

THÈSE

présentée par:

Renaud Seigneuric

Pour obtenir les titres de

Ph.D en Génie Biomédical
de l'Université de Montréal

et

Docteur en Ingénierie pour la Santé de
l'Université Joseph Fourier de Grenoble

Étude d'hétérogénéités simulées et *in vitro* du tissu cardiaque et
de leurs rôles dans les tachycardies ventriculaires par réentrée

Date de soutenance : 10 juillet 2000

JURY: MM. AUGER P. (Directeur français)
 BACONNIER P. (Co-directeur français)
 BARDOU A. (Examineur)
 CARDINAL R. (Co-directeur québécois)
 CHASSÉ J.-L. (Membre invité)
 CHAU N.P. (Rapporteur)
 LEBLANC R. (Rapporteur)
 VINET A. (Directeur québécois)



W

4

U58

2001

v. 028

11 2 9

Remerciements

Remerciements québécois

Abstract

Reentry is a major mechanism underlying ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation. These arrhythmias account for the majority of sudden cardiac death in the industrialized world. Mechanisms involved in TV were investigated both through modeling and *in vitro* experiments under various circumstances. The role played by inhomogeneities of the ventricular tissue concerning initiation, perpetuation and termination of the VT was underscored:

Local ischemia model

We assumed that local ischemia mainly induced cell to cell dispersion in the coupling resistance (case 1), refractory period (case 2) or both (case 3). Numerical experiments, based on the van Capelle and Durrer model showed that reentries could not be induced by a cell to cell dispersion in any of the three cases as the wave front remained unbroken. In order to be more realistic about coronary circulation we simulated a patchy dispersion of cellular properties, each patch corresponding to the zone irrigated by a small coronary artery. In these conditions, a single activation wave could give rise to abnormal activities. It was showed that an increase of the coupling resistance may be an important factor in the genesis of reentry (case1). Moreover, use of isochronal maps revealed that vortices were both stable and sustained with an alteration of coupling alone (case 1) or along with reductions of action potential duration (case 3). Therefore, an increase of the coupling resistance may be responsible for anchoring the arrhythmia and allowing its perpetuation. Conversely, simulations with reduction of the refractoriness alone (case 2) induced only transient patterns.

In this study, the role of (patchy) inhomogeneities of cellular properties in the genesis of arrhythmias following local ischemia is put into relief. Our

time of injection, and to a minor extent duration) these drugs could also aggravate the arrhythmia by increasing the number of vortices, arising from interactions between surrounding waves. For short durations, these drugs were not able to suppress the pair of vortices. Inversion of the pattern was obtained with a strength of 0.8.

This study enabled us to demonstrate phenomena occurring clinically such as termination but also aggravation of an arrhythmia following injection of an antiarrhythmic agent. These numerical experiments provided a wide variety of outcomes (multiplication, inversion, termination (evanescence or extrasystole modes)) some of them calling for experimental evidence.

Our simulations and experiments showed that anatomical and functional inhomogeneities of cardiac tissue, whether intrinsic and/or induced, directly underlied initiation of VT and may be responsible for their spatio-temporal evolution.

Keywords:

Tachycardia

Reentry

Spatio-temporal dynamics

Simulations

Mapping

Experimentation

Résumé

La tachycardie ventriculaire (TV) est un trouble du rythme cardiaque qui précède généralement la fibrillation ventriculaire, une des causes principales de la mort subite dans les pays industrialisés. Par la modélisation et l'expérimentation *in vitro*, nous avons étudié la TV par réentrée dans différents contextes afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués. Le rôle des hétérogénéités du tissu ventriculaire dans l'initiation, l'entretien et la suppression de la TV a été précisé:

Modèle d'ischémie locale

L'étude de l'ischémie locale nous a conduit à distribuer dans la zone ischémique des cellules aux propriétés altérées: par l'augmentation de la résistance de couplage entre les cellules (cas 1), par la diminution de la période réfractaire (cas 2), ou par l'élévation de la résistance de couplage et le raccourcissement de la période réfractaire (cas 3).

Avec le modèle de van Capelle et Durrer, nous avons montré que le front de l'onde d'activation demeure stable lorsque les hétérogénéités (cellules lésées) de la zone ischémique sont distribuées une à une selon une loi uniforme. Au contraire, une distribution par amas de ces hétérogénéités possède un potentiel arythmogène capable de générer des réentrées soutenues ou fugaces. Le potentiel arythmogène le plus important est obtenu par une augmentation de la résistance de couplage (cas 1). Les arythmies provoquées par des amas de cellules ayant seulement des périodes réfractaires différentes (cas 2) ne sont pas soutenues. Par contre, les hétérogénéités comportant une augmentation de la résistance de couplage (cas 1 et 3) ont la capacité d'ancrer les arythmies et de les rendre soutenues.

Cette étude met en relief l'importance des hétérogénéités (par amas) des propriétés cellulaires dans la genèse des arythmies suivant une ischémie locale. Elle permet également de préciser le rôle des hétérogénéités (des propriétés passives ou actives) dans l'évolution de la réentrée.

drogues peut supprimer l'arythmie initiale, via deux modes: par évanescence et par extrasystole. Ces drogues peuvent aussi, dans d'autres conditions (instant d'injection, et, dans une moindre mesure, durée d'action), engendrer la multiplication des vortex –une aggravation de l'arythmie– du fait des fortes interactions entre les ondes concentriques présentes dans le tissu. Ces drogues puissantes peuvent également s'avérer inefficaces pour de petites durées d'action. Pour une puissance de 0.8, nous avons obtenu une inversion du patron d'activation: le double vortex se maintient mais son sens de rotation est inversé.

Cette étude a permis d'obtenir des phénomènes observés cliniquement comme la suppression d'une arythmie ou son aggravation après l'injection d'un agent antiarythmique. Elle a également montré une grande diversité des patrons d'activation qu'il serait possible d'obtenir (multiplication, inversion, extinction par évanescence et par extrasystole) dont la confirmation expérimentale est pour certains en attente.

Nos simulations et expériences ont montré que les hétérogénéités anatomiques et fonctionnelles du tissu cardiaque, intrinsèques et/ou induites, sont directement impliquées dans l'initiation des TV par réentrée et qu'elles peuvent en contrôler la dynamique spatio-temporelle.

Mots clefs:

Tachycardie

Réentrée

Dynamique spatio-temporelle

Simulations

Cartographie

Expérimentation

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
ABSTRACT	7
KEYWORDS:.....	9
RÉSUMÉ	11
MOTS CLEFS:.....	13
LISTE DES FIGURES.....	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
INTRODUCTION.....	23
POSITION DU PROBLÈME	25
CHAPITRE I MATÉRIEL ET MÉTHODES	31
I. PROPAGATION DANS LE MUSCLE CARDIAQUE	33
1. Excitabilité membranaire.....	39
2. Couplage cellulaire.....	40
II. ÉTUDE DE LA RÉENTRÉE	43
A. <i>Modélisation</i>	43
1. Automates cellulaires	43
2. Modèles qualitatifs	44
2.a. Explicitation du modèle de van Capelle et Durrer	46
3. Modélisation d'hétérogénéités.....	52
3.a. Modèle ischémique.....	52
3.b. Double vortex et agent antiarythmique.....	58
B. <i>Approche expérimentale</i>	62
1. Préparation et protocole opératoire.....	63
2. Système d'acquisition.....	65
3. Protocoles de stimulation	67
3.a. Stimulation centrale.....	67
3.b. Inductions de réentrées	69
4. Détection des activations.....	71
5. Analyse des épisodes de réentrée	79
5.a. Fit exponentiel	79
5.b. Vecteurs vitesse.....	81
CHAPITRE II ARTICLES	85
ARTICLE II: ONSET DYNAMICS OF VENTRICULAR TACHYCARDIA: CL VARIATIONS AND HEAD-TAIL INTERACTIONS	95
ARTICLE III: STABILITY OF REENRANT PATTERNS FOLLOWING ADMINISTRATION OF A CLASS III ANTIARRHYTHMIC AGENT: A SIMULATION STUDY.....	129
CHAPITRE III DISCUSSION ET CONCLUSION.....	169
1. Modèle ischémique	172
2. Episodes de réentrée <i>in vitro</i>	174
2.a. Difficultés liées à la préparation	175
2.b. Limitations des techniques de mesure	177
3. Double vortex et agent antiarythmique.....	179
CONCLUSION.....	182
ANNEXES.....	185
ANNEXE I.....	187
ANNEXE II	199
ANNEXE III.....	215
ANNEXE IV.....	223
BIBLIOGRAPHIE.....	225

Liste des figures

Figure 1: Le cœur et son système de conduction.....	26
Figure 2: Différents mécanismes de tachycardie par réentrée.....	29
Figure 3: Propagation dans une fibre unidimensionnelle.....	34
Figure 4: Potentiel d'action des cellules ventriculaires.....	36
Figure 5: Myocyte ventriculaire.....	37
Figure 6: Portion de tissu ventriculaire.....	37
Figure 7: Distribution des connexines dans le cœur.....	42
Figure 8: Fonctions du modèle de vCD.....	47
Figure 9: Potentiel d'action obtenu avec le modèle de vCD.....	48
Figure 10: Plan de phase du modèle de vCD.....	49
Figure 11: Trajectoires dans le plan de phase.....	50
Figure 12: Réseau électrique bidimensionnel avec le modèle de vCD.....	51
Figure 13: Potentiels d'action d'une cellule saine et de cellules ischémiques...54	
Figure 14: Durée du potentiel d'action en fonction du paramètre ISC.....	55
Figure 15: Illustration schématique du Patchwork.....	57
Figure 16: Exemple de conditions initiales.....	58
Figure 17: Prolongation du potentiel d'action par une drogue de classe III.	61
Figure 18: Obtention d'un feuillet sous-épicardique.....	64
Figure 19: Obtention d'une préparation bidimensionnelle.....	65
Figure 20: Réseau d'électrode et bain d'organe.....	66
Figure 21: Système d'acquisition pour les épisodes de tachycardie.....	66
Figure 22: Calcul du rapport anisotrope d'une préparation.....	68
Figure 23: Protocoles d'induction des tachycardies en 1 site.....	69
Figure 24: Protocoles d'induction des tachycardies en 2 sites.....	70
Figure 25: Carte isochrone d'un battement de tachycardie.....	71
Figure 26: Écran PATHFINDER 1.....	73
Figure 27: Écran PATHFINDER 2.....	74
Figure 28: Écran PATHFINDER 3.....	75
Figure 29: Superposition des cartes isochronales.....	77
Figure 30: Période de réentrée des épisodes de tachycardie.....	78
Figure 31: Ajustement d'une fonction exponentielle sur les courbes de CL	80
Figure 32: Carte des vecteurs vitesse en stimulation centrale.....	82
Figure 33: Carte des vecteurs vitesse lors d'un battement de tachycardie.....	84

Liste des abréviations

- AAR: Puissance de l'agent antiarythmique simulé, proportionnelle à la prolongation de la durée du potentiel d'action
- APD: Durée du Potentiel d'Action
- APD90: Durée du Potentiel d'Action à 90% de repolarisation
- BCL: Basic Cycle Length (période du train de stimuli)
- CL: Cycle Length (période de réentrée)
- CLs: valeur asymptotique du CL
- Cx: Connexines
- DE: Duration Effect (effet de la durée d'injection de l'agent antiarythmique)
- d_{cc} : Distance séparant les «cœurs» de deux vortex
- DI: Disque intercalaire
- dV/dt_{max} : Pente de la phase 0 du potentiel d'action
- ERP: Période Réfractaire Effective
- Ia: Courant axial
- Intervalles RR: temps entre 2 activations (R) consécutives
- ISC: Paramètre proportionnel à la sévérité de l'ischémie simulée
- PA: Potentiel d'action
- PM: Pace-Maker
- TE: Time Effect (effet du temps d'injection de l'agent antiarythmique)
- T_{end} : Instant où l'agent antiarythmique cesse d'agir
- T_{inj} : Instant où l'agent antiarythmique commence son action
- τ_{foot} : constante de temps du pied du potentiel d'action
- TTC: Chlorure de Triphényl Tétrazolium
- TV: Tachycardie Ventriculaire
- vCD: van Capelle et Durrer
- Vmax: Amplitude du potentiel d'action

À ma Famille,
à mes Amis.

INTRODUCTION

*"Les objets dynamiques heurtent généralement
l'intuition, et le cœur n'est pas une exception."*

Arthur Winfree.

Position du problème

Physiologiquement, la contraction du muscle cardiaque est commandée par un influx électrique (dépolariation membranaire correspondant au potentiel d'action) généré régulièrement par le nœud sinusal (figure 1). Il se propage aux oreillettes (qui éjectent alors le sang vers les ventricules) puis au nœud auriculo-ventriculaire. L'onde de dépolariation est ensuite transmise – via le faisceau de His-Purkinje – aux ventricules en se propageant de proche en proche au niveau des fibres cardiaques dans toute l'épaisseur du myocarde, de l'endocarde vers l'épicarde. Cette onde déclenche la dépolariation coordonnée des cellules ventriculaires et leur contraction (couplage excitation-contraction), ce qui permet au cœur d'assurer efficacement son rôle de pompe.

L'activité électrique peut être perturbée de façon importante du fait de l'altération des propriétés membranaires de la cellule, des fonctions de régulation cellulaire, de déséquilibres ioniques, d'anomalies structurales, ou d'effets induits par des facteurs externes (systèmes nerveux, endocrinien, etc.). Les arythmies résultantes causent un trouble de la genèse de l'influx, un trouble de la conduction de l'influx ou la combinaison des deux. Lors de ces arythmies cardiaques, le signal électrique ne se propage plus harmonieusement dans toute la masse cardiaque. Les contractions deviennent alors moins efficaces et ceci peut aller jusqu'à provoquer un arrêt cardiocirculatoire et la mort du sujet.

Nous nous intéressons ici à l'un des troubles de la conduction de l'onde d'activation: la tachycardie par réentrée. Sans considérer toute la complexité physiologique du cœur (un milieu tridimensionnel anisotrope avec une rotation

Witkowski 1998] (causes prépondérantes de la mort subite). Les mécanismes sous-jacents sont particulièrement complexes car ils impliquent à la fois les propriétés anatomiques et fonctionnelles du tissu cardiaque et l'interaction d'un grand nombre de processus biologiques dynamiques (homéostasie cellulaire, régulation du calcium intracellulaire, du système mitochondrial, etc.). Du fait de leur nature multifactorielle, ces arythmies demeurent encore mal comprises, notamment au niveau de leur induction et de leur entretien. Cependant deux types ont été identifiés: la réentrée autour d'un obstacle fixe, et la réentrée autour d'un obstacle fonctionnel.

La réentrée autour d'un obstacle fixe a été étudiée dès 1913 par Mines, à Montréal [Mines 1913] (figure 2A). Elle s'effectue autour d'une zone inexcitable anatomique (anneau valvulaire [Frame 1996]) ou pathologique (centre d'un infarctus). Elle est responsable de nombreuses arythmies de nature relativement régulière comme le flutter auriculaire, les tachycardies de type macro-réentrée et des tachycardies ventriculaires [Brugada 1993b, Fogoros 1997, Jalife 1999]. Son induction repose sur la présence d'un bloc de conduction unidirectionnel (attribué à une dispersion des périodes réfractaires) de sorte que le front d'onde circule dans un seul sens [El-Sherif 1988]. Pour que l'activation se perpétue, il faut que la longueur du circuit soit supérieure à la longueur d'onde du front d'activation (estimée par le produit de la vitesse de conduction et de la période réfractaire du tissu). Ainsi, le front d'onde rencontre un tissu qui est à nouveau excitable. A tout instant, il existe une zone composée de tissu partiellement réfractaire et éventuellement de tissu complètement excitable. En faisant varier la taille du circuit de réentrée [Ikeda 1997, Vinet 1994] ou les caractéristiques du substrat (ex.: avec des agents pharmacologiques [Brugada 1993a, Lemarbre 1998]), il est possible de moduler le comportement du front d'onde.

Dans le cas de la réentrée autour d'un obstacle fonctionnel (figure 2B), le front de l'onde d'activation circule autour d'une zone fonctionnelle (le «cœur»

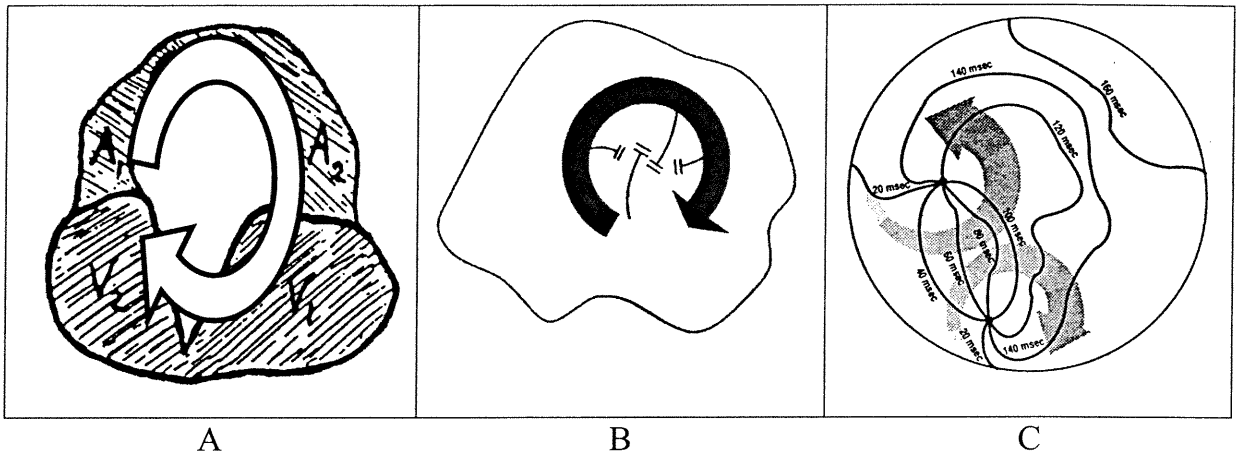


Figure 2: Différents mécanismes de tachycardie par réentrée.

- A. Réentrée autour d'un obstacle anatomique. L'onde d'activation circule autour de l'obstacle inexcitable (dans le sens indiqué par la flèche blanche) en recontraignant successivement à chaque tour: l'oreillette droite (A1), l'oreillette gauche (A2), le ventricule gauche (V1) puis le ventricule droit (V2) (d'après [Mines 1913]).
- B. Réentrée autour d'un obstacle fonctionnel: l'onde d'activation tourne autour de l'obstacle laissant un créneau d'excitabilité partiel (d'après [Allessie 1977]).
- C. Réentrée en double vortex. Une cartographie de l'épicarde montre l'évolution temporelle d'un double vortex. A chaque révolution (flèche en pointillé), chacun des deux vortex effectue un tour complet autour de son «cœur» (point noir) où convergent les isochrones d'un même battement (d'après [Pool 1990]).

Enfin, nous avons étudié la terminaison de réentrées (double vortex) par la simulation de l'injection d'un antiarythmique de classe III. Pour cette substance, différentes puissances (en terme de prolongation de la durée du potentiel d'action), durées et phases d'injection ont été testées.

CHAPITRE I

Matériel et Méthodes

"Les sciences n'essaient pas d'expliquer; c'est tout juste si elles tentent d'interpréter; elles font essentiellement des modèles. Par modèle, on entend une construction mathématique qui, à l'aide de certaines interprétations verbales, décrit les phénomènes observés. La justification d'une telle construction mathématique réside uniquement et précisément dans le fait qu'elle est censée fonctionner."

John von Neumann.

"L'observation est l'investigation d'un phénomène naturel, et l'expérience est l'investigation d'un phénomène modifié par l'investigateur."

Claude Bernard.

I. Propagation dans le muscle cardiaque

La théorie du flux des courants dans un câble a été développée initialement pour la transmission d'information via des câbles sous-marins par Lord Kelvin en 1855. Les cellules excitables (ex.: cellules nerveuses et musculaires) sont, du fait de leur forme allongée, assimilables sous certaines conditions à un câble électrique.

Lors de la dépolarisation d'une fibre unidimensionnelle de cellules cardiaques (figure 3), il y a une entrée rapide et massive d'ions sodium dans une cellule (A), qui devient une source de courant pour les cellules suivantes. Comme la cellule A est connectée à une autre cellule, seule une portion de ce courant entrant charge sa capacité membranaire, le reste se rendant vers le prochain site à exciter B. Ce courant axial (I_a) agit sur la membrane du site B sous forme d'un courant capacitif qui provoquera une dépolarisation si la cellule n'est pas réfractaire et si ce courant capacitif est suffisant pour élever le potentiel transmembranaire au seuil d'activation des canaux sodiques. Pour que la propagation se maintienne, il faut que les charges retournent dans le milieu

de grandes valeurs de dV/dt_{max} et des facteurs de sécurité [Rushton 1937, Spach 1983] élevés [Spach 1982] pour la propagation.

Cette théorie suppose que le câble soit de dimension infinie, uniforme, et de symétrie axiale. Si ces conditions correspondent bien au cas de la propagation dans un axone [Hodgkin 1954, Cooley et Dodge 1966], il n'en va pas de même pour la propagation de l'activité électrique dans le muscle cardiaque qui n'est en fait pas un réel syncytium [Joyner 1982, Spach 1981] (une cellule est montrée figure 5) de sorte que la propagation y est discontinue. Les résultats expérimentaux de Spach et coll. [Spach 1981] montrent ainsi que les grandes vitesses de dépolarisation sont associées avec des dV/dt_{max} faibles alors que les faibles vitesses sont associées avec des dV/dt_{max} importants. La mesure du τ_{foot} , dont les valeurs sont plus importantes avec les grandes vitesses, sont en contradiction avec la théorie continue du câble. Spach et coll. ont suggéré que la vitesse plus faible dans la direction transverse devrait être due à un effet anisotrope de la distribution du couplage des cellules, qui a pour effet d'augmenter la résistance de couplage dans le sens transverse et de séparer les membranes en unités excitables faiblement couplées, causant une propagation discontinue. Dans la direction longitudinale au contraire, les couplages contribuent à la résistance axiale de façon semblable à la résistivité cytoplasmique de sorte que l'on observe peu ou pas d'effet discontinu. De plus, la plus faible résistance intercellulaire crée une charge électrotonique plus élevée pour la propagation, d'où un facteur de sécurité plus bas. Dans la direction transverse, les couplages constituent la résistance axiale essentielle et produisent des discontinuités récurrentes. Ainsi, au niveau macroscopique, la relation entre vitesse de propagation et résistance axiale effective est approximativement celle prédite par la théorie continue. D'un point de vue microscopique cependant, il existe des discontinuités qui modifient la forme du potentiel d'action intracellulaire [Spach 1981].

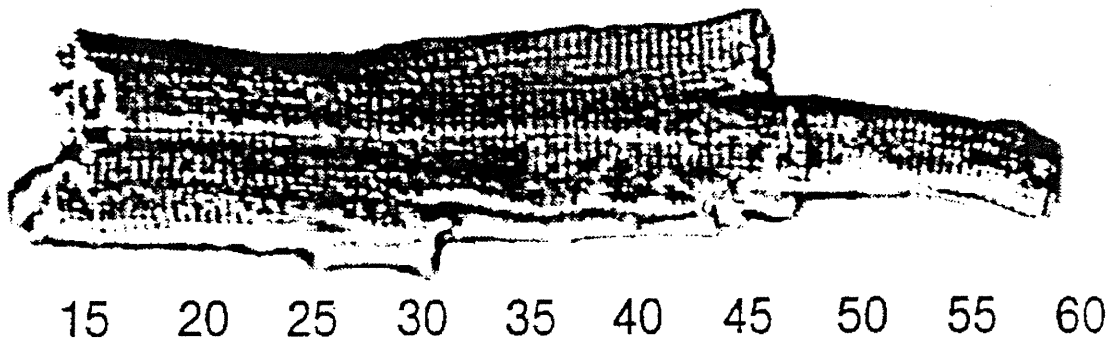


Figure 5: Myocyte ventriculaire
Cellule ventriculaire isolée (échelle en μm) (d'après [Spach 1995]).

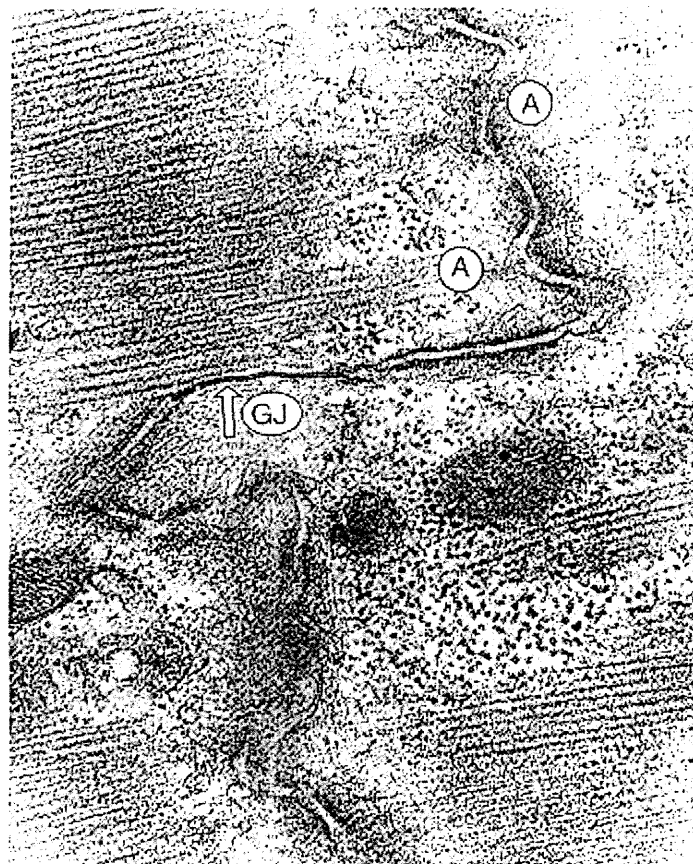


Figure 6: Portion de tissu ventriculaire.
Disques intercalaires connectant deux cellules cardiaques. Les filaments d'actines (A) et les jonctions de type gap (GJ) y sont figurés. L'image a été obtenue par microscopie électronique, avec un grossissement $\times 43000$ (d'après [Opie 1998]).

Le modèle du câble continu qui s'est avéré insuffisant pour expliquer certains faits expérimentaux, a été amélioré par la prise en compte de la nature discrète des jonctions intercellulaires dans des modèles unidimensionnels [Diaz

simulations et expériences concordent pour montrer que la vitesse de conduction de l'onde de dépolarisation est fonction des propriétés:

- 1) passives du réseau formé par les cellules cardiaques [Lesh 1989, Spach 1981, Wit 1989].
- 2) actives de la membrane de ces cellules [Fast 1997, Sharp 1980, Zipes 1988].

Plus spécifiquement, la propagation de l'onde d'activation est fonction du degré d'excitabilité membranaire et du couplage cellulaire.

1. Excitabilité membranaire

Une stimulation supraliminaire provoque l'ouverture des canaux sodiques qui initie un potentiel d'action. Ce courant entrant (source) est d'une intensité et d'une vitesse proportionnelles au nombre de canaux sodiques actifs lors du stimulus. Il crée également un courant axial qui stimulera les cellules avoisinantes afin de permettre la propagation de l'onde de dépolarisation. Ainsi, une cellule est d'autant plus excitable que le courant sodique entrant est important, ce qui est associé à une vitesse de dépolarisation et une vitesse de conduction importantes [Zipes 1988]. L'état du canal sodique (activé, inactivé ou au repos) est donc déterminant pour la qualité de la propagation, et son altération (pharmacologique ou expérimentale) va de fait moduler la vitesse de propagation de l'onde de dépolarisation. L'amplitude du courant sodique rapide est réduite lorsque le potentiel de repos est amené à des valeurs moins négatives, dans la plage -80mV à -55mV , ce qui ralentit la dépolarisation. Aux environs de -55mV , la cellule devient inexcitable, et au-delà de -50mV , une dépolarisation lente peut être produite par les canaux sodiques lents.

L'excitabilité est aussi fonction de la capacité de la membrane à s'opposer à l'entrée massive d'ions sodiques par le biais de courants repolarisants (comme les ions potassium, jouant le rôle de puits, ex.: i_{K1} du modèle de Beeler-Reuter [Beeler 1977]) et donc du rapport puits/source (lorsque ce rapport est supérieur à l'unité, la membrane ne peut être dépolarisée). Ainsi, la propagation du potentiel d'action au niveau d'une portion de la membrane de la cellule aura

d'échanger de petites molécules et des ions. La surface des jonctions lacunaires représente environ 10% de la surface des disques intercalaires rapprochés.

En 1976, les travaux de Clerc [Clerc 1976] ont démontré que le ventricule est anisotrope puisque la vitesse de propagation du potentiel d'action dépend de l'orientation des fibres. Il s'avère que le tissu cardiaque est intrinsèquement anisotrope avec un rapport (*vitesse longitudinale*) / (*vitesse transverse*) qui varie en fonction de la région considérée. Cette distribution des jonctions ainsi que la forme allongée des cellules force le courant à traverser davantage de jonctions par unité de distance dans le sens transverse que dans le sens longitudinal. Ainsi, la distribution hétérogène des jonctions lacunaires au niveau des ventricules, qui est de 30 à 40% plus importante à ses extrémités que sur les côtés, se traduit par un rapport des vitesses de conduction de l'ordre de 3 (il est de 10 au niveau des oreillettes). Chaque connexon est constitué de connexines (Cx), dont plus d'une douzaine sont répertoriées (la plus fréquente dans le myocarde adulte est la Cx 43, dont le poids moléculaire est de 43000 Da). Chaque connexine a une conductance spécifique (mesurée par la méthode de «voltage clamp» à deux cellules) dont la valeur est comprise entre 32 et 219pS [Dhein 1998]. À l'aide de techniques immunohistochimiques, il est possible de localiser ces Cx dans les différentes parties du cœur. L'étude de la distribution de ces différentes Cx, leur proportion relative (leur niveau d'expression), leur état fonctionnel (ouvert/fermé) et la taille des cellules cardiaques dans la région de myocarde considérée, sont des facteurs importants pour expliquer les différences de rapports anisotropes observés dans le myocarde (figure 7) car ils peuvent influencer la vitesse et la direction de la propagation du potentiel d'action [Pressler 1995].

L'altération de ce couplage cellulaire peut moduler la vitesse de propagation de l'onde de dépolarisation [Lesh 1989, Spach 1982]. Une diminution de la conductance de jonction ou de la probabilité d'avoir un nexus en conformation ouverte peut ainsi conduire à une réduction de la vitesse de

II. Étude de la réentrée

Ce manuscrit comporte trois études traitant de divers aspects de la réentrée, correspondant aux trois articles constituant le chapitre II. Les simulations sur la génèse des réentrées suivant une ischémie locale et l'étude *in vitro* des TV monomorphiques traitent de la phase initiale des TV. La troisième étude, numérique, porte elle sur la suppression des réentrées par l'action d'un antiarythmique de classe III. Pour des raisons d'ordre méthodologique cependant, nous avons regroupé –dans cette partie seulement– les simulations numériques. Nous aborderons ensuite les méthodes expérimentales propres à l'étude *in vitro*.

