

Université de Montréal

**Modélisation des arythmies auriculaires modulées par le  
système nerveux autonome**

par

Elhacene Matene

Département de Physiologie, Institut de Génie Biomédical  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise (M.Sc.A)  
en Génie Biomédical

Novembre, 2013

© Elhacene Matene, 2013

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**Modélisation des arythmies auriculaires modulées par le  
système nerveux autonome**

Présenté par :

Elhacene Matene

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Philippe Comtois, président-rapporteur

Dr. Vincent Jacquemet, directeur de recherche

Dr. Jacques Bélair, membre du jury

## Résumé

La fibrillation auriculaire (FA) est la forme d'arythmie la plus fréquente et représente environ un tiers des hospitalisations attribuables aux troubles du rythme cardiaque. Les mécanismes d'initiation et de maintenance de la FA sont complexes et multiples. Parmi ceux-ci, une contribution du système nerveux autonome a été identifiée mais son rôle exact demeure mal compris. Ce travail cible l'étude de la modulation induite par l'acétylcholine (ACh) sur l'initiation et le maintien de la FA, en utilisant un modèle de tissu bidimensionnel. La propagation de l'influx électrique sur ce tissu est décrite par une équation réaction-diffusion non-linéaire résolue sur un maillage rectangulaire avec une méthode de différences finies, et la cinétique d'ACh suit une évolution temporelle prédéfinie qui correspond à l'activation du système parasympathique. Plus de 4400 simulations ont été réalisées sur la base de 4 épisodes d'arythmies, 5 tailles différentes de région modulée par l'ACh, 10 concentrations d'ACh et 22 constantes de temps de libération et de dégradation d'ACh. La complexité de la dynamique des réentrées est décrite en fonction de la constante de temps qui représente le taux de variation d'ACh. Les résultats obtenus suggèrent que la stimulation vagale peut mener soit à une dynamique plus complexe des réentrées soit à l'arrêt de la FA en fonction des quatre paramètres étudiés. Ils démontrent qu'une décharge vagale rapide, représentée par des constantes de temps faibles combinées à une quantité suffisamment grande d'ACh, a une forte probabilité de briser la réentrée primaire provoquant une activité fibrillatoire. Cette activité est caractérisée par la création de plusieurs ondelettes à partir d'un rotor primaire sous l'effet de l'hétérogénéité du gradient de repolarisation causé par l'activité autonome.

**Mots-clés** : Fibrillation auriculaire, modèle auriculaire, acétylcholine, stimulation vagale, réentrée.

## **Abstract**

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia and accounts for about one-third of hospitalizations for cardiac rhythm disturbances. The mechanisms of initiation and maintenance of atrial fibrillation are complex and multifaceted. Among them, a contribution of the autonomic nervous system has been identified but its exact role remains poorly understood. This work targets the study of the effect of autonomic modulation induced by acetylcholine (ACh) on the initiation and maintenance of AF, using a two-dimensional tissue model. Electrical impulse propagation in the tissue was described by as a non-linear reaction-diffusion equation solved on a rectangular mesh with finite difference methods, and ACh kinetics followed a predefined time evolution corresponding to parasympathetic activation. More than 4400 simulations were performed based on 4 fibrillatory initial conditions, 5 sizes of ACh patch, 10 ACh concentrations and 22 time constants representing ACh release and degradation speed. Our results suggest that vagal stimulation can sustain or terminate AF depending on the 4 parameters studied. Results demonstrate that rapid vagal discharge, represented by low time constants combined with sufficient quantities of ACh, has a high probability of breaking the primary reentry and causing fibrillatory activity. This activity is characterized by the generation of several wavelets from a primary rotor under the heterogeneity of repolarization gradient due to autonomic modulation.

**Keywords** : Atrial fibrillation, atrial model, acetylcholine, vagal stimulation, reentry.

# Table des matières

Résumé .....	i
Abstract .....	ii
Table des matières .....	iii
Liste des figures .....	v
Liste des abréviations .....	viii
Remerciements .....	x
Chapitre I : Notions générales .....	1
I.1 Introduction .....	1
I.2 Anatomie des oreillettes .....	2
I.3 Activité électrique du cœur au niveau cellulaire .....	3
I.4 Potentiel d'action .....	5
I.5. Notions de neurocardiologie .....	7
I.6 Arythmies auriculaires .....	10
I.7 Mécanismes de la fibrillation auriculaire .....	12
I.8 Aspects thérapeutiques de la FA .....	15
I.9 Conclusion .....	15
Chapitre II : Modélisation mathématique .....	16
II.1 Introduction .....	16
II.2 Modélisation de l'activité électrique cardiaque à l'échelle cellulaire .....	16
II.3 Modélisation de la propagation de l'influx électrique cardiaque .....	19
II.4 Protocole de simulation .....	21
II.5 Caractérisation de la FA .....	26
II.6. Conclusion .....	28
Chapitre III : Dynamics of atrial arrhythmias modulated by time-dependent acetylcholine concentration: a simulation study .....	30
III.1 Introduction .....	33
III.2 Methods .....	34
III.3 Results .....	36
III.4 Discussion .....	39
Chapitre IV : Discussion .....	48
IV.1 Introduction .....	48

IV.2 Effet de la position de la zone d'ACh sur la dynamique des réentrées.....	48
IV.3 Effet de l'excitabilité sur la dynamique des réentrées .....	49
IV.4 Analyse de la courbure du front de propagation .....	51
IV.5 Travaux futurs .....	51
IV.6 Conclusion .....	54
Conclusion.....	55
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	56

## Liste des figures

<b>Figure I-1 :</b> Structure de la membrane plasmique (modifié de Dang [4]).	4
<b>Figure I-2 :</b> Potentiel d'action avec la distribution des différents courants ioniques (modifié de Nattel [5]).	5
<b>Figure I-3 :</b> Distribution des plexus ganglionnaires sur un modèle canin (modifié de Armour [19]).	8
<b>Figure II-1 :</b> Potentiels d'action d'une cellule auriculaire du modèle canin RCN (bleu), et du modèle RCN+ $I_{K,ACH}$ pour une concentration d'ACh de $0.003\mu\text{mol/L}$ (rouge).	19
<b>Figure II-2 :</b> Représentation de la géométrie et du maillage.	22
<b>Figure II-3 :</b> Illustration du protocole de stimulation pour la génération de la condition initiale.	23
<b>Figure II-4 :</b> Cinétique de libération et de dégradation d'ACh en fonction de $\tau$ .	25
<b>Figure II-5 :</b> Illustration du calcul de la phase. (A) Potentiel membranaire. (B) la phase résultante $\theta$ pour ce potentiel d'action (modifié de Dang [4]).	27
<b>Figure III-1:</b> Examples of simulations in a uniform substrate. For each of the four simulations presented (A)-(D), the evolution of the ACh concentration, the average cycle length (CL) and the number of phase singularities (#PS) are displayed in the left panel. On the right side, color-coded membrane potential maps are shown at 6 different time instants ("a" to "f") indicated on the left panel as vertical dotted lines.	42
<b>Figure III-2:</b> Wavebreaks and self-termination in a spatially uniform tissue. (A) Statistics for the simulations in terms of the occurrence of wavebreaks and in terms of the final state (termination, single spiral or multiple spirals). (B) Percentage of wavebreak occurrence as a function of the time constant and maximum ACh concentration, averaged over the initial conditions. The thick black line represents the isocontour at 25%. (C) Survival curve of wavebreak-free simulations. The vertical dotted line indicates the beginning of the ACh degradation phase. (D) Percentage of self-termination as a function of the time constant and maximum ACh concentration, averaged over the initial conditions. (E) Survival curve of simulations with reentrant activity (i.e. no self-termination).	43
<b>Figure III-3:</b> Examples of simulations in a heterogeneous substrate. For each of the four simulations presented (A)-(D), the evolution of the ACh concentration, the average cycle length (CL) in the circular regions of heterogeneity (solid line) and outside that region (dashed line) and the number of phase singularities (#PS) are displayed in the left panel.	

On the right side, color-coded membrane potential maps are shown at 6 different time instants (“a” to “f”) indicated on the left panel as vertical dotted lines. The region of heterogeneity is displayed as a white dotted circle. .... 44

**Figure III-4:** Wavebreaks and self-termination in a heterogeneous tissue. (A) Statistics for the simulations in terms of the occurrence of wavebreaks and in terms of the final state (termination, single spiral or multiple spirals). (B) Percentage of wavebreak occurrence as a function of the time constant and maximum ACh concentration, averaged over the initial conditions. The thick black line represents the isocontour at 25%. (C) Survival curve of wavebreak-free simulations for different diameter of heterogeneity: 1 cm (dotted curve), 1.33 cm (dash-dotted curve), 1.66 cm (dashed curve) and 2.5 cm (solid curve). Statistical significance of the difference between survival curves (log-rank test,  $n = 880$ ) is indicated on the right: \*  $p < 0.05$  and \*\*  $p < 0.01$ . The vertical dotted line indicates the beginning of the ACh degradation phase. (D) ROC curves for the prediction (logistic regression) of self-termination based on the diameter of heterogeneity (dashed curve) and based on all parameters of the model (solid line). (E) Survival curve of simulations with reentrant activity (i.e. no self-termination) for the four values of the diameter (same as panel C). .... 45

**Figure III-5:** (A) Histogram of phase singularity (PS) lifespans in all simulations. The last bin corresponds to all values  $> 1000$  ms. The abscissa of the dashed vertical line is 160 ms (threshold for short-lived spirals). (B) Number of PS tracked in the time interval 0 to 4 s as a function of the ACh release/degradation time constant: mean (dot) and standard deviation (error bar). (C) Fraction of the PS that were short-lived (lifespan  $< 160$  ms) as a function of the time constant. Same display as panel B. .... 46

**Figure III-6:** Effect of heterogeneity location with respect to the spiral tip. Each colored disk corresponds to a simulation in which the heterogeneity (diameter = 1.66 cm, not the size of the disk) is centered on the location of the disk. The dashed circle on the top-left corner shows the actual size of the heterogeneity. The outcome of the simulation is color-coded according to the legend on the top. The thick-lined ellipse indicates the region where wavebreaks were observed. All simulations were run with the same initial condition and the parameters  $\tau = 200$  ms and  $ACh_{max} = 0.0238$   $\mu\text{mol/L}$ . The shaded area (membrane potential  $> -60$  mV) in the background illustrates the position of the counter-clockwise rotating spiral in the initial condition. .... 46



**Figure III-7:** Example of simulation presenting a mother rotor in a heterogeneous substrate. The evolution of the ACh concentration, the average cycle length (CL) in the circular regions of heterogeneity (solid line) and outside that region (dashed line) and the number of phase singularities (#PS) are displayed in the left panel. On the right side, color-coded membrane potential maps are shown at 6 different time instants (“a” to “f”) indicated on the left panel as vertical dotted lines. The region of heterogeneity is displayed as a white dotted circle. .... 47

**Figure IV-1:** Trajectoire des singularités de phase en fonction de la position de la zone affectée par l’ACh en utilisant la même condition initiale..... 49

**Figure IV-2 :** Effet de l’excitabilité sur la dynamique des spirales : (A) comparaison des potentiels d’action, (B) Comparaison de la localisation et des trajectoires des SP dans le nouveau modèle et celui avec ACh. .... 50

**Figure IV-3:** représentation de la moyenne de la courbure maximale du front de propagation dans le cas de la plus petite taille de la zone affectée par l’ACh pour  $\tau=1$  (A), et en utilisant les différentes constantes de temps étudiées pour  $[ACh]=0.0002\mu\text{mol/L}$  (B). .. 52

**Figure IV-4:** Vue antérieure et postérieure montrant la carte d’activation des potentiels simulés sur un modèle 3D de l’oreillette droite de chien. La région de l’hétérogénéité s’affiche comme un cercle pointillé rouge..... 53

## Liste des abréviations

FA : fibrillation auriculaire.

