.R. Shock-induced arrhythmogenesis is enhanced by 2,3-butanedione monoxime as compared with cytochalasin D. *Am J Physiol* 00092.2003, 2003.
94. PETERS, N.S., WIT, A.L. Gap junction remodeling in infarction: does it play a role in arrhythmogenesis? *J Cardiovasc Electrophysiol* **11**: 488-90, 2000.
95. YAO, J.A., HUSSAIN, W., PATEL, P., PETERS, N.S., BOYDEN, P.A., WIT, A.L. Remodeling of gap junctional channel function in epicardial border zone of healing canine infarcts. *Circ Res* **92**: 437-43, 2003.
96. SPACH, M.S., JOSEPHSON, M.E. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* **5**: 182-209, 1994.
97. WANG, Y., RUDY, Y. Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue: safety factor considerations and ionic mechanism. *Am J Physiol* **278**: H1019-29, 2000.
98. ZUBAIR, I., POLLARD, A.E., SPITZER, K.W., BURGESS, M.J. Effects of activation sequence on the spatial distribution of repolarization properties. *J Electrocardiol* **27**: 115-27, 1994.
99. SPACH, M.S., DOLBER, P.C., HEIDLAGE, J.F. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res* **62**: 811-32, 1988.
100. GAUDESIOUS, G., MIRAGOLI, M., THOMAS, S.P., ROHR, S. Coupling of Cardiac Electrical Activity Over Extended Distances by Fibroblasts of Cardiac Origin. *Circ Res* **93**: 421-428, 2003.

101. WINFREE, A.T. Varieties of spiral wave behavior: an experimentalist's approach to the theory of excitable media. *Chaos* **1**: 303-34, 1991.
102. EL-SHERIF, N., GOUGH, W.B., RESTIVO, M. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period: 14. Mechanisms of resetting, entrainment, acceleration, or termination of reentrant tachycardia by programmed electrical stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* **10**: 341-71, 1987.
103. WALDECKER, B., COROMILAS, J., SALTMAN, A.E., DILLON, S.M., WIT, A.L. Overdrive stimulation of functional reentrant circuits causing ventricular tachycardia in the infarcted canine heart. Resetting and entrainment. *Circulation* **87**: 1286-305, 1993.
104. JANSE, M.J., OPTHOF, T., KLEBER, A.G. Animal models of cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Res* **39**: 165-77, 1998.
105. DILLON, S.M. Optical recordings in the rabbit heart show that defibrillation strength shocks prolong the duration of depolarization and the refractory period. *Circ Res* **69**: 842-56, 1991.
106. KANAI, A., SALAMA, G. Optical mapping reveals that repolarization spreads anisotropically and is guided by fiber orientation in guinea pig hearts. *Circ Res* **77**: 784-802, 1995.
107. BERENFELD, O., ZAITSEV, A.V., MIRONOV, S.F., PERTSOV, A.M., JALIFE, J. Frequency-Dependent Breakdown of Wave Propagation Into Fibrillatory Conduction Across the Pectinate Muscle Network in the Isolated Sheep Right Atrium. *Circ Res* **90**: 1173-1180, 2002.
108. MORTON, J.B., BYRNE, M.J., POWER, J.M., RAMAN, J., KALMAN, J.M. Electrical remodeling of the atrium in an anatomic model of atrial flutter: relationship between substrate and triggers for conversion to atrial fibrillation. *Circulation* **105**: 258-64, 2002.
109. LUX, R.L., GREEN, L.S., MACLEOD, R.S., TACCARDI, B. Assessment of spatial and temporal characteristics of ventricular repolarization. *J Electrocardiol* **27 Suppl**: 100-5, 1994.
110. EFIMOV, I.R., BIERMANN, M., ZIPES, D. Fast Fluorescent Mapping of Electrical Activity in the Heart: Practical Guide to Experimental Design and Applications, http://efimov.cwru.edu/imaging/optical_mapping.pdf, 2000.

111. ROHR, S., KUCERA, J.P., KLEBER, A.G. Slow conduction in cardiac tissue, I: effects of a reduction of excitability versus a reduction of electrical coupling on microconduction. *Circ Res* **83**: 781-94, 1998.
112. KUCERA, J.P., KLEBER, A.G., ROHR, S. Slow conduction in cardiac tissue, II: effects of branching tissue geometry. *Circ Res* **83**: 795-805, 1998.
113. BURSAC, N., PAPADAKI, M., COHEN, R.J., SCHOEN, F.J., EISENBERG, S.R., CARRIER, R., VUNJAK-NOVAKOVIC, G., FREED, L.E. Cardiac muscle tissue engineering: toward an in vitro model for electrophysiological studies. *Am J Physiol* **277**: H433-44, 1999.
114. PAPADAKI, M., BURSAC, N., LANGER, R., MEROK, J., VUNJAK-NOVAKOVIC, G., FREED, L.E. Tissue engineering of functional cardiac muscle: molecular, structural, and electrophysiological studies. *Am J Physiol* **280**: H168-78, 2001.
115. WITKOWSKI, F.X., KAVANAGH, K.M., PENKOSKE, P.A., PLONSEY, R. In vivo estimation of cardiac transmembrane current. *Circ Res* **72**: 424-39, 1993.
116. VINET, A., CARDINAL, R., LEFRANC, P., HELIE, F., ROCQUE, P., KUS, T., PAGE, P. Cycle length dynamics and spatial stability at the onset of postinfarction monomorphic ventricular tachycardias induced in patients and canine preparations. *Circulation* **93**: 1845-59, 1996.
117. HAWS, C.W., LUX, R.L. Correlation between in vivo transmembrane action potential durations and activation-recovery intervals from electrograms. Effects of interventions that alter repolarization time. *Circulation* **81**: 281-8, 1990.
118. LUX, R.L., ERSHLER, P.R., TACCARDI, B. Measuring spatial waves of repolarization in canine ventricles using high-resolution epicardial mapping. *J Electrocardiol* **29 Suppl**: 130-4, 1996.
119. LIN, S.F., ROTH, B.J., WIKSWO, J.P. Jr. Quatrefoil reentry in myocardium: an optical imaging study of the induction mechanism. *J Cardiovasc Electrophysiol* **10**: 574-86, 1999.
120. WITKOWSKI, F.X., PLONSEY, R., PENKOSKE, P.A., KAVANAGH, K.M. Significance of inwardly directed transmembrane current in determination of local myocardial electrical activation during ventricular fibrillation. *Circ Res* **74**: 507-24, 1994.