A. Modélisation

1. Automates cellulaires

Les automates cellulaires ont été élaborés pour imiter –aussi fidèlement que possible– des processus complexes et ont été couramment utilisés pour la modélisation dans des domaines très variés (turbulence dans les écoulements fluides, trafic urbain, dynamiques des populations (mammifères, végétaux, cellules, gènes, etc.)). L'évolution des variables y est régie par des règles logiques, ce qui a permis de réduire les temps de calcul par rapport à un système d'équations différentielles. Avec la croissance dans la puissance de calcul, dans le domaine de la cardiologie, les automates cellulaires sont remplacés peu à peu par des systèmes continus. Leurs origines remontent au milieu des années quarante, avec notamment les travaux précurseurs de John von Neumann pour étudier les processus de prolifération de cellules, ou de Wiener et Rosenblueth pour l'application au milieu cardiaque. L'utilisation des automates cellulaires pour modéliser les troubles du rythme cardiaque a permis d'élaborer des concepts clefs [Moe 1964, Wiener 1946]. Cependant, des faiblesses ont été mises à jour. En effet, d'une part le possible rôle d'artefacts a été invoqué (ex. "pseudo-percolation" [Smith 1984]) et d'autre part, l'engouement pour la modélisation des vortex dans les milieux excitables a révélé le manque de réalisme au niveau de la reproduction des ondes spirales et

On doit alors résoudre pas moins de huit équations différentielles pour connaître le potentiel transmembranaire d'une cellule à un instant donné

A ce modèle relativement complet, nous lui avons préféré celui conçu par van Capelle et Durrer [van Capelle 1980] (vCD), à l'utilisation moins lourde, qui permet d'effectuer de nombreuses simulations. Ce modèle, publié en 1980, origine du modèle de van der Pol et constitue une synthèse de recherches menées depuis une trentaine d'années dans le domaine des milieux excitables. Van der Pol et van der Mark ont été les premiers à utiliser l'oscillateur à relaxation pour modéliser l'activité électrique du cœur. Van der Pol modifia les équations de l'oscillateur harmonique pour faire dépendre l'amortissement de l'amplitude instantanée des oscillations. La forme de l'onde ainsi obtenue, sa fréquence variable pour une amplitude constante, la capacité de synchronisation en ont fait un candidat attractif pour la modélisation des cellules cardiaques automatiques [Bardou 1996, FitzHugh 1961, van Capelle 1980]. FitzHugh a reformulé les équations de van der Pol et généralisé la seconde équation qui décrit le paramètre d'excitabilité [FitzHugh 1961]. Le formalisme ressemblait alors au modèle nerveux de Bonhœffer. De fait, le nouveau modèle de van der Pol généralisé a été appelé le modèle de Bonhœffer-van der Pol (BVP), qui est une bonne approximation de la projection bidimensionnelle du modèle de dimension 4 de Hodgkin et Huxley. Le modèle de vCD a été mis au point afin de corriger la repolarisation trop rapide du modèle de BVP [van Capelle 1980]. Contrairement à l'automate cellulaire, les variables suivent donc des équations différentielles, le temps étant considéré comme continu. L'espace est discrétisé et les cellules constituant le réseau sont couplées électriquement entre elles.

$h(V)$ correspond à l'isocline $dY/dt=0$. Le graphe de ces fonctions est présenté sur la figure 8.

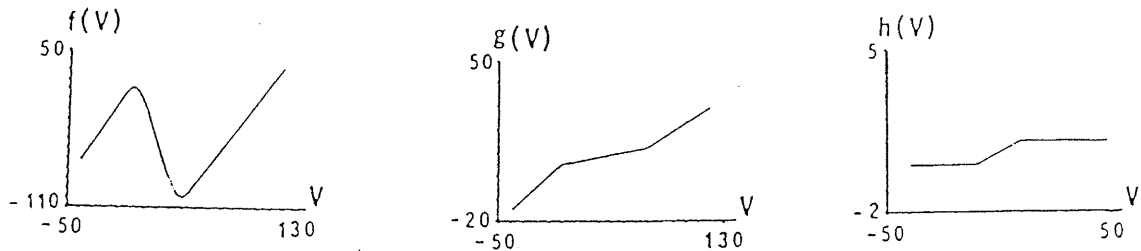


Figure 8: Fonctions du modèle de vCD.

Représentation, en fonction du potentiel transmembranaire V , des fonctions $f(V)$, $g(V)$ et $h(V)$ permettant d'obtenir le potentiel d'action du modèle de van Capelle et Durrer (d'après [Landau 1987]).

La résolution du système d'équations est effectuée avec la méthode de Runge-Kutta au 4^{ème} ordre, et ces fonctions, aux expressions strictement numériques, sont de forme très simple afin de réduire les temps de calcul (Cf. Annexe I les fonctions FF, G et HH de la sous-routine calc_iscPR.f). Pour les simulations en 2 dimensions, un programme en FORTRAN est présenté en Annexe I pour le cas de l'ischémie locale par amas où seule la période réfractaire est altérée (Cf. 3.a). L'Annexe III contient les programmes pour la simulation de l'action de l'agent antiarythmique sur un double vortex (Cf. 3.b).

2.a.β. Potentiel d'action

Sa forme est caractéristique des cellules ventriculaires myocardiques par sa pente élevée (tissus à réponse rapide) et la présence d'un plateau de repolarisation (figure 9). Le phénomène du "tout ou rien" est traduit: pour le point A, le courant stimulateur, suffisant, provoque un potentiel d'action. Par contre, un stimulus inférieur à la tension seuil V_{seuil} n'en provoque pas (cas de A").

Pour une stimulation trop faible (A''), il y a retour quasi-instantané à l'état de repos. Par contre, pour des conditions initiales supraliminaire (A) –i.e. lorsque l'isocline $dV/dt = 0$ est franchie– un potentiel d'action est déclenché. Il s'en suit une grande variation de V , alors que l'excitabilité reste pratiquement constante (portion $[A, B]$). Puis, Y varie fortement sur un petit intervalle de potentiel: c'est le plateau de repolarisation (entre les points B et C). La phase $[C, E]$ correspond à la repolarisation précoce (excitabilité peu différente de l'unité). Enfin, le retour à l'état métastable est précédé d'une variation importante de Y , notamment sur la portion $[E, P_0]$.

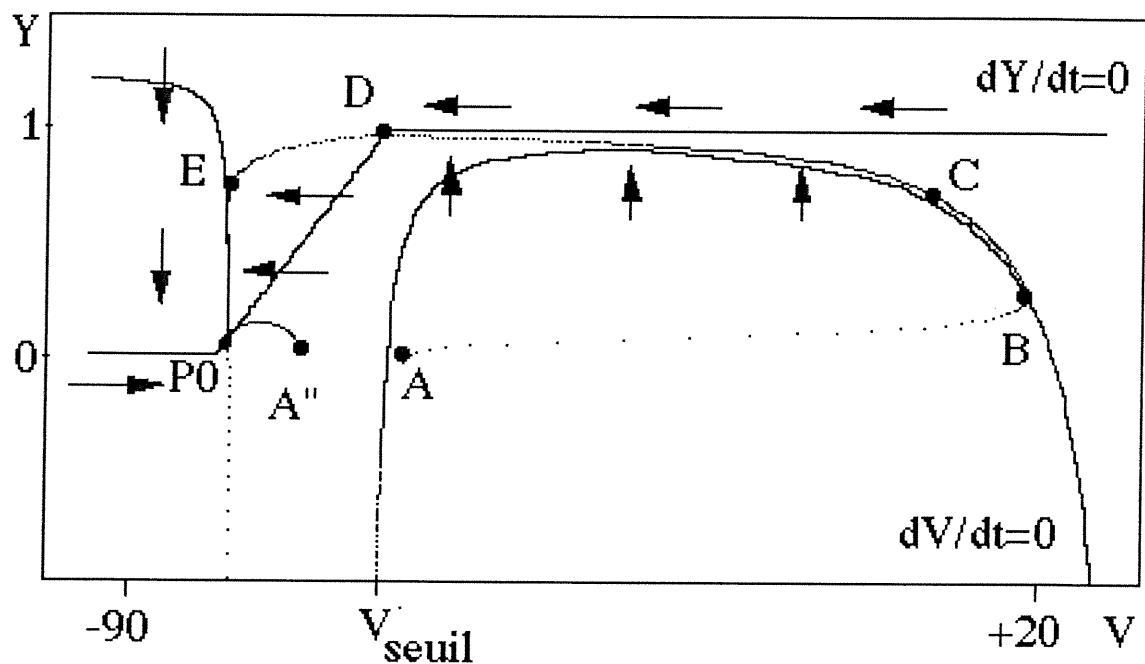


Figure 10: Plan de phase du modèle de vCD.

L'excitabilité Y est exprimée en fonction du potentiel transmembranaire V , les isoclines dV/dt et dY/dt y sont représentées. Pour une stimulation insuffisante (A''), il y a retour quasi-instantané à l'état de repos. Par contre, pour des conditions initiales supraliminaire (A), un potentiel d'action est déclenché (Cf. texte pour de plus amples détails).

Dans cette représentation, le point de repos se trouve à l'intersection des deux isoclines i.e. où il n'y a ni variation du potentiel transmembranaire, ni variation de l'excitabilité. Quelles que soient les conditions initiales, les

ses troubles, mais à sa propagation au niveau du ventricule, constitué uniquement de cellules non pace-maker.

2.a.δ. Niveau tissulaire

Pour étudier le rôle des interactions spatiales dans la genèse de la tachycardie, van Capelle et Durrer disposent de 650 cellules. Chacune est décrite par le système d'équation (I). Les cellules sont couplées au niveau intracellulaire par des résistances uniformes (dont la valeur est fixée à 2 (unités arbitraires)) rendant le milieu isotrope alors que les résistances extracellulaires sont à zéro. La figure 12 montre une portion du circuit électrique ainsi constitué (réseau carré de 128 cellules de côté pour nos travaux).

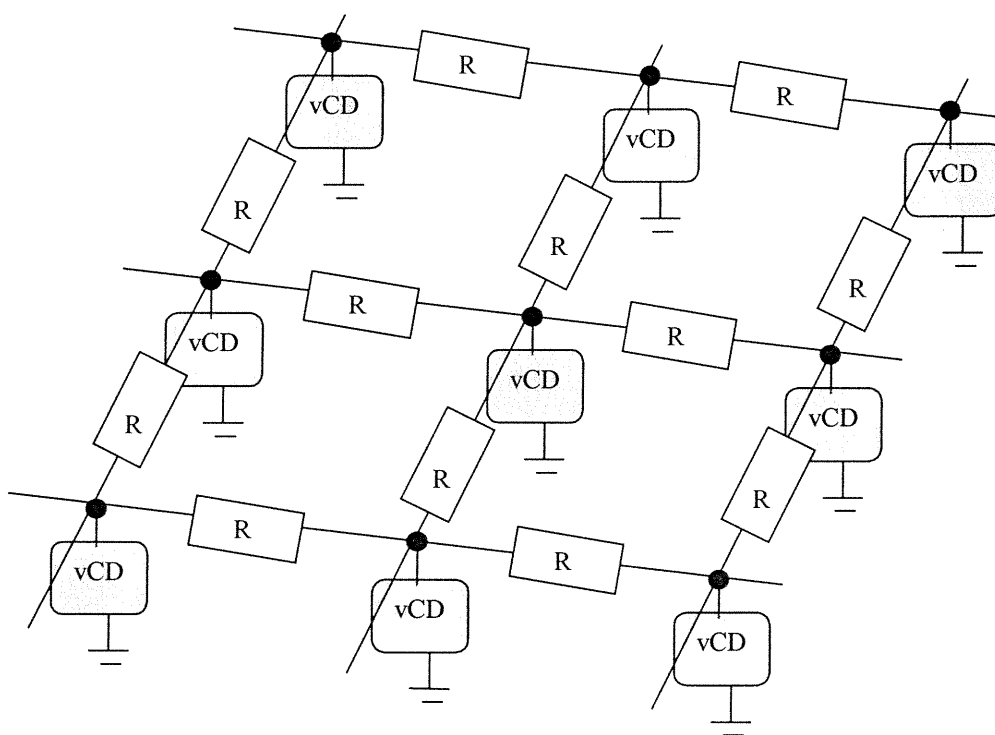


Figure 12: Réseau électrique bidimensionnel avec le modèle de vCD.

Le couplage entre les cellules est assuré par des résistances R , et chaque cellule est décrite par le modèle de vCD. Les résistances extracellulaires sont nulles et les milieux extra-cellulaires sont mis à la masse.

Ces termes sont calculés selon:

$$x_n = 5^5 x_{n-1} \pmod{2^{18}} \quad (\text{III})$$

Chaque séquence, déterministe, est générée par une semence (impaire, ex.: $x_0=78963$ [Chassé 1974]).

3.a.α. Altération de la durée du potentiel d'action

Le plan de phase indique que pour réduire la période réfractaire, nous devons modifier l'excitabilité qui contrôle la durée du potentiel d'action. Ses variations sont données par sa dérivée dY/dt , variant entre -1 et 1. C'est en agissant sur cette dernière que nous raccourcirons la période réfractaire. Le taux de recouvrement de l'excitabilité altéré par l'ischémie: $[dY/dt]_{ISC}$ est obtenu en ajoutant à sa valeur en conditions saines ($[dY/dt]_{vCD}$) une fraction de son complément à un (pour respecter son intervalle de définition): $[dY/dt]_{ISC}=[dY/dt]_{vCD}+(1-[dY/dt]_{vCD})*ISC$. En utilisant l'expression $[dY/dt]_{vCD}$ donnée par la seconde équation du système (I) nous obtenons le système suivant (Cf. calc_iscPR.f dans l'Annexe I):

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = -C^{-1} \left(g(V) + (1 - Y)f(V) - \frac{i_{EX}}{S} \right) \\ \frac{dY}{dt} = T^{-1} (h(V) - Y)(1 - ISC) + ISC \end{cases} \quad (\text{IV})$$

La variable ISC est tirée au sort pour chaque cellule ischémique (lors de la dispersion cellule à cellule) ou pour chaque amas ischémique (dans le cas de la dispersion par amas). L'ischémie est d'autant plus prononcée que ISC tend vers l'unité: comme dY/dt approche sa valeur maximale, les variations de l'excitabilité sont brusques et la durée du potentiel d'action raccourcie. Cette modification de la durée du potentiel d'action, sans altérer le potentiel de repos, augmente le seuil de stimulation ce qui entraîne une diminution de la vitesse de

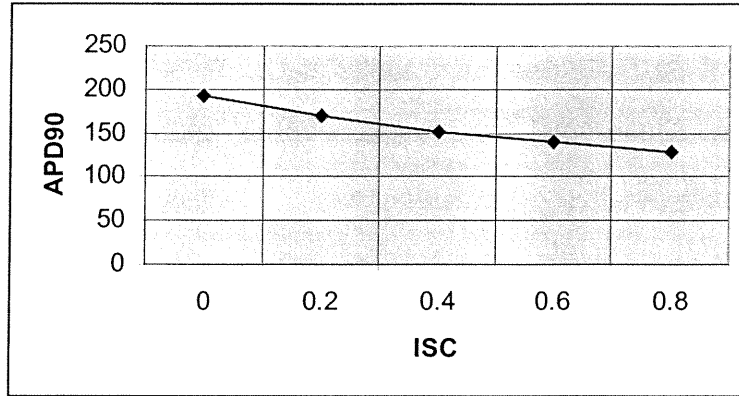


Figure 14: Durée du potentiel d'action en fonction du paramètre ISC

L'introduction du paramètre ISC dans la seconde équation du système de vCD permet de réduire la durée du potentiel d'action, mesurée par la repolarisation à 90% (APD90, en pas de temps). Les mesures sont effectuées sur une onde plane dans un tissu préalablement au repos.

3.a.β. Altération de la vitesse de propagation

Pour diminuer la vitesse de propagation de l'onde de dépolarisation, la résistance de couplage en conditions saines R est uniformément augmentée à l'intérieur de chaque amas ischémique pour devenir R_{isc} . Dans de tels amas, le paramètre ISC est introduit de la façon suivante:

$$R_{isc} = 2 + ISC * MULT \quad (V)$$

où ISC est un nombre aléatoire tiré d'une loi uniforme générée par la fonction pseudoal. MULT est un coefficient multiplicateur, d'autant plus grand que la dégradation des propriétés électrophysiologiques est sévère car il augmente la valeur moyenne de R_{isc} . En effet, ISC variant sur $]0, 1[$, la résistance moyenne dans les amas ischémiques est une fonction croissante de MULT (elle vaut: $2 + MULT/2$). Plus la résistance de couplage est forte, plus le couplage est faible, donc plus la vitesse de l'onde de dépolarisation est réduite. Dans cette étude, le facteur MULT est commun à tous les amas ischémiques: fixé par l'utilisateur au début de la simulation, il reste constant jusqu'à l'arrêt du programme. Sa valeur a été fixée à 6 de sorte que lorsque ISC tend vers 1, le découplage est tel que la vitesse de propagation diminue pour tendre vers zéro.

pour chaque type d'altération du paramètre ISC (altération de la résistance de couplage, altération de la durée du potentiel d'action, altération de la résistance de couplage et de la durée du potentiel d'action) 240 simulations. Bien que des réentrées aient été obtenues avec des amas de tailles plus petites, les amas de 12x12 cellules permettent l'exploration systématique de l'incidence du nombre d'amas ischémiques par bande sur la genèse des réentrées. Les probabilités de réentrée, estimées dans 3 cas différents, permettent alors de dégager des facteurs prépondérants dans l'éclosion des arythmies (Cf. Article I).

Le générateur de nombres pseudo-aléatoires pseudoal a été utilisé pour fournir pour chaque nombre d'amas ischémiques par bande donné (variant de 1 à 8) 30 répartitions spatiales d'amas ischémiques. Celles-ci servent de conditions initiales dans les 3 cas étudiés. Le paramètre ISC assigné à chaque amas ischémique intervient au niveau des équations du modèle suivant que l'on cherche à étudier l'effet d'une augmentation de la résistance de couplage, d'une diminution de la période réfractaire ou de la combinaison de ces 2 altérations.

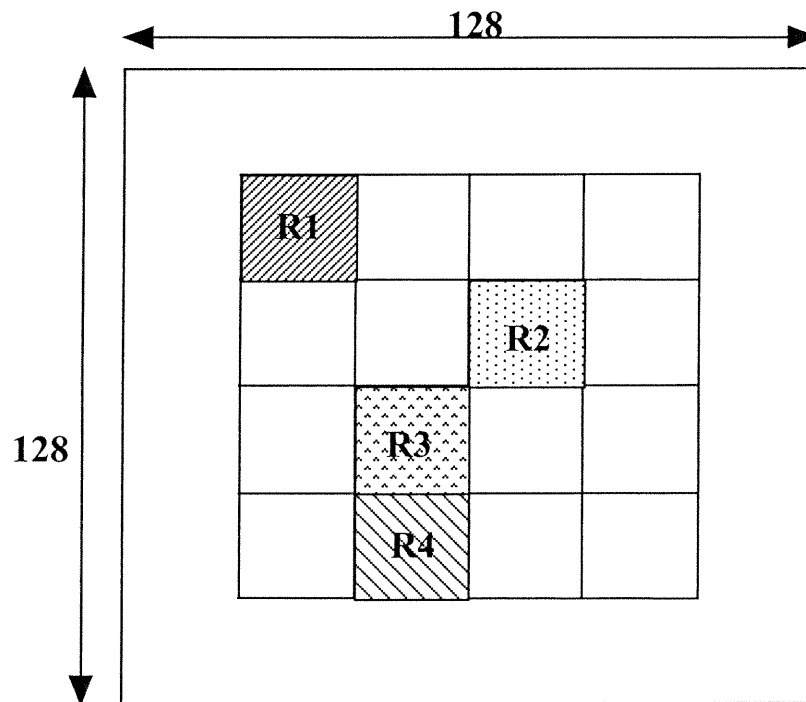


Figure 15: Illustration schématique du Patchwork.

Sur un réseau homogène de cellules saines, les amas ischémiques sont distribués aléatoirement. Plus le paramètre ISC est élevé, plus l'amas ischémique a des propriétés altérées et plus sa couleur est foncée.

éléments de la colonne de gauche. Lorsque l'onde se trouve au milieu du tissu de 128×128 cellules, le bloc de 10×10 éléments redevient excitable (à $t=400\Delta t$ (pas de temps)). L'onde poursuit sa propagation de la gauche vers la droite tout en développant via le bloc de tissu nouvellement excitable, une propagation rétrograde. Le tissu entourant le bloc ayant à nouveau retrouvé son excitabilité, les fronts de la propagation rétrograde s'étendent et se courbent pour donner naissance à un double vortex. Après 6 battements de régime transitoire, cette hétérogénéité fonctionnelle se perpétue périodiquement (avec une période de rotation de $250\Delta t$) sur un chemin désormais stable: l'injection d'un antiarythmique peut être étudiée.

3.b.β. Agent antiarythmique de classe III

Jusqu'à la fin des années 60, peu de substances antiarythmiques étaient disponibles de sorte qu'aucun classement n'était vraiment nécessaire. Puis, de nombreuses nouvelles substances sont apparues et plusieurs classifications ont été proposées. La classification de (Singh et) Vaughan-Williams, qui date de 1971, est celle qui a été la plus populaire. Elle permet de distinguer les différents antiarythmiques selon leur mode d'action prépondérant: Classe I: bloqueurs des canaux sodiques; Classe II: bêta-bloqueurs; Classe III: augmentation de la durée du potentiel d'action; Classe IV: bloqueurs des canaux calciques [Coutu 1996, Fogoros 1997]. L'inconvénient majeur de cette classification est qu'une même drogue peut avoir plusieurs effets à la fois d'où l'éventuelle difficulté à lui attribuer une classe unique et exclusive. Ainsi, depuis 1990, le « Sicilian Gambit » a vu le jour: il ne s'agit pas d'une nouvelle classification mais plutôt d'un tableau très détaillé sur les modes d'action connus des substances antiarythmiques. La classification de Vaughan-Williams, simple et pratique reste cependant la plus largement utilisée aujourd'hui [Fogoros 1997].

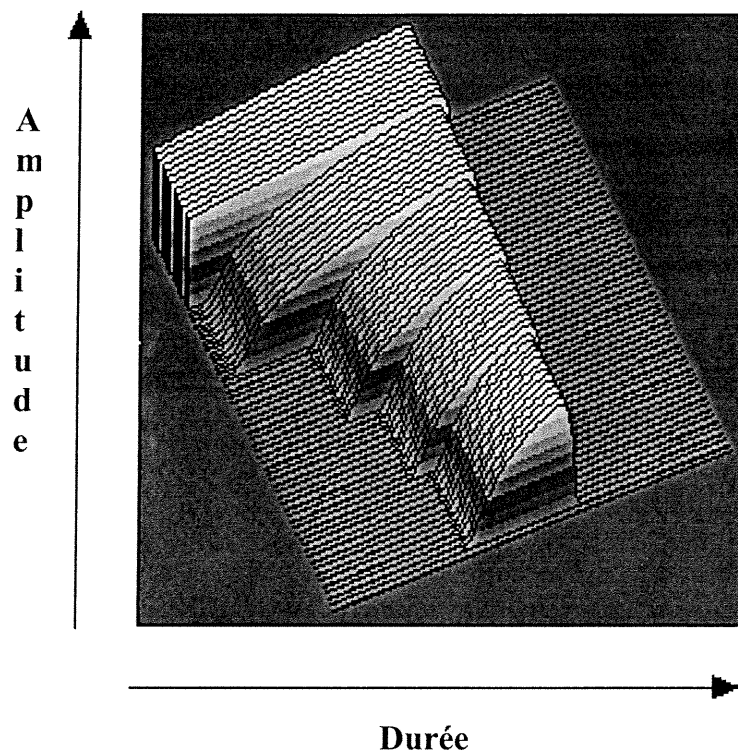


Figure 17: Prolongation du potentiel d'action par une drogue de classe III.

Image composite de potentiels d'action obtenus en propagation pour différentes valeurs du paramètre AAR en unités d'amplitude et de durée arbitraires. La valeur maximale du potentiel est en gris clair, le potentiel de repos en gris foncé, et les niveaux de gris intermédiaires représentent des cellules partiellement repolarisées. Les 5 ondes planes ont été obtenues indépendamment sur un réseau de 128x128 éléments pour différentes valeurs de AAR. Une portion de chacune, prise à $500\Delta t$, et assemblée dans cette représentation tridimensionnelle. L'onde plane obtenue en conditions normales (vCD, AAR=0) figure au premier plan, et dans les arrière-plans successifs pour les valeurs croissantes de AAR (0.2, 0.4, 0.6, 0.8). Pour AAR=0.8, le potentiel d'action est tronqué car sa longueur d'onde excède celle du réseau.

Pour avoir une représentation plus fidèle des altérations du PA suite à l'introduction de AAR, nous les avons caractérisées en 2 dimensions [Kootsey 1991] par des ondes planes se propageant sur un tissu homogène (AAR \neq 0) et comparées à une onde plane de contrôle (AAR=0). Ces valeurs sont reportées dans le tableau (Cf. article III, tableau 1) conformes aux données qualitatives disponibles dans la littérature [Opie 1989, Purdy 1990, Salerno 1988]. Les variables prises en compte sont:

- 1) l'amplitude du potentiel d'action (V_{\max} , en unités arbitraires).

une localisation précise des sites pouvant être responsables de la dynamique observée.

En faisant l'hypothèse que les propriétés spatio-temporelles des patrons d'activation sont liées aux propriétés structurelles et fonctionnelles du substrat supportant la réentrée [Brugada 1993b, Vinet 1996], les objectifs de ce travail sont de: (1) caractériser quantitativement ces épisodes de réentrée afin d'essayer de mettre à jour des signatures spécifiques du substrat impliqué (2) localiser le(s) site(s) contrôlant la dynamique observée.

1. Préparation et protocole opératoire

Bien que le cœur soit tridimensionnel, nous nous limitons au cas d'une préparation où le substrat est plan afin de diminuer le nombre de degrés de liberté du système et rendre plus directe l'interprétation des résultats. Pour cela, il est nécessaire d'utiliser une préparation qui soit structurellement la plus homogène possible. Ainsi, l'épicarde est préféré à l'endocarde car ce dernier présente une surface dont la structure est irrégulière, ce qui est peu propice à l'obtention d'une tranche fine uniforme. L'épicarde du ventricule droit est préféré à celui du ventricule gauche car il possède une vascularisation en surface de moindre importance [Miller 1985], ce qui réduit le risque de rendre certains électrogrammes inutilisables. Conformément à la législation canadienne en vigueur et sous le contrôle d'un technicien agréé, le chien est endormi, et son cœur rapidement prélevé. Une portion du ventricule droit est donc découpée puis tranchée de façon à obtenir un mince feuillet sous-épicaire de 3x3cm avec une épaisseur de 2mm (figure 18). Dans un tel feuillet de tissu sous-épicaire, les cellules sont du même type [Antzelevitch 1995] ce qui confère à la préparation les propriétés d'homogénéité et de bidimensionnalité souhaitées.

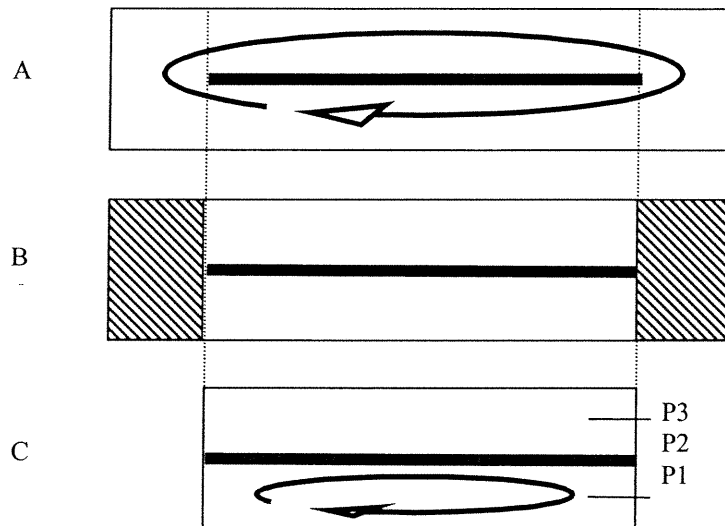


Figure 19: Obtention d'une préparation bidimensionnelle.

- A. Après la superfusion, une mince couche centrale de cellules meurt. Après induction, une tachycardie peut éventuellement se développer dans l'épaisseur du feuillet autour de cet obstacle (dans le plan de la feuille, suivant la flèche)
- B. Les parties distales (zones hachurées) sont découpées afin d'isoler électriquement la préparation
- C. Après induction, une tachycardie ne pourra se développer que sur le plan du feuillet sous-épicaudique (perpendiculairement au plan de la feuille) en contact avec les électrodes (plan P1).

2. Système d'acquisition

Le réseau d'électrodes utilisé est composé de 11x11 électrodes unipolaires (diamètre 0.5 mm) dont la distance interélectrodes est de 2.54mm (figure 20A). La plaquette d'électrodes est fixée sur le fond du bain de sorte que les électrodes pointent vers le haut. Le feuillet est disposé "tête-en-bas" sur le réseau d'électrodes (figure 20B). Un grillage en plastique épinglé dans le fond du bain assure un contact permanent et uniforme entre la préparation (côté épicaudique) et la plaquette d'acquisition pour maximiser la qualité du signal. La chaîne d'acquisition est schématisée figure 21. Les 121 électrogrammes unipolaires, enregistrés par rapport à la référence de Wilson, sont amplifiés à l'aide de gains analogiques programmables (gains réels lors des épisodes de réentrée: 2560) sur une plage de 0.05-450 Hz. Ces électrogrammes sont ensuite convertis en signaux numériques à une fréquence d'échantillonnage de 1000Hz/canal avec une précision de 12 bits (Système d'acquisition PAM élaboré au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur).

Tout au long de l'expérimentation les électrogrammes de 4 canaux, sélectionnés par l'utilisateur, sont affichés, permettant le contrôle en temps réel de l'état de la préparation (amplitude crête-à-crête des signaux, induction d'un épisode de réentrée). Pour assurer une rétroaction sur la manipulation en cours, les acquisitions sont transférées –via le Network File System (NFS)– sur le disque dur d'un 2^{ième} ordinateur où des cartes isochrones sont obtenues avec CARDIOMAP III (Institut de Génie Biomédical, École Polytechnique Université de Montréal).