SNA : système nerveux autonome.

AP : potentiel d'action.

APD : durée de potentiel d'action.

ERP : période réfractaire effective.

RCN : modèle canin d'une cellule auriculaire

$I_{K,ACH}$  : courant potassique activé par l'acétylcholine.

ACh : acétylcholine.

SP : singularité de phase.

$\tau$  : constante de temps.

t : temps.

ms : milliseconde.

cm : centimètre.

$\mu\text{mol}$  : micromole.

$\mu\text{F}$  : microfarad.

mV : millivolt.

L : litre.

AF : atrial fibrillation.

$V_m$  : potentiel membranaire.

*Je dédie ce mémoire à ma famille et à mes ami(e)s*

## Remerciements

Je remercie avant tout mon directeur de recherche, Dr Vincent Jacquemet, qui a proposé et dirigé ce travail, pour sa patience et son support qui m'ont permis de mener à terme ce mémoire. Je lui suis reconnaissant tout particulièrement pour la confiance qu'il m'a témoignée et la liberté qu'il m'a laissée. Je tiens également à exprimer mes remerciements et mes profonds respects à monsieur Alain Vinet pour son suivi et ses conseils, pour ses critiques qui m'ont beaucoup aidé à apprécier ce travail et ont mieux éclairé mes perspectives malgré ses occupations. Messieurs, c'est grâce à vous que j'ai eu l'occasion de vivre cette expérience, et sous votre supervision que j'ai beaucoup appris sur la physiologie cardiaque, à aller plus loin dans mes questionnements scientifiques, à être passionné et à aimer la recherche. Je vous en serai éternellement reconnaissant.

Je remercie les membres du jury, Dr Philippe Comtois et Dr Jaques Bélair, d'avoir pris la peine de lire et de juger ce travail.

Une mention spéciale pour Dr Jean Philippe Longpré, le premier lecteur de ce mémoire. Je le remercie pour ce minutieux et attentif travail de correction.

Je tiens également à dire un grand merci à ceux qui ont sacrifié leur vie pour moi, à ceux qui n'ont jamais cessé de m'encourager et de me soutenir, à ceux dont l'amour m'a donné la volonté pour aller toujours en avant, Mes très chers Parents, que Dieu les protège.

Pour finir, je dis Merci du fond du cœur à toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail, qui ont voulu que je réussisse.

*Elhacene Matene*

# Chapitre I : Notions générales

## I.1 Introduction

Le cœur est l'organe musculaire responsable du pompage du sang à travers les vaisseaux sanguins. La défaillance des mécanismes de contraction, ou des systèmes de régulation peut entraîner un dysfonctionnement du cœur et même dégénérer en pathologies cardiaques. Ces pathologies ont motivé plusieurs études dont le but est de comprendre la genèse et la progression des maladies cardiovasculaires, et le cas échéant, de développer des nouvelles méthodes de diagnostic intéressantes pour la pratique clinique.

Notre projet de recherche vise l'étude d'un problème lié au rythme cardiaque qui affecte les oreillettes soit la fibrillation auriculaire (FA), plus particulièrement la FA sous l'effet de la modulation parasympathique. Comme les progrès réalisés en mathématiques appliquées permettent de simuler sur ordinateur certains compartiments du système cardiovasculaire, nous proposons de faire le point sur un modèle ionique canin, en nous concentrant sur la simulation de l'action inhomogène et dépendante du temps du système nerveux autonome (SNA) sur l'initiation et la perpétuation de la FA.

Dans le cadre de notre projet, nous avons initié des épisodes de FA sur un tissu rectangulaire. Nous avons utilisé un modèle décrivant la propagation de l'influx électrique cardiaque, dont la cinétique membranaire est décrite par un modèle canin où nous avons intégré le courant ionique  $I_{K,ACh}$  activé par l'acétylcholine. Nous avons exploré plusieurs facteurs pour décrire la dynamique de la FA sous l'effet de l'action inhomogène et dépendante du temps du système nerveux autonome.

Dans le premier chapitre, nous ferons une revue des connaissances nécessaires à la compréhension de la problématique. Ce chapitre sera dédié aux notions générales d'électrophysiologie, à la neurocardiologie, à la FA et à ses mécanismes physiopathologiques. Le deuxième chapitre sera consacré aux concepts de modélisation et à l'explication détaillée des techniques et des procédures de calcul. Ensuite, le chapitre trois comprendra l'article scientifique qui constitue la synthèse de nos résultats. Enfin, le quatrième chapitre représentera un complément de discussion des résultats présentés dans l'article. Ce chapitre permettra, en effet, de mieux comprendre certains phénomènes électrophysiologiques liés à la dynamique des réentrées. En montrant les limites de notre modèle, nous décrirons comment il

peut tenir compte de perturbations produites par la régulation du SNA. Les conclusions et perspectives issues de la présente étude seront formulées dans la conclusion générale.

Dans ce chapitre, nous présentons d'abord l'anatomie générale des oreillettes et les éléments d'électrophysiologie cardiaque relatifs aux mécanismes régissant l'activité électrique au niveau cellulaire et tissulaire. Ensuite, nous détaillons les notions de neurocardiologie, plus particulièrement le système parasympathique. Enfin, nous abordons les arythmies auriculaires, leurs mécanismes et leurs traitements en nous concentrant sur la fibrillation auriculaire.

## **I.2 Anatomie des oreillettes**

Les oreillettes sont les deux cavités supérieures du cœur séparées par le septum inter-auriculaire. Elles sont délimitées par une fine paroi composée de trois tuniques :

- L'épicarde : la tunique externe. Il s'agit de la lame viscérale du péricarde séreux.
- Le myocarde : la tunique intermédiaire. Il est composé de cellules, et est capable de se contracter.
- L'endocarde : représente la face interne du myocarde, dont le rôle est la diminution des forces de friction entre le sang et la paroi interne des oreillettes.

La contraction des oreillettes est déclenchée par la dépolarisation de la membrane plasmique. Cette dépolarisation prend naissance au niveau d'un petit groupe de cellules nommé nœud sinusal (SA), localisé dans l'oreillette droite à proximité de l'entrée de la veine cave supérieure. Les jonctions communicantes qui connectent les cellules myocardiques assurent la propagation du potentiel d'action déjà engendré par le nœud sinusal. Au niveau des oreillettes il y a deux grandes catégories de cellules : nodales et cardiomyocytes.

### **I.2.1 Cellules nodales**

Le nœud sinusal possède une activité intrinsèque de dépolarisation automatique conférant au cœur un rythme intrinsèque. Ce nœud est composé de deux types de cellules [1] :

- Petites cellules en forme de fuseau qui sont probablement des cellules ayant une activité intrinsèque automatique (pacemaker) responsable du rythme cardiaque. Leur taille est de l'ordre de 5-10  $\mu\text{m}$  chez l'humain. Les propriétés électrophysiologiques de ces cellules suivent un gradient de la zone centrale du nœud sinusal vers la zone périphérique.
- Des cellules minces et allongées représentent la liaison entre les cardiomyocytes et les cellules nodales. Elles sont réparties sur la périphérie du nœud sinusal.

Le nœud sinusal humain est composé d'environ 50% de tissu conjonctif. Ceci permet d'isoler partiellement les cellules nodales des cardiomyocytes environnantes afin d'éviter l'interaction électrotonique entre le nœud sinusal et les cardiomyocytes suite à la différence de potentiel de repos pour chaque type de cellule [2].

### **I.2.2 Cardiomyocytes auriculaires**

Les cardiomyocytes auriculaires ont une forme elliptique, ils ont une longueur d'environ 120  $\mu\text{m}$  et un diamètre de 10 à 15  $\mu\text{m}$  [3]. Des jonctions communicantes présentes principalement à leurs extrémités couplent électriquement ces cellules entre elles. Les cardiomyocytes sont les cellules contractiles des oreillettes, et représentent la majorité des cellules auriculaires.

## **I.3 Activité électrique du cœur au niveau cellulaire**

L'activité électrique au niveau du cœur est provoquée par le mouvement des ions au niveau des cellules cardiaques à travers la membrane plasmique qui les entoure. Cette activité est gérée par des protéines sélectives spécialisées dans le transport des substances. Le transport des ions s'effectue généralement dans une seule direction soit de l'intérieur de la cellule vers l'extérieur ou l'inverse et peut se produire d'une manière passive ou active. D'autres composantes de la cellule interviennent dans l'activité électrique telle que les mitochondries qui sont la source de l'énergie de la cellule et qui forment un réservoir de stockage de calcium en cas de surplus dans le cytosol. Le réticulum sarcoplasmique est la citerne des ions calciques qui régule le mouvement de ces ions dans le milieu intracellulaire. Lors de la dépolarisation de la cellule, il libère le calcium qui agit sur l'appareil contractile de la cellule.