121. KHOURY, D.S., TACCARDI, B., LUX, R.L., ERSHLER, P.R., RUDY, Y. Reconstruction of endocardial potentials and activation sequences from intracavitary probe measurements. Localization of pacing sites and effects of myocardial structure. *Circulation* **91**: 845-63, 1995.
122. GULRAJANI, R.M. Bioelectricity and biomagnetism. Wiley. New York, 1998.
123. FRANZ, M.R. Method and theory of monophasic action potential recording. *Prog Cardiovasc Dis* **33**: 347-68, 1991.
124. KNOLLMANN, B.C., TRANQUILLO, J., SIRENKO, S.G., HENRIQUEZ, C., FRANZ, M.R. Microelectrode study of the genesis of the monophasic action potential by contact electrode technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* **13**: 1246-52, 2002.
125. LEERSEN, H.M., VOS, M.A., HOUBEN, R., DEN DULK, K., WELLENS, H.J. High uniformity of left and right ventricular repolarization dynamics induced by an abrupt decrease in pacing cycle length in a dog is not affected by left ventricular ischemia. *J Cardiovasc Electrophysiol* **11**: 421-9, 2000.
126. PICHLMAIER, A.M., LANG, V., HARRINGER, W., HEUBLEIN, B., SCHALDACH, M., HAVERICH, A. Prediction of the onset of atrial fibrillation after cardiac surgery using the monophasic action potential. *Heart* **80**: 467-72, 1998.
127. BUCHANAN, J.W. Jr, SAITO, T., GETTES, L.S. The effects of antiarrhythmic drugs, stimulation frequency, and potassium-induced resting membrane potential changes on conduction velocity and dV/dtmax in guinea pig myocardium. *Circ Res* **56**: 696-703, 1985.
128. ALLESSIE, M.A., BONKE, F.I., SCHOPMAN, F.J. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res* **39**: 168-77, 1976.
129. EFIMOV, I.R., HUANG, D.T., RENDT, J.M., SALAMA, G. Optical mapping of repolarization and refractoriness from intact hearts. *Circulation* **90**: 1469-80, 1994.
130. BANVILLE, I., GRAY, R.A. Effect of action potential duration and conduction velocity restitution and their spatial dispersion on alternans and the stability of arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* **13**: 1141-9, 2002.

131. EFIMOV, I.R., GRAY, R.A., ROTH, B.J. Virtual electrodes and deexcitation: new insights into fibrillation induction and defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **11**: 339-53, 2000.
132. DILLON, S.M., KERNER, T.E., HOFFMAN, J., MENZ, V., LI, K.S., MICHELE, J.J. A system for in-vivo cardiac optical mapping. *IEEE Eng Med Biol Mag* **17**: 95-108, 1998.
133. SLAVÍK, J. *Fluorescent probes in cellular and molecular biology*. CRC Press. Boca Raton, 1994.
134. CLARKE, R.J., ZOUNI, A., HOLZWARATH, J.F. Voltage sensitivity of the fluorescent probe RH421 in a model membrane system. *Biophys J* **68**: 1406-15, 1995.
135. GIROUARD, S.D., LAURITA, K.R., ROSENBAUM, D.S. Unique properties of cardiac action potentials recorded with voltage-sensitive dyes. *J Cardiovasc Electrophysiol* **7**: 1024-38, 1996.
136. GRAY, R.A. What exactly are optically recorded "action potentials"? *J Cardiovasc Electrophysiol* **10**: 1463-6, 1999.
137. ROHR, S., SALZBERG, B.M. Multiple site optical recording of transmembrane voltage (MSORTV) in patterned growth heart cell cultures: assessing electrical behavior, with microsecond resolution, on a cellular and subcellular scale. *Biophys J* **67**: 1301-15, 1994.
138. WINDISCH, H., AHAMMER, H., SCHAFFER, P., MULLER, W., PLATZER, D. Optical multisite monitoring of cell excitation phenomena in isolated cardiomyocytes. *Pflugers Arch* **430**: 508-18, 1995.
139. WITKOWSKI, F.X., LEON, L.J., PENKOSKE, P.A., CLARK, R.B., SPANO, M.L., DITTO, W.L., GILES, W. R. A method for visualization of ventricular fibrillation: design of a cooled fiberoptically coupled image intensified CCD data acquisition system incorporating wavelet shrinkage based adaptive filtering. *Chaos* **8**: 94-102, 1998.
140. NEUNLIST, M., TUNG, L. Spatial distribution of cardiac transmembrane potentials around an extracellular electrode: dependence on fiber orientation. *Biophys J* **68**: 2310-22, 1995.

141. WIKSWO, J.P. Jr, LIN, S.F., ABBAS, R.A. Virtual electrodes in cardiac tissue: a common mechanism for anodal and cathodal stimulation. *Biophys J* **69**: 2195-210, 1995.
142. MULLER, W., WINDISCH, H., TRITTHART, H.A. Fast optical monitoring of microscopic excitation patterns in cardiac muscle. *Biophys J* **56**: 623-9, 1989.
143. BULLEN, A., SAGGAU, P. High-speed, random-access fluorescence microscopy: II. Fast quantitative measurements with voltage-sensitive dyes. *Biophys J* **76**: 2272-87, 1999.
144. DILLON, S., MORAD, M. A new laser scanning system for measuring action potential propagation in the heart. *Science* **214**: 453-6, 1981 .
145. DE WEER, P., B.M. SALZBERG & Society of General Physiologists. Optical methods in cell physiology. Society of General Physiologists and Wiley-Interscience. New York, 1986.
146. EFIMOV, I.R., CHENG, Y.N., BIERMANN, M., VAN WAGONER, D.R., MAZGALEV, T.N., TCHOU, P.J. Transmembrane voltage changes produced by real and virtual electrodes during monophasic defibrillation shock delivered by an implantable electrode. *J Cardiovasc Electrophysiol* **8**: 1031-45, 1997.
147. GONZALEZ, H., NAGAI, Y., BUB, G., GLASS, L., SHRIER, A. Reentrant waves in a ring of embryonic chick ventricular cells imaged with a Ca(2+) sensitive dye. *Biosystems* **71**: 71-80, 2003.
148. FOWLES, G.R. Introduction to modern optics. Dover. New York, 1989.
149. BARCENAS-RUIZ, L., WIER, W.G. Voltage dependence of intracellular. *Circ Res* **61**: 148-54, 1987.
150. PIERRET, R.F. Advanced semiconductor fundamentals. Addison-Wesley. 1987.
151. PASTORE, J.M., ROSENBAUM, D.S. Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry. *Circ Res* **87**: 1157-63, 2000.
152. ROHR, S., KUCERA, J.P. Optical recording system based on a fiber optic image conduit: assessment of microscopic activation patterns in cardiac tissue. *Biophys J* **75**: 1062-75, 1998.
153. EFIMOV, I.R., ERMENTROUT, B., HUANG, D.T., SALAMA, G. Activation and repolarization patterns are governed by different structural characteristics of ventricular myocardium: experimental study with voltage-sensitive dyes and numerical simulations. *J Cardiovasc Electrophysiol* **7**: 512-30, 1996.