3. Protocoles de stimulation

3.a. Stimulation centrale

Après stabilisation de la préparation (30min), des mesures sont effectuées en stimulant périodiquement le centre de la préparation. Ceci permet de s'assurer de l'état de la préparation et de calculer, pour ce milieu uniformément anisotrope [Spach 1990], son rapport anisotrope [Clerc 1976, Pressler 1995, Roberts 1979, Spach 1982] (figure 22). Ensuite, l'obstacle inexcitable est créé par cryolésion et la préparation est à nouveau stabilisée pendant 30min.

3.b. Inductions de réentrées

L'induction des épisodes de réentrée (stimulation biphasique d'une durée de 2ms et d'une amplitude de 2x(seuil diastolique) est réalisée avec un train de stimuli S1 (ex: BCL=250ms) suivi d'une succession de stimuli prématurés. Après chaque épisode de réentrée, la préparation est stabilisée avec un BCL de 1000ms pendant 2min, puis l'on procède alors à une nouvelle phase d'induction. Nous avons utilisé deux types de protocoles pour induire les réentrées par stimulation programmée: en un site ou en deux sites.

3.b.α. Induction en un site

La stimulation programmée en un seul site (figure 23) présume l'hétérogénéité des périodes réfractaires. Elle repose sur le fait qu'après avoir stabilisé la préparation à un certain rythme (avec un train de n stimuli S1, figure 23 à gauche), un stimulus prématuré S2 (ou une succession de stimuli prématurés) ne se propagera pas dans une portion du circuit (traits tiretés figure 23 au centre) provoquant un bloc unidirectionnel et la genèse d'un épisode de tachycardie par réentrée autour de l'obstacle (figure 23 à droite).

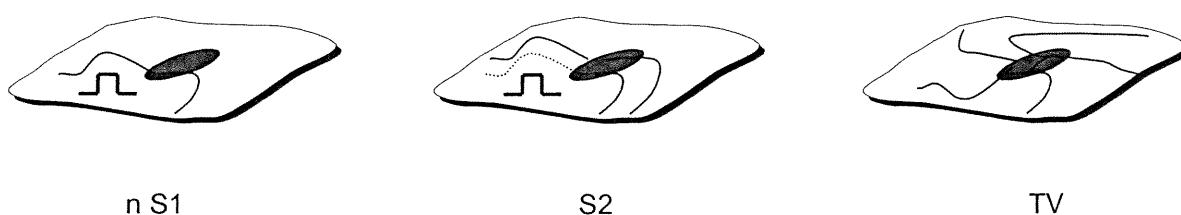


Figure 23: Protocoles d'induction des tachycardies en 1 site.

Le site de stimulation actif est symbolisé par un créneau en trait plein, l'obstacle anatomique central par une ellipse (en noir): après un train de n stimuli S1, l'un des 2 fronts induits par un stimulus prématuré S2 ne se propage pas (pointillés). Les 2 fronts distaux s'annihilent par collision tandis que le front impair tourne perpétuellement autour de l'obstacle pour donner une TV.

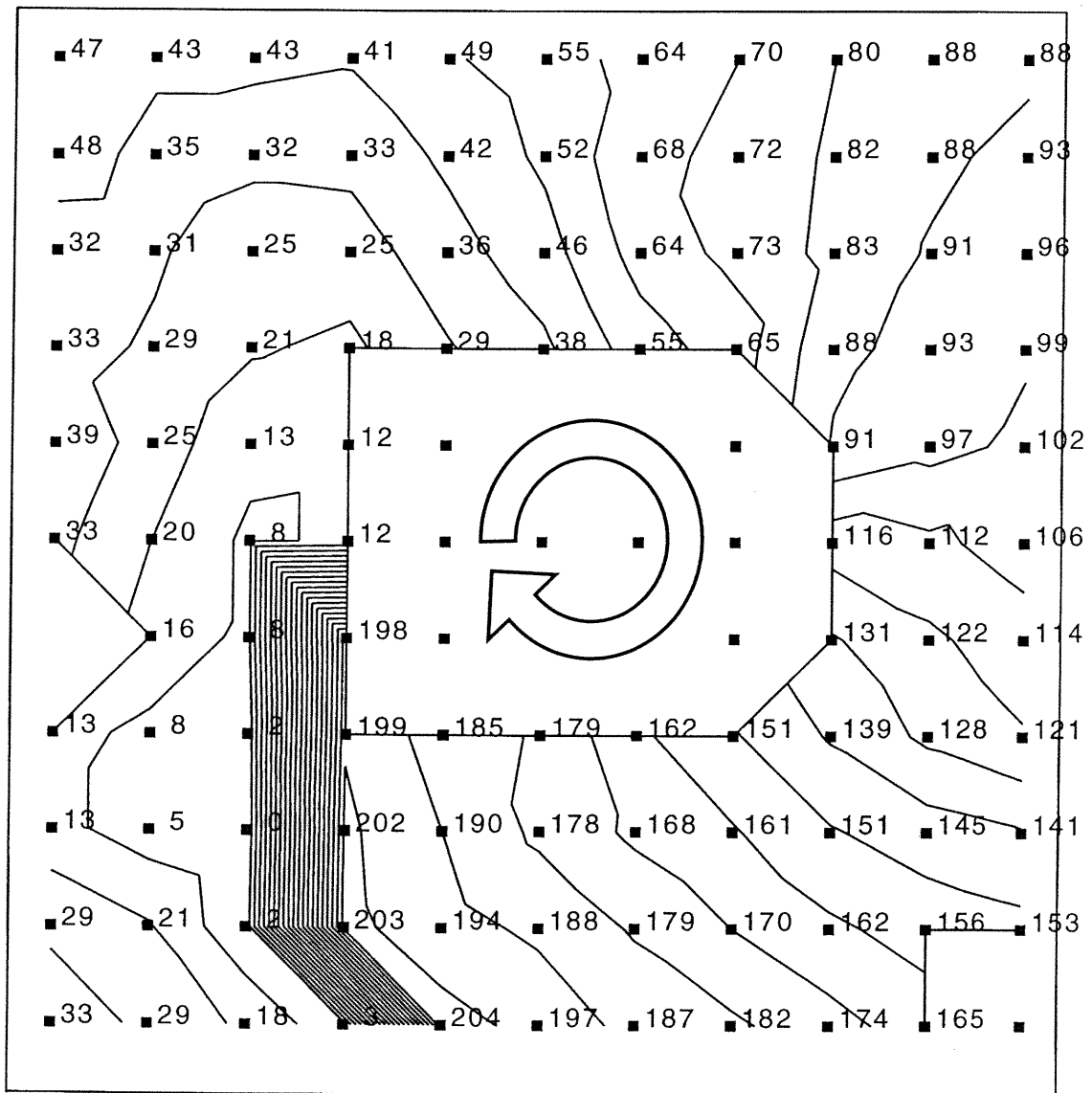


Figure 25: Carte isochrone d'un battement de tachycardie.

Lors de la réentrée de l'onde d'activation autour de l'obstacle central (ici dans le sens horaire en environ 200ms), le temps de passage du front d'activation (en millisecondes) est enregistré par chacune des 11x11 électrodes (carré plein). Les isochrones sont espacés de 10ms de sorte que 20 sont affichés entre le premier isochrone du battement et le dernier (Logiciel Cardiomap III).

4. Détection des activations

Les électrogrammes exhibent une déflexion positive lorsque le front de dépolarisation approche l'électrode puis une déflexion négative lorsqu'il s'en éloigne [Gulrajani 1998]. Cette variation brutale du potentiel extracellulaire d'une valeur positive à une valeur négative constitue la déflexion intrinsèque de l'électrogramme unipolaire. Celle-ci correspond au temps d'activation sous

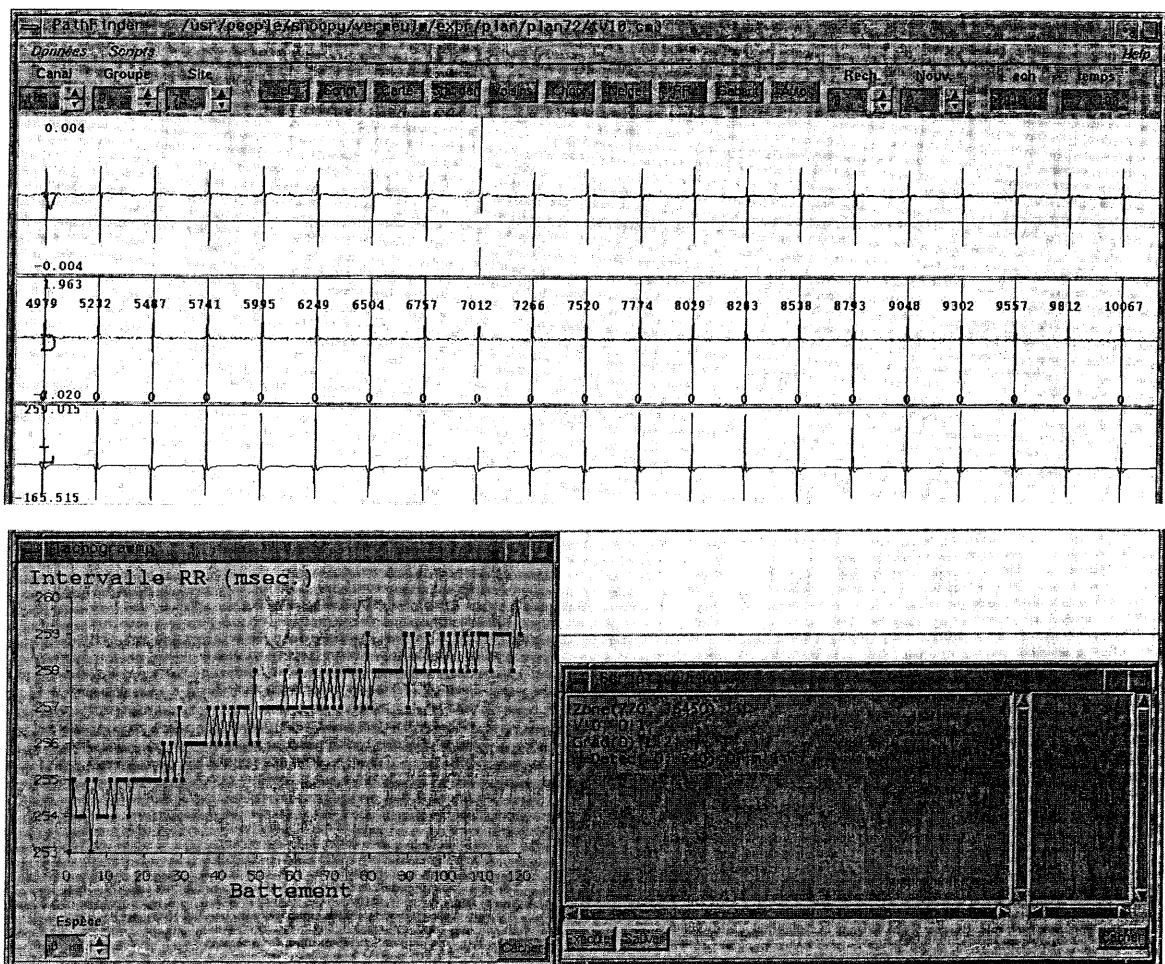


Figure 26: Écran PATHFINDER 1.

Exemple d'un signal de bonne qualité, issu de l'un des 121 canaux (ici le canal 105). Trois signaux sont visualisés sur l'écran principal (arrière plan). Le signal de la fenêtre supérieure est un électrogramme (noté V à gauche) de haut rapport signal/bruit: chaque activation est brève, de forte amplitude, et le signal entre 2 activations est peu bruyant. Dans ces conditions, une détection classique sur la dérivée du signal (D, fenêtre du milieu) est envisageable dont le script PATHFINDER correspondant est affiché dans la fenêtre en bas à droite ("Script courant"). Les marqueurs (d'espèce 0) apparaissent alors superposés sur la dérivée du signal (D) avec leurs temps respectifs d'activation (ex.: 4979ms). Le Laplacien du signal est également affiché (L, fenêtre inférieure de l'arrière-plan.). Le résultat de la détection des activations sur ce canal est donné par le "Tachogramme" (fenêtre inférieure gauche), où les intervalles RR (intervalle entre 2 activations) sont représentés pour tous les battements de l'épisode de réentrée (CL initial: 254ms).

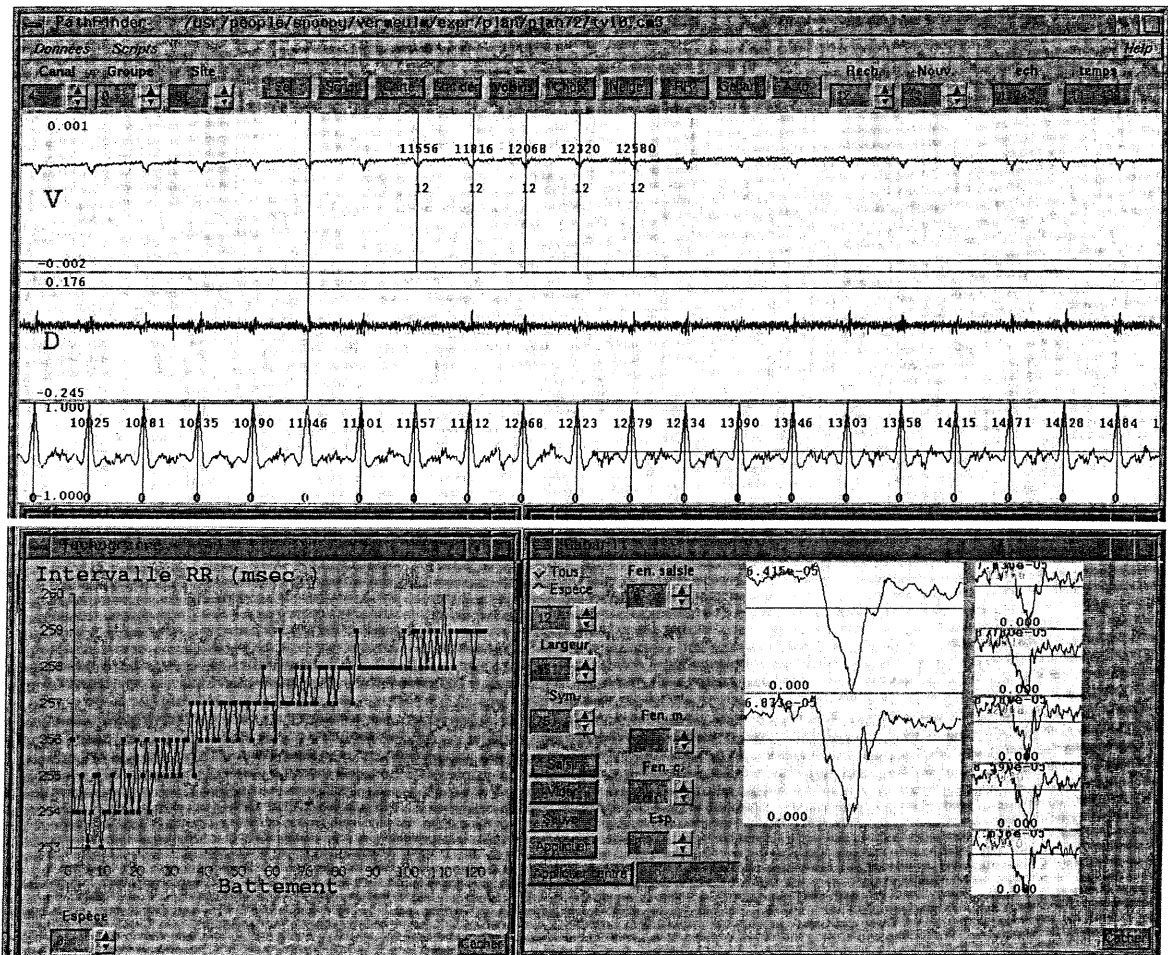


Figure 28: Écran PATHFINDER 3.

Méthode d'autocorrélation par gabarit développée pour les canaux de faible rapport signal/bruit. A l'aide du signal (V) et de sa dérivée (D) l'utilisateur marque quelques activations (marqueurs d'espèce 12) qui permettent de constituer un gabarit moyen pour le canal considéré ("Gabarit"). Ce gabarit balaye ensuite tout l'électrogramme et fait correspondre à chaque maximum d'autocorrélation (affiché sur la fenêtre inférieure de l'arrière-plan) une activation (marqueurs d'espèce 0).

La pose des marqueurs sur la totalité d'une acquisition comme l'analyse des données est effectuée hors-ligne. Pour chaque TV, après la détection automatique et de possibles corrections manuelles des temps d'activation, l'ensemble des cartes isochrones est superposé (figure 29 pour une version finale). Cela permet de déceler les sites où des erreurs persistent. Les intervalles RR (temps entre 2 activations consécutives) de ces sites sont corrigés ou écartés si nécessaire, puis les cartes isochrones à nouveau superposées. Cette procédure avec rétroaction est répétée jusqu'à ce que tous

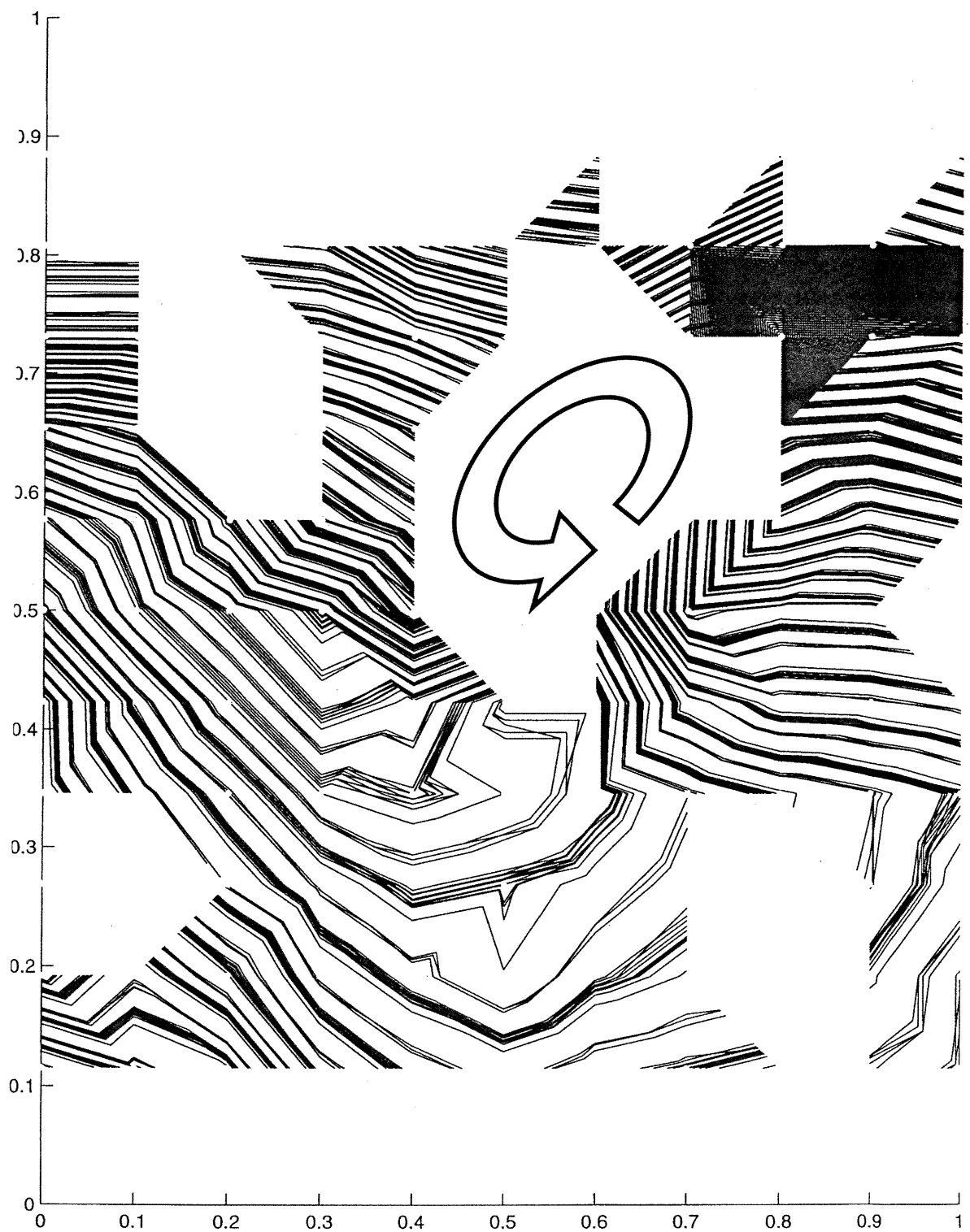


Figure 29: Superposition des cartes isochronales.

Les cartes isochronales de chaque battement de l'épisode de tachycardie sont superposées. Les isochrones ne peuvent pas être tracés au niveau de l'obstacle central autour duquel se produit la réentrée (flèche) ou à d'autres sites n'ayant pas d'activation. La bonne superposition des lignes isochronales témoigne d'un circuit de réentrée stable.

5. Analyse des épisodes de réentrée

Les épisodes de tachycardie ainsi obtenus sont séparés en battements non-chevauchant, puis analysés à l'aide de programmes écrits en MATLAB, avec notamment le calcul des vecteurs vitesse (Annexe II).

5.a. Fit exponentiel

La technique de lissage de courbe permet d'ajuster une fonction exponentielle sur les variations ordonnées de la période du CL [Lemarbre 1998, Vinet 1996]: $CL = CL_s + A \exp(-n/\tau)$. CL_s est le CL stable, A (ms) l'amplitude de relaxation et τ (battement) la constante de temps. Appliquée aux 121 électrogrammes (figure 31) cela nous a permis de quantifier de façon précise les dynamiques observées en fournissant des cartes d'amplitude de la relaxation et de la constante de temps.

5.b. Vecteurs vitesse

Kadish et coll. [Kadish 1986] ont initié le calcul de vecteurs vitesse dans l'étude de la propagation en milieu cardiaque avec la construction d'un "vector loop" formé par des signaux bipolaires orthogonaux. Par la suite, ils ont montré lors d'épisodes de fibrillation ventriculaire, qu'il existe une organisation locale des fronts d'onde qui est plus forte au niveau spatial (la direction de l'onde d'activation en un site pendant un battement donné est associée de façon relativement prévisible aux directions d'activation des sites adjacents) qu'au niveau temporel (les battements consécutifs sont faiblement reliés les uns aux autres) [Damle 1992]. Le calcul de vecteurs vitesse connaît un intérêt grandissant [Gottwald 1998; Punske 1998; Rogers 1998]. La méthode utilisée dans cette étude (Cf. Annexe II) est basée sur les travaux de Bayly et coll. [Bayly 1998].

Pour chaque battement, la valeur du vecteur vitesse en chaque site est calculé à partir des temps d'activation de ses 8 plus proches voisins (il est nécessaire qu'au moins 5 des plus proches voisins présentent un électrogramme). Dans une représentation (x,y,t) , la pente de la surface passant par les électrodes actives (ayant une activation pour le battement considéré) est inversement proportionnelle à la vitesse du front de l'onde d'activation (sa pente est d'autant plus faible que la propagation est rapide). Ainsi, en ajustant une surface $(T(x,y) = ax^2 + by^2 + cxy + dx + ey)$ passant par ces points (au sens des moindres carrés), le calcul des dérivées totales $(dx/dT, dy/dT)$ au site central nous donne la vitesse en ce point [Bayly 1998]. En répétant cette procédure pour chaque site (excepté la périphérie) nous pouvons construire des cartes de vecteurs vitesse pour chaque battement de chaque tachycardie.

5.b.α. Validation de la méthode

La figure 32 présente une carte de vecteurs vitesse sur laquelle est superposée une carte isochrone. Le rayon des cercles (qui n'est pas exprimé relativement à la norme du vecteur vitesse) mesure la différence entre les temps

Différents critères permettent de valider cette méthode:

- 1) l'orthogonalité entre le vecteur vitesse et l'isochrone (par définition),
- 2) l'amplitude du vecteur vitesse, qui doit être proportionnelle à l'espacement entre les isochrones,
- 3) les valeurs calculées, qui doivent être conformes à celles trouvées dans la littérature. La méthode développée dans le cadre de cette étude fournit des vecteurs normaux aux isochrones avec une précision de l'ordre du dixième de la valeur moyenne (pour une onde synthétique) et dont les valeurs concordent tout à fait avec la littérature [Pressler 1995].

Cette méthode a été utilisée pour calculer les vecteurs en chaque site pour chaque battement de TV et pour toutes les TV. Une carte des vecteurs vitesse lors d'un épisode de réentrée est présentée à la figure 33.

5.b.β. Structure fine

Afin de caractériser la stabilité du circuit de réentrée nous avons superposé les cartes isochrones de tous les battements d'une même acquisition (figure 29). Une bonne superposition indique un parcours très stable alors que des isochrones étalés rendent compte de fluctuations temporelles dans le patron d'activation, ce qui offre un critère qualitatif sur la stabilité du chemin de réentrée. De la même manière, la superposition de cartes de vecteurs vitesse produit un critère visuel supplémentaire. La variation angulaire de la direction du vecteur vitesse au cours du temps est probablement le reflet des accommodations du front d'onde de battement à battement. Ainsi, en calculant la plus grande variation angulaire des vecteurs vitesse à chaque site pour l'électrogramme considéré, nous obtenons une information sur le type de régime de la réentrée. Un indice de ces fluctuations locales de circuit de réentrée (structure fine) a été défini pour chaque site comme la plus grande variation angulaire divisée par la vitesse moyenne à ce site.

CHAPITRE II

ARTICLES

Article I: Role of the dispersion of refractoriness on cardiac reentries

Math. Biosc. 157 : 253-267, 1999.



ELSEVIER

Mathematical Biosciences 157 (1999) 253–267

**Mathematical
Biosciences**
an international journal

Role of the dispersion of refractoriness on cardiac reentries

R.G. Seigneuric ^{a,b,*}, J.-L. Chassé ^a, P.M. Auger ^a,
A.L. Bardou ^c

^a UMR CNRS 5558, Université Claude Bernard Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France

^b Laboratoire d'Electrophysiologie Cardiaque, Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur,
5400 Boul. Gouin Ouest, Montréal, Qué., Canada H4J-1C5

^c LTSI, INSERM, Université Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France

Received 31 December 1997; received in revised form 23 July 1998; accepted 9 October 1998

Abstract

We used computer simulation to study the possible role of the dispersion of cellular coupling, refractoriness or both, in the mechanisms underlying cardiac arrhythmias. Local ischemia was first assumed to induce cell to cell dispersion of the coupling resistance (case 1), refractory period (case 2), or both (case 3). Our numerical experiments based on the van Capelle and Durrer model showed that vortices could not be induced. On the other hand, with cellular properties dispersed in a patchy way within the ischemic zone, a single activation wave could give rise to abnormal activities. This demonstrates the stability of the wave front under small inhomogeneities. Probabilities of reentry, estimated for the three cases cited above showed that a severe alteration of the coupling resistance may be an important factor in the genesis of reentry. Moreover, use of isochronal maps revealed that vortices were both stable and sustained with an alteration of the coupling alone or along with a reduction of the action potential duration. Conversely, simulations with reduction of the refractoriness alone, inducing only transient patterns, could exhibit functionally determined reentries. © 1999 Elsevier Science Inc. All rights reserved.

Keywords: Excitable media; Waves; Reentries; Refractoriness; Ischemia

* Corresponding author. E-mail: [REDACTED]

ological property(ies) of cells contained in one patch. For the three modifications concerned in the present paper, parameter ISC accounts for the severity of ischemia. The darker the ischemic patch, the greater the alteration of the electrophysiological property(ies). A given seed controls both the spatial repartition of ischemic patches and the value of parameter ISC in each patch. Various size of patches can be tested, ranging from 2×2 cells to 48×48 cells. We concentrate here on patches of 12×12 cells, where reentries have been obtained by increasing the coupling resistance with at least one ischemic patch per row [9]. Therefore, the number of ischemic patches per row (n_{isc}) varies from one to eight. Ischemic patches in a same row are randomly distributed [10], as presented in Fig. 1. Therefore, no patch in the bulk plays a particular role. Healthy cells are described by the van Capelle and Durrer model [11] and

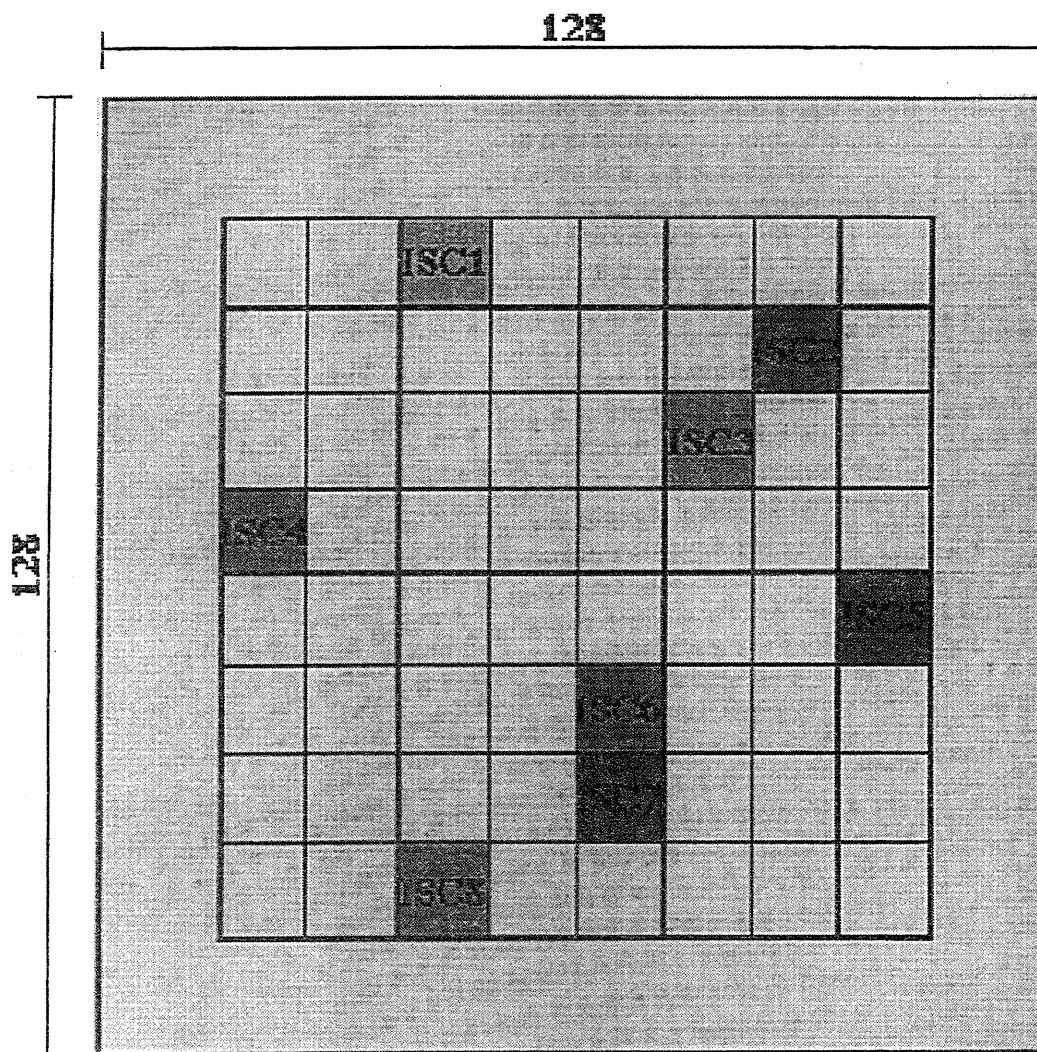


Fig. 1. Patchwork: In this representation, the background (light grey) corresponds to healthy cells, whereas randomly distributed patches traduce the presence of ischemic packs of cells. The darker the patch, the greater the ISC value, the more severe the effect of ischemia. Within the bulk (96×96 cells), a given number of ischemic patches per row (e.g. $n_{isc} = 1$) is randomly distributed. The ISC value is a pseudo-random number with a uniform distribution on $]0,1[$.