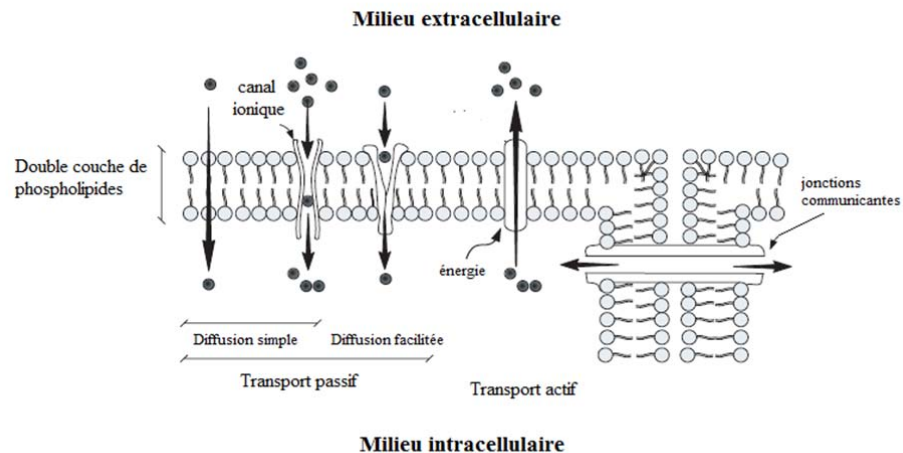
### **I.3.1 Membrane plasmique**

La membrane assure l'unité de la cellule en séparant les milieux intracellulaire (le cytoplasme) et extracellulaire. La membrane cellulaire comprend une bicouche lipidique, dont la tête est hydrophile et en contact avec le milieu intra ou extracellulaire, et la queue est hydrophobe formant l'intérieur de la bicouche. Elle est transpercée par des pores (protéines sous forme de canal), des pompes et des échangeurs ioniques dont le rôle est d'assurer le flux de substances à travers la membrane et de maintenir l'équilibre de la cellule (voir figure I.1).

### I.3.2 Canaux ioniques

Les canaux ioniques sont les acteurs principaux des échanges ioniques entre les milieux intra et extracellulaire à travers la bicouche lipidique (voir figure I-1). Ses échanges sont passifs et ne nécessitent aucun apport d'énergie car ils s'effectuent selon le gradient électrochimique. Ils présentent deux propriétés biophysiques :

- la sélectivité, car un canal ne permet que le passage d'une espèce ionique.
- la cinétique selon la loi tout ou rien, un canal peut être dans l'un de ses états ouvert, inactivé ou bien fermé.



**Figure I-1** : Structure de la membrane plasmique (modifié de Dang [4]).

### I.3.3 Les transporteurs

Les transporteurs sont des composantes de la cellule cardiaque, dont le rôle est le maintien des concentrations des ions intracellulaires à des valeurs normales entre deux phases de dépolarisation successives. Ils utilisent deux modes d'échanges d'ions :

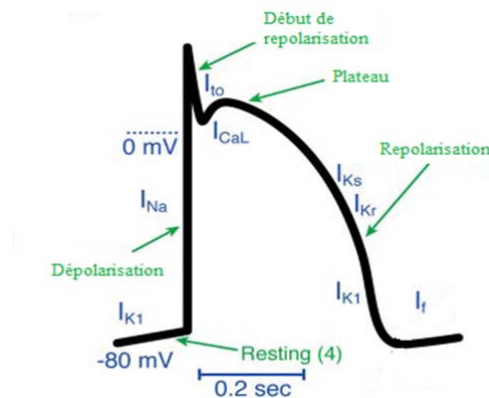
- Mode actif primaire: Des protéines membranaires connues sous le nom de pompes sont capables de véhiculer des ions au sens contraire du gradient électrochimique en utilisant l'ATP comme source d'énergie. On cite la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase qui transporte deux ions potassium  $\text{K}^+$  vers le milieu intracellulaire et trois ions sodium  $\text{Na}^+$  vers le milieu extracellulaire en dépensant une molécule d'ATP hydrolysée.
- Mode actif secondaire : les échangeurs utilisent l'énergie issue du gradient électrochimique d'un ion comme source d'activation.. Parmi ceux-ci on retrouve l'échangeur  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{+2}$  qui assure l'échange d'un ion calcium  $\text{Ca}^{+2}$  contre trois ions sodium  $\text{Na}^+$ .



## I.4 Potentiel d'action

Le potentiel d'action (AP) est un phénomène électrique qui caractérise les cellules excitables en activité. Il correspond à la différence de potentiel entre les milieux intra et extracellulaire engendrée par le mouvement des ions à travers la membrane plasmique lors de sa dépolarisation. Le potentiel de repos est maintenu par les pompes et les échangeurs et il varie selon le type des cellules auriculaires ( $\sim -65$  mV pour les cellules nodales et  $\sim -75$  mV pour les cardiomyocytes auriculaires) [1]. Lors de l'injection d'un courant ionique, le potentiel du milieu intracellulaire change dépendamment au courant électrique injecté :

- Si ce courant injecté ne permet pas d'atteindre le seuil de dépolarisation on parle d'un potentiel d'action passif (le seuil est  $\sim -50$  mV pour les cellules nodales et  $\sim -70$  mV pour les cardiomyocytes auriculaires).
- Si le courant injecté augmente le potentiel du milieu intracellulaire à une valeur seuil, il mène à la naissance d'un potentiel d'action actif.



**Figure I-2 :** Potentiel d'action avec la distribution des différents courants ioniques (modifié de Nattel [5]).

Le potentiel d'action débute par l'ouverture rapide des canaux sodiques ( $I_{Na}$ ) qui permet l'entrée brève mais brutale des ions sodiques, ce qui provoque une dépolarisation abrupte de la cellule où le potentiel intracellulaire peut atteindre environ 20 mV. Cette augmentation de la concentration des ions  $Na^+$  entraîne une inversion de l'échangeur Na/Ca qui fait entrer du  $Ca^{+2}$  en utilisant dans ce cas le gradient du sodium pour produire un courant sodique sortant. Ensuite, le courant potassique transitoire sortant ( $I_{to}$ ) intervient tout juste après le pic de dépolarisation. À ce moment le courant calcique de type L ( $I_{CaL}$ ) s'ouvre pour venir former un plateau. L'augmentation de la concentration des ions calciques active les récepteurs de la ryanodine provoquant la libération des ions  $Ca^{+2}$  stockés dans le réticulum

sarcoplasmique (SR). Les ions  $\text{Ca}^{+2}$  libérés seront utilisés par l'appareil contractile ce qui mène à la contraction des cellules. Le courant sortant redresseur ultrarapide ( $I_{kur}$ ) s'ouvre presque simultanément au courant  $I_{CaL}$ , et fait sortir les ions  $\text{K}^+$  pour amorcer la repolarisation durant le plateau. Plus lentement, le courant potassique redresseur rapide ( $I_{Kr}$ ) et le courant potassique redresseur lent ( $I_{Ks}$ ) s'ouvrent successivement pour accélérer la repolarisation. Finalement, le courant redresseur entrant indépendant du temps ( $I_{KI}$ ) termine la repolarisation de façon à revenir au potentiel de repos. La figure I-2 représente une illustration du potentiel d'action et de ses principaux courants. Il existe d'autres courants qui sont impliqués dans l'activité électrique au niveau de la cellule tels que le courant potassique activé par l'acétylcholine ( $I_{K,ACh}$ ), et les courants de chlore qui assurent la régulation osmotique du volume [6]. Récemment, d'autres courants (pas encore inclus dans les modèles ioniques utilisés) ont été identifiés et pourraient être impliqués dans les arythmies auriculaires [7-9].

#### **I.4.1 La durée de potentiel d'action**

La durée du potentiel d'action (APD) est définie comme étant la durée pendant laquelle la tension reste élevée au-dessus d'un seuil spécifié  $V_{th}$ . Dans les expériences, la tension de seuil est définie à 90% de la tension de repolarisation de la cellule en ajoutant 10 % de la tension de crête [10]. Pour un cycle de 1s, l'APD d'une cellule auriculaire est de l'ordre de  $364 \pm 59$  ms chez l'humain et  $205 \pm 14$ ms chez le chien (moyenné sur plusieurs points répartis sur les deux oreillettes) [11].

#### **I.4.2 La durée de la période réfractaire**

La période réfractaire est définie comme étant la période entre la dépolarisation et la repolarisation de la cellule; elle est constituée de deux phases :

- Période réfractaire absolue : durant laquelle, quelle que soit l'intensité de stimulus la cellule est incapable de répondre suite à l'inactivation des canaux sodiques. Elle débute dès la dépolarisation de la cellule et se termine lorsque le potentiel membranaire permet de réactiver ces canaux.
- Période réfractaire relative (ERP) : elle correspond au début de réactivation des canaux ioniques. Un stimulus durant cette période est capable d'initier un potentiel d'action. Elle est évaluée à  $324 \pm 59$  ms chez l'humain et à  $180 \pm 15$  ms chez le chien dans un cycle de 1s [11]. Chez le chien, dans le cas d'un cycle de 665 ms (fréquence normale), elle est de l'ordre de  $145 \pm 27$  ms [12].

## **I.5. Notions de neurocardiologie**

Comme évoqué précédemment, le cœur et ses activités sont soumis à des systèmes de régulation. Ses systèmes peuvent être classés en trois catégories :

### a. Système nerveux central :

C'est le système de contrôle qui se situe au niveau du cerveau, Il est constitué de deux nerfs qui conduisent les afférences :

- Les nerfs crâniens (système parasympathique afférent): sont les nerfs chargés du transfert de l'information mécanique et chémosensorielle. Ils sont composés de plusieurs nerfs, dont les nerfs glossopharyngien et vague, les seuls qui contrôlent l'activité cardiaque.
- Les nerfs spinaux (système sympathique afférent) : ils conduisent tout signal nerveux qui concerne la température et les afférences nociceptives viscérales concernant des stimulations mécaniques, chimiques et thermiques [13].

### b. Système nerveux cardiaque extrinsèque :

Il se situe au niveau de la cage thoracique. Il est composé de plusieurs structures nerveuses qui assurent le transport et la coordination des influx nerveux afférents et efférents dont le centre nerveux est situé au bulbe rachidien. Les coordinations sont assurées par les circuits neuronaux locaux [14, 15].