154. COULOMBE, A., LEFEVRE, I.A., DEROUBAIX, E., THURINGER, D., CORABOEUF, E. Effect of 2,3-butanedione 2-monoxime on slow inward and transient outward currents in rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* **22**: 921-32, 1990.
155. CHAPMAN, R.A. The effect of oximes on the dihydropyridine-sensitive Ca current of isolated guinea-pig ventricular myocytes. *Pflugers Arch* **422**: 325-31, 1993.
156. VERRECCHIA, F., HERVE, J.C. Reversible blockade of gap junctional communication by 2,3-butanedione monoxime in rat cardiac myocytes. *Am J Physiol* **272**: C875-85, 1997.
157. CHENG, Y., MOWREY, K., EFIMOV, I.R., VAN WAGONER, D.R., TCHOU, P.J., MAZGALEV, T.N. Effects of 2,3-butanedione monoxime on atrial-atrioventricular nodal conduction in isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* **8**: 790-802, 1997.
158. LIU, Y., CABO, C., SALOMONSZ, R., DELMAR, M., DAVIDENKO, J., JALIFE, J. Effects of diacetyl monoxime on the electrical properties of sheep and guinea pig ventricular muscle. *Cardiovasc Res* **27**: 1991-7, 1993.
159. BIERMANN, M., RUBART, M., MORENO, A., WU, J., JOSIAH-DURANT, A., ZIPES, D.P. Differential effects of cytochalasin D and 2,3 butanedione monoxime on isometric twitch force and transmembrane action potential in isolated ventricular muscle: implications for optical measurements of cardiac repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* **9**: 1348-57, 1998.
160. WU, J., BIERMANN, M., RUBART, M., ZIPES, D.P. Cytochalasin D as excitation-contraction uncoupler for optically mapping action potentials in wedges of ventricular myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol* **9**: 1336-47, 1998.
161. SCHAFFER, P., AHAMMER, H., MULLER, W., KOIDL, B., WINDISCH, H. Di-4-ANEPPS causes photodynamic damage to isolated cardiomyocytes. *Pflugers Arch* **426**: 548-51, 1994.
162. WARD, C.A., GILES, W.R. Ionic mechanism of the effects of hydrogen peroxide in rat ventricular myocytes. *J Physiol* **500**: 631-42, 1997.
163. HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* **117**: 500-544, 1952.

164. KEENER, J.P. & J. SNEYD. *Mathematical physiology*. Springer. New York, 1998.
165. FITZHUGH, R. Impulse and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical J* **1**:1961.
166. KRINSKII, V.I., KOKOZ, I.M. Analysis of the equations of excitable membranes. I. Reduction of the Hodgkins-Huxley equations to a 2d order system. *Biophysics* **18**: 506-11, 1973.
167. FITZHUGH, R. Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations. *Journal of General Physiol* **46**: 1960.
168. BRITTON, N.F. *Reaction-diffusion equations and their applications to biology*. Academic Press. London, 1986.
169. PERTSOV, A.M., ERMAKOVA, E.A., PANFILOV, A.V. Rotating spiral waves in a modified Fitz-Hugh-Nagumo model. *Physica D* **14D**: 117-24, 1984.
170. BEELER, G.W., REUTER, H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol* **268**: 177-210, 1977.
171. DROUHARD, J.P., ROBERGE, F.A. Revised formulation of the Hodgkin-Huxley representation of the sodium current in cardiac cells. *Comput Biomed Res* **20**: 333-50, 1987.
172. LUO, C.H., RUDY, Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ Res* **68**: 1501-26, 1991.
173. VINET, A., ROBERGE, F.A. A model study of stability and oscillations in the myocardial cell membrane. *J Theor Biol* **147**: 377-412, 1990.
174. DIFRANCESCO, D., NOBLE, D. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **307**: 353-98, 1985.
175. LUO, C.H., RUDY, Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res* **74**: 1071-96, 1994.
176. ZENG, J., LAURITA, K.R., ROSENBAUM, D.S., RUDY, Y. Two components of the delayed rectifier K⁺ current in ventricular myocytes of the guinea pig type. Theoretical formulation and their role in repolarization. *Circ Res* **77**: 140-52, 1995.
177. LINDBLAD, D.S., MURPHEY, C.R., CLARK, J.W., GILES, W.R. A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell. *Am J Physiol* **271**: H1666-96, 1996.

178. RAMIREZ, R.J., NATTEL, S., COURTEMANCHE, M. Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodeling. *Am J Physiol* **279**: H1767-85, 2000.
179. PANDIT, S.V., CLARK, R.B., GILES, W.R., DEMIR, S.S. A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes. *Biophys J* **81**: 3029-51, 2001.
180. PANDIT, S.V., GILES, W.R., DEMIR, S.S. A mathematical model of the electrophysiological alterations in rat ventricular myocytes in type-I diabetes. *Biophys J* **84**: 832-41, 2003.
181. COURTEMANCHE, M., RAMIREZ, R.J., NATTEL, S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol* **275**: H301-21, 1998.
182. PRIEBE, L., BEUCKELMANN, D.J. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res* **82**: 1206-23, 1998.
183. BERNUS, O., WILDERS, R., ZEMLIN, C.W., VERSCHELDE, H., PANFILOV, A.V. A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells. *Am J Physiol* **282**: H2296-308, 2002.
184. GUAN, S., LU, Q., HUANG, K. A discussion about the DiFrancesco-Noble model. *J Theor Biol* **189**: 27-32, 1997.
185. VARGHESE, A., SELL, G.R. A conservation principle and its effect on the formulation of Na-Ca exchanger current in cardiac cells. *J Theor Biol* **189**: 33-40, 1997.
186. HUND, T.J., KUCERA, J.P., OTANI, N.F., RUDY, Y. Ionic charge conservation and long-term steady state in the Luo-Rudy dynamic cell model. *Biophys J* **81**: 3324-31, 2001.
187. KNELLER, J., RAMIREZ, R.J., CHARTIER, D., COURTEMANCHE, M., NATTEL, S. Time-dependent transients in an ionically based mathematical model of the canine atrial action potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **282**: H1437-51, 2002.
188. NYGREN, A., HALTER, J.A. A general approach to modeling conduction and concentration dynamics in excitable cells of concentric cylindrical geometry. *J Theor Biol* **199**: 329-58, 1999.

189. CHIALVO, D.R., JALIFE, J. Non-linear dynamics of cardiac excitation and impulse propagation. *Nature* **330**: 749-52, 1987.
190. CHIALVO, D.R., GILMOUR, R.F., JALIFE, J. Low dimensional chaos in cardiac tissue. *Nature* **343**: 653-7, 1990.
191. VINET, A., CHIALVO, D.R., MICHAELS, D.C., JALIFE, J. Nonlinear dynamics of rate-dependent activation in models of single cardiac cells. *Circ Res* **67**: 1510-24, 1990.
192. VINET, A., ROBERGE, F.A. Analysis of an iterative difference equation model of the cardiac cell membrane. *J Theor Biol* **170**: 201-14, 1994.
193. VINET, A., ROBERGE, F.A. Excitability and repolarization in an ionic model of the cardiac cell membrane. *J Theor Biol* **170**: 183-99, 1994.
194. CHIALVO, D.R., MICHAELS, D.C., JALIFE, J. Supernormal excitability as a mechanism of chaotic dynamics of activation in cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* **66**: 525-45, 1990.
195. GILMOUR, R.F. Jr, OTANI, N.F., WATANABE, M.A. Memory and complex dynamics in cardiac Purkinje fibers. *Am J Physiol* **272**: H1826-32, 1997.
196. TOLKACHEVA, E.G., SCHAEFFER, D.G., GAUTHIER, D.J., KRASSOWSKA, W. Condition for alternans and stability of the 1:1 response pattern in a "memory" model of paced cardiac dynamics. *Phys Rev E* **67**: 031904, 2003.
197. VINET, A. Memory and Bistability in a One-Dimensional Loop of Model Cardiac Cells. *Journal of Biological Systems* **7**: 451-473, 1999.
198. DEVANEY, R.L. An introduction to chaotic dynamical systems. Addison-Wesley. Redwood City, Calif., 1989.
199. COURTEMANCHE, M., KEENER, J.P., GLASS, L. A Delay Equation Representation of Pulse Circulation on a Ring in Excitable Media. *Siam Journal on Applied Mathematics* **56**: 119-142, 1996.
200. CHAY, T.R. Proarrhythmic and antiarrhythmic actions of ion channel blockers on arrhythmias in the heart: model study. *Am J Physiol* **271**: H329-56, 1996.
201. FENTON, F., KARMA, A. Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium. *Chaos* **8**: 20-47, 98.