Durrer. With a multiplicative constant of 6, if ISC is set to 1, the velocity of propagation reaches its lowest value (no propagation). Action potential durations remain almost unchanged (less than 5%) whereas velocity of planar waves are decreased (Table 2).

Secondly, effects of the dispersion of refractoriness are studied. This factor is believed to play a major role in the occurrence of disorderly patterns of action potential propagation ([18,19], Michelucci et al. in Ref. [20]). During ischemia, action potential duration is generally decreased. Hence, the second equation, accounting for the recovery process, is modified with respect to the original model of van Capelle and Durrer. Introducing the ISC parameter, the system becomes

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -C^{-1} \left(g(V) + (1 - Y)f(V) - \frac{i_{\text{EX}}}{S} \right), \\ \frac{dY}{dt} &= T^{-1}(h(V) - Y)(1 - \text{ISC}) + \text{ISC}, \\ i_{\text{EX}} &= \frac{V - V_u}{R} + \frac{V - V_d}{R} + \frac{V - V_l}{R} + \frac{V - V_r}{R}. \end{aligned} \quad (2.2)$$

Parameter ISC is a real number controlling refractoriness, with a uniform distribution on]0,1[. If ISC is set to 0, cells are not ischemic, corresponding to the healthy situation. The greater ISC, the shorter refractoriness. With four nearest neighbors, the excitatory current i_{EX} for the central cell at potential V is derived from potential at cells localized in the: up, down, left, and right positions. The coupling resistance between the central cell and each of its four neighbors is R .

Combinations of these two factors are also studied. Ischemic patches have both an altered coupling resistance and a shorter action potential duration, thus the following equations:

$$\begin{aligned} R_{\text{isc}} &= R + \text{ISC} * 6, \\ \frac{dV}{dt} &= -C^{-1} \left(g(V) + (1 - Y)f(V) - \frac{i_{\text{EX}}}{S} \right), \\ \frac{dY}{dt} &= T^{-1}(h(V) - Y)(1 - \text{ISC}) + \text{ISC}, \\ i_{\text{EX}} &= \frac{V - V_u}{R_{\text{isc}}} + \frac{V - V_d}{R_{\text{isc}}} + \frac{V - V_l}{R_{\text{isc}}} + \frac{V - V_r}{R_{\text{isc}}}. \end{aligned} \quad (2.3)$$

Programs are written in FORTRAN and run on a SUN Sparc Classic work station. The ischemic zone is filled with patches of 12×12 cells, and the number of ischemic patches per row is increased from one to eight. For a given n_{isc} , thirty initial conditions are tested. Fig. 2 shows three distributions of ischemic patches obtained with three seeds, for a number of one ischemic patches

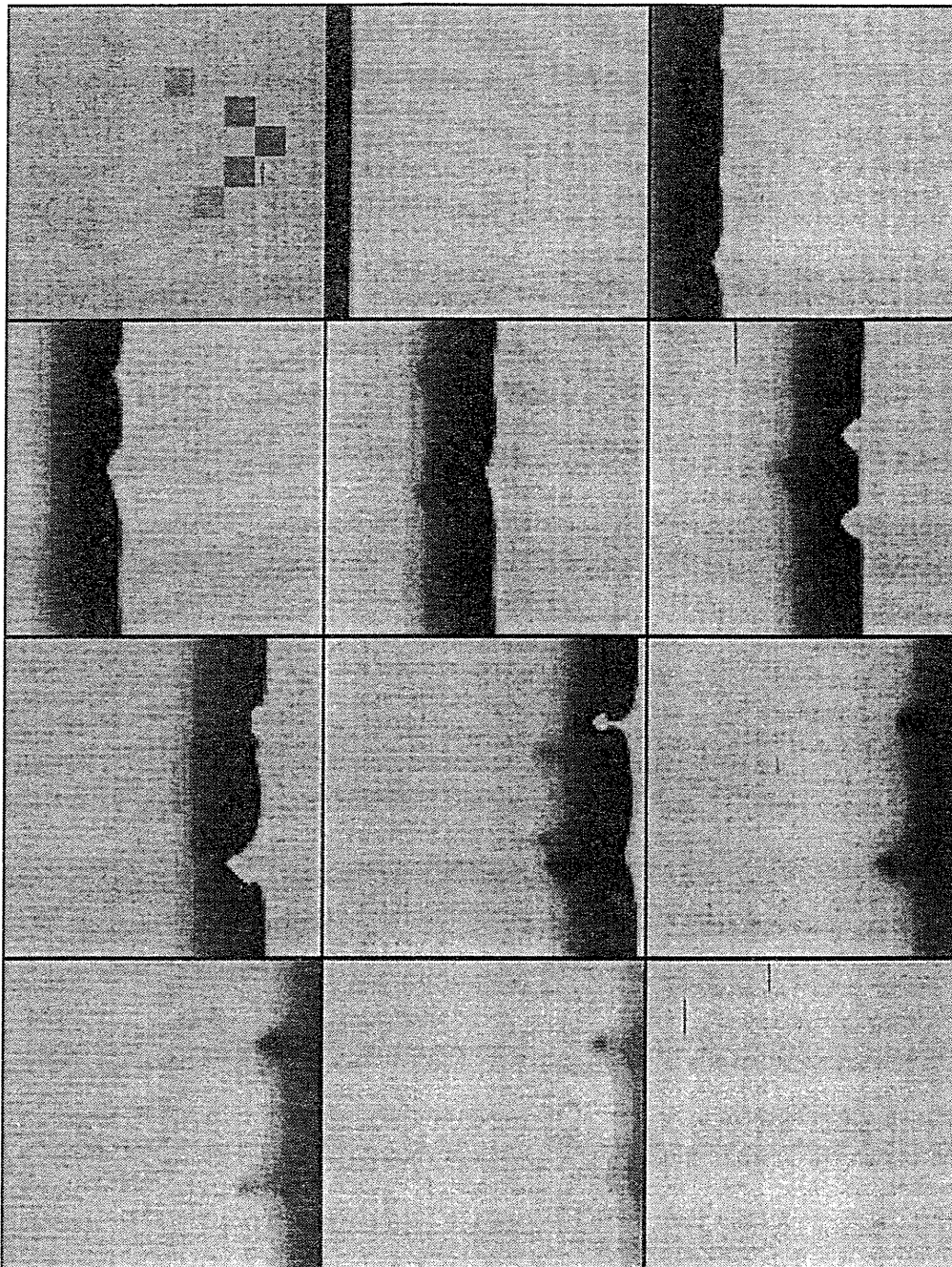


Fig. 3. No reentry: A stimulation, applied to entire column of cells on the left border of the array initiates an activation wave (dark grey) that propagates toward the right (resting tissue is shown in white). Images should be read from left to right, and from bottom to top. Case (1) illustrates here results also obtained with cases (2) and (3). As the depolarizing wave crosses the network (snapshots 2–12), it undergoes small deformations thus does not generate a reentry. Time is as follows: 2: $50\Delta t$, 3: $150\Delta t$, 4: $250\Delta t$, 5: $350\Delta t$, 6: $450\Delta t$, 7: $550\Delta t$, 8: $650\Delta t$, 9: $700\Delta t$, 10: $750\Delta t$, 11: $800\Delta t$, 12: $850\Delta t$.

3. Results

Before considering patchy dispersion of cellular properties, numerical experiments are undertaken with a cell to cell dispersion within the whole ischemic zone (96×96) for cases (1)–(3). With 30 seeds in each case, the wave does not undergo strong perturbations, its wave front being slightly distorted.

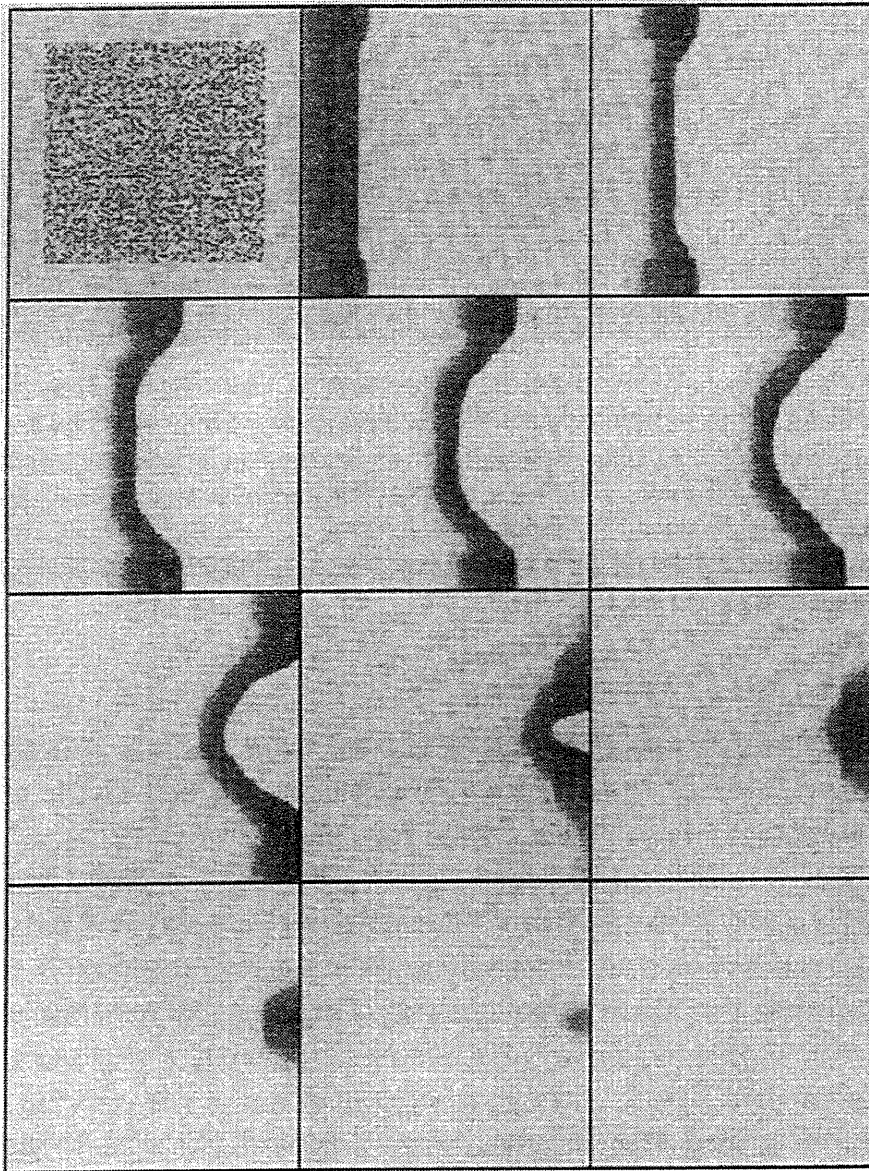


Fig. 5. Cell to cell dispersion: Generic case of cell to cell dispersion (illustrated with case 2). Altered cells within the ischemic zone are shown in the first snapshot (in this example with a decreased refractory period). Frames 2–9 show propagation of the depolarization wave through the ischemic region. Since following distortions of the wave front are low, the wave vanishes (snapshots 10–12) without generating a reentry. Such results were obtained with the three cases. The pictures are at times: 2:150 Δt , 3:250 Δt , 4:400 Δt , 5:500 Δt , 6:600 Δt , 7:700 Δt , 8:800 Δt , 9:900 Δt , 10:950 Δt , 11:1000 Δt , 12:1050 Δt .

highly excitable medium, the two free ends move toward each other [22,23]. The resulting curved wavefronts induce a figure-eight reentry, expanding in the retrograde direction. This is illustrated by isochronal maps in Fig. 6, obtained with simulations performed during more than 2000 Δt . Fig. 6(A) demonstrates a stable double-limb reentry obtained with ischemic patches of altered coupling resistance. Cores, near the centre of the figure, correspond to the two small areas around which each wavebreak rotates during the reentrant process. The percentage of reentries is presented on Table 3, as a function of the number of

4. Discussion

Alteration of coupling resistance, refractory period, or both of them spread evenly within the ischemic zone does not provoke reentries. This result is in agreement with the conclusions of Ref. [24] establishing that the wave front is stable under small variations in excitation events, providing a protective effect against arrhythmias. Our simulations show that it is presumably true but only to a certain extent. Indeed, if some cellular properties are dispersed in a patchy way, as might be caused by local ischemia, abnormal activity could be induced. More than dispersion, this work tends to demonstrate that anomalous dispersion of cellular properties, following sudden occlusion of coronary arteries for instance, enables the onset of arrhythmias. Looking for preponderant factors able to induce reentries, alteration of the refractoriness in our model is implemented by modifying the rate of excitability (Eq. 2 of system (2.2)). Its major effect is to shorten the action potential duration. This factor is also combined with an alteration of the coupling resistance (case 3). In our attempt to model modification of cellular properties, our model does not take into account the alteration of potassium current, that would lead to a less negative resting potential. On the other hand, the simulated alteration of coupling resistance might be overestimated, becoming more susceptible to provoke reentries. In this paper, inhomogeneity is a necessary condition for the induction of pathological activity, as well as in [18,25,26]. Our simulated ischemic zones have a simple geometric shape, but the role of a sharp corner in heart tissue is suspected to be played by fiber branching or by myocardial infarction [27].

Two types of obstacles were encountered depending on parameter ISC: For ISC values allowing the incident wavefront to invade one ischemic patch, the heterogeneity represents an excitable obstacle. For reentry to be induced, a few necessary conditions have to be fulfilled. If ISC is too low, then the wavefront propagates through the whole patch without being disrupted (it will be somewhat perturbed as presented in Fig. 3 with $n_{isc} = 1$). On the other hand, if ISC is too high, the wavefront is broken, but the inexcitable inhomogeneity can not support retrograde propagation and therefore no reentry is possible. To allow retrograde propagation, with a parameter ISC that is neither too low nor too high, there must be a block across the left side of the obstacle so that the incident wave does not invade the obstacle from the antegrade direction. But invasion should be possible from the other sides of the heterogeneity. Because of the symmetry of the patch, the wavefront can a priori penetrate either from the distal side, or from the upper and lower sides, or both. For the wavefront to come only from the distal side, one needs that the tips be attached to the obstacle boundary all their way around the obstacle. This condition should be fulfilled with a fully excitable medium surrounding the heterogeneity ('wavefront-obstacle-attachment' [28]). Once the two tips meet, they will collide on the distal side. One might expect, for a very narrow range of ISC values

remains stable and wave fronts reenter in a sustained manner, exhibiting monomorphic reentrant tachycardia [35]. In the work of Ref. [36] spiral waves anchored to small arteries or bands of connective tissue have been reported. Alteration of the coupling resistance in case (1) as well as in case (3) suggests that attachment to anatomical discontinuities may be linked to heterogeneity of the coupling resistance. In the other hand, transient activity is noted in case (2). We suggest that alteration of active electrical properties [37] alone such as refractoriness might be responsible for functionally determined reentries whereas modification of passive properties (e.g. coupling resistance) might be responsible for anatomically determined reentries. This hypothesis agrees with the study of Ref. [21] where heterogeneity in refractory periods were created in isolated preparations of rabbits ventricle and subsequent unstable rotors observed. Our work shows that dispersion of refractoriness combined with an alteration of coupling resistance results in a sustained arrhythmia instead of a transient abnormal activity, which is also more likely to occur in terms of probabilities of reentry.

These predictions, obtained by selective modifications of parameters allow one to investigate some of the complex features of life-threatening events. With successive beats, termination of pathological activities may require large defibrillating energies with functionally determined reentries. In anatomically determined reentries, wavebreaks will be confined to a smaller area, and the management of arrhythmias might be easier. In fact, use of isochronal maps are helpful to locate the wavebreaks and terminate pathological activity: a defibrillating pulse of small amplitude applied in the optimal phase can stop the reentrant process as shown by Krinsky in Ref. [38].

To achieve turbulent propagation with patches of 12×12 cells, use of larger arrays is needed. Dispersion of the coupling resistance on a 512×512 sheet enables us to obtain activity resembling fibrillation (unpublished results), where abnormal activity is emerging from the ischemic area (to some extent, increasing the size of the ischemic zone and n_{isc} does not affect qualitatively the result displayed in Fig. 6(A)). For cases (2) and (3), one may expect that wavefronts arise in the normal tissue surrounding the ischemic area as already obtained with an ischemic zone of 96×96 cells filled with many ischemic patches (shown in Fig. 6(B) and (C) respectively). This shows that our model is able to reproduce the two types of abnormal activities reported from experimental observations. The factor N/P defined by Moe et al. [18] as the ratio of the total number of units to the number of boundary units provides “an index of the latitude available for turbulent activity”. Unfortunately, since such calculations are highly time-consuming, probabilities of reentries were not estimated. Nevertheless, as N/P increases, one can predict that induction of reentries will be easier. Indeed, the larger the array, the larger the substrate likely to cause arrhythmia, the greater the possible number of reentrant circuits. Furthermore, interactions between numerous vortices increase the like-

- [22] A.M. Pertsov, A.V. Panfilov, F.U. Medveda, Instability of autowaves in excitable media associated with the phenomenon of critical curvature, *Biophysics* 28 (1) (1983) 103.
- [23] Z. Nagy-Ungvarai, A.M. Pertsov, B. Hess, S.C. Muller, Lateral instabilities of a wave front in the Ce-catalyzed Belousov–Zhabotinsky reaction, *Phys. D.* 61 (1992) 205.
- [24] M.S. Spach, J.F. Heidlage, The stochastic nature of cardiac propagation at a microscopic level. Electrical description of myocardial architecture and its application to conduction, *Circ. Res.* 76 (1995) 366.
- [25] J.M. Starobin, I.Z. Yuri, E.M. Rusnak, C.F. Starmer, Wavelet formation in excitable cardiac tissue: the role of wave-front-obstacle interactions in initiating high-frequency fibrillatory-like arrhythmias, *Biophys. J.* 70 (1996) 581.
- [26] A. Xu, M.R. Guevara, Two forms of spiral-wave reentry in an ionic model of ischemic ventricular myocardium, *Chaos* 81 (1988) 157.
- [27] K. Agladze, J.P. Keener, S.C. Müller, A. Panfilov, Rotating spiral waves created by geometry, *Science* 264 (1994) 1746.
- [28] J.M. Starobin, C.F. Starmer, Boundary-layer analysis of waves propagating in an excitable medium: medium conditions for wave-front-obstacle separation, *Phys. Rev. E* 54 (1996) 430.
- [29] P.F. Cranefield, *Conduction of the Cardiac Impulse*, Futura, 1975, 404 pp.
- [30] C. Cabo, A.M. Pertsov, W.T. Baxter, J.M. Davidenko, R.A. Gray, J. Jalife, Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle, *Circ. Res.* 75 (1994) 1014.
- [31] A.V. Panfilov, B.N. Vasiev, Vortex initiation in a heterogeneous excitable medium, *Phys. D* 49 (1991) 107.
- [32] A.L. Bardou, S. Achour, P.M. Auger, J.L. Chassé, Effects of local ischemia and transient conduction blocks on the induction of cardiac reentries, *Int. J. Bifurcat. Chaos* 69 (1996) 1657.
- [33] V.I. Krinsky, K.I. Agladze, Interaction of rotating vortices in an active chemical medium, *Phys. D.* 8 (1983) 50.
- [34] J.M. Davidenko, R. Salomonsz, A.M. Pertsov, W.T. Baxter, J. Jalife, Effects of pacing on stationary reentrant activity theoretical and experimental study, *Circ. Res.* 77 (1995) 1166.
- [35] N. El-Sherif, Reentry revisited, *Pace* 11 (1988) 1358.
- [36] A.M. Pertsov, J.M. Davidenko, R. Salomonsz, W.T. Baxter, J. Jalife, Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle, *Circ. Res.* 72 (1993) 631.
- [37] V.G. Fast, A.G. Kléber, Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse, *Cardiovasc. Res.* 33 (1997) 258.
- [38] J. Jalife (Ed.), *Mathematical Approaches to Cardiac Arrhythmias*. New York Academy of Sciences, 1990.

Article II: Onset dynamics of ventricular tachycardia: CL variations and head-tail interactions

(en préparation)

Onset dynamics of ventricular tachycardia: CL variations and head-tail interactions

Renaud Seigneuric ^{a,b}, M.Sc., Alain Vinet ^a, Ph.D., René Cardinal ^a, Ph.D.
^a Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal Canada,
^b UMR CNRS 5558, Université Claude Bernard, 69100 Villeurbanne, France.

Introduction

The study of global variations of CL demonstrated the stability of the reentrant circuit for monomorphic reentries suggesting the role of an altered cellular excitability and possible impairment of cellular coupling while the reentrant circuit remains the same [Vinet 1996]. The use of antiarrhythmics agents on reentrant activity around an anatomical obstacle showed that the dynamic course of CL depended on membrane excitability and/or intercellular coupling [Lemarbre 1998]. Unfortunately, the global analysis by principal component of [Vinet 1996] and the low density of recording sites in the study of [Lemarbre 1998] did not allow to precise further the role of the factors responsible for the dynamic patterns. The aim of this study is to further understand the mechanisms occurring in the onset of reentrant tachycardias.

Methods

To investigate the mechanisms underlying the onset of reentrant ventricular tachycardias (VT), a thin slice of epicardial muscle was excised from the canine right ventricle and superfused *in vitro* (37°C) [Lemarbre 1998]. An anatomic obstacle was created by cryolesion, around which reentrant VT were induced by programmed stimulation (Table 1). Electrograms were recorded with an 11x11 unipolar electrode array (2.54 mm spacing) and computerized system. Activation times were determined at all sites in all beats and were used to construct isochronal maps and velocity vectors. The fine structure (FS) of activation was measured as the angular variability of the

(Silicon Graphics) and analyzed using custom-made software (PathFinder, Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Coeur).

Reentry episodes were induced by programmed stimulation with either one or two stimulation sites (Table 1). In both cases, basic stimuli were generated at cycle length between 250 and 1000ms, followed by premature stimuli (and possible extrastimuli). After every episode, the preparation was stabilized (BCL=1000ms) during 2min.

Unipolar electrograms exhibit an upstroke when the wave front gets closer to the electrode then a downstroke as it sweeps away. This downstroke, the intrinsic deflection [Spach 1986, Damiano 1988], coincides with the upstroke of the action potential beneath the exploring electrode [Gulrajani 1998]. This is true even under ischemic conditions [de Bakker 1995]. The standard detection method is to calculate the derivative of the signal and to collect all negative peaks below a fixed threshold assuming a minimum refractory period between successive local activations. This method is reliable provided the signal-to-noise ratios are high, allowing to discriminate between local and remote contributions to the extracellular potential [Blanchard 1987, Damiano 1988, Ideker 1989]. In most cases however, due to low signal-to-noise ratios, we had to design a more efficient detection method [Vinet 1995]. A template of the signal is formed by averaging of a few activation times (taken as the negative peaks of the time derivative) using the custom made software PATHFINDER (Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur). Then, the template is moved over the signal and correlation is calculated on each time. Maxima of correlation (correlation coefficients > 0.85 [Vinet 1995]) are taken as activation times. Specificity was improved using the Horan-Flowers correlation algorithm. This method ensures increased specificity and sensibility and greatly improves detection of activation times.

Results

Tachycardias presented here (Table 1, n=12) were induced in 3 different preparations (Dog A, B and C, the episodes are named in the order of increasing CL) among the 23 preparations used for this study (due to the difficulty to induce VT as well as low signal-to-noise ratios). These episodes were selected as the induced tachycardias occurred around the cryothermal lesion with at least an average signal-to-noise ratio, even though extrastimuli could have been applied during the first beats (3 extrasimuli in average). Four tachycardias terminated spontaneously (BI, BII, CII, CIV), and six were terminated by pacing after a mean duration of 8 minutes (2 data not available).

Final cycle length ranged from 204 to 418 ms (mean, 280 ± 74 ms). All tachycardias displayed either a constant CL or an exponential evolution of the CL (no mix trends). Among the 12 tachycardias (VT) analysed in the present article, 5 of them presented a decelerating trend in rate, 6 displayed a constant cycle length (CL), and 1 presented an accelerating trend in rate. Thanks to low CL standard deviations, analysis of cycle lengths allowed us to delineate 2 phenomena, namely: relaxation of the CL (i.e. the exponential trend in cycle length exhibiting either an accelerating or a decelerating trend in rate) and oscillations of CL. Therefore, VT could either be relaxing or with a constant CL; and relaxing VT either exhibit oscillations or not.

Oscillations of the CL :

As far as oscillations of CL were concerned it was found that not all VT were oscillating. Obstacles were measured for each episode from the stack of its isochronal maps (figure 2). No isochrones could be drawn where recording sites were removed in the central area of the maps. The perimeter of this blank area was estimated from the grid (spacing between electrodes : $a=2.54$ mm). The different perimeters obtained for different episodes of VT in a same preparation showed that obstacles had in fact 2 components (anatomico-

Relaxation of the CL :

In our experiments, relaxation occurred only in VT having either a low CL ($CL_i < 230\text{ms}$, ie for VT having a decelerating trend in rate) or a very high initial CL ($CL_i > 400\text{ms}$). It is to note that relaxation is not a consequence of fatigue of the preparation. Chronological order of induction is indeed : dog A : I, V, II, IV, III; dog B : III, I, II; dog C : II, IV, III, I; but induction protocols were different (Table 1).

Spatial distribution (in terms of standard deviations) of A could vary in a range of 0.2ms to 1.07ms whereas variations in $\text{std}(\tau)$ were of a greater magnitude, ranging from 0.56beat to 4.12beats. Basically, τ was more distributed than A.

Decelerating VTs with the lowest CL (AI, AII, AIII, AIV) presented spatial distribution of A whereas the one in experiment AV was lowest to be found in this preparation. The accelerating VT (CIV) exhibit spatial distributions of A and τ (the later being more distributed). Comparison of spatial distributions of AI and CIV led to closer standard deviations in A than in τ . For a similar CLs (AIV and AV), the amplitude of relaxation was greater for the faster VT and its spatial distribution of A and τ were also greater (AIV : $A = -7.72 \pm 1.07\text{ms}$, $\tau = 7.57 \pm 1.47$ beats; AV : $A = -4.05 \pm 0.2\text{ms}$, $\tau = 10.17 \pm 0.57$ beats).

The 6 VT having a $230\text{ms} \leq CL_i \leq 400\text{ms}$ neither exhibit relaxation (but a constant CL) nor oscillations. Yet, in 3 of them (BI, BII, BIII) the CL could be fit to an exponential trend. The spatial distribution of the amplitudes of relaxation were distributed very homogeneously ($-6.79 \pm 0.10\text{ms}$; $-2.95 \pm 0.05\text{ms}$ and $-2.96 \pm 0.05\text{ms}$ respectively). On the other hand, rate constants were spatially distributed (83 ± 3.45 beats; 77.59 ± 4.12 beats; 49.06 ± 3.89 beats).

Exponential fitting could be achieved for only a few sites in VT CI, CII and CIII and values of amplitudes as well as rate constants were therefore not taken into account.

Discussion

Reentrant circuits :

Before cryothermal lesion, smooth propagation of the wave front and nonfragmented extracellular potentials suggested uniform anisotropic properties. Central pacing allowed us to ensure that the preparation was homogeneous and permitted to compute anisotropic ratios between 2 and 3 (dog A and C; dog B : not available) as commonly found in the literature for ventricular tissue [Brugada 1991, Clerc 1976, Pressler 1995, Roberts 79, Spach 1982].

Mapping of VT showed the existence of a unique wave front circulating continuously around a central obstacle. Although the cryothermal lesion was done with a circular probe (on a uniform tissue, central pacing assessment), the obstacles had rather an elliptic shape. There was no apparent relation between the orientation of the cryothermal lesion and the macroscopic fiber orientation in these experiments as well as in larger studies with the same animal model (Lemarbre, personal communication). Therefore, the mean CL for a preparation is mainly ascribed to the shape of the cryothermal lesion with respect to the fiber orientation for a given anisotropic ratio. The range of CL within a same preparation may be due to several factors such as 1) the extent and localisation of the functional component of the obstacle (probably composed of tissue with depressed properties) : whether this (these) zone(s) include(s) longitudinal or transversal fibers, the time to circulate around the whole obstacle would be different. 2) the induction protocol (and the possible existence of extrastimuli) : may affect the functional component of the obstacle for the whole episode of the VT. Thus, there was a range of CL for each preparation, which could be low (dog B, [259, 268] ms) or quite large (dog C, [313, 418] ms).

Stability of the reentrant circuit was checked by stacking all isochronal maps for each VT. Due to removed recording sites, it was not always possible to visualize the whole reentrant circuit. Exception is made for VT of dog C

croythermal lesion) may participate to this functional component of the obstacle, depending on the induction protocol. Due to a sufficiently large obstacle, the wave front remains attached to the obstacle thus the monomorphic patterns of activation.

Monomorphic reentrant VT :

If the length of the reentrant circuit is long enough with respect to the wavelength of the wave of activation, myocytes can fully recover between each cycle and the dynamic of the CL may be flat. On the other hand, if the length of the reentrant circuit is close to the wavelength, interactions between the head of the impulse and its tail may occur. Depending on the extent of the tissue recovery preceding the wave front, the VT can either accelerate (initial conditions with a very low excitability) or decelerate if the CL is too fast and rate-dependant depression of the conduction velocity are involved (e.g. : ischemic fibers).

Even if these VT are monomorphic, variability in the activation sequence does occur. Two types of VT were found : those with a constant CL and those with an exponential trend in rate (figure 3).