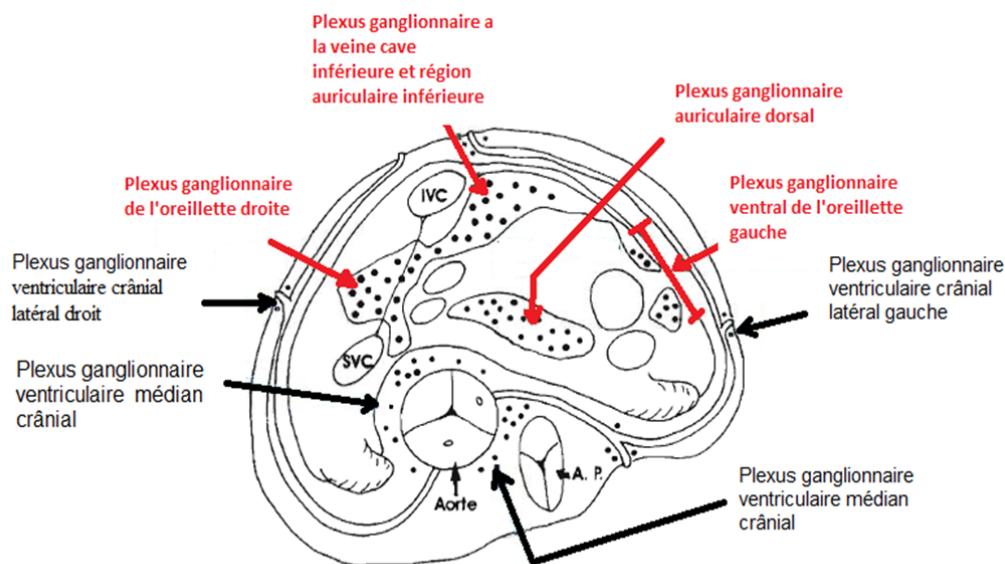
### c. Système nerveux cardiaque intrinsèque :

C'est un système de contrôle nerveux supplémentaire localisé sur la surface du cœur qui est constitué de plusieurs ganglions nerveux [15-18]. On distingue quatre types de neurones dans ses ganglions [19]:

- Efférents sympathiques et parasympathiques.
- Interneurones.
- Des circuits neuronaux locaux.
- Afférents sensoriels.

Le regroupement des ganglions avec les nerfs qui les entourent et les relie forme des plexus ganglionnaires [20]. Dans un modèle canin, il existe quatre plexus ganglionnaires auriculaires : plexus ganglionnaire de l'oreille droite, plexus ganglionnaire ventral de l'oreille gauche, plexus ganglionnaire auriculaire dorsal, et plexus ganglionnaire à la jonction de la veine cave inférieure et de la partie auriculaire inférieure. On en retrouve aussi trois ventriculaires : plexus ganglionnaire ventriculaire crânien médian, plexus ganglionnaire ventriculaire crânien latéral droit et plexus ganglionnaire ventriculaire crânien latéral gauche

[20, 21]. Selon les travaux de Tan et *al.* [22], la majorité des neurones du système nerveux cardiaque intrinsèque sont localisés aux oreillettes avec une portion de 84%, dont 39 % sur l'oreillette droite et 45 % sur l'oreillette gauche, voir la figure I-3.



**Figure I-3 :** Distribution des plexus ganglionnaires sur un modèle canin (modifié de Armour [20]).

Au début, les plexus ganglionnaires cardiaques ont été supposés être des efférences parasympathiques [23, 24], mais d'autres travaux démontrent qu'il pouvait y avoir des interactions neuronales issues des efférences parasympathiques, des efférences sympathiques et des afférences sensorielles [23, 25, 26]. Récemment, les travaux de Armour et *al.* montrent que l'innervation du cœur implique un réseau de neurones [17] et forme un système d'intégration [27].

Au niveau de la membrane plasmique on trouve des récepteurs avec des protéines qui font la liaison entre les cardiomyocytes et les terminaisons post-ganglionnaires effectrices sympathiques ou parasympathiques [28]. Ces dernières libèrent des neurotransmetteurs qui stimulent leurs récepteurs et modifient l'activité électrique du cœur.

### **I.5.1 Effet du système sympathique sur l'activité électrique du cœur**

La noradrénaline est le neurotransmetteur utilisé par le système sympathique qui innerve la totalité du cœur. Elle stimule deux catégories de récepteurs ( $\alpha$ ,  $\beta$ ). L'effet produit par chaque récepteur est déterminé par la protéine G avec laquelle il est couplé. Ces récepteurs adrénergiques peuvent être classés en quatre sous-groupes :

- Le récepteur  $\alpha 1$  est le stimulateur de la protéine  $G_q$  qui provoque l'augmentation de la concentration des ions  $Ca^{+2}$  dans le milieu intracellulaire [29].
- Le récepteur  $\alpha 2$  stimule la protéine  $G_i$  qui joue le rôle d'un inhibiteur de la fonction des récepteurs  $\alpha 1$ .
- Le récepteur  $\beta 1$  active la protéine  $G_s$  qui engendre l'augmentation de la concentration des ions  $Ca^{+2}$  dans le milieu intracellulaire. Il représente la majorité des récepteurs adrénergiques présents sur le tissu cardiaque.
- Le récepteur  $\beta 2$  stimule les protéines  $G_i$  et  $G_s$  [30].

La composante sympathique augmente la fréquence cardiaque et la contractilité des fibres myocardiques (effet inotrope). La modulation de la fréquence cardiaque est engendrée par le redressement de la pente de la phase de dépolarisation diastolique lente du potentiel d'action (effet chronotrope positif) qui est produit par les récepteurs  $\beta 1$ -adrénergiques des cellules nodales. Les récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques peuvent aussi augmenter la fréquence de dépolarisation des cellules du nœud sinusal [31]. La stimulation sympathique augmente la vitesse de conduction (effet dromotrope) et provoque l'accélération de la relaxation des cellules (effet lusitrope positif) ce qui engendre par la suite la diminution de la durée du potentiel d'action [32].

### **I.5.2 Effet du système parasympathique sur l'activité électrique du cœur**

Le système parasympathique innerve principalement les cellules auriculaires d'une manière non uniforme [33, 34]. Cette innervation est assurée par la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique agissant par l'intermédiaire de deux récepteurs cholinergiques [35]:

- Récepteurs muscariniques (M) : On en distingue cinq types ( $M_1, M_2 \dots M_5$ ). Le récepteur  $M_2$  est majoritaire dans les cardiomyocytes auriculaires et les cellules nodales [36]. Il est le stimulateur de la protéine  $G_i$  qui provoque l'ouverture des canaux  $I_{K,ACh}$ .
- Récepteurs nicotiniques : L'acétylcholine se lie à des récepteurs de type canal et provoque l'ouverture des canaux ioniques sodiques et calciques. Ainsi, ces récepteurs peuvent être impliqués dans la transmission de l'influx [37].

Contrairement au système sympathique, le système parasympathique provoque la diminution de la pente de dépolarisation diastolique lente (effet chronotrope négatif) [38] et de la vitesse de conduction entre les cellules nodales. La stimulation de ce système produit un effet inotrope négatif suite à l'activation des récepteurs  $M_2$  qui ouvrent les canaux du courant

$I_{K,ACH}$  [39, 40]. Cette activation cause aussi une diminution plus importante de l'APD dans l'oreillette droite du chien par rapport à celle de gauche [41].

### **I.5.3 Interaction entre les différents systèmes de contrôle**

Le SNA contrôle l'ensemble des fonctions cardiaques par l'entremise du système nerveux cardiaque intrinsèque [15] qui coordonne aussi la physiologie régionale. Il y a également une interaction entre le système nerveux intrinsèque cardiaque, les ganglions intrathoraciques et le système nerveux central pour contrôler le cœur. Ainsi, chacun d'eux est capable d'influencer l'activité cardiaque indépendamment.

Les terminaisons sympathiques sont capables d'inhiber l'activité vagale à l'aide du neuropeptide Y, ou des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques [42]. En parallèle, la libération de l'acétylcholine peut également inhiber le système sympathique. Les deux systèmes présentent donc un antagonisme dynamique. Dans les conditions normales, le tonus vagal domine le tonus sympathique [43, 44]. Cette propriété est connue sous le nom d'antagonisme accentué [44, 45]. Beaucoup de détails des interactions entre les neurones post-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques restent inconnus [46].

Le système nerveux autonome a été identifié comme l'un des facteurs qui contribuent à l'induction et au maintien de la FA [47], mais dont les mécanismes restent inconnus. Avant d'être en mesure d'étudier cette contribution, il est nécessaire de se pencher tout d'abord sur les arythmies cardiaques et en particulier sur la FA.

## **I.6 Arythmies auriculaires**

Comme la majorité des arythmies cardiaques, les arythmies auriculaires sont issues des problèmes liés à la génération et/ou à la conduction des impulsions électriques sur le tissu auriculaire, et sont à l'origine de l'insuffisance cardiaque ou de l'AVC [48]. Généralement, elles sont définies par les aspects de l'ECG et récemment par les caractéristiques électrophysiologiques de ces dernières [49]. Les progrès réalisés dans le domaine de l'électrophysiologie permettent aujourd'hui de localiser et d'identifier les initiateurs de ces arythmies, leurs mécanismes et même de développer des traitements spécifiques.

### **I.6.1 Tachycardie auriculaire focale**

La tachycardie auriculaire est connue comme étant un rythme auriculaire régulier de plus de 100 battements par minute [49, 50]. Elle prend naissance dans le myocarde auriculaire et ses mécanismes sont :

- L'automaticité anormale ou l'activité déclenchée.
- Les réentrées localisées autour d'une cicatrice.
- Les réentrées dans le nœud sinusal ou dans le tissu périnodal.

Cette affection peut être traitée par ablation, mais le taux de succès dépend du mécanisme [51]. Dans certains cas, ce traitement peut comporter des risques de complications [52-54].

### **I.6.2 Flutter auriculaire**

Le flutter auriculaire est une arythmie supraventriculaire dont le mécanisme est basé sur une macro-réentrée intra-auriculaire, droite ou gauche. Il est identifié sur l'ECG par l'absence de la ligne isoélectrique entre deux activations auriculaires [49]. Dans cette affection, les ondes d'excitation des oreillettes ont une fréquence située entre 250 et 300 battements par minute [49]. En général, cette arythmie se convertit spontanément en rythme sinusal ou dégénère en fibrillation auriculaire [48, 55]. Deux catégories ont été identifiées [56] :

- Flutter typique (type I) : C'est une tachycardie auriculaire macroréentrante [49], naissant dans l'oreillette droite et stabilisée par les propriétés anisotropes (rapport d'anisotropie d'environ 10:1) de la crête terminale [57, 58]. Cette macroréentrée passe obligatoirement à travers l'isthme cavo-tricuspidien [58-61]. Généralement, le flutter typique est traité par ablation [55] avec un taux de récurrence de 6 à 10% [62].
- Flutter atypique (type II) : Regroupe toutes arythmies auriculaires initiées par une macroréentrée, mais dont la trajectoire n'est pas délimitée comme dans le flutter typique [49, 59]. La fréquence auriculaire dans cette affection est autour de 340-350 battements par minute. Le flutter atypique peut être aussi traité par ablation, comme le flutter typique, mais avec un taux de succès moins bon d'environ 80% [63].