202. SPACH, M.S., MILLER, W.T., GESELOWITZ, D.B., BARR, R.C., KOOTSEY, J.M., JOHNSON, E.A. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res* **48**: 39-54, 1981.
203. VINET A. Nonlinear models of propagation in excitable tissues. *In Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 371-389. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
204. WIENER, N., ROSENBLUETH, A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch. Inst. Cardiologia Mexico* **16**: 205-265, 1946.
205. MOE, G.K., RHEINBOLDT, W.C., ABILDSKOV, J.A. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* **67**: 200-220, 1964.
206. ABILDSKOV, J.A., LUX, R.L. Effects of premature excitation and tachycardia on the spatial distribution of refractoriness and propagation of excitation in a computer model. *J Electrocardiol* **25**: 287-94, 1992.
207. ABILDSKOV, J.A., LUX, R.L. Spiral waves in a computer model of cardiac excitation. *Pacing Clin Electrophysiol* **17**: 944-52, 1994.
208. ABILDSKOV, J.A. Additions to the wavelet hypothesis of cardiac fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **5**: 553-9, 1994.
209. ABILDSKOV, J.A., LUX, R.L. Mechanisms in the interruption of reentrant tachycardia by pacing. *J Electrocardiol* **28**: 107-14, 1995.
210. LEON, L.J., HORACEK, B.M. Computer model of excitation and recovery in the anisotropic myocardium. I. Rectangular and cubic arrays of excitable elements. *J Electrocardiol* **24**: 1-15, 1991.
211. LEON, L.J., HORACEK, B.M. Computer model of excitation and recovery in the anisotropic myocardium. II. Excitation in the simplified left ventricle. *J Electrocardiol* **24**: 17-31, 1991.
212. GLASS, L., P. HUNTER, A. MCCULLOCH & Institute for Nonlinear Science. *Theory of heart : biomechanics, biophysics, and nonlinear dynamics of cardiac function*. Springer-Verlag. New York, 1991.
213. ANTZELEVITCH, C., SICOURI, S., LUKAS, A., NESTERENKO, V.V., LIU, D.-W., DI DIEGO, J.M. Regional differences in the electrophysiology of ventricular cells: Physiological and clinical implications. *In Cardiac Electrophysiology: from*

- cell to bedside. Zipes, D.G. & J. Jalife, Eds. 228-245. W. B. Saunders. Philadelphia, 1995.
214. BUB, G., SHRIER, A., GLASS, L. Spiral wave generation in heterogeneous excitable media. *Phys Rev Lett* **88**: 058101, 2002.
215. WINFREE, A.T. On measuring curvature and electrical diffusion coefficients in anisotropic myocardium: comments on "effects of bipolar point and line simulation in anisotropic rabbit epicardium: assessment of the critical radius of curvature for longitudinal block". *IEEE Trans Biomed Eng* **43**: 1200-3; discussion 1203-4, 1996.
216. ROBERGE, F.A., VINET, A., VICTORRI, B. Reconstruction of propagated electrical activity with a two-dimensional model of anisotropic heart muscle. *Circ Res* **58**: 461-75, 1986.
217. COURTEMANCHE, M., GLASS, L., KEENER, J.P. Instabilities of a propagating pulse in a ring of excitable media. *Phys Rev Lett* **70**: 2182-2185, 1993.
218. VINET, A., ROBERGE, F.A. The dynamics of sustained reentry in a ring model of cardiac tissue. *Ann Biomed Eng* **22**: 568-91, 1994.
219. VINET, A. Quasiperiodic circus movement in a loop model of cardiac tissue: multistability and low dimensional equivalence. *Ann Biomed Eng* **28**: 704-20, 2000.
220. QU, Z., WEISS, J.N., GARFINKEL, A. Spatiotemporal chaos in a simulated ring of cardiac cells. *Phys Rev Lett* **78**: 1387-90, 1997.
221. STARMER, C.F., BIKTASHEV, V.N., ROMASHKO, D.N., STEPANOV, M.R., MAKAROVA, O.N., KRINSKY, V.I. Vulnerability in an excitable medium: analytical and numerical studies of initiating unidirectional propagation. *Biophys J* **65**: 1775-87, 1993.
222. STAROBIN, J., ZILBERTER, Y.I., STARMER, C.F. Vulnerability in one-dimensional excitable media. *Physica D* **70**: 321-41, 1994.
223. SINHA, S., STEIN, K.M., CHRISTINI, D.J. Critical role of inhomogeneities in pacing termination of cardiac reentry. *Chaos* **12**: 893-902, 2002.
224. SINHA, S., CHRISTINI, D.J. Termination of reentry in an inhomogeneous ring of model cardiac cells. *Phys Rev E* **66**: 061903, 2002.
225. LEWIS, T.J., GUEVARA, M.R. Chaotic dynamics in an ionic model of the propagated cardiac action potential. *J Theor Biol* **146**: 407-32, 1990.