Constant CL

CL of VT exhibiting a constant CL belong to the interval [254, 383] ms. Since the $V_{mean} < 0.1$ m/s is quite small, the mechanism involved here is probably not due to a large excitable gap as commonly found in the litterature [Bernstein 1990, Boersma 1994]. Thanks to low standard deviations of the CL we obtained thanks to a simple feedback procedure, one can notice small irregular variations of the CL (figure 3, e.g. : VT AII, BII, CII) that may result from continuous strong head-tail interactions. Such strong head-tail interactions may be linked to triggered excitability recovery (TER). Very little is known about this mechanism which lacks experimental evidence. From its theoretical description [Vinet 1994], TER occurs as the excitable gap is progressively reduced to a very small value and a dip begins to appear in the plateau behind

the mean size of the obstacle of decelerating VT is 24a versus 16a for VT with a constant CL. This is probably a different regimen than VT with a constant CL. In these experiments, one could estimate a critical perimeter of the obstacle of 21a (roughly 5cm) beyond which head-tails interactions, lower in magnitude, would result in oscillations of the CL (mean amplitude of oscillations : 6ms). The fact that these oscillating VT did not terminate spontaneously (table 2, 2 data not available) strongly suggest the existence of an excitable gap.

All decelerating VT were also oscillating. These superimposed oscillations of the CL were isolated by subtracting the exponential fit (figure 4). It was found (Table 3) that the lower the CL, the higher the oscillations (oscillation amplitudes 8ms and 4ms for VT AI and AV respectively). This would indicate that faster VT circle around smaller obstacles where the excitable gap is smaller and the head-tail interactions important. The size of the obstacle is such that when the relatively fast wave front circles around it, it encounters its repolarization tail. Since the excitable gap is short, the tissue preceding the wave front has not fully recovered and the wave front slows. Due to decelerated conduction the next beat, the tissue recovers more fully and the following beat is faster, thus the oscillations of CL. Oscillations decreased with time as found in the literature [Volosin 1991], being highest in the 30th beats. This is probably due to the relaxation : the progressive slowing in CL increases the excitable gap and diminishes the head-tail interactions.

One-dimensional simulations of reentry with a Beeler-Reuter model including Ebihara-Johnson kinetics for the fast sodium current do not reproduce oscillations [Rudy 1995]. On the hand, a modified Beeler-Reuter model updated with more recent voltage-clamp data [Vinet 1994] or a phase II Luo-Rudy model reproduce oscillations of the CL [Rudy 1995]. This suggests the role of the slow inactivation process of the fast sodium current in the occurrence of oscillations of the CL that may also be involved in the relaxation of the CL [Lemarbre 1998]. CL oscillations in ionic models occur along with

precise values for synthetic wave of activation as well as during central pacing. During reentrant activity, numerous removed recording sites dramatically decreased the accuracy of the method, and it was found that the calculation was not accurate for slow conduction ($<0.1\text{m/s}$). Therefore velocity vectors could be calculated for a few sites only. Computation of the FS index failed to demonstrate the stability of the reentrant circuit.

Due to the upside-down orientation of the recording array, it was not possible to measure the action potential duration. This could have allowed to investigate further the phenomenon of TER for instance.

Conclusion

All reentrant VT in the present study exhibit a trend in rate at their onset. Although the propagation pattern remained stable, several dynamic regimens are found to occur, as the CL could follow an accelerating, a decelerating or a constant trend in rate. It was found that in VT with a constant CL large head-tail interactions may actually take place with probable triggered excitability recovery. Our data show that relaxation of the CL follows a monoexponential evolution (either accelerating or decelerating). Contrarily to accelerating VT, decelerating VT had a superimposed oscillation of the CL. Such oscillations may be caused by the decrease respectively the increase of the safety factor for conduction following transitions from transverse to longitudinal and from longitudinal to transverse respectively (push/pull). This study suggests that depending on the regimen of the reentrant activity, the relative importance of rate-dependant properties of the substrate supporting reentry and its passive properties may vary.

The authors thank F. Lemarbre, P. Leguyader, P. Comtois and B. Mensour for helpful discussions, M. Vermeulen for experimental support and P. Rocque for technical support.

Acknowledgements: R. Seigneuric acknowledges support from EURODOC grant (Région Rhône-Alpes) as well as a grant from the Académie de Grenoble.

Blanchard S.M., Damiano R.J., Asano T., Smith W.M., Ideker R.E., Lowe J.E. The effects of distant cardiac electrical events on local epicardial unipolar electrograms. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1987, 34: 539-546.

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. *Circ.* 1993, 88:1852-1865.

Boersma L., Brugada J., Kirchhof C., Allessie M., Mapping of reset of anatomic and functional reentry in anisotropic rabbit ventricular myocardium. *Circulation* 1994, 89 : 852-862.

Brugada J., Boersma L., Kirchhof C., Heynen V., Allessie M. reentrant excitation around a fixed anisotropic ventricular myocardium. *Circ.* 1991, 84:1296-1306.

Brugada J., Boersma L., Allessie M. Effects of pharmacological interventions on reentry around a ring of anisotropic myocardium: a study with high-resolution epicardial mapping. in Shenasa M., Borggreffe M., Breithardt G.(eds.) *Cardiac Mapping*, Mount Kisco, NY, Futura Publishing Co., 1993.

Brugada J., Boersma L., Allessie M., Navarro-Lopez F. The complexity of mechanisms in ventricular tachycardia. *Pace* 1993, 16:680-686.

Cardinal R., Vermeulen M., Shenasa M., Roberge F., Pagé P., Hélie F., Savard P. Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circ.* 1988, 77:1162-1176.

Cardinal R., Vinet A., LeFranc., Hélie F., P., Pagé. Beat-to-beat stability of spatial activation patterns during monomorphic and polymorphic ventricular tachycardias induced in human myocardial infarction. *Circ.* 1995 (abstract), 92(suppl. I):I-335.

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.*, 1996, 28:135-145.

Gottwald E., Gottwald M., Dhein S. Enhanced dispersion of epicardial activation-recovery intervals at sites of histological inhomogeneity during regional cardiac ischemia and reperfusion. *Heart* 1998, 79:474-480.

Gulrajani R.M. *Bioelectricity and biomagnetism*. John Wiley & Sons, Inc., 1998.

Guyon E., Hulin J.-P., Petit L. *Hydrodynamique physique*. Interéditions/Éditions du CNRS, Paris, 1991.

Hélie F. *Effets pharmacologiques sur l'anisotropie de conduction et l'induction de tachycardies ventriculaires dans un modèle d'infarctus du myocarde chez le chien*. Mémoire de maîtrise, 1993, 136pp.

Ideker R., Smith W., Blanchard S., Reiser S., Simpson E. et coll. The assumptions of isochronal cardiac mapping. *PACE* 1989, 12:456-478.

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* 1996, 94 : 1962-1973.

Ikeda T., Yashima M., Uchida T., Hough D., Fishbein M., 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.* 1997, 81:753-764.

Jalife J., Delmar M., Davidenko J., Anumonwo J. *Basic cardiac electrophysiology for the clinician*. Mount Kisco, NY, Futura Publishing Co., 1999.

Punske B., Cascio W., Engle C., Nagle H., Gettes L., Johnson T. Quantitative characterization of epicardial wave fronts during regional ischemia and elevated extracellular potassium ion concentration. *Ann. Biomed. Eng.* 1998, 26:1010-1021.

Roberts D.E., Hersh L.T., Scher A.M., Influence of cardiac fiber orientation on wavefront voltage, conduction velocity, and tissue resistivity in the dog. *Circ. Res.*, 1979, 44 : 701-712.

Rogers J.M., Bayly P.V., Ideker R.E., Smith W.M. Quantitative techniques for analysing high-resolution cardiac-mapping data. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 1998, 17: 62-72.

Rudy Y. Reentry: insights from theoretical simulations in a fixed pathway. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1995, 6:294-312.

Spach M.S., Millet WT Jr, Geselowitz D.B., Barr R.C., Kootsey J.M., Johnson E.A., The discontinuous nature of propagation in the normal canine cardiac muscle: evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect membrane currents, *Circ. Res.* 1981, 48:39-54.

Spach M., Kootsey M., Active modulation of electrical coupling between cardiac cells of the dog, *Circ. Res* 1982, 51:347-382.

Spach M., Dolber P. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: evidence for electrical uncoupling of side-by-side fiber connections with increasing age. *Circ. Res.* 1986, 58:356-371.

Steinbock O., Siegert F., Müller S.C., Weijer C.J. Three-dimensional waves of excitation during Dictyostelium morphogenesis. *P.N.A.S.*, 90:7332-7335, 1993.

Zhabotinsky A.M., Zaikin A.N. Concentration wave propagation in two-dimensional liquid-phase self-oscillating system. *Nature* 1970, 225:535-537.

Zipes D.P., Genesis of cardiac arrhythmias : electrophysiological considerations, in Braunwald E. ed., Heart Disease, 3rd ed. WB Saunders Co., Philadelphia, PA, 1988.

Mean velocity vectors are computed for each site. An isochronal map is superimposed (spacing : 10ms, arrow indicating clockwise rotation). Figures are the number of oscillations for each oscillating site. The area of oscillating sites is clearly on the right hand side of the preparation, between a transition from a longitudinal (//) to a transverse (\perp) fiber orientation (upper vertical line) and a transition from transverse to longitudinal fiber orientation (lower vertical line) corresponding respectively to an increase and a decrease in the safety factor for propagation (eg : VT AIII).

VT	A	Std(A)	Tau	Std(tau)	Oscillating sites	Oscillations amplitude (ms)
AI	-5.10	0.29	9.82	0.92	54	8
AII	-5,79	0,51	5,04	0,47	59	6
AIII	-7,49	1,01	5,87	1,01	47	6
AIV	-7,72	1,07	7,57	1,47	11	7
AV	-4,05	0,2	10,17	0,57	1	4
BI	-6,79	0,1	83	3,45	2	0
BII	-2,95	0,05	77,59	4,12	0	0
BIII	-2,96	0,05	49,06	3,89	0	0
CI	na	na	na	na	na	0
CII	na	na	na	na	na	0
CIII	na	na	na	na	na	0
CIV	7,98	0,29	8,58	0,56	0	0

Table 3

Table 3 : Fit of the relaxation of the CL with an exponential function : A :amplitude (ms), tau : rate constant (beats), and their respective standard deviations std(A), std(tau), and the number of oscillating sites (na : data not available).

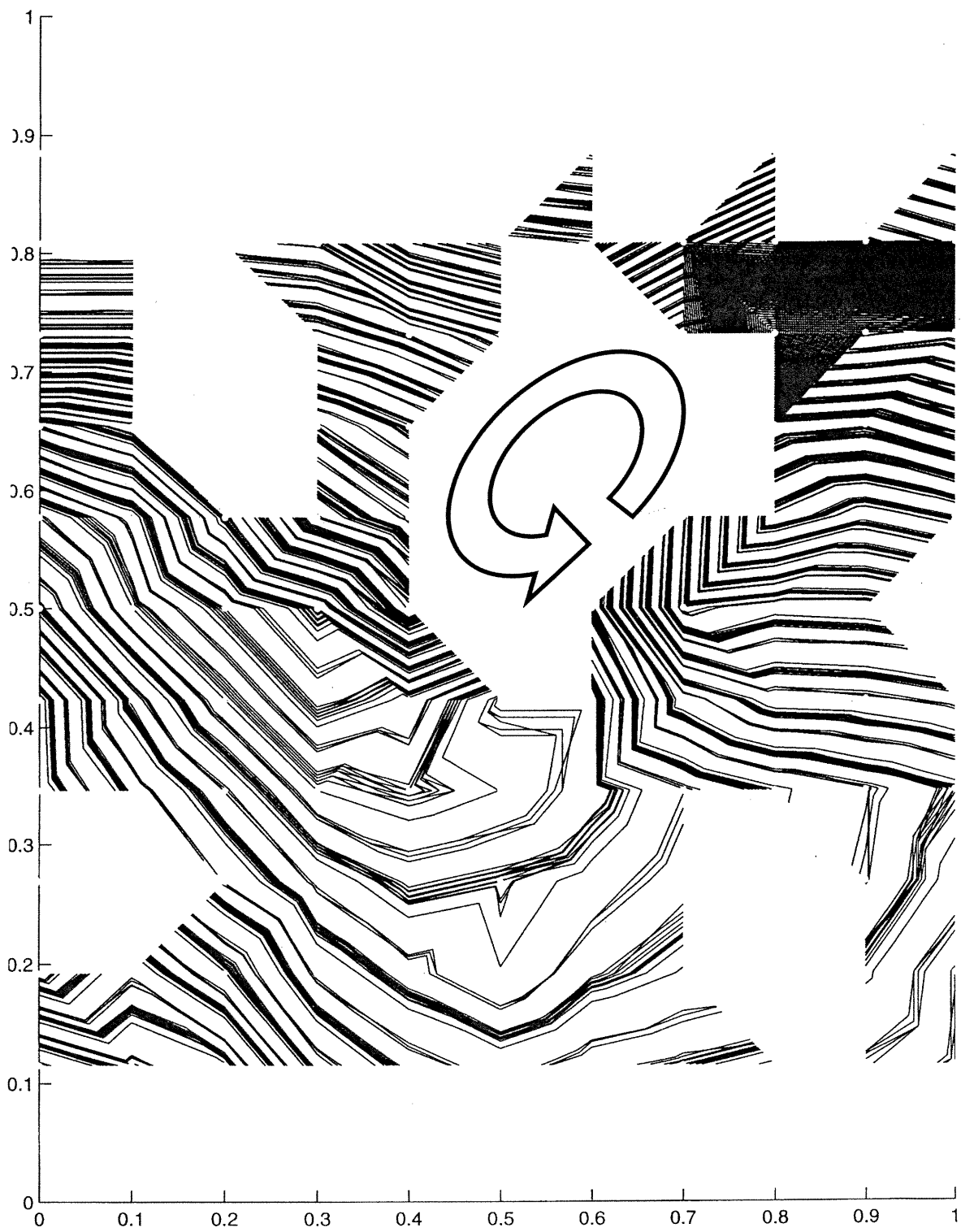


Figure 2

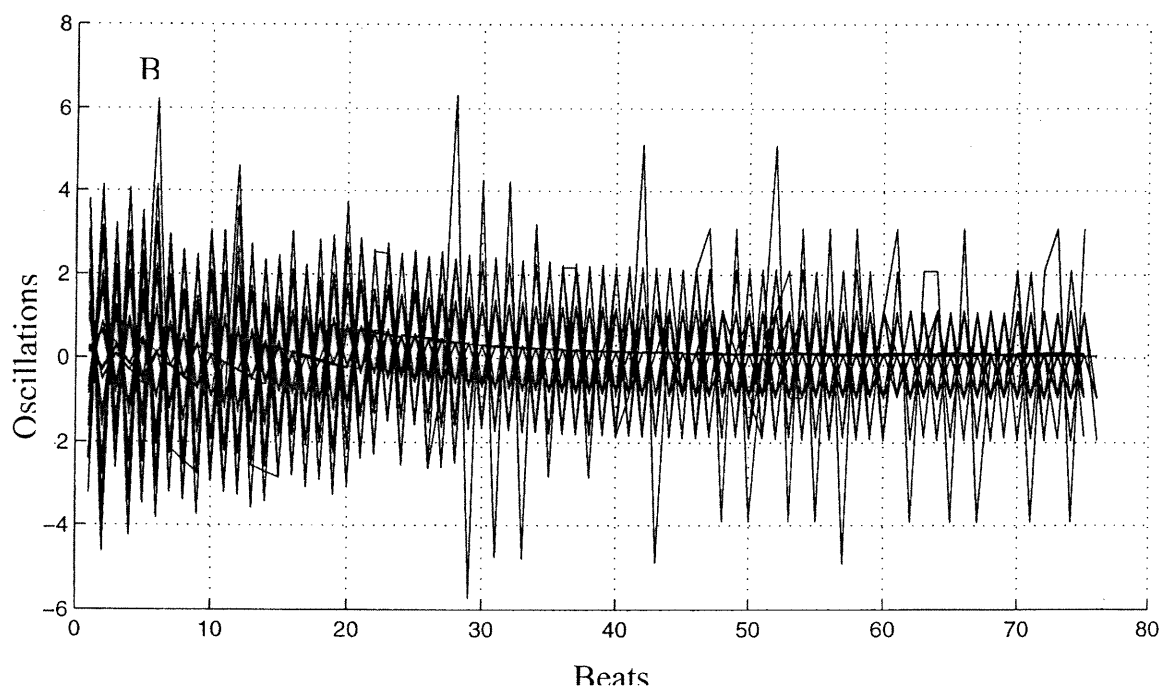
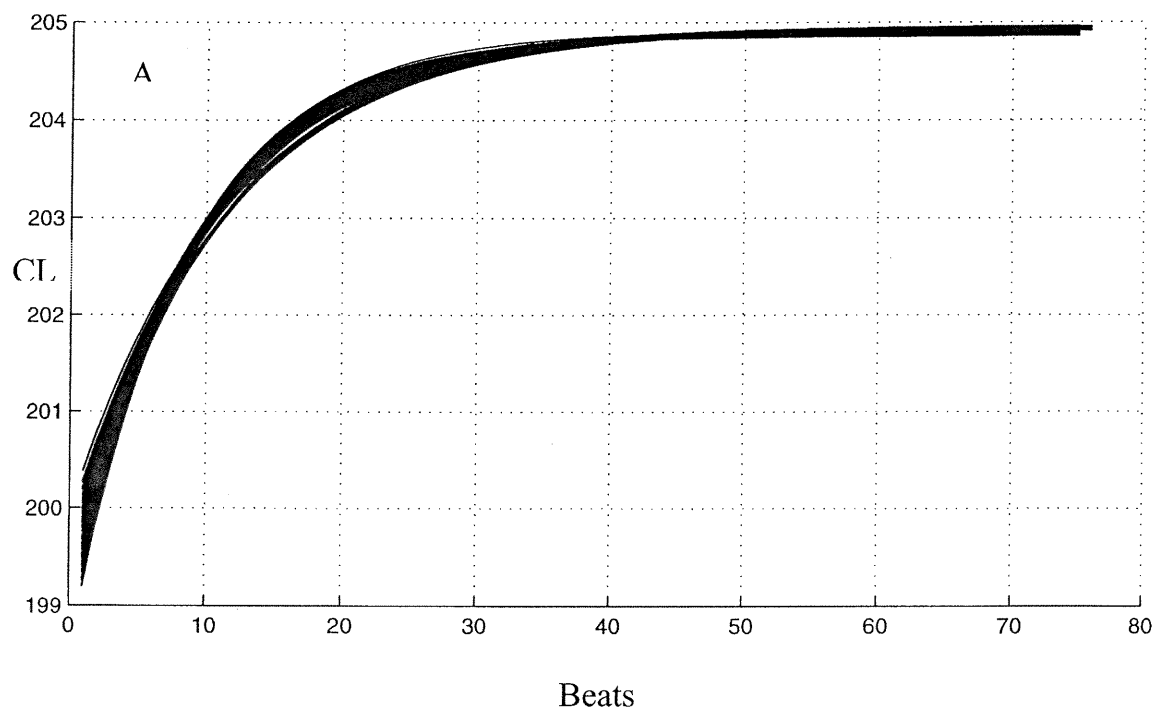


Figure 4

Article III: Stability of reentrant patterns following administration of a class III antiarrhythmic agent: a simulation study.

(en révision)

Stability of reentrant patterns following administration of a class III antiarrhythmic agent : a simulation study.

R. Seigneuric, J.-L. Chassé, P. Auger, A. Bardou,
Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France
LTSI-INSERM, Université de Rennes 1, Rennes, France

Abstract

We studied the general phenomenon of prolongation of action potential by a modeled class III antiarrhythmic agent. Numerical experiments, using the van Capelle and Durrer model (vCD) are performed on an array of 128x128 elements. Simulated injections of an antiarrhythmic drug of various strength, timing and durations on a stationary double-limb reentry show that termination of pathological activity is possible. Therefore, new insights of how defibrillation works are given.

I. Introduction

Cardiac arrhythmias remain a quintessential problem of public health. Among them, ventricular fibrillation represents the most common cause of sudden cardiac death (1000 persons in the United States every day).

Although electrical defibrillation shocks are used daily as the only way to terminate these pathological episodes, the mechanisms are not fully understood. Recent studies give a better insight experimentally [1] through modelling [2,3], both of them [4, 5].

In order to prevent arrhythmias in patient at risk, the use of antiarrhythmic drugs has been developed since the early fifties [6]. Such a treatment remains somewhat risky: provocation of serious arrhythmias by antiarrhythmic drugs has been suspected for more than 30 years [7]. Existence of side effects was proved by the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (C.A.S.T.) in 1989. Class III antiarrhythmic agents whose main characteristic is to lengthen action potential duration can terminate arrhythmias such as atrial flutter as reported by [8].

Equation (1) states that the capacitive current must be supplied by ionic transmembrane currents determined by V and Y , and an external current i_{ex} . Membrane capacitance C and cell size S are assumed to be constants for all cells. External current, i_{ex} , can represent the depolarizing current from a stimulating electrode as well as from neighboring cells. Some sub-cellular mechanisms of propagation of the electrical wave through the myocardium still remain unclear [12-14]. We considered that the ventricular wall is a discrete medium. Thus, in our bidimensionnal layer, the depolarization wave spreads in the nearest neighbor fashion (4 nearest neighbors) through a uniform intercellular resistance " R_c ":

$$(3) \quad i_{ex} = \frac{V(i,j-1) + V(i,j+1) + V(i-1,j) + V(i+1,j) - 4 \times V(i,j)}{R_c}$$

According to equation (2), the rate of change of excitability is a function of V and Y , and T is the time constant of the activation/inactivation process. The three functions $f(V)$, $g(V)$ and $h(V)$ were chosen to reproduce the shape of an action potential of a ventricular myocyte [15].

II.b Induction of reentries

It has been shown in our previous works that transient blocks are able to initiate reentries, and we refer to [16, 17] for more detailed descriptions. This protocol was used to create a pathological sustained activity in this study. A transient block of 10×10 cells, roughly centered in the medium, was created by setting the coupling resistance to infinity until $t=400 \Delta t$, where Δt is the integration step. When the conditioning wave, spreading from the left to the right of the 128×128 unbounded network (simulating propagation from the endocardium to the epicardium) met the transient block, this resulted in a figure-of-eight reentry. Its period was estimated to $T_r = 250 \Delta t$.

- the action potential duration, taken at 90% of repolarization (APD90, in time steps).
- the effective refractory period (ERP), estimated by the time (in time steps) to reach the half of the amplitude, once V_{\max} was reached.
- the velocity of the depolarizing wave, Speed(50), was measured by the time necessary for the planar wave to reach the 50th cell. Thus, units are in pixel/(time step).
- the wavelength of the planar wave, defined as the product (Speed(50))*ERP, in pixels.

II.d Injection of the antiarrhythmic agent :

In order to test the effects of class III agents, we simulated injection of the drug on well established cardiac reentries. Before injection, all cells were described by system (I). The coupling resistance of those forming the transient block, was also set to infinity (hence the star on Figure 2 as a reminder). Well timed release of the transient block (at $400 \Delta t$) gave birth to a double-limb reentry. After at least $1250 \Delta t$ (three full rotations), the pathological activity was well established: vortices stopped drifting and the distance between the two cores, d_{CC} , remained constant (20 pixels) so that injection of the drug could be performed. As represented in Figure 2, we assumed that its effect was instantaneous from the instant of injection T_{inj} , identical for all cells being described by system (II). The value of AAR, that is the strength of the drug, remained constant and not null from T_{inj} to T_{end} . The effect of the antiarrhythmic agent was assumed to last until the instant T_{end} where system (I) held again for the formulation of each element of the tissue. T_{inj} , T_{end} and AAR were user controlled. Because of the periodicity of the reentrant process, phenomena corresponding to an injection at instant $1250 \Delta t$ and $1500 \Delta t$ were the same. Antiarrhythmic drugs were therefore injected, with an arbitrary time step of $50 \Delta t$, at instants T_{inj} from $1250 \Delta t$ to $1450 \Delta t$. Five durations ($T_{end} - T_{inj}$) were tested, from $100 \Delta t$ to $500 \Delta t$ (i.e. twice the reentry period T_R).

One of the two cases leading to annihilation is what we called interacting-*evanescence*. In such a phenomenon (in Figure 6) injection of the antiarrhythmic agent (snapshot 3) results in a marked increase of the wavelength. The vortex spreads slowly, thus reducing the excitable gap between two consecutive waves (images 4 to 8). When the medium is fully invaded (shot 9), collapsing of the fronts leads to a return to rest of the network (snapshots 10 to 12), thus terminating the reentrant pattern. This is characterized by icon D in Figure 3.

The other case that is able to terminate the figure-of-eight reentry is *extrasystole* pattern (Figure 7). The vortex kept on reentering, and increased wavelength following simulated injection (snapshot 3) results in more pronounced interactions between the two cores, which are drifting toward the left of the tissue (snapshots 4 to 15). A large decrease of d_{CC} stops the vortex from expanding (shot 16 and 17). The remaining concentric waves spread and eventually results in the return to rest of the sheet. This outcome is illustrated in Figure 3 by icon E.

Common features shared by results obtained with various T_{inj} (i.e. Time Effect or TE) will be presented, and discrepancies will be emphasized. Then, stress will be laid on changes of the pattern due to an increase of the duration of the effect of the antiarrhythmic agent (Duration Effect or DE).

III.b Features that did not change markedly with the time of injection

Results are presented in Figure 8 through Figure 12, for five instants of injection, respectively $1250\Delta t$, $1300\Delta t$, $1350\Delta t$, $1400\Delta t$, $1450\Delta t$. For each one, four strength ($AAR=0.2, 0.4, 0.6, 0.8$) and five durations ($100\Delta t, 200\Delta t, 300\Delta t, 400\Delta t, 500\Delta t$) were tested.

Common features for the two lowest values of AAR (0.2 and 0.4), as seen on Figure 8 through Figure 12 on the first two columns. Increasing the duration for a fixed strength did not affect the resulting pattern (Cf. these two columns from bottom to top for increasing durations). Besides, these self-sustained activities remained unchanged even

on Figure 7, there was a drift of the cores toward the left (9 cells in shot 10, 15 cells in image 15) along with a decrease of the distance between the cores ($d_{CC}=20$ cells in the first shot, 13 cells in image 10, and 10 cells in snapshot 15). When it was too small to allow the vortex to reenter, only the surrounding waves remained and spread (shots 17-19). The greatest range of d_{CC} obtained with various T_{inj} and not suppressing the activity reached its maximum with 0.6,1400,200 where $d_{CC}=36$ cells. The minimum was with 0.6,1250,200 (16 cells). For long durations (400 Δt , and 500 Δt), multiplication was observed. The number of wavebreaks depended on the instant of injection. In terms of wavebreaks, the initial pattern (vortex) had two of them, but multiplication could generate up to ten wavebreaks. The number of wavebreaks equaled six for 0.6,1250,400; 0.6,1250,500; 0.6,1350,400 and 0.6,1250,500. Patterns 0.6,1400,400 and 0.6,1400,500 exhibited eight wavebreaks, and ten wavebreaks were observed with 0.6,1450,400 and 0.6,1450,500. Because of the symmetry axis of the figure-of-eight reentry and a homogeneous prolongation of action potential duration, symmetric patterns were observed. As the original vortex was not perfectly centered, occurrence of boundary effects could prevent the formation of a pair of vortices. Indeed, the number of wavebreaks equaled six for $T_{inj}=1250 \Delta t$, but there would have been ten for $T_{inj}=1300 \Delta t$, 1350 Δt , 1400 Δt and twelve for $T_{inj}=1450 \Delta t$.

With AAR set to 0.8, although an inversion was observed for 100 Δt of duration, one can notice slight changes in these patterns depending on T_{inj} . The distance between cores is not significantly altered, but position of the new pair of vortices was translated by 49 cells to the right for 0.8,1300,100 (maximum) with a minimum of 23 cells for 0.8,1350,100. This corresponded to the inversion shown in Figure 4. The most marked TE was in the case of a duration of 200 Δt . Multiplication of wavebreaks occurred for $T_{inj}=1250 \Delta t$ and 1300 Δt . The depolarization wave surrounding the pair of vortices was divided in several parts while for 0.8,1250,200 the core vanished and for 0.8,1300,200 it remained. Curling free ends of wave fronts resulted in four wavebreaks in both cases, reentering in a sustained manner. For 0.8,1350,200, the detailed sequence revealed that rupture of the wave surrounding the vortex should have, on a larger network, been symmetric. Consequently, boundary effects on the top border prevented dislocation of the wave front, whereas a vortex was created at the lower part

the drift was less important (24 cells instead of 45). For the two longest durations, the antiarrhythmic agent eliminated the reentries. Delaying T_{inj} to instants $1300\Delta t$, $1350\Delta t$, $1400\Delta t$, or $1450\Delta t$ gave inversions for $100\Delta t$, and annihilations for durations equal to or greater than $300\Delta t$. Nevertheless, different situations were pointed out in-between. Increasing the duration from $100\Delta t$ to $200\Delta t$ with a T_{inj} of $1300\Delta t$ provoked a multiplication (0.8,1300,200). The two reentries had the same d_{CC} (22 cells). For $T_{inj}=1350\Delta t$, some action potentials collapsed, allowing multiplication to occur. Boundary effects at the top and on the left-hand side of the array prevented the rupture of the wave front so that only the front at the bottom gave birth to a figure-of-eight reentry (0.8,1350,200), emitting toward the top of the array. Increasing the duration by $100\Delta t$ (0.8,1350,300) stopped the reentrant process. For (0.8,1400,200), the effect of a larger duration resulted in a drift of the pattern (19 cells toward the left) as well as a slight alteration of d_{CC} (24 cells), and a further increase into annihilation (0.8,1400,300). In the case of $T_{inj}=1450\Delta t$, inversion of the initial pattern (0.8,1450,100) was followed by reentries (0.8,1450,200). The d_{CC} was increased (55 cells) and a small drift was measured (6 cells toward the left). Longer durations led to annihilations (0.8,1450,300 through 0.8,1450,500).

IV Discussion

In this section, relevance of our model will be discussed. Then, electrical patterns are reviewed in three parts, in the order of decreasing number of wavebreaks, as well as the mechanisms underlying them. This will be followed by predictions for suppression of pathological activity, and limitations of our approach. Before discussing the effects of the simulated antiarrhythmic molecules, we will deal with the reliability of our model. We checked that effects of class I, II or IV drugs were not predominant.

Agents belonging to class III increase ERP as a predominant effect, *in vivo* et *in vitro*, [20] and APD [18, 21-23]. Our results present an increase of the ERP (maximum: $+2.35*ERP$) and of the APD (max.: $+2.67*APD90$), the ERP/APD90 remaining roughly constant (by less than 1%). The upstroke velocity, $(dV/dt)_{max}$, is known to be reduced in all tissues [6], or not affected [23]. We obtained higher values than with the

Class II agents (Beta-blockers) have a markedly sympatholytic effect and class IV agents act mainly on the sinus node through calcium channel regulation. Both of them result in a decrease of $(dV/dt)_{max}$ and conduction velocity which is not compatible with our data.