### **I.6.3 Fibrillation auriculaire**

La fibrillation auriculaire est la forme d'arythmie auriculaire la plus répandue chez les humains [64, 65], et coûte cher au système de santé suite aux coûts élevés des traitements et des séjours prolongés des patients [66-73]. Elle représente environ un tiers des hospitalisations attribuables aux troubles du rythme cardiaque [74]. Sa prévalence est de 10% dans la population de plus de 70 ans [75, 76], et elle engendre 4,5% des AVC recensés annuellement [75, 77], augmentant aussi de 6 fois le risque d'AVC [78]. Cette affection est caractérisée par une activation électrique auriculaire fractionnée, asynchrone et désorganisée dont la fréquence est de 300 à 500 battements/minute, ce qui entraîne une détérioration des

mécanismes de contraction des oreillettes [64]. De la même manière que pour les autres arythmies, un facteur déclenchant et un substrat anatomique capable d'initier et de maintenir l'arythmie sont à la base de la genèse de la FA. Généralement, la FA est classifiée selon sa durée [64, 65, 79] :

- FA paroxystique : Se termine spontanément avant 7 jours.
- FA persistante : Elle dure d'une semaine à un mois, mais peut être cardioversée (une intervention médicale cause l'arrêt de la FA).
- FA permanente : Elle dure plus qu'un mois, et elle résiste définitivement aux traitements.

Elle peut aussi être classifiée selon le type de patient chez qui elle survient (FA sénile, FA isolée ...) [80-82]. Il y a aussi un autre type connu sous le nom de FA postopératoire qui survient dans les premiers jours après une intervention chirurgicale [83].

La physiopathologie de la FA est complexe, et semble être le résultat d'interactions entre des facteurs déclenchants. Les mécanismes d'initiation et de maintien de cette maladie sont complexes et multiples et ne sont à ce jour pas totalement élucidés [84]. L'objet de la prochaine sous-section sera la présentation de ces mécanismes.

## **I.7 Mécanismes de la fibrillation auriculaire**

### **I.7.1 L'onde mère**

L'hypothèse de Lewis a proposé que la FA puisse être à la base d'un circuit de réentrée unique [85]. Ce mécanisme s'apparente à celui du flutter au niveau de l'hétérogénéité spatiale de la période réfractaire et de la vitesse de conduction. Par contre, les obstacles anatomiques mènent à une réponse différente de 1:1 lors du passage d'un front d'activation. Cependant, l'hétérogénéité de l'activation produit un front d'onde fractionné et une conduction fibrillatoire, sans que les ondelettes résultantes ne soient par elles-mêmes essentielles au maintien de la FA [85, 86]. Cette théorie a perdu sa popularité du fait qu'elle est basée sur des observations d'ECG de surface. En parallèle, il existe des démonstrations qui prouvent qu'elle est juste pour certaines situations [87].

### **I.7.2 Réentrée multiple**

Cette hypothèse a été énoncée pour la première fois par Mines [88] et Carrey [89] et confirmée par Moe [90]. Elle stipule que l'activité électrique désynchronisée est créée par des ondelettes de réentrée multiples. Les processus aléatoires d'apparition et de destruction continuelles d'un grand nombre d'ondelettes fragmentées engendrent plusieurs ondelettes et



provoquent une activité fibrillatoire [86]. Le nombre d'ondes présentes à un instant donné dépend de la longueur d'onde du circuit de réentrée et de la masse auriculaire. Ainsi, selon cette hypothèse le maintien de la FA dépend de ces deux paramètres [91]. Notons également que des circuits de réentrées multiples ont été observés par Alessie durant la FA chez le chien [92].

### **I.7.3 Foyer ectopique**

Un foyer ectopique représente une source d'excitation ailleurs que dans le nœud sinusal. Il résulte d'une activité automatique anormale ou encore de post- dépolarisations précoces (EAD) ou tardives (DAD). Généralement il est à l'origine du comportement fibrillatoire s'il tire à une fréquence si rapide que le tissu ne parvient plus à répondre sur un mode 1:1 [85]. Ces foyers ectopiques ont souvent été localisés au niveau des veines pulmonaires [93], mais il existe d'autres sites possibles, par exemple dans l'oreillette droite [94-97]. Le foyer ectopique engendre un front d'activation qui se propage selon la modulation de l'hétérogénéité spatiale de la période réfractaire dans le tissu, et par conséquent le rythme devient irrégulier [98]. Ce concept a été établi par Scherf *et al.* [99, 100]. Haïssaguerre *et al.* ont enregistré le foyer à l'origine de la FA et ont pu l'éliminer par ablation chez les patients en cause [94, 95, 101]. Une expression plus importante du courant  $I_{CaL}$  est associée à un indice plus élevé de la FA post-opération, ce qui appuie l'implication du calcium dans l'apparition des battements ectopiques [102].

### **I.7.4 Le système nerveux autonome**

Plusieurs travaux ont rapporté l'implication du SNA dans la genèse de la FA [103, 104]. Coumel *et al.* sont les premiers qui ont lié les concepts neurogènes à la FA [103]. Ils ont conclu que cette affection pouvait être le résultat de l'augmentation du tonus sympathique ou parasympathique du SNA [105]. La stimulation de l'une des deux composantes de ce système réduit la période réfractaire :

- La FA humaine a été liée à l'augmentation du courant  $I_{Ks}$  suite à la stimulation sympathique [106, 107]. Cette stimulation amplifie le courant  $I_{Ks}$  qui accélère la repolarisation malgré l'augmentation du courant  $I_{CaL}$  [108], ce qui résulte en une réduction de la période réfractaire. L'innervation sympathique est plus importante dans l'oreillette droite que dans celle de gauche [109], et elle participe à l'induction de foyers ectopiques [110].

- La stimulation vagale active le courant potassique redresseur entrant  $I_{KACH}$ . Ce canal provoque un ralentissement de l'automaticité des cellules sinusales (à l'inverse du système sympathique), mais aussi une accélération de la repolarisation au niveau des myocytes. L'activation de ce courant est hétérogène, ce qui provoque une hétérogénéité de la période réfractaire [111]. Cette différence est le résultat de la dégradation rapide de l'ACh qui favorise l'hétérogénéité spatiale par une action locale sans diffusion, car l'innervation vagale est moins uniforme que celle des fibres sympathiques [109]. Une étude montre que le courant  $I_{KACH}$  pourrait abolir l'activité déclenchée en provoquant une hyperpolarisation qui inhibe les post-dépolarisations dans les myocytes auriculaires [109, 112].

L'action nerveuse hétérogène sur le tissu auriculaire, caractérisée par des changements dans la période réfractaire, crée des zones de bloc fonctionnel, ce qui favorise l'activité fibrillatoire [113]. La FA paroxystique, qui implique le tonus vagal, survient généralement au repos chez les patients sans condition morbide majeure [103], tandis qu'elle est associée au tonus sympathique suite à un effort physique ou un épisode émotionnel chez les patients souffrants d'une cardiopathie [114]. Les variations dans l'intervalle RR ont démontré l'implication du SNA dans la genèse de la FA [115]. Ces mesures ont permis d'identifier l'influence de ce système sur l'activité électrique du cœur [116, 117]. Des études suggèrent que la FA est le résultat d'une action synergique entre les deux composantes nerveuses, ce qui signifie qu'elle ne puisse pas être induite par une activation isolée d'une seule composante [118, 119].

### **I.7.5 Le remodelage auriculaire**

A long terme, la FA entraîne un remodelage des propriétés auriculaires d'une manière qui favorise son initiation et son maintien [120]. Ce processus implique plusieurs éléments cellulaires selon le type de remodelage [121]:

- *Remodelage électrique* : il consiste en un raccourcissement de la période réfractaire qui résulte des modifications des canaux ioniques et de l'équilibre intracellulaire du calcium. Il débute durant les premières minutes de la FA et devient complet après 48 heures au maximum.
- *Remodelage contractile* : Ce processus est le résultat d'un déséquilibre du calcium intracellulaire. Il survient dès le début de l'arythmie et mène à la paralysie auriculaire et à une augmentation de la compliance. Ce changement dans les caractéristiques mécaniques de la paroi aboutit à une dilatation de l'oreillette à long terme [122].

- *Remodelage structurel* : il est évident que le changement de la compliance entraîne une augmentation du stress pariétal, ce qui peut causer le remodelage structurel. Ce phénomène a aussi été identifié chez des patients développant une fibrose, un facteur contribuant à la conduction anormale du substrat [123]. Des études cliniques suggèrent que les mécanismes inflammatoires contribuent au remodelage structurel, ce qui favorise l'activité fibrillatoire [124].

## **I.8 Aspects thérapeutiques de la FA**

Selon le patient, le choix du traitement de la FA dépend des symptômes associés à cette affection, et aussi du risque d'embolie. Le traitement pharmacologique permet la conversion au rythme sinusal, le contrôle de la réponse ventriculaire ou les deux [125], mais il est sous optimal et il mène à des complications dans certains cas [126]. Il existe aussi des techniques invasives de traitement qui éliminent les foyers arythmiques dans le cas de la FA paroxystique et des voies de macroréentrée dans la FA chronique [127-129]. Ces techniques d'ablation présentent un certain taux de réussite, mais elles sont complexes et encore sous-utilisées. Globalement, les techniques existantes de traitement ne parviennent actuellement pas à éradiquer cette affection, ce qui pousse la recherche vers de nouvelles options thérapeutiques.

## **I.9 Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons porté attention à l'anatomie des oreillettes, la neurocardiologie et l'activité électrique au niveau cellulaire et tissulaire. Nous avons montré les différents mécanismes de la FA et l'influence de l'activité du SNA sur cette affection. La présentation de ces éléments d'électrophysiologie et de neurocardiologie nous permet de bien résumer le problème clinique. Dans ce qui suit, on va aborder les concepts de modélisation.

# Chapitre II : Modélisation mathématique

## II.1 Introduction

L'électrophysiologie cardiaque est basée sur la compréhension de l'organisation des phénomènes bioélectriques dans le cœur, de l'échelle cellulaire à l'échelle de l'organe. Les techniques expérimentales ont permis d'éclaircir certains concepts liés aux pathologies électrophysiologiques telles que la FA, mais l'accès à l'information reste toujours difficile et limité. Les progrès réalisés en mathématiques appliquées permettent aujourd'hui d'envisager la simulation sur ordinateur de l'activité électrique du cœur. Ces simulations ont apporté des informations précises sur la genèse et les mécanismes de la FA. Dans ce chapitre nous allons faire une présentation des concepts physiques et mathématiques impliqués dans la modélisation de la propagation de l'influx électrique dans le cœur (de l'échelle cellulaire à l'échelle tissulaire).