226. ITO, H., GLASS, L. Theory of reentrant excitation in a ring of cardiac tissue. *Physica D* **56**: 84-106, 1992.
227. TYSON, J.J., KEENER, J.P. Singular perturbation theory of traveling waves in excitable media (a review). *Physica D* **32**: 327-61, 1988.
228. KEENER, J. P. A geometrical theory for spiral waves in excitable media. *SIAM J Appl Math* **46**: 1039-56, 1986.
229. CHERNYAK, Y.B., STAROBIN, J.M., COHEN, R.J. Where do dispersion curves end? A basic question in theory of excitable media. *Phys Rev E* **58**: 4108-11, 1998.
230. CYTRYNBAUM, E., KEENER, J.P. Stability Conditions for the Traveling Pulse: Modifying the Restitution Hypothesis. *Chaos* **12**: 788-799, 2002.
231. CABO, C., PERTSOV, A.M., BAXTER, W.T., DAVIDENKO, J.M., GRAY, R.A., JALIFE, J. Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Circ Res* **75**: 1014-28, 1994.
232. FAST, V.G., KLEBER, A.G. 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, 1995.
233. FAST, V.G., KLEBER, A.G. Block of impulse propagation at an abrupt tissue expansion: evaluation of the critical strand diameter in 2- and 3-dimensional computer models. *Cardiovasc Res* **30**: 449-59, 1995.
234. MAGLAVERAS, N., OFFNER, F., VAN CAPELLE, F.J., ALLESSIE, M.A., SAHAKIAN, A.V. Effects of barriers on propagation of action potentials in two-dimensional cardiac tissue. A computer simulation study. *J Electrocardiol* **28**: 17-31, 1995.
235. COURTEMANCHE, M. Wave propagation and curvature effects in a model of excitable media. *Chaos Solitons Fractals* **5**: 527-542, 1995.
236. PERTSOV, A.M., WELLNER, M., JALIFE, J. Eikonal Relation in Highly Dispersive Excitable Media. *Phys Rev Lett* **78**: 2656-2659, 1997.
237. WELLNER, M., PERTSOV, A.M. Generalized Eikonal Equation in Excitable Media. *Phys Rev E* **55**: 7656-7661, 1997.
238. ZYKOV V. S., WINFREE A. T. Simulation of wave processes in excitable media. Manchester : Manchester University Press. 1987.

239. FAST, V.G., KLEBER, A.G. Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse. *Cardiovasc Res* **33**: 258-71, 1997.
240. COMTOIS, P., VINET, A. Curvature effects on activation speed and repolarization in an ionic model of cardiac myocytes. *Phys Rev E* **60**: 4619-28, 1999.
241. WIKSWO, J.P. Jr, WISIALOWSKI, T.A., ALTEMEIER, W.A., BALSER, J.R., KOPELMAN, H.A., RODEN, D.M. Virtual cathode effects during stimulation of cardiac muscle. Two- dimensional in vivo experiments. *Circ Res* **68**: 513-30, 1991.
242. SAMBELASHVILI, A.T., NIKOLSKI, V.P., EFIMOV, I.R. Nonlinear effects in subthreshold virtual electrode polarization. *Am J Physiol* **284**: H2368-74, 2003.
243. KNISLEY, S.B., HILL, B.C. 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**: 957-66, 1995.
244. PANFILOV, A.V., PERTSOV, A.M. Mechanism of the origin of the helical waves in active media associated with the phenomenon of critical curvature. *Biofizika* **27**: 886-9, 1982.
245. CABO, C., PERTSOV, A.M., DAVIDENKO, J.M., BAXTER, W.T., GRAY, R.A., JALIFE, J. Vortex shedding as a precursor of turbulent electrical activity in cardiac muscle. *Biophys J* **70**: 1105-11, 1996.
246. AZENE, E.M., TRAYANOVA, N.A., WARMAN, E. Wave front-obstacle interactions in cardiac tissue: a computational study. *Ann Biomed Eng* **29**: 35-46, 2001.
247. LEON, L.J., ROBERGE, F.A. Structural complexity effects on transverse propagation in a two- dimensional model of myocardium. *IEEE Trans Biomed Eng* **38**: 997-1009, 1991.
248. LEON, L.J., ROBERGE, F.A., VINET, A. Simulation of two-dimensional anisotropic cardiac reentry: effects of the wavelength on the reentry characteristics. *Ann Biomed Eng* **22**: 592-609, 1994.
249. VIGMOND, E.J., LEON, L.J. Computationally efficient model for simulating electrical activity in cardiac tissue with fiber rotation. *Ann Biomed Eng* **27**: 160-70, 1999.
250. KNELLER, J., ZOU, R., VIGMOND, E.J., WANG, Z., LEON, L.J., NATTEL, S. Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two- dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ Res* **90**: E73-87, 2002.

251. EFIMOV, I.R., KRINSKY, V.I., JALIFE, J. Dynamics of Rotating Vortices in the Beeler-Reuter Model of Cardiac Tissue. *Chaos Solitons & Fractals* **5**: 513-526, 1995.
252. XU, A.X. ,GUEVARA, M.R. Two Forms of Spiral-Wave Reentry in an Ionic Model of Ischemic Ventricular Myocardium. *Chaos* **8**: 157-174, 1998.
253. QU, Z., WEISS, J.N., GARFINKEL, A. Cardiac electrical restitution properties and stability of reentrant spiral waves: a simulation study. *Am J Physiol* **276**: H269-83, 1999.
254. ARCE, H., XU, A.X., GONZALEZ, H., GUEVARA, M.R. Alternans and Higher-Order Rhythms in an Ionic Model of a Sheet of Ischemic Ventricular Muscle. *Chaos* **10**: 411-426, 2000.
255. QU, Z., XIE, F., GARFINKEL, A., WEISS, J.N. Origins of spiral wave meander and breakup in a two-dimensional cardiac tissue model. *Ann Biomed Eng* **28**: 755-71, 2000.
256. CHUDIN, E., GOLDHABER, J., GARFINKEL, A., WEISS, J., KOGAN, B. Intracellular Ca(2+) dynamics and the stability of ventricular tachycardia. *Biophys J* **77**: 2930-41, 1999.
257. STAROBIN, J.M., STARMER, C.F. Boundary-layer analysis of waves propagating in an excitable medium: Medium conditions for wave-front-obstacle separation . *Phys Rev E* **54**: 430-437, 1996.
258. PANFILOV, A.V., VASIEV, B.N. Vortex initiation in a heterogeneous excitable medium, 1991.
259. QU, Z., WEISS, J.N., GARFINKEL, A. From local to global spatiotemporal chaos in a cardiac tissue model. *Phys Rev E* **61**: 727-32, 2000.
260. MERON, E. Pattern-Formation in Excitable Media. *Physics Reports* **218**: 1-66, 1992.
261. COURTEMANCHE, M. Complex spiral wave dynamics in a spatially distributed ionic model of cardiac electrical activity. *Chaos* **6**: 579-600, 1996.
262. VASIEV, B., SIEGERT, F., WEIJER, C. Multiarmed spirals in excitable media. *Phys Rev Lett* **78**: 2489-92, 1997.
263. ZOU, X., LEVINE, H., KESSLER, D.A. Interaction between a drifting spiral and defects. *Phys Rev E* **47**: R800-R803, 1993.
264. MUNUZURI, A.P., GOMEZ-GESTEIRA, M., PEREZ-MUNUZURI, V. V,