Although undesirable for therapy, the model allows one to simulate aggravation of the arrhythmia, reported with class I [27], class I, II [28, 29], class I, II, III, IV [30] antiarrhythmic agents.

Our study shows that for the two highest strengths tested, aggravation was obtained as the number of wavebreak was increased, with a maximum of ten (with 0.6,1450,400, and 0.6,1450,500 although twelve would have been generated without boundary effects). Because multiplication was always created by a collapse of action potential in the middle of the fronts (Figure 4), the even number of curling free ends always gave birth to reentries, distributed in the medium in a symmetric way, provided boundary effects were small. Increased action potential durations observed in our simulations in areas of convex curvature (shot 9 Figure 5) are consistent with the study of Comtois et al. [31] with a modified Beeler-Reuter model. Modified shape of the central wave due to interactions with the outer one (due to increased wavelengths following simulated injection) causes inhomogeneity of amplitudes within the same wave front because of more pronounced (convex) curvature (compare shots 9 and 1 in Figure 5). Such areas of higher potential may develop if the tissue recovers sufficiently. An electrocardiogram (or pseudo-ECG in numerical studies) would have revealed a worsening of the arrhythmia, as linked to the number of excited cells. Such an alteration of the frequency of an arrhythmia has been described during a multiplication [24]. In these conditions, the wavebreak initiated with a point electrode coexisted with the original one (spiral wave) leading to the formation of a figure-of-eight reentry (even number of wavebreaks), hence the new frequency.

It is worth mentioning that multiplication of the number of wavebreaks was obtained with strengths of 0.6 and 0.8 which also were able to terminate the activity (with other values of duration). This tend to confirm that all efficient antiarrhythmic agent have a potential to aggravate the arrhythmia as pointed out by [21, 28, 29].

Decreased excitation leads to fragmentation of the wave fronts, then their shrinking with time [32]. We present (Figure 5) one example of disruption of the wave fronts,

* Termination of the activity:

We show that prolongation of action potential duration can be effective for the termination of reentrant excitation. We found two ways to suppress reentries, namely extrasystole patterns and by evanescence.

The former mechanism was preceded by a few rotations where there was both a drift and a diminution of their d_{cc} . The distance between the two cores was eventually too small to allow the pair of vortices to develop [35]. This is the analog of delayed termination with defibrillation stimuli of [24]. Hence the whole medium returned to a rest state once the extrasystole wave left.

Evanescence came in two different manners, depending on the prolongation of the action potential and the subsequent wavelength. In the case of pure evanescence (observed for 0.6, 1250, 300, activation sequence not shown), all wave fronts in the sheet collapsed spontaneously, which prevented multiplication.

The term interacting-evanescence was preferred when there were no excitable gap between waves (only obtained with AAR=0.8). Due to rather long durations (greater or equal to $300 \Delta t$), large waves expanded over the whole array, modifying its excitability and decreasing the velocity of the waves. Spatial patterns are ascribed to the excitability of the medium and are distorted when excitability is decreased inhomogeneously, causing their irregularly evolution in time [36, 37]. Because of the circus movement of the enlarged fronts, the whole sheet was out of the resting state. Strong interactions between wave fronts and wave tails led to the folding of the fronts (distortion of the fronts was also reported in a numerical study of defibrillation [2]). Because no more tissue was excitable, return to rest of the action potential (grossly uniform) preceded termination of the activity. The interacting-evanescence phenomenon could be linked to the work of [2]. Their study with simulated defibrillating stimuli pointed out that suppressing a spiral wave was possible because relative refractory regions were excited.

We shall underscore that termination was never the consequence of collision of the depolarizing wave with the boundaries [3, 24]. In each case, suppression of the reentry was mediated by the decrease of the number of wavebreaks to zero, which is consistent with the hypothesis of Davidenko et al.[24].

whole tissue to recover. Therefore, provided a sufficient area of cells are depolarized, activation may propagate. However, one may expect that a gradual washout would result in a less pronounced recovery of excitability, therefore diminishing the chance for some sufficient depolarized area to propagate and aggravation to occur.

More intriguing is the range of AAR able to suppress activity. For now on, terminations were obtained with $AAR=0.6$ and 0.8 . The corresponding wavelengths were increased by respectively a factor 2 and 3.7, whereas, to our knowledge, clinical studies report prolongations of the QT interval with a maximum of 10% [26]. Moreover, use of class III in vivo to suppress ventricular fibrillation would encounter tough limitations, hence experimental validation seems not possible at present.

Work is in progress to provide a qualitative explanation of the mechanisms underlying all kinds of outcomes. This seems not trivial as detailed explorations (not presented) allows one to find windows of duration where continuous changes in the patterns are followed by non monotonic one.

V Conclusion

Results obtained with five durations for the two lowest strengths corresponded to minor changes in the activation pattern and perpetuation of reentries, so higher values of AAR may be suited

For higher strengths, the reentrant pattern is likely to be altered in five possible ways : (1) translation of the pair of vortices and a possible increase or decrease in d_{cc} (2) inversion of the pattern (3) extrasystole pattern leading to suppression of the arrhythmia (4) termination of the arrhythmia (interacting-*evanescence* mechanism) (5) aggravation of the arrhythmia.

As emphasized by Winfree in [39]: "Reentrant excitation is apparently to be the prelude to fibrillation, the commonest cause of sudden cardiac death and the terminal mode of cardiac behavior in most deaths". Simulations performed here show that prolongation of action potential duration may act as a prophylactic on cardiac reentries offering a prevention effect upon ventricular fibrillation comparable to cardioversion, focusing on suppressing the activity before it degenerates into fibrillation. Windows of duration provoking termination of reentries were found. Numerical experiments show

References

- [1] X. H. Zhou, J. P. Daubert, P. D. Wolf, W.M. Smith and R.E. Ideker, "Epicardial Mapping of Ventricular Defibrillation with Monophasic and Biphasic Shocks in Dogs", *Circ.Res.* vol.72, pp. 145-160, 1993.
- [2] J. P. Keener and A.V. Panfilov, "A biophysical model for defibrillation of cardiac tissue", *Biophys. J.*, vol.71, pp.1335-1345, 1996.
- [3] V. I. Krinsky, V. N. Biktashev and A. M. Pertsov, "Autowave Approaches to Cessation of Reentrant Arrhythmias", in *Mathematical Approaches to Cardiac Arrhythmias*, J. Jalife ed., Annals of the NY Acad. Sci., 1990, vol 591, pp. 232-246.
- [4] V. I. Krinsky, A. Pertsov, V. Fast and V. Biktashev, "A study of the autowave mechanisms of cardiac arrhythmias", in *Non linear Wave Processes in Excitable Media*, A. V. Holden, M. Markus and H. G. Othmer eds., Plenum Press, New-York, 1991, pp.5-13.
- [5] A. T. Winfree, "Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle", *Science*, vol. 222, pp.1003-1006, 1994
- [6] R. E. Purdy and R. J. Boucek, *Handbook of cardiac drugs. Basic Science and Clinical Aspects of Cardiovascular Pharmacology*. Boston, Little, Brown and Company, chap. 2, pp. 55-140, 1990.
- [7] L. N. Horowitz, A. M. Greenspan, A.P. Rae, H. R. Kay and S. R. Spielman, "Proarrhythmia, arrhythmogenesis or aggravation of arrhythmia - a status report", *Am. J. Cardiol.* 59 (11) : 54E-56E, 1987.
- [8] M. Restivo, M. Hegazy, E. B. Caref, M. El-Hamami, H. Yin, R. R. Brooks and N. El-Sherif, "Termination and Prevention of Circus Movement Atrial Flutter in the Sterile Pericarditis Model by a Novel Type III Agent, Azimilide (NE-10064)", AHA 67th , abstract 2214, *Circulation*, vol. 90, nb. 4 , part 2, 1994.
- [9] F. J. van Capelle and D. Durrer, "Computer simulation of arrhythmias in a network of coupled excitable elements", *Circ. Res.*, vol. 47, pp. 454-466, 1980.
- [10] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve", *Bull. Math. Biol.*, vol. 52, pp.25-71, 1990.

- [22] M. E. Josephson, S. R. Spielman, A. M. Greenspan and L. N. Horowitz, "Mechanism of Ventricular Fibrillation in Man", *Am. J. Cardiol.*, vol. 44, pp.623-631, 1979.
- [23] G. Motté, C. Sebag, J. M. Davy and M. Slama, "Les antiarythmiques et leurs propriétés", in *Les troubles du rythme cardiaque. Acquisitions actuelles*.
- [24] J. M. Davidenko, R. Salomonsz, A. M. Pertsov, W. T. Baxter and J. Jalife, "Effects of pacing on stationary reentrant activity : theoretical and experimental study", *Circ. Res.*, vol. 77, pp. 1166-1179, 1995.
- [25] S. Hatem, J. Y. Le Heusey and L. Guize, "Electrophysiologie cardiaque", *E.M. C. Cardiologie-Angiologie*, 11003 A¹⁰, 1991, 11p.
- [26] W. Grimm, U. Steder, V. Menz, J. Hoffmann and B. Maisch, "Effect of Amiodarone on QT Dispersion in the 12-Lead Standard Electrocardiogram and Its Significance for Subsequent Arrhythmic Events", *Clin. Cardiol.*, vol. 20, pp. 107-110, 1997.
- [27] C. F. Starmer, A. A. Lastra, V. N. Nesterenko and A. O. Grant, "Proarrhythmic Response to Sodium Channel Blockade. Theoretical Model and Numerical Experiments", *Circulation*, vol. 84, pp. 1364-1377, 1991.
- [28] V. Velebit, P. Podrid, B. Lown, B. M. Cohen and T. B. Graboys, "Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs", *Circulation*, vol. 65, 886-894, 1982.
- [29] R. N. Fogoros, *Antiarrhythmic drugs : a practical guide*, Blackwell Science, Massachusetts, 1997.
- [30] T. J. Bigger and D. I. Sahar, "Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs", *Am. J. Cardiol.*, vol. 59, 2E-9E, 1987.
- [31] P. Comtois, A. Vinet, "Curvature effects on activation speed and repolarization in an ionic model of cardiac myocytes", *Phys. Rev. E*, vol. 60, 4, pp4619-4628.
- [32] Z. Nagy-Ungvarai, A. M. Pertsov, B. Hess and S. C. Muller, "Lateral instabilities of a wave front in the Ce-catalyzed Belousov-Zhabotinsky reaction", *Phys. D*, vol. 61, pp. 205-212, 1992.
- [33] E.A. Ermakova, A. M. Pertsov and E. E. Shnol, "On the interaction of vortices in two-dimensional active media", *Phys. D*, vol. 40, pp. 185-195, 1989.

Caption of Figures

Figure 1:

Composite image representing the shapes of action potentials by integration of system (II). Maximum value of the membrane potential is coded in light grey, resting cells are in dark grey. Intermediate colors are used for partially recovered cells. The five planar waves were previously initiated separately on a 128x128 matrix, with AAR varying from 0 (vCD) to 0.8. For the sake of clarity, a fragment of each one was taken at $t=500\Delta t$ and gathered on a three dimensionnal representation. The vCD action potential is presented in the forefront (AAR=0). Increased durations correspond to increased values of the drug strength (AAR varying from 0.2 to 0.8). For AAR=0.8, the action potential is truncated as its wavelength exceeds the length of the array.

Table 1:

Main parameters governing the depolarization wave with different values for AAR. To be compared with the original values obtained with integration of system (I) (or system (II) with AAR=0) i.e. the vCD action potential (top row of data).

Figure 2:

Schematic representation of the meaning of parameters: T_{INJ} , T_{END} and AAR. T_{INJ} was greater than or equal to $1250\Delta t$ (stationary regimen). Duration of the effect of the drug, ($T_{END} - T_{INJ}$), was arbitrarily set to $100\Delta t$, $200\Delta t$, $300\Delta t$, $400\Delta t$, or $500\Delta t$. AAR ranged from 0 (strength of the drug is none) to 1 (perfect antiarrhythmic). The "Time Effect" traduced changes observed for different T_{INJ} , while the "Duration Effect" stood for the behaviors observed with different T_{END} , T_{INJ} remaining constant for a given strength.

Figure 3:

Symbolised representation by icons of the five outcomes encountered in this study. Each icon is used to represent one certain type of outcome in the following figures of this paper. A : figure-of-eight-reentry. B : inversion. C : multiplication. D : annihilation. E : extrasystole.

11:1800 Δt , 12:1850 Δt , 13:1900 Δt , 14:1950 Δt , 15:2000 Δt , 16:2050 Δt , 17:2100 Δt , 18:2150 Δt , 19:2200 Δt , 20:2250 Δt .

Figure 8:

Results obtained with $T_{INJ} = 1250 \Delta t$. Abscissa is the strength of the drug, ordinate represents the duration of its effect. These small icons correspond to a snapshot of the 128x128 network during the simulation. They were not taken at the same instant and should only be considered as a sum up of what occurred during the simulation. The name of each tiny image is made of three parts: *strength, value of T_{INJ} , duration*.

Figure 9:

Simulation carried out with $T_{INJ} = 1300 \Delta t$.

Figure 10:

Outcomes of numerical experiments, the instant of injection being $T_{INJ} = 1350 \Delta t$.

Figure 11:

Icon representing simulations with $T_{INJ} = 1400 \Delta t$.

Figure 12:

Snapshots for $T_{INJ} = 1450 \Delta t$.

Figure 2

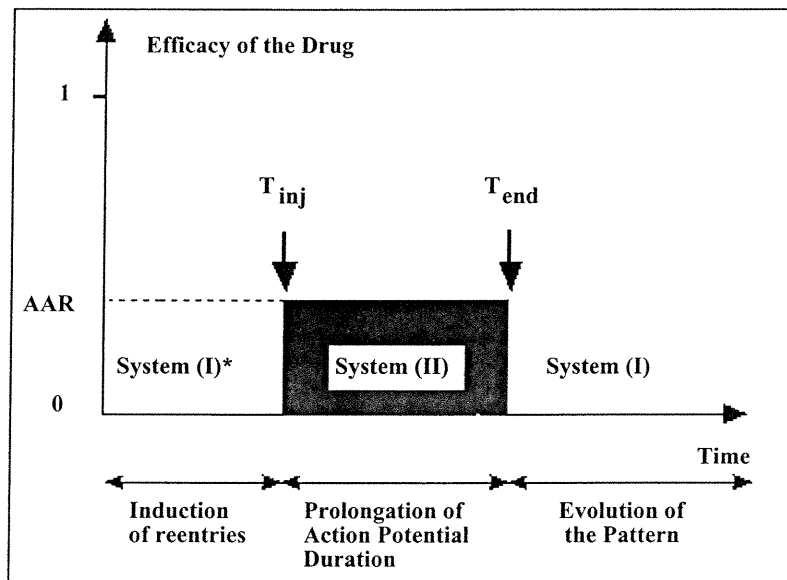


Figure 4

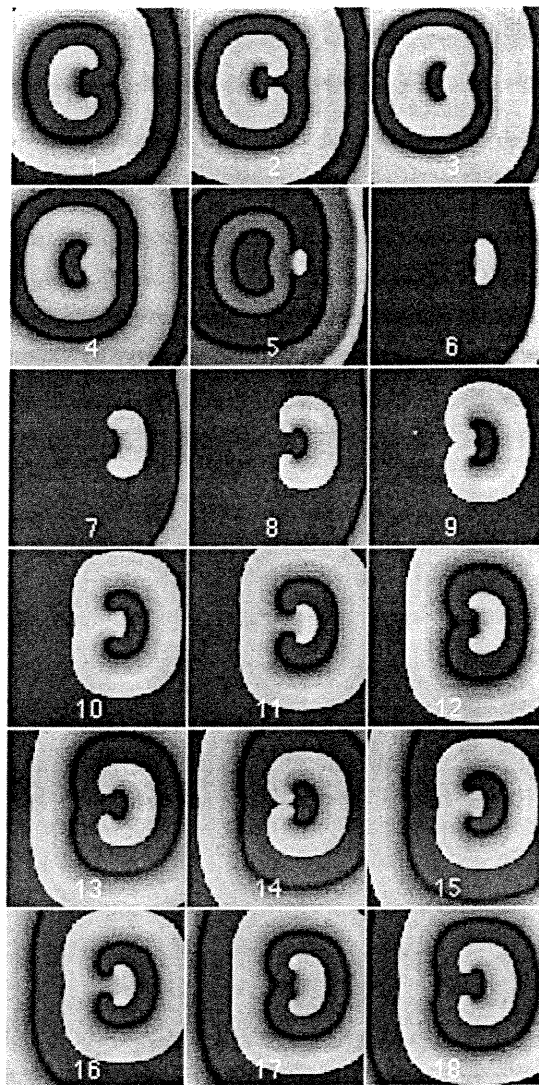


Figure 6

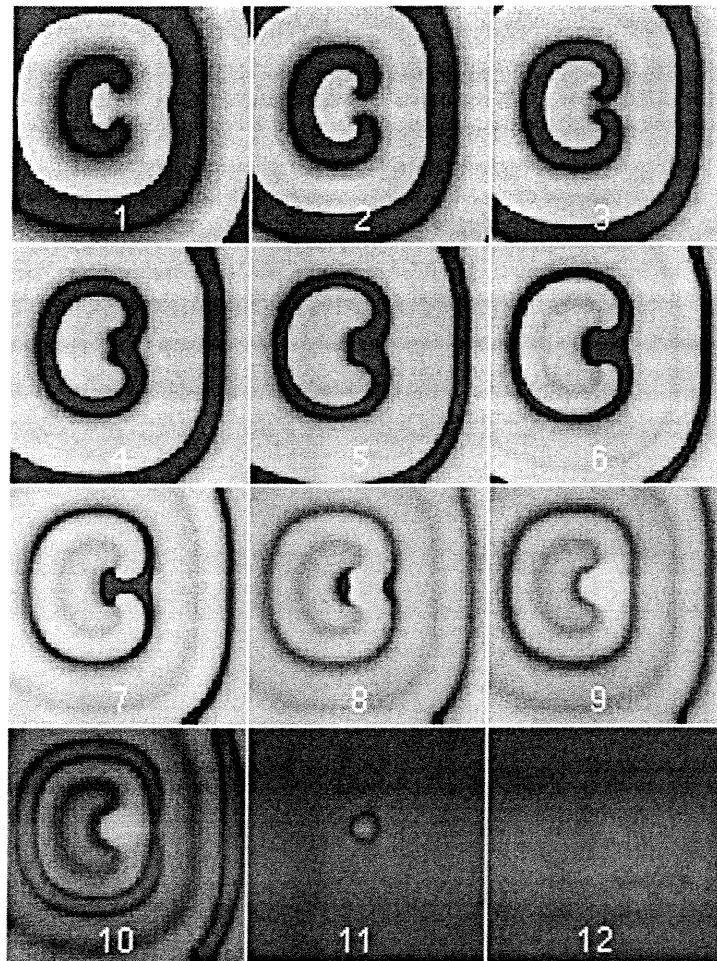


Figure 8

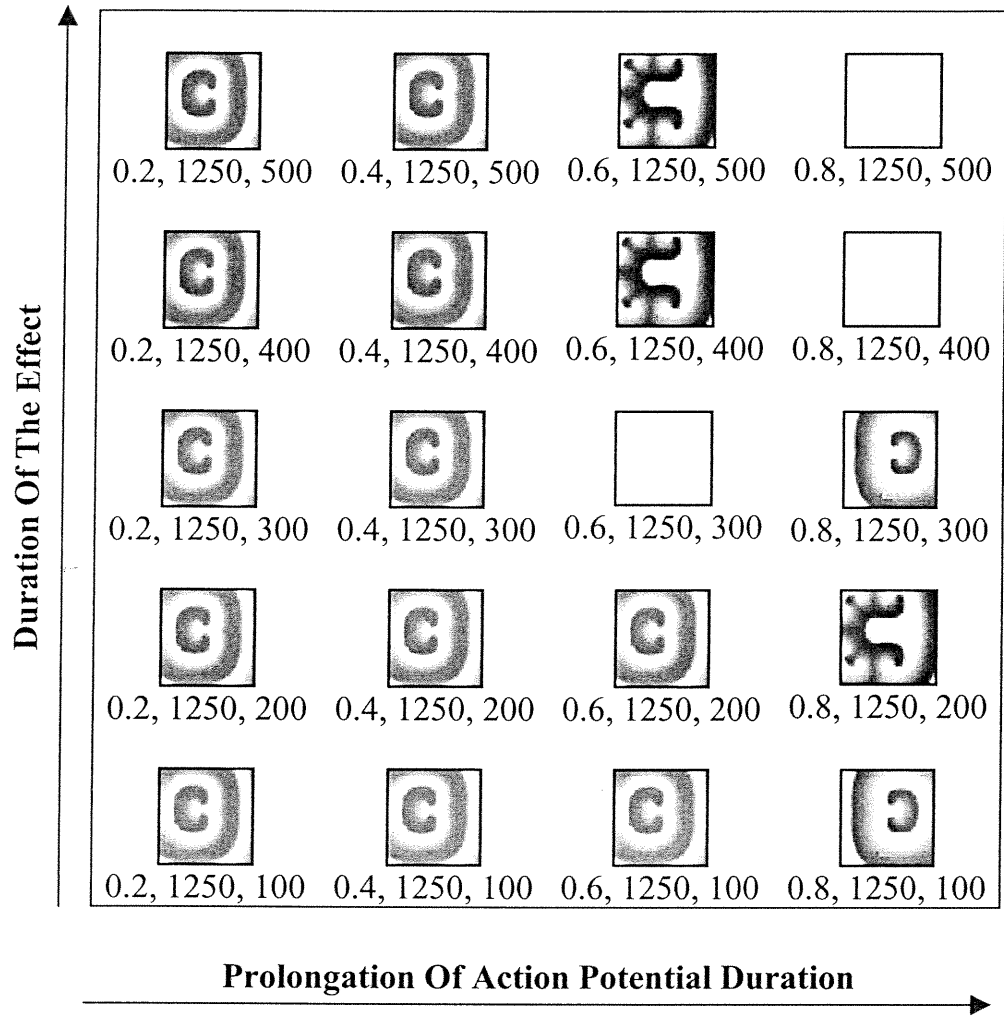


Figure 10

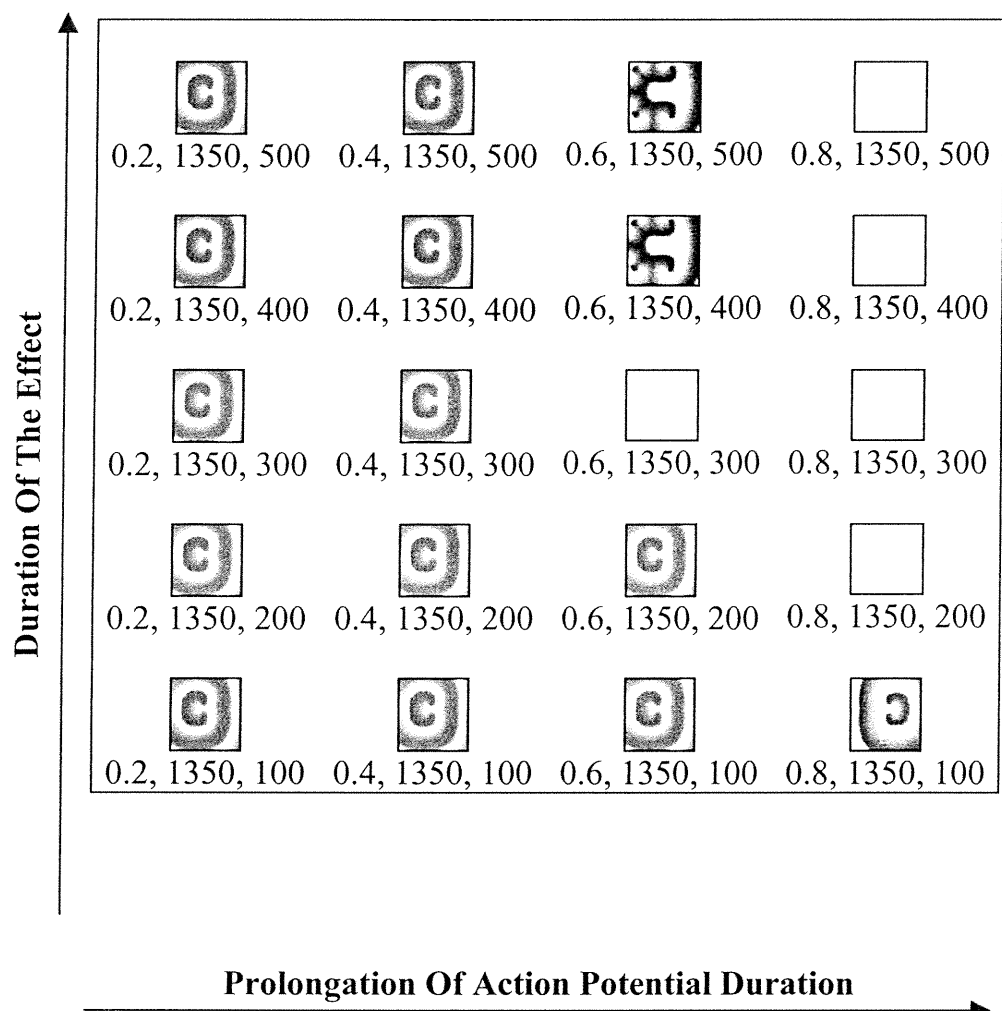
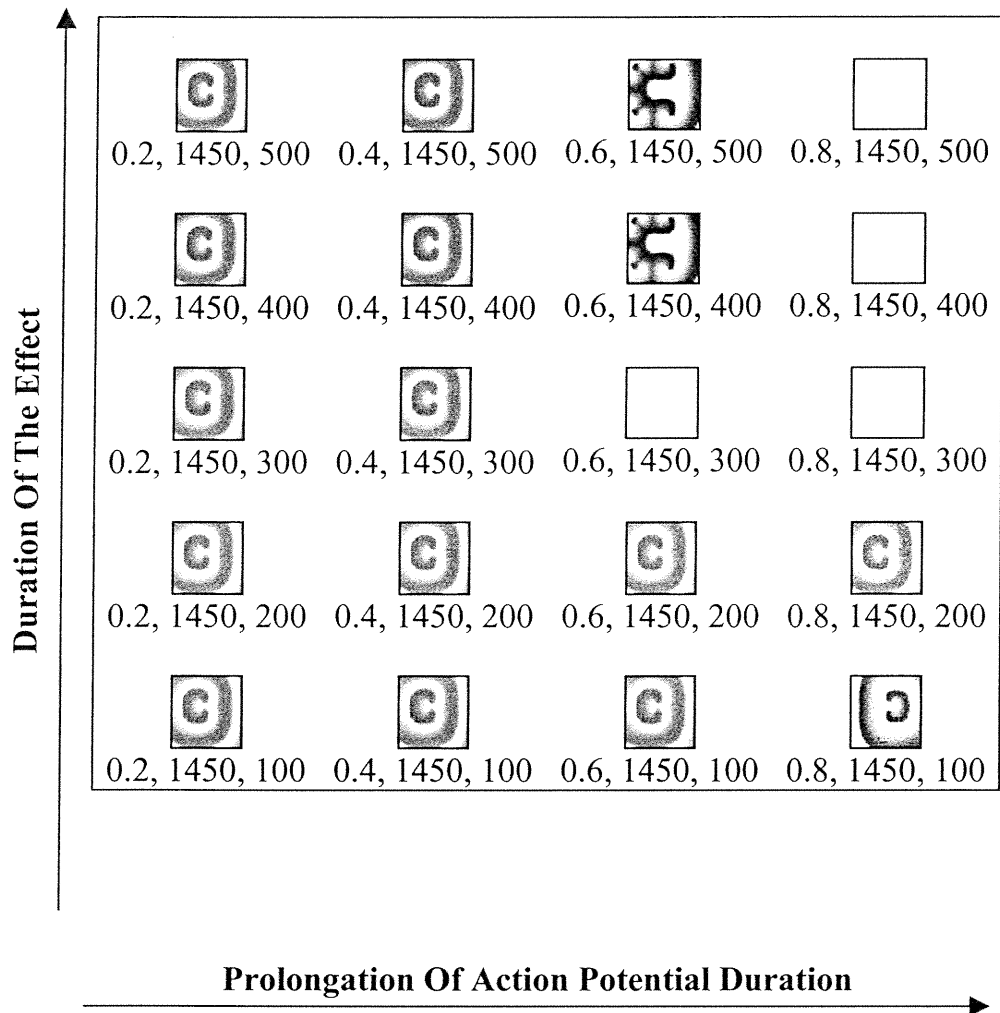


Figure 12



CHAPITRE III

DISCUSSION ET CONCLUSION

"Un cœur n'est juste que s'il bat au rythme des autres cœurs."

Paul Eluard

Dans cette partie, nous allons discuter d'un point de vue plus général les trois articles présentés ci-dessus, à la lumière d'études publiées dans la littérature. Les deux premiers paragraphes concernent la phase initiale de la réentrée et son évolution spatio-temporelle. Le troisième paragraphe traite de la modification d'une arythmie déjà existante par un agent antiarythmique de classe III et de la possible suppression de cette activité pathologique. Il faut noter que pour des raisons d'ordre technique, il n'a pas été possible de corroborer ni d'infirmer les résultats obtenus par simulation avec le modèle de feuillet sous-épicaire *in vitro*. Néanmoins, les travaux présentés ici ont permis de montrer pour la première fois:

Modèle ischémique:

- 1) la stabilité du front de l'onde d'activation vis-à-vis de cellules aux propriétés hétérogènes, qu'elles soient de résistance de couplage, de période réfractaire, de résistance de couplage et de période réfractaire,
- 2) le potentiel proarythmique d'amas de cellules qu'ils soient de résistance de couplage, de période réfractaire, de résistance de couplage et de période réfractaire,
- 3) le rôle des hétérogénéités de résistance de couplage (par amas) pour ancrer les arythmies,
- 4) le potentiel proarythmique supérieur des amas de résistance de couplage vis-à-vis des amas de périodes réfractaire ou de période réfractaire et de résistance de couplage,

Episodes de réentrée *in vitro*:

- 5) la stabilité du patron d'activation des tachycardies monomorphiques par superposition des cartes isochrones,
- 6) un mécanisme responsable des oscillations de la période de réentrée,
- 7) la détection des sites contrôlant la dynamique d'une TV (sites oscillants),

résistance de couplage, ainsi que la combinaison des deux [Seigneuric 1999]. Avec un modèle plus fin que les automates cellulaires (modèle de vCD), mais néanmoins toujours qualitatif, nous avons montré qu'indépendamment du type d'hétérogénéité, des amas de petite taille ne parviennent pas à perturber suffisamment l'onde d'activation, qui reste stable, comme démontré expérimentalement par Spach [Spach 1995b]. Nous avons montré que la distribution par amas de propriétés cellulaires altérées (cas 1, 2 et 3) peut au contraire générer des arythmies. Il est possible que les limitations du modèle de vCD, non quantitatif, ne permettent pas d'évaluer précisément le risque arythmogène relatif dans les 3 cas.