## II.2 Modélisation de l'activité électrique cardiaque à l'échelle cellulaire

La modélisation mathématique de l'activité électrique cellulaire cible la reproduction des phénomènes observés dans les expériences le plus fidèlement possible. L'évolution des connaissances des différentes structures de la cellule a permis l'intégration de nouveaux concepts physiques dans la modélisation, et par la suite l'apparition de plusieurs modèles :

- Modèles physiologiques : Ce sont des modèles mathématiques de la cellule qui intègrent un maximum d'informations électrophysiologiques. Ils sont conçus pour étudier le comportement de la cellule saine, des pathologies et de l'effet des agents pharmacologiques. Citons le modèle d'Endersen *et al* [130], Nygren *et al* [131], Di Francesco *et al* [132], ten Tusscher *et al* [133], Shannon *et al* [134], Courtemanche *et al* (CRN) [135], Ramirez *et al* (RCN) [136] et le modèle de Grandi *et al* [137]. Ces modèles sont divisés en deux groupes :
  - Les modèles représentant uniquement la dynamique électrique de la membrane.
  - Les modèles, dits de deuxième génération, qui englobent les propriétés du milieu intracellulaire (variation des concentrations ioniques) et de la membrane.

- Modèles réduits : Vu la complexité des modèles physiologiques, des modèles réduits ont été développés. Ces modèles reproduisent les propriétés essentielles des cellules cardiaques en incluant un minimum des variables. Parmi ces modèles, citons les modèles de FitzHugh-Nagumo [138, 139], Van Capelle Durrer [140], Aliev-Panfilov [141], Ventura *et al* [142] et le modèle de Mitchell-Schaeffer [143, 144]. Les modèles réduits sont divisés en deux groupes :
  - o Modèles ioniques : Ils sont basés sur la reproduction des propriétés d'excitabilité de la membrane. Généralement les variables considérées représentent le potentiel membranaire et la dynamique des portes des canaux ioniques.
  - o Modèles non-ioniques : Ils sont considérés comme des modèles issus de la physique si la modélisation est fondée sur une analogie avec des modèles d'oscillateurs de relaxation d'une part [139], et il sont considérés comme des modèles phénoménologiques s'il sont basés sur une description de l'état de l'excitabilité [138].

Dans la littérature, il existe d'autres modèles que ceux cités précédemment et ce n'est pas possible de les citer tous. Dans ce qui suit, nous présentons un modèle physiologique (RCN) d'une cellule auriculaire développé par Ramirez et al [136]. C'est un modèle canin basé sur la formalisme de Hodgkin-Huxley (HH) [145]. Il nous a servi dans la modélisation et la validation des résultats.

### II.2.1 Modèle de Hodgkin-Huxley

Les bases de l'électrophysiologie quantitative actuelle ont été établies par Hodgkin et Huxley. En 1952, ils ont publié leurs travaux sur la membrane d'un axone géant de calmar après une validation expérimentale de leurs résultats. Dans ce modèle, le potentiel d'action a été reproduit à partir de la modélisation de trois courants ioniques :

- *Le courant sodique* : un courant entrant responsable de la dépolarisation.
- *Le courant potassique* : un courant sortant responsable de la repolarisation
- *Le courant chlore* : un courant responsable des courants des fuites.

Selon leur formalisme, la membrane cellulaire se comporte comme un condensateur, et les courants ioniques comme des résistances variables. La charge électrique par unité de surface accumulée à la surface de la membrane d'une cellule isolée est proportionnelle au potentiel de la membrane et est donnée par :

$$Q_m = C_m \cdot V_m \quad (\text{II.1})$$

Le courant ionique total ( $I_{ion}$ ) à travers les canaux et les échangeurs d'ions est responsable de la variation du potentiel membranaire  $V_m$  selon la relation suivante :

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -I_{ion}(V_m, s) + I_{stim}(t) \quad (II.2)$$

$I_{stim}$  : est un courant extérieur de stimulation utilisé pour déclencher un potentiel d'action.

$s$  : regroupe toutes les variables dynamiques de la cellule. L'évolution de la variable  $s$  est gouvernée par la fonction  $g$  qui décrit la dynamique de ces mêmes variables :

$$\frac{ds}{dt} = g(V_m, s) \quad (II.3)$$

Ce modèle a été extrapolé à d'autres cellules excitables, notamment aux cellules cardiaques. Nous citons deux modèles physiologiques basés sur ce formalisme et qui sont considérés comme des références dans la modélisation des cellules auriculaires humaines: Le modèle de Nygren *et al* [131] et celui de Courtemanche *et al* [135]. Le modèle HH demeure à la base de la modélisation de l'électrophysiologie cellulaire, malgré l'existence de plusieurs modèles fondés sur des bases différentes.

## II.2.2 Modèle RCN

Comme évoqué précédemment, le modèle RCN est un modèle physiologique d'une cellule auriculaire de chien développé par Ramirez *et al* [136]. Il est dérivé d'un modèle des cellules auriculaires humaines [135]. C'est le premier modèle mathématique canin basé sur le formalisme de HH qui reproduise des observations expérimentales sur ces cellules. Dans ce modèle, le courant ionique à travers la membrane  $I_{ion}$  est représenté par la somme de 13 courants ioniques de type  $Na^+$ ,  $K^+$  ou  $Ca^{2+}$ . Il est donné par la relation suivante :

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kur,d} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca} + I_{Cl,Ca} + I_{p,Ca} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{b,Na} + I_{b,Ca} \quad (II.4)$$

$I_{Na}$  : Courant rapide rentrant de  $Na^+$

$I_{K1}$  : Courant redresseur rentrant de  $K^+$

$I_{to}$  : Courant transitoire sortant de  $K^+$

$I_{Kur,d}$  : Courant ultrarapide retardé redresseur de  $K^+$

$I_{Kr}$  : Courant rapide redresseur retardé de  $K^+$

$I_{Ks}$  : Courant lent redresseur retardé de  $K^+$

$I_{Ca}$  : Courant  $Ca^{+2}$  rentrant

$I_{Cl,Ca}$  : Courant  $Cl^-$  activé par  $Ca^{+2}$

$I_{p,Ca}$  : Courant de  $Ca^{+2}$  sarcoplasmique

$I_{NaCa}$  : Courant d'échange  $Na^+ - Ca^{+2}$

$I_{NaK}$  : Courant d'échangeur  $Na^+ - K^+$

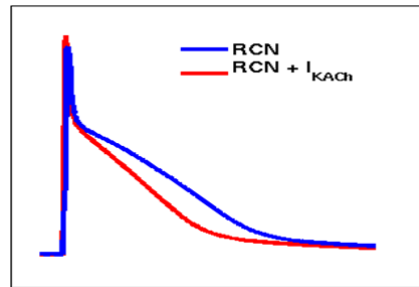
$I_{b,Na}$  : Courant de fond de  $Na^+$

$I_{b,Ca}$  : Courant de fond de  $Ca^{+2}$

Afin d'introduire l'effet cholinergique, Kneller *et al* ont intégré un courant potassique activé par l'acétylcholine  $I_{KACH}$  à ce modèle. Leurs travaux ont été basés sur des enregistrements expérimentaux [146]. Ce courant ionique est donné par :

$$I_{KACH} = \left[ \frac{10}{1 + \frac{9.13652}{[ACh]^{0.477811}}} \right] \left[ 0.0517 + \frac{0.4516}{1 + \exp\left[\frac{V+59.53}{17.18}\right]} \right] \quad (II.5)$$

Plusieurs études rapportent l'utilisation du modèle RCN pour étudier la FA, l'effet de l'inhibition du courant sodique sur les circuits de réentrée et le remodelage ionique [147-151]. Ainsi, ce modèle a été introduit dans des modèles réels de l'anatomie de l'oreillette pour étudier la FA [152]. La figure ci-dessous illustre une comparaison entre les potentiels d'action des modèle RCN et RCN+ $I_{K,ACH}$ .



**Figure II-1** : Potentiels d'action d'une cellule auriculaire du modèle canin RCN (bleu), et du modèle RCN+ $I_{K,ACH}$  pour une concentration d'ACh de 0.003 $\mu$ mol/L (rouge).

## II.3 Modélisation de la propagation de l'influx électrique cardiaque

Après avoir présenté le modèle cellulaire utilisé dans le présent travail, nous allons détailler la technique de modélisation de la propagation de l'influx électrique dans un tissu cardiaque.

### II.3.1 Équation de propagation bi-domaine

La théorie bi-domaine étale les équations de propagation dans un modèle continu, de tissus excitables, composé d'un milieu intracellulaire et d'un milieu extracellulaire. Elle

propose une stratégie de modélisation de la propagation du potentiel d'action sur une structure cardiaque, sans avoir à décrire cette structure en détail cellulaire. Les équations d'évolution sont simples à dériver de la loi de conservation de la charge [153, 154].

La formulation de la théorie bi-domaine est donnée par le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} S_v^{-1} \nabla \cdot \sigma_i \nabla \phi_i = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \\ \nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e + \sigma_i \nabla \phi_i) = 0 \end{cases} \quad (\text{II.6})$$

$C_m$  : Représente la capacité membranaire.

$V_m$  : Représente le potentiel membranaire.

$S_v^{-1}$  : Représente la surface de la membrane par unité de volume.

$\sigma_e$  et  $\sigma_i$  : Représentent les conductivités du milieu extra et intracellulaire.

$\phi_e$  et  $\phi_i$  : Représentent les potentiels du milieu extra et intracellulaire.

La résolution numérique de ce système nécessite l'utilisation des conditions limites appropriées. Dans un domaine  $\Omega_{actif}$  qui représente le tissu actif, aucun courant ne peut s'écouler en dehors du milieu intracellulaire à l'exception des jonctions communicantes. Une condition de Von-Neumann est utilisée dans ce cas :

$$\mathbf{n}^T \cdot \sigma_i \nabla \phi_i = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega_{actif} \quad (\text{II.7})$$

où  $\mathbf{n}^T$  est le vecteur unitaire normal au domaine  $\partial\Omega_{actif}$ .

Par contre, dans le milieu extracellulaire, le courant peut s'écouler en dehors du tissu cardiaque actif si le milieu environnant est conducteur. Un domaine  $\Omega_{thorax}$  est considéré dans ce cas. En absence de toute source de courant, le potentiel électrique est donné par :

$$\nabla \cdot \sigma_{thorax} \nabla \phi_{thorax} = 0 \quad \text{sur } \Omega_{thorax} \quad (\text{II.8})$$

Au niveau de ce domaine sur la frontière extérieure  $\Omega_{thorax}^{ext}$  qui représente la surface du corps humain, une condition de non écoulement est aussi admise :

$$\mathbf{n}^T \cdot \sigma_{thorax} \nabla \phi_{thorax} = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega_{thorax}^{ext} \quad (\text{II.9})$$

Vu le coût de calcul nécessaire à cette approche de modélisation. Nous avons opté pour l'utilisation de l'approximation mono-domaine.