- KRINSKY, V.I. VI, PEREZ-VILLAR, V. V. Mechanism of the electric-field-induced vortex drift in excitable media. *Phys Rev E* **48**: R3232-R3235, 1993.
265. DI, Z.R., QU, Z.L., WEISS, J.N., GARFINKEL, A. A Kinematic Study of Spiral Wave Drift Due to an Electric Field. *Physics Letters a* **308**: 179-186, 2003.
266. WELLNER, M., PERTSOV, A.M., JALIFE, J. Spiral drift and core properties. *Phys Rev A* **59**: 5192-5204, 1999.
267. STAROBIN, J. M., STARMER, C. F., STAROBIN, A. J. Boundary-layer analysis of a spiral wave core: spiral core radius and conditions for the tip separation from the core boundary. *Phys Rev E* **56**: R3757-60, 1997.
268. PUMIR, A., KRINSKY, V. Unpinning of a rotating wave in cardiac muscle by an electric field. *J Theor Biol* **199**: 311-9, 1999.
269. BARKLEY, D. Linear stability analysis of rotating spiral waves in excitable media. *Phys Rev Lett* **68**: 2090-2093, 1992.
270. KARMA, A. Meandering transition in two-dimensional excitable media. *Phys Rev Lett* **65**: 2824-7, 1990.
271. OTANI, N.F. A Primary Mechanism for Spiral Wave Meandering. *Chaos* **12**: 829-842, 2002.
272. ROTH, B. J. Frequency locking of meandering spiral waves in cardiac tissue. *Phys Rev E* **57**: R3735-8, 98.
273. FENTON, F.H., EVANS, S.J., HASTINGS, H.M. Memory in an Excitable Medium: a Mechanism for Spiral Wave Breakup in the Low-Excitability Limit. *Phys Rev Lett* **83**: 3964-3967, 1999.
274. KOLLER, M.L., RICCIO, M.L., GILMOUR, R.F. Jr. Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation. *Am J Physiol* **275**: H1635-42, 1998.
275. RICCIO, M.L., KOLLER, M.L., GILMOUR, R.F. Jr. Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. *Circ Res* **84**: 955-63, 1999.
276. HAKIM, V., KARMA, A. Theory of spiral wave dynamics in weakly excitable media: Asymptotic reduction to a kinematic model and applications. *Phys Rev E* **60**: 5073-105, 1999.
277. BIKTASHEVA, I.V., BIKTASHEV, V.N. Wave-particle dualism of spiral waves dynamics. *Phys Rev E* **67**: 026221, 2003.

278. DAVIDENKO, J.M., SALOMONSZ, R., PERTSOV, A.M., BAXTER, W.T., JALIFE, J. Effects of pacing on stationary reentrant activity. Theoretical and experimental study. *Circ Res* **77**: 1166-79, 1995.
279. RAPPEL, W.-J., FENTON, F., KARMA, A. Spatiotemporal control of wave instabilities in cardiac tissue. *Phys Rev Lett* **83**: 456-9, 1999.
280. ZYKOV, V.S., MIKHAILOV, A.S., MULLER, S.C. Controlling spiral waves in confined geometries by global feedback. *Phys Rev Lett* **78**: 3398-401, 1997.
281. PANFILOV, A.V., MULLER, S.C., ZYKOV, V.S., KEENER, J.P. Elimination of spiral waves in cardiac tissue by multiple electrical shocks. *Phys Rev E* **61**: 4644-7, 2000.
282. XIE, F., QU, Z.L., GARFINKEL, A. Dynamics of Reentry Around a Circular Obstacle in Cardiac Tissue. *Phys Rev E* **58**: 6355-6358, 1998.
283. TYSON, J. J., KEENER, J. P. Spiral waves in a model of myocardium. *Physica D* **29D**: 215-22, 1987.
284. WATANABE, M.A., KOLLER, M.L. Mathematical analysis of dynamics of cardiac memory and accommodation: theory and experiment. *Am J Physiol* **282**: H1534-47, 2002.
285. MERON, E. Nonlocal effects in spiral waves. *Phys Rev Lett* **63**: 684-687, 1989.
286. ZYKOV, V. S. Kinematics of the non-steady circulation of helical waves in an excitable medium. *Biofizika* **32**: 337-40, 1987.
287. MERON, E., PELCE, P. Model for spiral wave formation in excitable media. *Phys Rev Lett* **60**: 1880-1883, 1988.
288. MIKHAILOV A.S., DAVYDOV, V.A., ZYKOV, V.S. Complex dynamics of spiral waves and motion of curves. *Physica D* **70**: 1-39, 1994.
289. BRAZHNIK, P. K., DAVYDOV, V. A., MIKHAILOV, A. S. Kinematic approach to the description of autowave processes in active media. *Biophysics* **74**: 440-7, 1988.
290. HAGBERG, A., MERON, E. The dynamics of curved fronts: beyond geometry. *Phys Rev Lett* **78**: 1166-9, 1997.
291. HAGBERG, A., MERON E. Kinematic equations for front motion and spiral-wave nucleation. *Physica A* **249**: 118-124, 1998.
292. HAGBERG, A., MERON, E. Propagation failure in excitable media. *Phys Rev E* **57**: 299-303, 1998.

293. MIKHAILOV, A.S., ZYKOV, V.S. Kinematical theory of spiral waves in excitable media: comparison with numerical simulations. *Physica D* **52**: 379-97, 1991.
294. PEREZ-MUNUZURI, V., GOMEZ-GESTEIRA, M., PEREZ-VILLAR, V.A. geometrical-kinematical approach to spiral wave. *Physica D* **64**: 420-30, 1993.
295. JOSEPHSON, M.E., HOROWITZ, L.N., FARSHIDI, A., SPIELMAN, S.R., MICHELSON, E.L., GREENSPAN, A.M. Sustained ventricular tachycardia: evidence for protected localized reentry. *Am J Cardiol* **42**: 416-24, 1978.
296. KARMA, A. Spiral breakup in model equations of action potential propagation in cardiac tissue. *Phys Rev Lett* **71**: 1103-6, 1993.
297. FENTON, F., KARMA, A. Fiber-rotation-induced vortex turbulence in thick myocardium. *Phys Rev Lett* **81**: 481-4, 1998.
298. COMTOIS, P., VINET, A. Resetting and Annihilation of Reentrant Activity in a Model of a One-Dimensional Loop of Ventricular Tissue. *Chaos* **12**: 903-922, 2002.
299. FOX, J.J., RICCIO, M.L., HUA, F., BODENSCHATZ, E., GILMOUR, R.F. Jr. Spatiotemporal transition to conduction block in canine ventricle. *Circ Res* **90**: 289-96, 2002.
300. ECHEBARRIA, B., KARMA, A. Instability and spatiotemporal dynamics of alternans in paced cardiac tissue. *Phys Rev Lett* **88**: 208101, 2002.
301. COMTOIS, P., VINET, A. Stability and bifurcation in an integral-delay model of cardiac reentry including spatial coupling in repolarization *Phys Rev E*, 2003: sous presse.
302. SAMIE, F.H., BERENFELD, O., ANUMONWO, J., MIRONOV, S.F., UDASSI, S., BEAUMONT, J., TAFFET, S., PERTSOV, A.M., JALIFE, J. Rectification of the background potassium current: a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation. *Circ Res* **89**: 1216-23, 2001.
303. MERON, E. The Role of Curvature and Wave-Front Interactions in Spiral-Wave Dynamics. *Physica D* **49**: 98-106, 1991.
304. WU, T.J., LIN, S.F., WEISS, J.N., TING, C.T., CHEN, P.S. Two types of ventricular fibrillation in isolated rabbit hearts: importance of excitability and action potential duration restitution. *Circulation* **106**: 1859-66, 2002.
305. NORRIE, D.H., DE VRIES, G. An introduction to finite element analysis. . New York ; London : Academic Press, 1978.