Les simulations de Panfilov [Panfilov 1991a], de Xu [Xu 1998] et les nôtres (observations non publiées) ont permis de générer des vortex par la présence, dans un réseau homogène, d'un seul amas aux propriétés modifiées (respectivement: excitabilité, concentration potassique extracellulaire et résistance de couplage). Ainsi, si la dispersion *aléatoire* des périodes réfractaires présente un risque arythmogène [Auger 1988, Bardou 1996a,b, Moe 1964, Saxberg 1991], il est possible que celui d'une dispersion *hétérogène* des périodes réfractaires [Osaka 1987, Winfree 1990, Xu 1998] soit encore plus grand. Nos résultats semblent montrer que ce serait plus la distribution non-uniforme (par exemple par amas) d'une propriété cellulaire (ex.: la période réfractaire) ou de plusieurs qui représenterait un véritable risque arythmogène en rendant plus probable l'éclosion d'arythmies.

La superposition des images isochrones a révélé que des réentrées de types anatomiques et fonctionnels avaient été engendrées. Seules les réentrées induites par une dispersion d'amas ischémiques avec au moins une altération de la résistance de couplage (cas 1 et 3) sont de type anatomique, alors que celles induites dans le cas 2 sont de type fonctionnel. Cela démontre donc la capacité des hétérogénéités de résistance de couplage à ancrer l'arythmie de sorte que le circuit de réentrée soit stable. Cette capacité des hétérogénéités des propriétés passives à fixer le chemin de réentrée, et celle des hétérogénéités des propriétés actives à rendre l'arythmie spatialement instable, corroborent respectivement les travaux expérimentaux du laboratoire de J.Jalife [Davidenko 1992, Pertsov 1993], et Agladze [Agladze 1994].

Pour affiner notre modèle ischémique, il faudrait créer des hétérogénéités dont les propriétés ischémiques diminueraient du centre de la zone vers les bords dans

De fait, notre étude montre que la dynamique spatio-temporelle de la réentrée dépendrait de la prépondérance relative entre l'excitabilité membranaire et le couplage cellulaire d'où différents régimes de réentrée. Ainsi, pour des CL élevés, le front de l'onde d'activation qui circule autour de l'obstacle est relativement lent et un créneau d'excitabilité totale est présent (excitabilité pleinement recouverte). De fait, le CL évolue de façon monotone au cours du temps (cas de la TV accélérante) ou reste constant. Pour de bas CL, le front d'onde –de vitesse relativement élevée– apparaît beaucoup plus sensible à l'orientation des fibres, aux différences de résistivité [Spach 1983], et aux variations du facteur de sécurité qui en résultent [Spach 1981].

2.a. Difficultés liées à la préparation

Le modèle de Brugada et coll. (chez le lapin) [Brugada 1991] est remarquable puisqu'il permet de conserver (par un procédé cryothermique au niveau de l'endocarde) le système de vascularisation physiologique de l'animal (cœur entier perfusé en Langendorff) ainsi qu'un feuillet sous-épicardique de ventricule gauche. L'extension au chien de ce modèle est particulièrement délicate et la découpe d'une tranche mince de ventricule droit lui a été préférée (M. Vermeulen, communication non officielle). La contrainte la plus drastique de ce modèle de feuillet sous-épicardique semble se situer au niveau de la viabilité de la préparation. *In vivo*, l'épicarde est perfusé alors que l'endocarde par exemple est à la fois perfusé et superfusé ce qui confère à ce dernier une plus grande résistance lorsqu'il est utilisé dans des modèles *in vitro*. En effet, l'existence d'un tissu ayant une excitabilité déprimée (propriété caractéristique d'un tissu ischémique [Jalife 1999]) a été mise en évidence pour le même type de préparation dans l'étude de transitions entre rythmes de stimulation rapides et rythmes lents [Lemarbre 1998].

Le rapport signal/bruit des signaux est satisfaisant au tout début de l'expérience lorsque la préparation vient d'être plongée dans la solution de Tyrode à 37°C. Après les 30 minutes de stabilisation de la préparation, et avant les premières mesures (en stimulation centrale), la qualité des signaux a cependant déjà considérablement diminué. Après la première heure, la dégradation est ensuite plus progressive. Il est possible que l'importante dégradation initiale (prenant place dans les 30 à 60

sortant seraient diamétralement opposés. En évasant suffisamment le tuyau d'arrivée de la solution de Tyrode dans le bain d'organe pour qu'il couvre toute la largeur du tissu, et par symétrie, en collectant de l'autre côté à l'aide d'un tuyau semblable, un débit présentant des lignes de flux quasi-parallèles assurerait alors une superfusion homogène sous la totalité de la préparation (conditions proches d'un écoulement laminaire [Guyon 1991]). Le superfusat pourrait être amélioré en incluant un volume de sang prélevé sur le chien avant l'excision du cœur (1 réalisation effectuée avec 250ml de sang pour 1750ml de solution de Tyrode à 37°C). Cependant les protéines du sang sous pression (pompe péristaltique) sont responsables de la présence de bulles ce qui nécessite un montage adapté. Ces considérations devraient permettre de mieux satisfaire les besoins vitaux du feuillet sous-épicardique (relativement épais) et assurer ainsi une qualité des signaux à la fois accrue et constante tout au long de l'expérience.

Afin de diminuer l'impédance de l'interface électrode-électrolyte pour augmenter le rapport signal/bruit, il serait probablement utile de "préparer" le feuillet sous-épicardique pour améliorer la transition entre la conduction ionique et la conduction électronique [Webster 1992]. Cependant, l'épicarde (de 200µm à 1mm chez l'humain) constitue un isolant électrique et limite probablement la superfusion; l'arracher est dommageable pour le tissu [Witkowski 1993].

2.b. Limitations des techniques de mesure

La viabilité de la préparation a des conséquences directes sur la qualité des signaux visualisés et enregistrés.

En stimulation centrale, tous les sites demeurent en général actifs mais les signaux se sont affaiblis par rapport au tout début de l'expérience. Avec le temps, la qualité des signaux va continuer de diminuer. Ainsi, après la cryolésion et la nouvelle phase de stabilisation (30 min) qui lui succède, de nombreux sites –isolés ou bien regroupés– n'enregistrent plus d'activité électrique et les rapports signal/bruit des sites actifs continuent de s'affaiblir.

De fait, lors de la phase d'induction des TV: 1) le ou les sites de stimulation ne peuvent pas être choisis pour se trouver dans des conditions optimales de bloc de conduction [Brugada 1991, Spach 1983] 2) ils doivent être sélectionnés parmi les

vitesse est calculable. Avec les caractéristiques actuelles du montage expérimental, la précision dans le calcul des différences de norme de vecteurs vitesse et de l'indice de structure fine ne permet pas de localiser de façon systématique les sites contrôlant la dynamique. L'amélioration des caractéristiques techniques (nombre et densité des électrodes, fréquence d'échantillonnage) permettra d'accroître la précision du calcul des vecteurs vitesse et peut-être ainsi de détecter d'éventuelles variations de leur norme et/ou de leur direction. Ceci devrait permettre d'apporter des connaissances supplémentaires concernant les caractéristiques des sites oscillants tout en précisant le mécanisme responsable des oscillations du CL.

3. Double vortex et agent antiarythmique

Nos deux travaux précédents portent sur la phase initiale des réentrées en mettant en évidence des circonstances qui favorisent leur induction et en étudiant l'évolution spatio-temporelle des TV pendant les 30 premières secondes (c'est-à-dire de leur induction à un régime stable, soit une cinquantaine de battements [Volosin 1991]). Dans cette section, nous nous intéressons à la phase terminale des arythmies en essayant de supprimer un double vortex par l'injection simulée d'un antiarythmique de classe III.

Même si historiquement les arythmies ont été associées à des cœurs endommagés [Pool 1990], A. Winfree a postulé que dans un cœur sain, un stimulus d'une intensité suffisante et déclenché au moment adéquat pouvait désorganiser le rythme cardiaque régulier de façon fatale [Winfree 1987]. Ce n'est que plus tard que les preuves expérimentales ont pu être apportées [Chen 1988]. Celles-ci expliquent une partie des morts subites chez les athlètes en excellente condition physique [Pool 1990].

Le traitement des arythmies est un problème délicat quelle que soit l'approche thérapeutique utilisée (agents antiarythmiques, cardioversion, chirurgie des arythmies, défibrillation électrique) [Coutu 1996]. L'utilisation des antiarythmiques peut s'avérer difficile car les mécanismes conduisant à la suppression des arythmies ne sont pas encore bien compris, comme cela a été mis en évidence par l'étude CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) en 1989 puis des autres qui ont suivi depuis [Coutu 1996, Fogoros 1997, Thibault 1996, Qu 1999].

repos. Il est important de noter que dans notre étude, la suppression des vortex n'est pas due à la collision du front d'onde avec les bords du réseau [Davidenko 1995, Krinsky 1990, Xie 1999].

Nos simulations ont montré qu'un agent antiarythmique de classe III peut augmenter le nombre de vortex de l'arythmie. De plus, elles font apparaître que pour des prolongations du potentiel d'action suffisantes ($AAR=0.6$ ou 0.8), les interactions entre les ondes d'activation concentriques ne sont pas toujours uniformes. De fait, des portions des fronts d'onde s'éteignent rapidement alors que d'autres sont toujours actives (au sens de [Moe 1964]). Ainsi, des zones de tissu redeviennent suffisamment excitables, alors que d'autres sont encore capables de propager l'activation. Ces dernières, isolées par du tissu excitable, se développent en donnant naissance à de nouveaux vortex. Cet effet, indésirable, est dû à la prolongation du potentiel d'action. Cela tend à confirmer que si une drogue est capable de supprimer une réentrée ($AAR=0.6$ ou 0.8), elle peut également l'aggraver [Fogoros 1997, Qu 1999], ce qui illustre bien la complexité des traitements par antiarythmique.

Cette étude, conduite avec un modèle relativement simple, montre qu'il est possible de terminer une arythmie par l'injection simulée d'un agent antiarythmique de classe III. Ceci ouvre donc la voie à l'exploration avec des modèles de simulation plus sophistiqués où l'action de l'agent antiarythmique sur le canal potassique sera plus spécifique (en diminuant la conductance maximale du courant potassique dépendant du temps), les durées d'action plus longues et où le mode d'injection en créneau fera place à une fonction exponentielle décroissante (courbe de Bates) [Balant 1998, Fogoros 1997]. Forte de ces améliorations, la simulation de l'action d'agents antiarythmiques de classe III, plus réaliste, permettra de mieux préciser les conditions de suppression des arythmies et peut-être de déboucher sur la confirmation expérimentale de certains phénomènes révélés par cette étude, notamment l'inversion de la réentrée.

avec notre réseau d'électrodes, nous n'avons eu accès qu'aux potentiels extracellulaires et il n'a donc pas été possible de mesurer la durée des potentiels d'action.

Les hétérogénéités fonctionnelles (réentrées de type double vortex) peuvent être modifiées par une augmentation homogène de la durée des potentiels d'action (agent antiarythmique de classe III), même si elles persistent dans la majorité des cas, en restant identiques, ou en s'inversant.

Pour un agent suffisamment puissant, nous avons montré par des simulations qu'il était possible de supprimer ces hétérogénéités fonctionnelles. Cependant, cet aspect bénéfique est contrecarré par le risque d'une aggravation possible de l'arythmie (en augmentant davantage son hétérogénéité c'est-à-dire son nombre de vortex).

Dans certains cas, le choix de l'instant d'injection peut donc s'avérer déterminant dans ce type de traitement. Si cette drogue était disponible, il serait alors nécessaire de recourir à une cartographie cardiaque en temps réel pour optimiser les chances de succès d'une telle approche.

Ce modèle de défibrillation chimique, du fait d'analogies avec la défibrillation électrique, permet de faire ressortir quelques principes fondamentaux de la défibrillation. Il peut être affiné à l'aide d'un modèle quantitatif et en modifiant la cinétique d'injection de l'agent antiarythmique.

D'une part les résultats expérimentaux représentent une source importante d'informations pour améliorer les modèles de simulations, d'autre part, les modèles permettent d'étudier des aspects qui ne sont pas toujours réalisables expérimentalement ou dont les paramètres sont difficilement contrôlables. L'intervalisation des résultats obtenus expérimentalement (ou cliniquement) et ceux issus de simulations numériques représente donc un outil de choix pour une meilleure compréhension des phénomènes mis en jeu.

A l'aide de modèles de simulations plus sophistiqués et plus réalistes, de systèmes d'acquisition plus complets et plus performants, il sera possible d'améliorer nos connaissances sur les propriétés électrophysiologiques du substrat supportant la

ANNEXES

Annexe I

Programmes de simulation

Programmes de simulations (FORTRAN 77) de l'ischémie locale par amas. Le programme principal (amas.f) permet de simuler la propagation d'une onde de dépolarisation de la gauche vers la droite d'un réseau de 128x128 éléments excitables. L'onde se propage à travers un patchwork d'amas ischémiques répartis aléatoirement (sous-routine pseudoal.f) où –dans le programme présenté ci-dessous- seules les périodes réfractaires sont altérées (sous-routine calc_iscPR.f). Sur une station de type Sparc Classic (SUN Microsystems Inc., Palo Alto, CA., USA), la simulation du passage d'une onde de dépolarisation sur une distribution d'amas dure 1h30 environ. Les fichiers image, générés tous les 50 pas de temps (via la sous-routine ECFIMA.F), sont ensuite visualisés sous forme d'animation sur un Power PC et analysés avec le Logiciel NIH image (domaine public, National Institut of Health, USA).

Programme principal: amas.f

Sous-routines : calc_iscPR.f
 ECFIMA F
 pseudoal .f

```

WRITE (OUT,103)
103  FORMAT(' NB D AMAS ISC MIN PAR BANDE ?')
      READ(INP,10)NBAIMIN
      WRITE (OUT,104)
104  FORMAT(' NB D AMAS ISC MAX PAR BANDE {<NBAMAS-1} ?')
      READ(INP,10)NBAIMAX
      WRITE (OUT,105)
105  FORMAT(' PAS ?')
      READ(INP,10)PASAMAT
107  FORMAT(' NUMERO DE LA GRAINE INITIALE ? (G1=78963)')
      WRITE (OUT,107)
      READ(INP,10)NOGI
111  FORMAT(' NUMERO DE LA GRAINE FINALE ?')
      WRITE (OUT,111)
      READ(INP,10)NOGF

```

```

NC=128
XO=64
YO=64
DT=0.02

```

C ----- IMAGES -----

```

ADD=0
NBIMA=0
NUMERIM=0
WRITE(OUT,1235)
1235  FORMAT('Nom générique des fichiers images(ex:BU30) :',)$
      READ(INP,1234)LNOMGEN,NOMGEN
1234  FORMAT(Q,A)
      DO I=1,LNOMGEN
      NOMFIC(I:I)=NOMGEN(I:I)
      END DO
      LNOMFIC=LNOMGEN
      ORDRE=CHAR(65+NUMERIM)
      NOMFIC(LNOMFIC+1:LNOMFIC+1)=ORDRE
      LNOMGEN=LNOMFIC+1
      GRAIN=CHAR(49+ADD)
      NOMFIC(LNOMFIC+1:LNOMFIC+1)=GRAIN
      LNOMGEN=LNOMFIC+1

```

C----- INITIALISATIONS -----

```

S=.5
T=1.
C=1/10.
VF1=-4.299716
QIF1=7.839394
VF2=43.74867
VT1=0.
QIT1=12.
VTOP=40.
ITOP=-100.
VNA=100.
VG1=0.
QIG1=5.
VG2=70.
QIG2=12.
VK=-10.
I150=40.
VH=10.

```

```

                IF (POS(Y).EQ.1) THEN
                GOTO 110
                ELSE
                CALL PSEUDOAL(GRAINE,GUY)
                DO I=POSX*LX+1,POSX*LX+LX
                DO J=Y*LY+1,Y*LY+LY
                ISC(I,J)=GUY
                END DO
                END DO

                NBG=NBG+1
                POS(Y)=1
                GOTO 109
            END IF
        END IF
    POSX=POSX+1
    NBG=0
    DO I=1,32
    POS(I)=0
    END DO
    GOTO 108
    END IF

```

C-----TRANSFERT DU PATCHWORK SUR DISK-----

```

    KP=0
    do i=1,nc
    do j=1,nc
    b_image(i,j)=INT(ISC(j,i)*100)
    end do
    end do

    write(nomfic(LNOMGEN+1:LNOMGEN+4),4288)KP
4288  format (i4.4)
    LNOMFIC=LNOMGEN+4
    type *,nomfic(1:lnomfic)
    call ecrire_fichier_image(b_image,nc,nomfic(1:LNOMFIC),ierr)

    DO I=1,NC,15
    WRITE(OUT,143),(ISC(I,J),J=1,NC,15)
    END DO

199  FORMAT(/,' GRAINE = ',F9.2)
    WRITE(OUT,199)GRAINE1

```

C----- INITIALISATION DU BATTEMENT -----

```

    DO 2 I=1,NC
    DO 2 J=1,NC
    EP(I,J,1)=-8.6
    EP(I,J,2)=0.
    E(I,J,1)=-8.6
2    E(I,J,2)=0.
    DO 3 I=1,NC
    EP(I,1,1)=50.
3    E(I,1,1)=50.

    DO 5 KP=1,IPAS
    IND1=IND1+1

```

C-----TRANSFERT DE DONNEES SUR DISK-----

```
      do i=1,nc
      do j=1,nc
      b_image(i,j)=INT(E(j,i,1)+10.)
      end do
      end do
      write(nomfic(LNOMGEN+1:LNOMGEN+4),4287) KP
4287  format (i4.4)
      LNOMFIC=LNOMGEN+4
      type *,nomfic(1:lnomfic)
      call ecrire_fichier_image(b_image,nc,nomfic(1:LNOMFIC),ierr)
      END IF
5     CONTINUE

      KP=1
      OK=0
      NBIMA=0
      NOG=NOG+1
```

C----- ECRITURE DE L'IMAGE APRES CHANGEMENT DE GRAINE -----

```
      DO I=1, LNOMGEN
      NOMFIC(I:I)=NOMGEN(I:I)
      END DO

      LNOMFIC=LNOMGEN
      ORDRE=CHAR(65+NUMERIM)
      NOMFIC(LNOMFIC+1:LNOMFIC+1)=ORDRE
      LNOMGEN=LNOMFIC+1
      GRAIN=CHAR(49+ADD)
      NOMFIC(LNOMFIC+1:LNOMFIC+1)=GRAIN
      LNOMGEN=LNOMFIC+1
      ADD=ADD+1
      GOTO 43
      END IF

      NUMERIM=NUMERIM+1
      NBAISC=NBAISC+PASAMAT
```

C----- ECRITURE DE L'IMAGE POUR AUGMENTATION DU NB D AMAS -----

```
      DO I=1, LNOMGEN
      NOMFIC(I:I)=NOMGEN(I:I)
      END DO

      LNOMFIC=LNOMGEN
      ORDRE=CHAR(65+NUMERIM)
      NOMFIC(LNOMFIC+1:LNOMFIC+1)=ORDRE
      LNOMGEN=LNOMFIC+1
```

C-----

```
      GOTO 42
      END IF
      GOTO 222
9     CALL EXIT
178  FORMAT(/,' GRAINE = ',F9.2)
      WRITE(OUT,178) GRAINE1
222  STOP
      END
```



```
c
c   Erreur pendant l'écriture du fichier
c
9010   close (fichier_image)
c   ierr = u$err_ecri_fic
c   status = lib$free_lun(fichier_image)
return

c
1000   format (32A4,$)
end
```


Annexe II

Programmes de calcul des vecteurs vitesse

Les programmes ci-dessous, écrit en MATLAB (MathWorks Inc., Natick, Mass., USA), permettent de calculer les vecteurs vitesse pour des données expérimentales ou synthétiques.

1 Avant de pouvoir exécuter le programme de calcul des vecteurs vitesse, les données *in vitro*, acquises au cours d'une manipulation (d'une durée de 10h à 12h) doivent être transférées - via NFS - sur le disque dur d'un 3^{ième} ordinateur sur lequel les différentes étapes préalables pourront être effectuées. Les données synthétiques doivent être au format des données sous MATLAB.

2 Les données issues du système d'acquisition PAM (Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal) doivent d'abord être transformées du format raw au format .cm3.

3 La sélection des épisodes de tachycardie utilisables (rapport signal/bruit suffisant, réentrée autour de l'obstacle, etc.) est effectuée avec le logiciel CardiomapIII (Institut de Génie Biomédical, École Polytechnique de Montréal).

4 La pose des marqueurs d'activation est effectuée avec le logiciel-prototype PathFinder (Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal) sur une station de travail O2 Silicon Graphics (SGI, Mountain View, CA., USA). Sur quelques canaux « test », après le choix d'une portion de signal présentant un bon rapport signal/bruit pour la formation d'un Gabarit et d'une période réfractaire *ad hoc*, la détection automatique par Gabarit est lancée sur les 121 canaux (durée d'environ 30min).

5 Sur chaque canal, pour chaque battement, chaque marqueur est vérifié et éventuellement reposé ou supprimé. Lorsque tous les canaux ont été vérifiés, le fichier de marqueurs (.tmq) est converti au format .mat et séparé en battements non-chevauchants.

vector

Programme principal de calcul des vecteurs vitesse

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Analyse quantitative des TV grace au calcul du champ des
% vecteurs vitesses, appelle les fonctions suivantes:
%
% cartefakir(marqueurs,nb_disochrones,statut)
% visu(pat,bat,vitesse,vfakir2,canauxvides,imprecision)
% visu_rec(pat, #battement, vitesse, vfakir2)
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

battement=input('# des beats a analyser ? ');

load neighbors2.mat
vfakir1(:,2)=-vfakir1(:,2);
vfakir2=vfakir1;
clear vfakir1;

disp('resbeat_66tv1');
nom=input('Nom du fichier BEAT: ','s');
eval(['load ',nom])
pat='nom';

maille=2.54;
nbcnx=121;
nbbat=battement(length(battement));
err_tol=1e-10;
fprintf('\nErreur toleree dans SVD:%2.4f\n',err_tol);
limite=[0 1]; % en m/sec
pasvite=50; %temps de conduction max tolere
mult=100;
carac=ones(length(mult),3)*(-1);
cond=ones(121,nbbat)*nan; % inv du nb de conditionnement
imprecision=ones(121,nbbat)*nan;
canauxvides=ones(121,nbbat)*nan;
vitesse=ones(121,5,nbbat)*nan;

%%vitesse: dx/dt | dy/dt | electrodes actives pour le beat courant | norme
%vitesse | precision
% 1 <=> active 0 <=> non-active de l'estim.

disp('-----> Analyse vetorielle des TV <-----');
');
fprintf('\nDomaine des vitesses : [%3.0f %3.0f]
m/s\n',limite(1),limite(2));

aaa = input('Changer le domaine des vitesses ? (1 ou 0) ');
if (aaa == 1)
limite=input('Nouveau domaine des vitesses : [0 0.6] cm/s');
end %if aaa
```

```

[u,s,v]=svds(A);
cond(canal,bat)=rcond(s);

    if rcond(s) > err_tol
        a=(v*inv(s)*u'*t);

    %%% reconstruction:
    preditions=(A*a)./mult(kk);
    short=vois(2:length(vois));
    fff=find(short<32767);
    mesures=short(fff) '-tabs;
    nume=sqrt((sum((preditions-mesures).^2))/vois(1));
    deno=sqrt((sum(mesures.^2))/vois(1));
    %%% merit function (goodness of fit):
    vitesse(canal,5,bat)=nume/deno;

    %%%%%%%%%%% calcul de la vitesse :
    % 0T/0x = 2ax + cy + d
    Tx=2*a(1)*vfakir2(canal,1)+a(3)*vfakir2(canal,2)+a(4);
    % 0T/0y = 2by + cx + e
    Ty=2*a(2)*vfakir2(canal,2)+a(3)*vfakir2(canal,1)+a(5);
    %gradient=[Tx, Ty];

    if ((isnan(Tx) & isnan(Ty)) ~=1) & (Tx ~=0 | Ty ~=0)
        % erreur de reconstruction satisf:
        % (vitesse(canal,5,bat) < 2) & ...

        vitesse(canal,1,bat)=Tx/(Tx^2+Ty^2);
        vitesse(canal,2,bat)=Ty/(Tx^2+Ty^2);
        vitesse(canal,3,bat)=1;
        norme=sqrt((vitesse(canal,1,bat)).^2+...
            (vitesse(canal,2,bat)).^2);

        if (norme>= limite(1)) & (norme<= limite(2))

            vitesse(canal,4,bat)=sqrt((vitesse(canal,1,bat)).^2
                + vitesse(canal,2,bat)).^2);
            else
                fprintf('\nVitesse excessive en # %2.0f\n',canal);
                vitesse(canal,:,bat)=[nan nan nan nan];
            end %if norme

        end %if isnan
        else
            imprecision(canal,bat)=canal;
        end %if rcond

    %
end %for nb=1

```

cartefakir.m

sous-routine de calcul et d'affichage des isochrones en 11x11

```
function cartefakir(m,niso,statut,typecallb)
global crg

if (crg == [])
    crg = 'n';
end;

if (nargin == 2)
    statut = ones(1,length(m));
    typecallb = 1;
elseif (nargin == 3)
    typecallb = 1;
elseif (nargin == 4 & isempty(statut))
    statut = ones(1,length(m));
end;

if (crg == 'o')
    aaa = get(gcf,'children');
    vff = [];
    for qp = 1:length(aaa)
        chl = get(aaa(qp),'type');
        if (chl(1:4) == 'axes')
            vff = [vff qp];
        end;
    end;
    for sr = 1:length(vff)
        bbb = get(aaa(vff(sr)),'children');
        vtp = [];
        for qp = 1:length(bbb)
            chl = get(bbb(qp),'type');
            if (chl(1:4) == 'text')
                vtp = [vtp qp];
            end;
        end;
        delete(bbb(vtp));
        bbb = get(aaa(vff(sr)),'children');
        vtp = [];
        for qp = 1:length(bbb)
            chl = get(bbb(qp),'type');
            ch2 = get(bbb(qp),'color');
            if (chl(1:4) == 'line')
                if (ch2 == [1 0 0])
                    vtp = [vtp qp];
                end;
            end;
        end;
        delete(bbb(vtp));
    end;
end;

mm = m;
mp = m;

k = find(m == 32767 | m == 65534);
```

```

% Construire T qui contient des triangles d'électrodes
T = map(t);
T = reshape(T,size(t,1),3);

% Ttm et Ttp contiennent les temps d'activation
Ttm = mm(T);
Ttm = reshape(Ttm,200,3);
Ttp = mp(T);
Ttp = reshape(Ttp,200,3);

axes;
hold on
set(gca,'vis','off','fontsize',10,'aspect',[1 1]);

display = getenv('DISPLAY');
if (display(1:3) == 'Z:0') col = 'k';
else col = 'r';
end;

% Tracer isochrones si necessaire

if (niso > 0)

    for d = 1:size(T,2)
        mt(1:size(T,1),d) = m(T(1:size(T,1),d));
    end;

    for iso = isodeb:isoinc:isofin

        % Trouver triangles participants
        % Matrices logiques : chaque rangée de logm (logp) = [1 1 1]
        % si les trois temps du triangle sont strictement plus petits
        % (plus grands) que l'iso courant.
        % Déterminer combien de fois et où l'iso coupe le triangle

        logm = Ttm < iso;
        logp = Ttp > iso;
        exclus1 = all(logm');          % rangées == [1 1 1]
        exclus2 = all(logp');
        exclus = exclus1 | exclus2;   % union
        i = find(~exclus);          % # des triangles participants

        x = NaN .* ones(1,3*length(i));
        y = NaN .* ones(1,3*length(i));

        arete = 1:3;
        score3 = 3*(mt(i,arete) == iso);
        indic = (mt(i,arete) - iso) .* (iso - mt(i,rem(arete,3)+1));
        score = 1*(indic > 0) + 2*(indic == 0);
        d = find(score3 == 3);
        score(d) = 3*ones(1,length(d));
        [o,p] = find(score' == 3);
    end;
end;

```

```

elseif (score(p(o),1:3) == [1 2 2])
    frac = (iso - mt(i(p(o)),1))/(mt(i(p(o)),2) - mt(i(p(o)),1));
    x(3*p(o)-2) = frac * (a(t(i(p(o)),2),1) - a(t(i(p(o)),1),1)) +...
    a(t(i(p(o)),1),1);
    y(3*p(o)-2) = frac * (a(t(i(p(o)),2),2) - a(t(i(p(o)),1),2)) +...
    a(t(i(p(o)),1),2);
    x(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),3),1);
    y(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),3),2);

elseif (score(p(o),1:3) == [2 2 1])
    frac = (iso - mt(i(p(o)),1))/(mt(i(p(o)),3) - mt(i(p(o)),1));
    x(3*p(o)-2) = frac * (a(t(i(p(o)),3),1) - a(t(i(p(o)),1),1)) +...
    a(t(i(p(o)),1),1);
    y(3*p(o)-2) = frac * (a(t(i(p(o)),3),2) - a(t(i(p(o)),1),2)) +...
    a(t(i(p(o)),1),2);
    x(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),2),1);
    y(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),2),2);

elseif (score(p(o),1:3) == [2 1 2])
    frac = (iso - mt(i(p(o)),2))/(mt(i(p(o)),3) - mt(i(p(o)),2));
    x(3*p(o)-2) = frac * (a(t(i(p(o)),3),1) - a(t(i(p(o)),2),1)) +...
    a(t(i(p(o)),2),1);
    y(3*p(o)-2) = frac * (a(t(i(p(o)),3),2) - a(t(i(p(o)),2),2)) +...
    a(t(i(p(o)),2),2);
    x(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),1),1);
    y(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),1),2);

elseif (score(p(o),1:3) == [3 3 0])
    x(3*p(o)-2) = a(t(i(p(o)),1),1);
    x(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),2),1);
    y(3*p(o)-2) = a(t(i(p(o)),1),2);
    y(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),2),2);

elseif (score(p(o),1:3) == [0 3 3])
    x(3*p(o)-2) = a(t(i(p(o)),2),1);
    x(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),3),1);
    y(3*p(o)-2) = a(t(i(p(o)),2),2);
    y(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),3),2);

elseif (score(p(o),1:3) == [3 0 3])
    x(3*p(o)-2) = a(t(i(p(o)),3),1);
    x(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),1),1);
    y(3*p(o)-2) = a(t(i(p(o)),3),2);
    y(3*p(o)-1) = a(t(i(p(o)),1),2);
end;
end;
end;
line(x,y);
end;
end;