### II.3.2 Équation de propagation mono-domaine

L'approximation mono-domaine est dérivée des équations de la théorie du bi-domaine en supposant que le potentiel dans le milieu extracellulaire est négligeable ( $V_m \sim \phi_i$ ). Cette approximation est valable si les ratios d'anisotropie sont égaux :

$$\sigma_e(x) = K \sigma_i(x) \quad (\text{II.10})$$



$K$  : C'est une constante.

Cette relation permet de découpler le système d'équations de la théorie bi-domaine et de déduire l'équation de propagation mono-domaine [153, 154]. Cette équation est donnée par :

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = S_v^{-1} \nabla \cdot \sigma \nabla V_m - I_{ion} \quad (\text{II.11})$$

$C_m$  : Représente la capacité membranaire.

$V_m$  : Représente le potentiel membranaire.

$S_v^{-1}$  : Représente la surface de la membrane par unité de volume.

$\sigma$  : Représente le tenseur de conductivité tel que :  $\sigma^{-1} = \sigma_e^{-1} + \sigma_e^{-1}$ .

$I_{ion}$  : Représente le courant ionique. Il dépend de  $V_m$ , des concentrations ioniques et des états des portières des canaux ioniques.

La résolution de l'équation mono-domaine nécessite des conditions initiales :

$$\begin{cases} V_m(x, 0) = V_0(0) \\ s(x, 0) = s_0(0) \end{cases} \quad (\text{II.12})$$

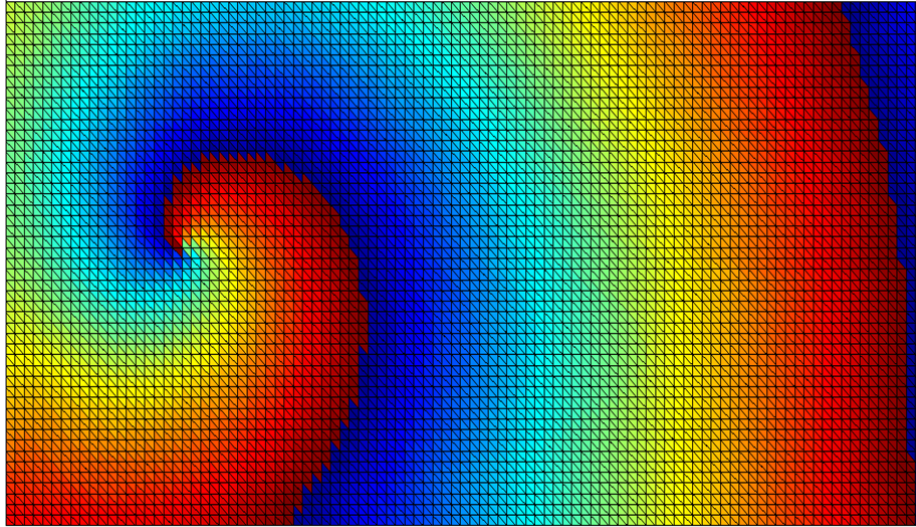
Dans le code que nous avons utilisé, la capacité de la membrane est de l'ordre de  $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ . Le rapport surface par unité de volume égale à  $2000 \text{ cm}^{-1}$ .

## II.4 Protocole de simulation

### II.4.1 Géométrie et génération de maillage

Dans le cadre du présent travail, nous avons simulé des épisodes de la FA dans un tissu de forme rectangulaire et de taille 10 cm par 5 cm. Ce tissu a été discrétisé sous forme d'un maillage carré avec une résolution spatiale de  $167 \mu\text{m}$  ( $600 \times 300$  unités). Les propriétés de conduction étaient anisotrope, avec une conductivité longitudinale de  $3.33 \text{ mS}/\text{cm}$  et une conductivité transverse de  $0.66 \text{ mS}/\text{cm}$ .

Cette configuration donne une vitesse de conduction axiale de l'ordre de  $60 \text{ cm}/\text{s}$  et un rapport d'anisotropie de 5:1. Cette géométrie reproduit précisément celle décrite dans des études antérieures de Kneller *et al* [146]. Pour les analyses, nous avons utilisé un sous-maillage grossier triangulaire (résolution spatiale de  $167 \mu\text{m}$ ) construit à partir d'une grille d'éléments quadratiques. Il comporte 358,202 éléments. Cette phase est réalisée à l'aide d'un module développé sous Matlab.



**Figure II-2 :** Représentation de la géométrie et du maillage.

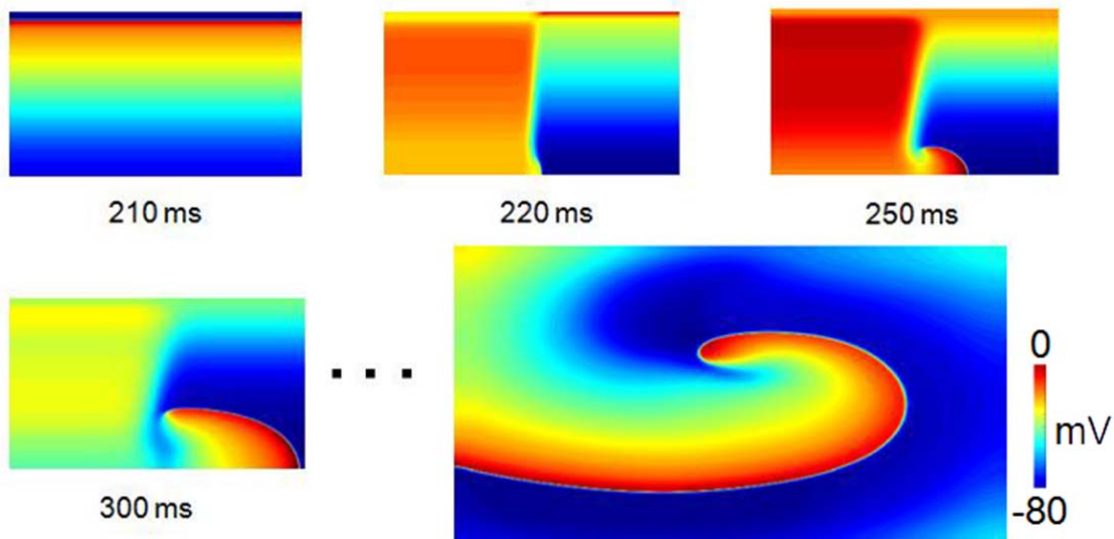
#### **II.4.2 Discrétisation et résolution numérique**

Les simulations sont réalisées avec un code développé en C/C++ [153]. Ce code est composé de plusieurs modules de configurations géométriques, des modèles cellulaires, et de schémas numériques. Dans le présent travail, le modèle de propagation de l'influx électrique dans le tissu est basé sur une équation de réaction-diffusion non-linéaire (mono-domaine) résolue sur un maillage rectangulaire avec une méthode de différences finies. Le schéma d'intégration temporel est un schéma d'Euler explicite avec un pas de temps de 0.01 ms. Nous avons décrit la cinétique membranaire par le modèle canin RCN. Dans ce modèle cellulaire, nous avons couplé le courant potassique activé par l'ACh aux autres courants ioniques pour décrire la modulation nerveuse induite par le système vagal. L'état de tissu a été enregistré chaque 10 ms.

Nous avons réalisé plus de 4400 simulations d'au moins 4 secondes chacune. La simulation d'une seconde de FA sur le tissu de 180,000 nœuds avec un processeur de 3 GHz requiert plus que 8 heures de CPU et 800 Mo de mémoire en moyenne. Vu le nombre important de simulations et la durée de chacune, nous avons effectué des séries de 80 simulations sur le réseau québécois de calcul de haute performance (RQCHP). Nous avons accès à la grappe de calcul COTTOS. Elle est dotée de 128 nœuds de calcul, chaque nœud est muni de 8 processeurs de 3 GHz et 16G de mémoire. Pour les analyses des résultats, nous avons téléchargé les données stockées sur le réseau de calcul, puis nous avons effectué tous les traitements sur un ordinateur basé sur un processeur Intel Core i7 en utilisant Matlab.

### II.4.3 Conditions initiales

Les simulations numériques des phénomènes électrophysiologiques nécessitent des conditions initiales appropriées appliquées à la géométrie d'intérêt. Le choix de ces conditions dans le cas de la FA est crucial pour la validité des résultats [152, 155-162]. Afin de mettre le tissu dans un état fibrillatoire, nous avons initié une spirale en utilisant le protocole de stimulation 'cross-shock' [163]: Nous avons appliqué un premier stimulus  $S1$  sur le câble de cellule le plus bas pour initier un front d'onde qui se propage de manière uniforme dans la direction verticale, voir figure II-3. Quand l'arrière du front atteint le centre de tissu (après  $\sim 245$  ms), nous avons appliqué un deuxième stimulus  $S2$  sur la moitié de tissu dans la direction transversale. Le second stimulus établit une singularité de phase unique et initie une réentrée. Ensuite, nous avons enregistré l'état fibrillatoire du tissu (1 spirale) à 4 instants différents pour générer 4 conditions initiales à partir desquelles des simulations seront réalisées.



**Figure II-3 :** Illustration du protocole de stimulation pour la génération de la condition initiale.

### II.4.4 Modélisation de l'activité nerveuse

La stimulation vagale est caractérisée par la libération de l'ACh, un neurotransmetteur qui est synthétisé à partir de la choline et de l'acetyl-coenzyme A, en utilisant une énergie facilitée par la choline-acétyl-transférase, puis stockée dans des vésicules de la membrane pré-synaptique. Lors de l'activation nerveuse du système vagal, un potentiel d'action au niveau de la terminaison nerveuse induit la libération de l'ACh dans la fente synaptique suite à l'entrée

des ions  $Ca^{+2}$ . Ensuite, elle se fixe sur des récepteurs post-synaptiques provoquant une modification de la perméabilité ionique membranaire. Les récepteurs muscariniques activent la protéine G en transformant la guanosine triphosphate (GTP) en guanosine diphosphate (GDP) tandis que se séparent les sous-unités  $\beta\gamma$  de la protéine G. Les sous-unités activées  $G_{\beta\gamma}$  agissent directement sur une protéine du canal  $I_{K,ACh}$ . Ce processus mène à l'ouverture des canaux potassiques activés par l'ACh et par conséquent à une repolarisation rapide des cellules auriculaires. Finalement, la concentration d'ACh est diminuée au niveau de la membrane post-synaptique suite à la dégradation de ce neurotransmetteur soit par l'acétylcholinestérase pour être réutilisée, soit par diffusion simple hors la synapse [164].