306. PRESS, W.H. Numerical recipes in C the art of scientific computing. Cambridge University Press. Cambridge, England ;, New York ;, Los Alamos, Calif., 2000.
307. GRAY, R.A., PERTSOV, A.M., JALIFE, J. Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart. *Circulation* **94**: 2649-61, 1996.
308. WIT, A.L., DILLON, S.M., COROMILAS, J., SALTMAN, A.E., WALDECKER, B. Anisotropic reentry in the epicardial border zone of myocardial infarcts. *Ann N Y Acad Sci* **591**: 86-108, 1990.
309. XIE, F., QU, Z., GARFINKEL, A., WEISS, J.N. Electrophysiological heterogeneity and stability of reentry in simulated cardiac tissue. *Am J Physiol* **280**: H535-H545, 2001.
310. KARMA, A., LEVINE, H., ZOU, X. Theory of pulse instabilities in electrophysiological models of excitable tissues. *Physica D* **73**: 113-27, 1994.
311. HANNA, M.S., COROMILAS, J., JOSEPHSON, M.E., WIT, A.L., PETERS, N.S. Mechanisms of resetting reentrant circuits in canine ventricular tachycardia. *Circulation* **103**: 1148-56, 2001.
312. PETERS, N.S., COROMILAS, J., HANNA, M.S., JOSEPHSON, M.E., COSTEAS, C., WIT, A.L. Characteristics of the temporal and spatial excitable gap in anisotropic reentrant circuits causing sustained ventricular tachycardia. *Circ Res* **82**: 279-93, 1998.
313. STAMATO, N.J., ROSENTHAL, M.E., ALMENDRAL, J.M., JOSEPHSON, M.E. The resetting response of ventricular tachycardia to single and double extrastimuli: implications for an excitable gap. *Am J Cardiol* **60**: 596-601, 1987.
314. ALMENDRAL, J.M., STAMATO, N.J., ROSENTHAL, M.E., MARCHLINSKI, F.E., MILLER, J.M., JOSEPHSON, M.E. Resetting response patterns during sustained ventricular tachycardia: relationship to the excitable gap. *Circulation* **74**: 722-30, 1986.
315. ALMENDRAL, J.M., ROSENTHAL, M.E., STAMATO, N.J., MARCHLINSKI, F.E., BUXTON, A.E., FRAME, L.H., MILLER, J.M., JOSEPHSON, M.E. Analysis of the resetting phenomenon in sustained uniform ventricular tachycardia: incidence and relation to termination. *J Am Coll Cardiol* **8**: 294-300, 1986.

316. DELLA BELLA, P., MARENZI, G., TONDO, C., CARDINALE, D., GIRALDI, F., LAURI, G., GUAZZI, M. Usefulness of excitable gap and pattern of resetting in atrial flutter for determining reentry circuit location. *Am J Cardiol* **68**: 492-7, 1991.
317. ROSENTHAL, M.E., STAMATO, N.J., MARCHLINSKI, F.E., JOSEPHSON, M.E. Noninvasive cardiac pacing for termination of sustained, uniform ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* **58**: 561-2, 1986.
318. GARDNER, M.J., WAXMAN, H.L., BUXTON, A.E., CAIN, M.E., JOSEPHSON, M.E. Termination of ventricular tachycardia. Evaluation of a new pacing method. *Am J Cardiol* **50**: 1338-45, 1982.
319. GLASS, L., JOSEPHSON, M.E. Resetting and Annihilation of Reentrant Abnormally Rapid Heartbeat. *Phys Rev Lett* **75**: 2059-2062, 1995.
320. QUAN, W.L., RUDY, Y. Termination of reentrant propagation by a single stimulus: a model study. *Pacing Clin Electrophysiol* **14**: 1700-6, 1991.
321. RUDY, Y. Reentry: insights from theoretical simulations in a fixed pathway. *J Cardiovasc Electrophysiol* **6**: 294-312, 1995.
322. NOMURA, T., GLASS, L. Entrainment and termination of reentrant wave propagation in a periodically stimulated ring of excitable media. *Phys Rev E* **53**: 6353-6360, 1996.
323. QU, Z., GARFINKEL, A., CHEN, P.S., WEISS, J.N. Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissue. *Circulation* **102**: 1664-70, 2000.
324. CHAROS, G.S., HAFFAJEE, C.I., GOLD, R.L., BISHOP, R.L., BERKOVITS, B.V., ALPERT, J.S. A theoretically and practically more effective method for interruption of ventricular tachycardia: self-adapting autodecremental overdrive pacing. *Circulation* **73**: 309-15, 1986.
325. STAMBLER, B.S., WOOD, M.A., ELLENBOGEN, K.A. Comparative efficacy of intravenous ibutilide versus procainamide for enhancing termination of atrial flutter by atrial overdrive pacing. *Am J Cardiol* **77**: 960-6, 1996.
326. BOERSMA, L., BRUGADA, J., KIRCHHOF, C., ALLESSIE, M. Entrainment of reentrant ventricular tachycardia in anisotropic rings of rabbit myocardium. Mechanisms of termination, changes in morphology, and acceleration. *Circulation* **88**: 1852-65, 1993.

327. NIKOLSKI, V.P., SAMBELASHVILI, A.T., EFIMOV, I.R. Mechanisms of make and break excitation revisited: paradoxical break excitation during diastolic stimulation. *Am J Physiol* **282**: H565-H575, 2002.
328. PINTO, J.M., GRAZIANO, J.N., BOYDEN, P.A. Endocardial mapping of reentry around an anatomical barrier in the canine right atrium: observations during the action of the Class IC agent, flecainide. *J Cardiovasc Electrophysiol* **4**: 672-85, 1993.
329. JALIL, E., MENSOUR, B., VINET, A., KUS, T. Excitable gap composition in the presence of antiarrhythmic drugs in common human atrial flutter. *Can J Cardiol* **19**: 244-8 , 2003.
330. HELDAL, M., ORNING, O.M. Effects of flecainide on termination of atrial flutter by rapid atrial pacing. *Eur Heart J* **14**: 421-4, 1993.
331. PRAKASH, A., SAKSENA, S., HILL, M., KROL, R.B., MUNSIF, A.N., GIORGBERIDZE, I., MATHEW, P., MEHRA, R. Acute effects of dual-site right atrial pacing in patients with spontaneous and inducible atrial flutter and fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **29**: 1007-14, 1997.
332. SHAW, R.M., RUDY, Y. The vulnerable window for unidirectional block in cardiac tissue: characterization and dependence on membrane excitability and intercellular coupling. *J Cardiovasc Electrophysiol* **6**: 115-31, 1995.
333. FOX, J.J., MCHARG, J.L., GILMOUR, R.F. Jr. Ionic mechanism of electrical alternans. *Am J Physiol* **282**: H516-30, 2002.
334. NATTEL, S., LI, D., YUE, L. Basic mechanisms of atrial fibrillation--very new insights into very old ideas. *Annu Rev Physiol* **62**: 51-77, 2000.
335. HEISEL, A., JUNG, J., STOPP, M., SCHIEFFER, H. Facilitating influence of procainamide on conversion of atrial flutter by rapid atrial pacing. *Eur Heart J* **18**: 866-9, 1997.
336. LINDBLOM, A.E., ROTH, B.J., TRAYANOVA, N.A. Role of virtual electrodes in arrhythmogenesis: pinwheel experiment revisited. *J Cardiovasc Electrophysiol* **11**: 274-85, 2000.
337. KEENER, J.P., CYTRYNBAUM, E. The effect of spatial scale of resistive inhomogeneity on defibrillation of cardiac tissue. *J Theor Biol* **223**: 233-48, 2003.