% Emplacement des électrodes, callback d'identification
for noeud = 1:nnoeuds
    if (~isnan(m(map(noeud))))
        text(a(noeud,1)+3,a(noeud,2)+6,num2str(round(m(map(noeud)))) ,...
            'fontsize',8);
    end;
end;
end;

```

visu

sous-routine de visualisation du champ des vecteurs vitesse

```
%%%%%%%%%%%% visualisation du champ des vecteurs vitesse %%%%%%%%%%%%%
% pat: path de l'acquisition
% #battement: battement courant
% vitesse: vecteur vitesse (121,2) colonne des dx/dT ; dy/dT.
% visu(pat, #battement, vitesse, vfakir2, canauxvides, imprecision)
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

function visu(pat,bat,vitesse,vfakir2,canauxvides,imprecision)

abscisse=[1:11];
ordonnee=[-1:-1:-11];

u=zeros(11,11);
v=zeros(11,11);

% on scale / au max de la norme :
scalequiver=0;
fff=find((vitesse(:,4,bat))==max(vitesse(:,4,bat)));
vitesse=(1/max(vitesse(:,4,bat)))*vitesse;

uu=vitesse(:,1,bat);
vv=vitesse(:,2,bat);
u=reshape(uu,11,11);
v=reshape(vv,11,11);

quiver(abscisse,ordonnee,u,v,scalequiver);
%set(gca, 'vis', 'off', 'fontsize', 10, 'aspect', [1 1]);
%axis([0 11 -11 0]);
ylabel('y');
xlabel('x');
set(gcf, 'DefaultTextColor', 'green')
title([pat, '      beat# ', num2str(bat)]);

ff=find(isnan(vitesse(:,3,bat))~=1);
vit_moy=mean(vitesse(ff,4,bat));

set(gca, 'DataAspectRatio', [1 1 1]);
ch = get(gca, 'child');
for hjk = 1:length(ch)
    if (get(ch(hjk), 'type') == 'line')
        set(ch(hjk), 'linewidth', 1, 'color', [1 1 1]);
    end
end
end
set(gca, 'dataaspectratio', [1 1 1])
```

visu_rec

sous-routine de visualisation des erreurs de reconstruction

```
%%%%% visualisation des erreurs de reconstruction %%%%%
% pat: path de l'acquisition
% #battement: battement courant
% vitesse: vecteur vitesse (121,2) colonne des dx/dT ; dy/dT.
% fonction (pat, #battement, vitesse, vfakir2)
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

function visu_rec(pat,bat,vitesse,vfakir2)

disp('erreurs sur les temps reconstruits');

% disque prop a l'erreur de reconstruction:
for canal=1:121
    if isnan(vitesse(canal,5,bat))~=1
        xx=[vfakir2(canal,1)-
            vitesse(canal,5,bat):.001:vfakir2(canal,1)+vitesse(canal,5,bat)];
        radical=(vitesse(canal,5,bat).^2-(xx-vfakir2(canal,1)).^2);
        y=vfakir2(canal,2)+real(sqrt(radical));
        yneg=vfakir2(canal,2)-real(sqrt(radical));

        hold on
        plot(xx,y,'b');
        plot(xx,yneg,'b');
        hold off
    end %if
end %for

set(gca, 'vis', 'off', 'fontsize', 10, 'aspect', [1 1]);
set(gca,'aspectratio',[1 1]);
ch = get(gca,'child');
for hjk = 1:length(ch)
    if (get(ch(hjk),'type') == 'line')
        set(ch(hjk),'linewidth',1,'color',[1 1 1]);
    end
end
set(gca,'dataaspectratio',[1 1 1])
```


Annexe III

Programmes de simulation

Programmes de simulations (FORTRAN 77) de l'action d'un agent antiarythmique sur un double vortex. Le programme principal (aar.f) permet de créer un double vortex puis de simuler l'action d'une substance de classe III sur cette dernière (sous-routine calc_iscPR.f), dans un réseau de 128x128 éléments excitables. Suivant la durée de l'action de la drogue (de 100 à 500 pas de temps) et la phase à laquelle elle est injectée (de 1250 à 1450 pas de temps), la simulation dure entre 1h30 et 2h sur une station de type Sparc Classic. Les fichiers image, générés tous les 50 pas de temps (via la sous-routine ECFIMA.F (Cf. Annexe I)), sont ensuite visualisés sous forme d'animation sur un Power PC et analysés avec le Logiciel NIH image (domaine public, National Institut of Health, USA).

Programme principal: aar.f

Sous-routines : calcAAR.f

```

C _____ SAISIES _____

WRITE (OUT,101)
101  FORMAT('DUREE DE LA SIMULATION ?', $)
      READ (INP,10) IPAS
      WRITE (OUT,102)
102  FORMAT(' Allongement de la PR (reel, 0.:nul; 0.99 : max) ?')
      READ(INP,11)AAR
      WRITE (OUT,103)
103  FORMAT(' INSTANT DE L''EFFET ?')
      READ(INP,12)T1
      WRITE (OUT,104)
104  FORMAT(' DUREE DE L''EFFET ?')
      READ(INP,12)LAPS

```

```

NC=128
DT=0.02

```

```

C _____ NOM DES FICHIERS IMAGES _____

```

```

WRITE(OUT,1235)
1235 FORMAT('Nom générique des fichiers images :', $)
      READ (INP,1234) LNOMGEN,NOMGEN
1234 FORMAT(Q,A)
      DO I=1,LNOMGEN
      NOMFIC(I:I)=NOMGEN(I:I)
      END DO
      LNOMFIC=LNOMGEN
C     ORDRE=CHAR(65+NUMERIM)
      NOMFIC(LNOMFIC+1:LNOMFIC+1)="_"
      LNOMGEN=LNOMFIC+1

```

```

WRITE (OUT,105)
105  FORMAT('Simulation en cours')

```

```

C _____ INITIALISATIONS POUR LE BLOC _____

```

```

HBLOC=10
LBLOC=HBLOC
YBLOC=50
XBLOC=YBLOC
FINBLOC=400

```

```

C _____ INITIALISATIONS POUR vCD _____

```

```

R=2.
S=.5
T=1.
C=1/10.
VF1=-4.299716
QIF1=7.839394
VF2=43.74867
VT1=0.
QIT1=12.
VTOP=40.
ITOP=-100.
VNA=100.
VG1=0.
QIG1=5.
VG2=70.
QIG2=12.
VK=-10.
I150=40.

```

```

DO 202 I=1,NC
DO 202 J=1,NC
IF(KP.GE.FINBLOC) GO TO 222
IF((I.GE.XBLOC).AND.(I.LE.(XBLOC+LBLOC))) IX=1
IF((J.GE.YBLOC).AND.(J.LE.(YBLOC+HBLOC))) IY=1
IF((IX.EQ.1).AND.(IY.EQ.1)) GO TO 212
222 CALL CALCULUS
212 IX=0
202 IY=0
DO 401 I=1,NC
DO 401 J=1,NC
DO 401 K=1,2
IF(KP.GE.FINBLOC) GO TO 421
IF((I.GE.XBLOC).AND.(I.LE.(XBLOC+LBLOC))) IX=1
IF((J.GE.YBLOC).AND.(J.LE.(YBLOC+HBLOC))) IY=1
IF((IX.EQ.1).AND.(IY.EQ.1)) GO TO 411
421 FP(I,J,K)=FP(I,J,K)+2.*F(I,J,K)
EP(I,J,K)=E(I,J,K)+.5*DT*F(I,J,K)
411 IX=0
401 IY=0
DO 203 I=1,NC
DO 203 J=1,NC
IF(KP.GE.FINBLOC) GO TO 223
IF((I.GE.XBLOC).AND.(I.LE.(XBLOC+LBLOC))) IX=1
IF((J.GE.YBLOC).AND.(J.LE.(YBLOC+HBLOC))) IY=1
IF((IX.EQ.1).AND.(IY.EQ.1)) GO TO 213
223 CALL CALCULUS
213 IX=0
203 IY=0
DO 501 I=1,NC
DO 501 J=1,NC
DO 501 K=1,2
IF(KP.GE.FINBLOC) GO TO 521
IF((I.GE.XBLOC).AND.(I.LE.(XBLOC+LBLOC))) IX=1
IF((J.GE.YBLOC).AND.(J.LE.(YBLOC+HBLOC))) IY=1
IF((IX.EQ.1).AND.(IY.EQ.1)) GO TO 511
521 FP(I,J,K)=FP(I,J,K)+2.*F(I,J,K)
EP(I,J,K)=E(I,J,K)+DT*F(I,J,K)
511 IX=0
501 IY=0
DO 204 I=1,NC
DO 204 J=1,NC
IF(KP.GE.FINBLOC) GO TO 224
IF((I.GE.XBLOC).AND.(I.LE.(XBLOC+LBLOC))) IX=1
IF((J.GE.YBLOC).AND.(J.LE.(YBLOC+HBLOC))) IY=1
IF((IX.EQ.1).AND.(IY.EQ.1)) GO TO 214
224 CALL CALCULUS
214 IX=0
204 IY=0
DO 601 I=1,NC
DO 601 J=1,NC
DO 601 K=1,2
IF(KP.GE.FINBLOC) GO TO 621
IF((I.GE.XBLOC).AND.(I.LE.(XBLOC+LBLOC))) IX=1
IF((J.GE.YBLOC).AND.(J.LE.(YBLOC+HBLOC))) IY=1
IF((IX.EQ.1).AND.(IY.EQ.1)) GO TO 611
621 FP(I,J,K)=(FP(I,J,K)+F(I,J,K))/6.
EP(I,J,K)=E(I,J,K)+DT*FP(I,J,K)
E(I,J,K)=EP(I,J,K)
611 IX=0
601 IY=0

```

calcAAR.f

Sous-routine de calcul

```
SUBROUTINE CALCULUS

PARAMETER (N=128)

REAL F(N,N,2),EP(N,N,2)
REAL FF,G,HH,AA,BB,AF1,AF2,V,VV,AG3,VF1,VNA,VH,QIF1
REAL VF2,VT1,QIT1,VTOP,ITOP,QIG1,VK,QIG2,I150,VG2,AG1
REAL AG2,VG1,RC,S,R
REAL AAR,T,C
INTEGER NC,I,J,KP,EFFET,T1,T2,LAPS

COMMON/CALF/EP,F,
+      ISC,
+      FF,G,HH,AA,BB,AF1,AF2,V,VV,
+      AG3,VF1,VNA,VH,QIF1,VF2,VT1,QIT1,VTOP,ITOP,QIG1,VK,
+      QIG2,I150,VG2,AG1,AG2,VG1,S,R,RC,T,C,AAR,
+      I,J,NC,KP,XO,Y2,T1,T2,LAPS

C *****
C
C      T1 : Instant de l'effet du produit
C      T1+LAPS : Fin de l'effet de l'AAR
C
C*****TEST SUR V *****

EFFET=0

      IF (EP(I,J,1).LT.VF1) THEN
        FF=QIF1+AF1*(EP(I,J,1)-VF1)
      ELSE IF (EP(I,J,1).LE.VF2) THEN
        FF= QIT1+AA*(EP(I,J,1)-VT1-BB)*(EP(I,J,1)-VT1)**2
      ELSE
        FF=AF2*(EP(I,J,1)-VNA)
      END IF

      IF (EP(I,J,1).LT.VG1) THEN
        G=AG1*(EP(I,J,1)-VK)
      ELSE IF (EP(I,J,1).LE.VG2) THEN
        G=QIG1+AG2*(EP(I,J,1)-VG1)
      ELSE
        G=QIG2+AG3*(EP(I,J,1)-VG2)
      END IF

      IF (EP(I,J,1).LT.-VH) THEN
        HH=0.
      ELSE IF (EP(I,J,1).LE.VH) THEN
        HH=0.5*(EP(I,J,1)/VH+1.)
      ELSE
        HH=1.
      END IF

      VV=0.
      V=EP(I,J,1)
```

Annexe IV

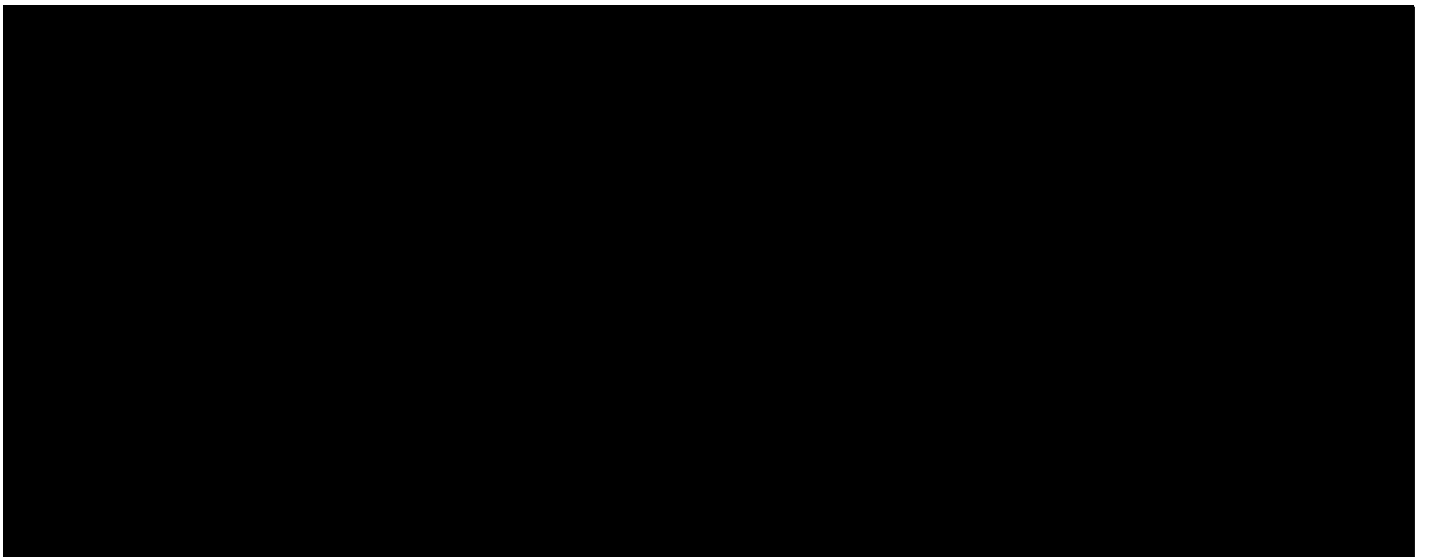
Attestation de contribution

Les co-auteurs: P. Auger, A. Bardou, R. Cardinal, J.-L. Chassé et A. Vinet, attestent par la présente que Monsieur Renaud Seigneuric a contribué à hauteur d'au moins 80% dans les articles joints dans cette thèse, tant au niveau des simulations, de l'expérimentation, de l'analyse que de la rédaction.

Les co-auteurs,

Alain Vinet

René Cardinal



BIBLIOGRAPHIE

Agladze K., Keener J., Müller S., Panfilov A., Rotating spiral waves created by geometry, *Science* 1994, 264 : 1746-1748.

Allessie M.A., Bonke F.I.M., Schopman F.J.G., Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia: III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle, *Circ. Res.* 1977, 41 : 9-18.

Allessie M.A., Schalij M.J., Kirchhof C.J., Boersma L., Huyberts M., Hollen J., Electrophysiology of spiral waves in two dimensions: the role of anisotropy. in Jalife J. (ed.) : *Mathematical approaches to cardiac arrhythmias*. NY academy of sciences, 1990, 591:247-256.

Antzelevitch C., Sicouri S., Litovsky S.H., Lukas A., Krishnan S.C., Di Diego J.M., Gintant G.A., Liu D.W., Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ. Res.* 1991, 69 : 1427-1449.

Antzelevitch C., Sicouri S., Lukas A., Regional differences in the electrophysiology of ventricular cells: physiological and clinical implications. in Zipes D.P., Jalife J. (eds.): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA., Saunders, 1995, 287-245.

Auger P., Bardou A., Colombe A., Degonde J., Computer simulation of different electrophysiological mechanisms of ventricular fibrillation. *Comput. Cardiol.* 1988, 87 : 527-530.

Balant L. Pharmacocinétique : Principes de base et importance clinique. in Michel Schoderet (ed.) : *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*, 3^{ième} éd., Paris, Éditions Frison Roche, 1998.

Bardou A.L., Achour S., Auger P.M. and Chassé J-L., Effects of local ischemia and transient conduction blocks on the induction of cardiac reentries. *Int. J. Bifurcations Chaos* 1996, 6 : 1657-1664.

Bardou A., Auger P., Birkui P., Chassé J-L., Modeling of cardiac electrophysiological mechanisms: from action potential genesis to its propagation in myocardium. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 1996, 24 : 141-221.

Cabo C., Pertsov A., Baxter W., Davidenko J., Gray R., Jalife J., Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Circ. Res.* 1997, 33 : 258-271.

Cardinal R., Vermeulen M., Shenasa M., Roberge F., Pagé P., Hélie F., Savard P., Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circ.* 1988, 77 : 1162-1176.

Cardinal R., Vinet A., M. LeFranc., Hélie F., P. Pagé. Beat-to-beat stability of spatial activation patterns during monomorphic and polymorphic ventricular tachycardias induced in human myocardial infarction. *Circ.* 1995 (abstract), 92(suppl. I) : I-335.

Chassé J.L., Debouzie D., Utilisation des tests de Kivielovitch et Vialar dans l'étude de quelques générateurs de nombres pseudo-aléatoires. *Rev. Stat.Appl.* 1974, 22 : 83-90.

Chassé J.L., Auger P., Bardou A. Some Mechanisms of Initiation of Ventricular Fibrillation : Transient Blocks and Ischemic Zones. *IEEE-EMBC Symposia* 1995, 1755-1758.

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.* 1988 ,62 : 1191-209.

Clerc L. Directional differences of impulse spread in trabecular muscle from mammalian heart. *J. Physiol.* 1976, 255 : 334-346.

Cooley J.W., Dodge F.A., Digital computer solutions for excitation and propagation of the nerve impulse. *Biophys. J.* 1966, 6 : 583-599.

Courtemanche M., Winfree A.T. Re-entrant rotating waves in a Beeler-Reuter based model of two-dimensional cardiac electrical activity. *Int. Journ. of Bif. and Chaos* 1991, 1 : 431-444.

Coutu B. Le traitement pharmacologique des arythmies cardiaques : quand et comment. *Le clinicien* (supplément), 1996, 3-6.

Downar E., Harris L., Mickleborough L.L., Shaikl N., Parson I.D. Endocardial mapping of ventricular tachycardia in the intact human ventricle: evidence for reentrant mechanisms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988, 11, 783-791.

Drouhard J.P., Roberge F, Revised Formulation of the Hodgkin-Huxley Representation of the Sodium Current in Cardiac Cells. *Comput. Biomed. Res.* 1987, 20 : 333-350.

Edelstein-Keshet E., *Mathematical Models in Biology*. 1st ed., N.Y., The Random House/Birkhäuser Mathematics Series, 1988.

El-Sherif N. Reentry revisited. *Pace* 1988, 11 : 1358-1368.

El-Sherif N., Mehra R., Restivo M. Beat-to-beat recording of a high-resolution electrocardiogram: technical and clinical aspects, in El-Sherif N., Turitto G. (eds) : *High-resolution electrocardiography*. 1992, 189-210.

El-Sherif N. Reentrant mechanisms in ventricular arrhythmias. In Zipes D.P., Jalife J. (eds) : *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA., Saunders, 1995, 567-582.

Epstein A., Ideker R. Ventricular fibrillation. In Zipes D.P., Jalife J. (eds) : *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA., Saunders, 1995, 927-933.

Ershler P., Steadman B., Moore K., Lux R. Systems for measuring and tracking electrophysiologic distributions, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1998, 56-61.

Fast V. G. and Pertsov A. M., Drift of a vortex in the myocardium. *Biophysics* 1990, 35 : 489-494.

Fast V, Efimov I.R., Stability of vortex rotation in an excitable cellular medium. *Physica D* 1991, 49 : 75-81.

Fast V.G., Kleber A.G., Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse. *Cardiovasc. Res.* 1997, 33 : 258-271.

Fishbein M., Meerbaum S., Rit J., Lando U., Kanmatsuse K., Mercier J., Corday E., Ganz W. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the

Hatem S., Le Heuzey J.Y., Guize L., Electrophysiologie cardiaque, *Editions Techniques - Encycl. Méd. Chir. Paris, France, Cardiologie-Angéiologie*, 11003 A¹⁰, 1991, 11p.

Hélie F. *Effets pharmacologiques sur l'anisotropie de conduction et l'induction de tachycardies ventriculaires dans un modèle d'infarctus du myocarde chez le chien*. Mémoire de maîtrise, 1993, 136pp.

Henriquez C., Plonsey R. Effect of resistive discontinuities on waveshape and velocity in a single cardiac fibre. *Med. & Biol. Eng. & Comput.* 1987, 25 : 418-438.

Hodgkin A.L., A note on conduction velocity. *J. Physiol.* 1954, 125 : 221-224.

Hodgkin A.L., Huxley A.F. A Quantitative of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve. *Bulletin of Math. Biology* 1990, 52 : 25-71.

Ideker R., Smith W., Blanchard S., Reiser S., Simpson E. et coll., The assumptions of isochronal cardiac mapping. *PACE* 1989, 12 : 456-478.

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* 1996, 94 : 1962-1973.

Ikeda T., Yashima M., Uchida T., Hough D., Fishbein M., 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.* 1997, 81 : 753-764.

Jack J., Noble D., Tsien R., *Electric current flow in excitable cells*, Oxford, UK, Clarendon Press, 1975.

Jalife J., Delmar M., Davidenko J., Anumonwo J. *Basic cardiac electrophysiology for the clinician*. Mount Kisco, NY, Futura Publishing Co., 1999.

Janse M., van Capelle F., Electrotonic interactions across an inexcitable region as a cause of ectopic activity in acute regional myocardial ischemia. *Circ. Res.* 1982, 50 : 527-537.

Kerber E., K., External Direct Current Cardioversion-Defibrillation, in Zipes D.P., Jalife J. (eds) : *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA., Saunders, 1995, 1360-1365.

Klébert A. G., Fleischauer J., Cascio W. E., Ischemia-Induced Propagation Failure in the Heart, in Zipes D.P., Jalife J. (eds) : *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA., Saunders, 1995, 174-182.

Kootsey M., Electrical propagation in distributed cardiac tissue, in L.Glass, P. Hunter and A. Mc Culloch (eds.) : *Theory of Heart*. Springer- Verlag, New-York, 1991, 391-400.

Krinski V., Agladze K., Interaction of rotating vortices in an active chemical medium. *Phys. D*, 1983, 8 : 50-56.

Krinsky V., Biktashev V., Pertsov A., Autowave Approaches to Cessation of Reentrant Arrhythmias, in J. Jalife (ed.) : *Mathematical Approaches to Cardiac Arrhythmias*. Annals of the NY Acad. Sci. 1990, 591 : 232-246.

Landau M., Lorente P., Henry J. and Canu S., Hysteresis phenomena between periodic and stationary solutions in a model of pacemaker and non-pacemaker coupled cardiac cells. *Math. Biol.* 1987, 25 : 491-509.

Landau M., Lorente P. Bistabilities and Anihilation Phenomena in Electrophysiological Cardiac Models. *Circ. Res.* 1990, 66 : 1658-1672.

Lemarbre F. *Effets de la lidocaïne et du vérapamil sur la dynamique de conduction dans un feuillet ventriculaire de chien avec un obstacle anatomique*. Mémoire de maîtrise 1998, 58pp.

Leon L.J., Roberge F.A., Directional characteristics of action potential propagation in cardiac muscle. A model study. *Circ. Res.* 1991, 69 : 378-395.

Leon L., Roberge F., Vinet A., Simulation of two-dimensional anisotropic cardiac reentry: effects of the wavelength on the reentry characteristics. *Annals of Biomed. Engin.* 1994, 22 : 592-609.

Leon L., Witkowski X., Calculation of transmembrane current from extracellular potential recordings: a model study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1995, 6 : 379-390.

Osaka T., Kodama I., Tsuboi N. Effects of activation sequence and anisotropic cellular geometry on the repolarization phase of action potential of dog ventricular muscles. *Circ.*, 1987, 76 : 226-236.

Panfilov A., Vasiev B., Vortex initiation in a heterogeneous excitable medium. *Phys. D*, 1991, 49 : 107-113.

Panfilov A., Holden A., Spatiotemporal irregularity in a two-dimensional model of cardiac tissue. *Int. J. Bifurcations Chaos* 1991, 1 : 219-225.

Pertsov A., Davidenko J., Salomonsz R., W.T. Baxter, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ. Res.* 1993, 72 : 631-650.

Peters N.S., Coromilas J., Hanna M.S., Josephson M.E., Costeas C., Wit A. Characteristics of the temporal and spatial circuits causing sustained ventricular tachycardia. *Circ. Res.* 1998, 82 : 279-293.

Plonsey R., Henriquez C., Trayanova N., Extracellular (volume conductor) effect on adjoining cardiac muscle electrophysiology. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 1988, 26 : 126-129.

Pool R., Heart like a wheel, *Science* 1990, 247 : 1294-1295.

Press W., Flannery B., Teukolsky S., Vetterling W., *Numerical Recipes in C*. Cambridge, U.K., Cambridge Univ. Press, 1986.

Pressler M., Münster P., Huang X. Gap junction distribution in the heart: functional relevance. in Zipes D.P., Jalife J. (eds) : *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA., Saunders, 1995, 144-164.

Punske B., Cascio W., Engle C., Nagle H., Gettes L., Johnson T. Quantitative characterization of epicardial wave fronts during regional ischemia and elevated extracellular potassium ion concentration. *Ann. Biomed. Eng.* 1998, 26 : 1010-1021.

Purdy R. E., Boucek R.J., *Handbook of cardiac drugs. Basic Science and Clinical Aspects of Cardiovascular Pharmacology*. Boston, Little, Brown and Company, 1990, 55-140.

Saxberg B, Cohen R, Cellular Automata Models of Cardiac Conduction. *in* L. Glass, P. Hunter (eds.) : *Theory of Heart*, Springer-Verlag, 1991, 437, 476 .

Seigneuric R., Chassé J.-L., Auger P., Bardou A. Role of the dispersion of refractoriness on cardiac reentries, *Math. Biosc.* 1999, 157 : 253-267.

Sharp G., Joyner R., Simulated propagation of cardiac action potentials. *Biophys. J.* 1980, 31 : 403-424.

Shinichi K., Bassett A., Tetsuro K., Kozłowski P., Myerburg R., Simultaneous recording of action potentials from endocardium and epicardium during ischemia in the isolated cat ventricle : relation of temporal electrophysiologic heterogeneities to arrhythmias. *Circ.* 1986, 74 : 401-409.

Smith J. M., Ritzenberg A. L. and Cohen R. J., Percolation theory and cardiac conduction. *Computers in Cardiology* 1984, 201-204.

Spach M.S., Miller W.T. 3d, 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.* 1981, 48 : 39-54.

Spach M., Kootsey M., Sloan J., Active modulation of electrical coupling between cardiac cells of the dog. A mechanism for transient and steady state variations in conduction velocity. *Circ. Res.* 1982, 51 : 347-362.

Spach M.S., Miller W.T. 3d, Dolber P.C., Kootsey J.M., Sommer J.R., Mosher C.E. Jr., The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. *Circ. Res.* 1982, 50 : 175-191.

Spach M.S., Kootsey J.M., The nature of electrical propagation in cardiac muscle. *Am. J. Physiol.* 1983 , 244 : H3-22.

Spach M.S., Kootsey J.M., Relating the sodium current and conductance to the shape of transmembrane and extracellular potentials by simulation: effects of propagation boundaries. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1985, 32 : 743-755.

Tyson J.J., Keener J.P. Singular perturbation theory of travelling waves in excitable media (revue). *Phys. D.* 1988, 32 : 327-361.

van Capelle F, Durrer D., Computer Simulation of Arrhythmias in a Network of Coupled Excitable Elements. *Circ. Res.* 1980, 47 : 454-466.

Vinet A., Roberge F., The dynamics of sustained reentry in a ring model of cardiac tissue. *Ann. Biomed. Eng.* 1994, 22 : 568-591.

Vinet A., Rocque P., Pagé P., Cardinal R. Spatio-temporal patterns of intracardiac signal fluctuations during ventricular tachycardia in man. *J. Biol. Syst.* 1995, 3 : 677-685.

Vinet A., Nonlinear models of propagation in excitable tissues. in Zipes D.P., Jalife J. (eds.) : *Cardiac Electrophysiology: from Cell to Bedside*. PA., Saunders, 1995, 371-379.

Vinet A., Cardinal R., LeFranc P., Hélie 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* 1996, 93 : 1845-1859.

Volosin K.J., Beauregard L.A.M., Fabsizweski R., Mattingly H, Waxman H.L., Spontaneous changes in ventricular tachycardia cycle length. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991, 17 : 409-414.

Waldo A., Witt A., Mechanisms of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. In *The heart arteries and veins*, Schlant R., Alexander R. éd., N.Y., 1994, McGraw-Hill Inc., 659-704.

Walton M.K., Fozzard H.A., The conducted action potential. Models and comparison to experiments, *Biophys. J.* 1983, 44 : 9-26.

Webster J.G. *Medical instrumentation application and design*. Houghton Mifflin Co., 2nd ed., 1992.

Weimar J., Tyson J., Watson L., Diffusion and wave propagation in cellular automaton models of excitable media. *Physica D* 1992, 55 : 309-327.

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.* 1994, 74 : 507-524.

Witkowski F.X., Leon L.J., Penkoske P.A., Giles W.R., Spano M.L., Ditto W.L., Winfree A.T., Spatiotemporal evolution of ventricular fibrillation. *Nature* 1998, 392 : 78-82.

Wu J., Johnson E.A., Kootsey J.M., A quasi-one-dimensional theory for anisotropic propagation of excitation in cardiac muscle. *Biophys. J.* 1996, 71 : 2427-2439.

Xie F., Qu Z., Weiss J., Garfinkel A.. Interactions between spiral waves with different frequencies in cardiac tissue. *Phys. Rev. E* 1999, 59 : 2203-2205.

Xu A., Guevara M., Two forms of spiral-wave reentry in an ionic model of ischemic ventricular myocardium. *Chaos* 1998, 8 : 157-174.

Zhabotinsky A.M., Zaikin A.N. Concentration wave propagation in two-dimensional liquid-phase self-oscillating system. *Nature* 1970, 225 : 535-537.

Zipes D., Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. *in* Braunwald E. (ed.) : *Heart Disease*. 3rd ed., Philadelphia PA., 1988, W.B. Saunders Company, 588-603.