338. COMTOIS, P., VINET, A. Alternans amplification following a two-stimulations protocol in a one-dimensional cardiac ionic model of reentry: from annihilation to double-wave quasiperiodic reentry, eprint physics/ 0310031, 2003.
339. COMTOIS, P., VINET, A. Multistability in a two-dimensional annulus model of cardiac reentry. 2003.
340. ZAITSEV, A.V., GUHA, P.K., SARMAST, F., KOLLI, A., BERENFELD, O., PERTSOV, A.M., DE GROOT, J.R., CORONEL, R., JALIFE, J. Wavebreak formation during ventricular fibrillation in the isolated, regionally ischemic pig heart. *Circ Res* **92**: 546-53, 2003.
341. RATTAY, F. Ways to approximate current-distance relations for electrically stimulated fibers. *J Theor Biol* **125**: 339-49, 1987.
342. LEMARBRE, F., VINET, A., VERMEULEN, M., CARDINAL, R. Onset dynamics of reentrant tachycardia and rate-dependent conduction changes in canine ventricular muscle: effects of Na⁺ and Ca²⁺ channel blockade. *J Electrocardiol* **33**: 349-60, 2000.
343. SICOURI, S., ANTZELEVITCH, C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res* **68**: 1729-41, 1991.
344. GOTOH, M., UCHIDA, T., FAN, W., FISHBEIN, M.C., KARAGUEUZIAN, H.S., CHEN, P.S. Anisotropic repolarization in ventricular tissue. *Am J Physiol* **272**: H107-13, 1997.
345. ZANIBONI, M., POLLARD, A.E., YANG, L., SPITZER, K.W. Beat-to-beat repolarization variability in ventricular myocytes and its suppression by electrical coupling. *Am J Physiol* **278**: H677-87, 2000.
346. WU, T.J., YASHIMA, M., XIE, F., ATHILL, C.A., KIM, Y.H., FISHBEIN, M.C., QU, Z., GARFINKEL, A., WEISS, J.N., KARAGUEUZIAN, H.S., CHEN, P.S. Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry: potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Res* **83**: 448-62, 1998.
347. BEAUMONT, J., DAVIDENKO, N., GOODWIN, A. Vortices of electrical waves in the heart muscle. Mechanisms of stabilization at high frequencies *Biophys J*, sous presse.

348. CABO, C., BOYDEN, P.A. Electrical remodeling of the epicardial border zone in the canine infarcted heart: a computational analysis. *Am J Physiol* **284**: H372-84, 2003.
349. VIGMOND, E.J., LEON, L.J. Restitution curves and the stability of reentry in three-dimensional simulations of cardiac tissue. *Computing and Visualization in Science* **4**: 237-47, 2002.
350. BOYDEN, P.A., GRAZIANO, J.N. Multiple modes of termination of re-entrant excitation around an anatomic barrier in the canine atrium during the action of d-sotalol. *Eur Heart J* **14 Suppl H**: 41-9, 1993.
351. MIYAUCHI, Y., ZHOU, S., OKUYAMA, Y., MIYAUCHI, M., HAYASHI, H., HAMABE, A., FISHBEIN, M.C., MANDEL, W.J., CHEN, L.S., CHEN, P.S., KARAGUEUZIAN, H.S. Altered atrial electrical restitution and heterogeneous sympathetic hyperinnervation in hearts with chronic left ventricular myocardial infarction: implications for atrial fibrillation. *Circulation* **108**: 360-6, 2003.
352. FRAME, L.H., RHEE, E.K., BERNSTEIN, R.C., FEI, H. Reversal of reentry and acceleration due to double-wave reentry: two mechanisms for failure to terminate tachycardias by rapid pacing. *J Am Coll Cardiol* **28**: 137-45, 1996.
353. LAURITA, K.R., GIROUARD, S.D., ROSENBAUM, D.S. Modulation of ventricular repolarization by a premature stimulus. Role of epicardial dispersion of repolarization kinetics demonstrated by optical mapping of the intact guinea pig heart. *Circ Res* **79**: 493-503, 1996.
354. LAURITA, K.R., ROSENBAUM, D.S. Interdependence of modulated dispersion and tissue structure in the mechanism of unidirectional block. *Circ Res* **87**: 922-8, 2000.
355. ARORA, R., VERHEULE, S., SCOTT, L., NAVARRETE, A., KATARI, V., WILSON, E., VAZ, D., OLGIN, J.E. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* **107**: 1816-21, 2003.
356. HALL, K., Glass, L. How to tell a target from a spiral: The two probe problem. *Phys Rev Lett* **82**: 5164-5167, 1999.
357. HASTINGS, H.M., FENTON, F.H., EVANS, S.J., HOTOMAROGLU, O., GEETHA, J., GITTELSON, K., NILSON, J., GARFINKEL, A. Alternans and the onset of ventricular fibrillation. *Phys Rev E* **62**: 4043-8, 2000.

358. FENG, J., YUE, L., WANG, Z., NATTEL, S. Ionic mechanisms of regional action potential heterogeneity in the canine right atrium. *Circ Res* **83**: 541-51, 1998.
359. AKAR, F.G., ROSENBAUM, D.S. Transmural electrophysiological heterogeneities underlying arrhythmogenesis in heart failure. *Circ Res* **93**: 638-45, 2003.
360. STAROBIN, J.M., STARMER, C.F. Common mechanism links spiral wave meandering and wave- front-obstacle separation. *Phys Rev E* **55**: 1193-6, 1997.
361. EHRLICH, J.R., CHA, T.J., ZHANG, L., CHARTIER, D., MELNYK, P., HOHNLOSER, S.H., NATTEL, S. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol* **551**: 801-13, 2003.
362. NIKOLSKI, V., EFIMOV, I.R. Virtual electrode polarization of ventricular epicardium during bipolar stimulation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **11**: 605, 2000.
363. ROTH, B.J. The pinwheel experiment revisited. *J Theor Biol* **190**: 389-93, 1998.
364. SAMBELASHVILI, A., EFIMOV, I.R. The pinwheel experiment re-revisited . *J Theor Biol* **214**: 147-53, 2002.
365. GUEVARA, M.R., WARD, G., SHRIER, A., GLASS, L. Electrical alternans and period-doubling bifurcations. *Computers in Cardiology* 167-70, 1984.
366. ELKIN, YU. E., BIKTASHEV, V. N., HOLDEN, A. V. On the movement of excitation wave breaks. *Chaos, Solitons and Fractals* **9**: 1597-610, 1998.