La modélisation de l'activité nerveuse sur les cellules cardiaques est peu développée du fait que les connaissances en rapport avec ce système sont trop récentes et sommaires pour être modélisées mathématiquement. Dans la littérature, il existe plusieurs modèles mathématiques pour décrire la cinétique de la transmission synaptique [165-168]. Dans ce contexte, la diffusion d'ACh issue des fibres parasympathiques cardiaques a été observée dans les oreillettes de cochon d'Inde [169]. Dexter *et al* ont modélisé la cinétique de libération et de dégradation de ce neurotransmetteur dans une jonction neuro-effectrice [170]. Kneller *et al* ont utilisé un modèle de  $I_{K,ACh}$  canin sans préciser la cinétique d'ACh. Ils ont étudié les conséquences de l'hétérogénéité du potentiel d'action sur un tissu auriculaire canin bidimensionnel. Cette hétérogénéité est due à la présence d'une concentration d'ACh variable mais statique [146]. Vigmond *et al* ont continué l'étude précédente en intégrant ce modèle (RCN +  $I_{K,ACh}$ ) dans une géométrie tridimensionnelle réaliste des oreillettes de chien [152]. Osterrieder *et al* ont utilisé une équation différentielle ordinaire pour introduire une variable d'activation qui module le courant potassique  $I_{K,ACh}$  chez le lapin [171]. Breitwieser *et al*, suivi par Shumakher *et al* ont appliqué un modèle qui décrit l'activation des protéines G et l'ouverture du canal  $I_{K,ACh}$  à une cellule auriculaire de la grenouille [172, 173]. Thompson *et al* ont construit un modèle qui décrit l'interaction entre les récepteurs M2, la protéine  $G_{\beta\gamma}$ , GPD, GTP et les composantes intermédiaires [174-176]. Les travaux de recherche effectués dans ce domaine n'ont jamais abordé la modélisation des variations temporelles de l'action du système vagal. Les modèles existants restent essentiellement statiques et ne considèrent pas la dynamique temporelle de la stimulation des neurones parasympathiques, et tous supposent constantes les concentrations d'ACh.

Le présent travail s'inscrit dans l'étude de l'action inhomogène et dépendante de temps du système vagal sur l'initiation et la perpétuation de la FA. Nous avons supposé que la

cinétique d'ACh dépend d'un taux de libération et de dégradation constant. Elle est donnée par la formulation mono-exponentielle suivante pour une stimulation vagale de 2 sec. (et une simulation de 4 sec.) :

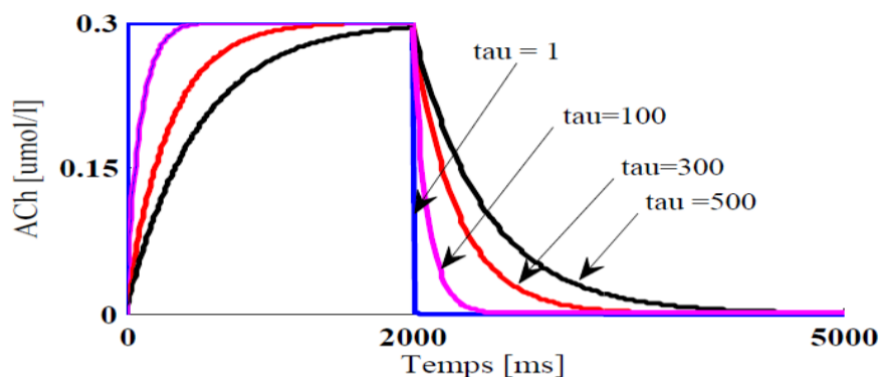
$$ACh(x, t) = \begin{cases} 0 & t \leq t_0 \\ ACh_{\max}(x) \cdot \frac{1-e^{-(t_0-t)/\tau}}{1-e^{-(t_0-t_1)/\tau}} & t_0 < t \leq t_1 \\ ACh_{\max}(x) \cdot e^{-(t_1-t)/\tau} & t > t_1 \end{cases} \quad (II.13)$$

$t$  : représente le temps.

$t_0$  et  $t_1$  représentent le temps de début et de la fin de l'activation du système vagal respectivement.

$\tau$  : représente la constante du temps qui définit le taux de libération et de dégradation d'ACh. Afin d'examiner l'effet de ce paramètre sur la dynamique de la FA, nous avons exploré 22 valeurs qui varient entre 1 et 1000 ms. Nous avons montré quelques exemples de l'évolution temporelle de la variation de l'ACh dans la figure II-4.

$ACh_{\max}$  : représente la concentration maximale lorsque tous les récepteurs d'ACh sont activés. Nous avons caractérisé l'ACh par deux paramètres : la première cible la concentration maximale qui varie entre 0.003 et 0.030  $\mu\text{mol/L}$ . La deuxième représente le diamètre de la zone des cellules modulées par le système vagal. Cette zone est circulaire, et est placée au centre du tissu, avec un diamètre variant de 1 à 2.50 cm.



**Figure II-4** : Cinétique de libération et de dégradation d'ACh en fonction de  $\tau$ .

Notre approche de modélisation qui décrit la cinétique de l'ACh suppose que la stimulation vagale modifie la concentration d'ACh d'après un profil prédéterminé. Ce concept ressemble aux travaux de Mokrane *et al* [168, 177], dans lesquels ils ont supposé que chaque stimulation neuronale produit la libération d'un quantum de neurotransmetteur dans une unique fente synaptique. Ils ont négligé la diffusion de ce dernier en considérant des concentrations spatialement uniformes.

## II.5 Caractérisation de la FA

La FA a été associée à la présence d'ondes d'excitation réentrante. Ces ondes électriques peuvent tourner sans interruption et, d'une manière autonome, donner lieu à une activité électrique de haute fréquence qui se propage dans tout le tissu. Le centre d'une spirale représente la singularité de phase (SP). Il génère et entretient cette arythmie. Dans le but d'évaluer la complexité de la dynamique des spirales et pour identifier les mécanismes sous-jacents de la FA, nous avons suivi la distribution des SP sur le tissu chaque 10 ms [11]. Nous avons caractérisé les ondelettes par leurs durées de vie. Ensuite, nous avons fait une analyse statistique (régression logistique) afin de quantifier la capacité de prédiction des différents mécanismes de la FA en se basant sur les paramètres étudiés. Finalement, nous avons examiné l'effet de la courbure sur la dynamique des spirales [153].

### II.5.1 Localisation des singularités de phase

Une SP se situe au centre de l'activité rotationnelle instantanée d'une spirale [178]. Elle représente le point d'intersection d'un front de dépolarisation et de repolarisation. Le voisinage de ce point contient toutes les phases [3]. La phase au centre exact n'est pas définie alors que les sites voisins ont des valeurs de progression continue. Mathématiquement, une SP est présente lorsque l'intégrale curviligne du gradient de la phase autour d'un site est égale à  $\pm 2\pi$ . Le signe indique le sens de rotation du front d'onde autour de la singularité par rapport à la trajectoire à proximité de l'intégrale. Elle est définie par la formule suivante [4]:

$$\oint \nabla \theta d\vec{l} = \pm 2\pi \quad (\text{II.20})$$

Cette intégrale est calculée le long du périmètre de chaque triangle d'un maillage triangulaire (résolution spatiale de 167  $\mu\text{m}$ ) qui couvre tout le tissu simulé. La phase est exprimée par la variable  $\theta$  qui définit l'état d'une cellule à l'instant  $t$  et la position  $\vec{r}$ . Elle est calculée par la technique illustrée dans la figure II-5. La phase est donnée par l'expression suivante :

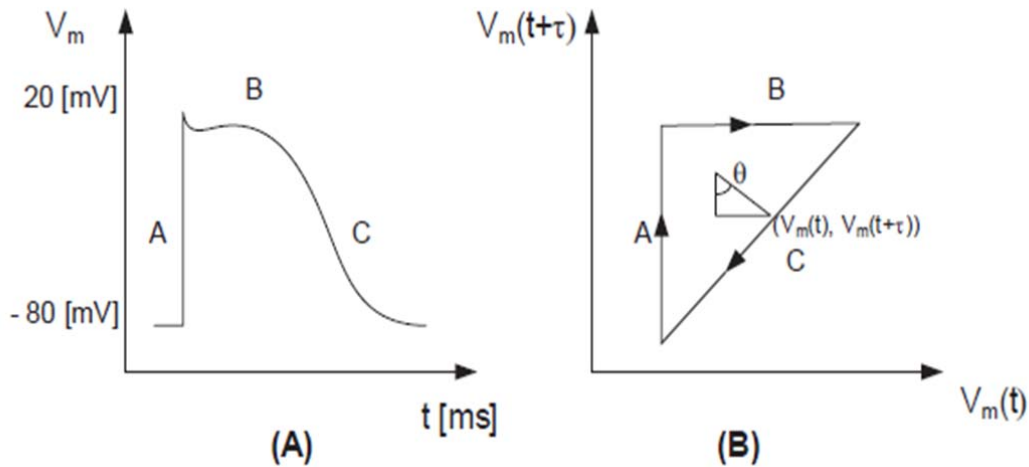
$$\theta(\vec{r}, t) = \tan^{-1} \left( \frac{V_m(\vec{r}, t + \tau) - V^*(\vec{r})}{V_m(\vec{r}, t) - V^*(\vec{r})} \right) \quad (\text{II.21})$$

$V^*(\vec{r})$  : représente le potentiel choisi à l'origine de l'espace de phase (-60 mV dans nos analyses).

$V_m(\vec{r}, t)$  et  $V_m(\vec{r}, t + \tau)$  correspond au potentiel du même site à l'instant  $t$  et  $t + \tau$ .

$\tau$  : représente un bref délai de temps (5 ms dans nos analyses) durant lequel une petite variation de  $V_m(\vec{r}, t)$  mène à une grande variation  $V_m(\vec{r}, t + \tau)$ .

$\vec{r}$  : représente les coordonnées du site analysé.



**Figure II-5 :** Illustration du calcul de la phase. (A) Potentiel membranaire. (B) la phase résultante  $\theta$  pour ce potentiel d'action (modifié de Dang [4]).

## II.5.2 Analyses statistiques

Les analyses effectuées sont réalisées par un logiciel spécialisé de traitement statistique des données IBM-SPSS. Elles comportent des statistiques effectives qui donnent des informations sur le nombre d'occurrences des valeurs prises (diamètre de la zone d'ACh, condition initiale, constante de temps et la concentration d'ACh) par une variable catégorielle (maintien de la FA codée 1, ou arrêt de la FA codée 0) dans la base de données, ce qui permet de constater la fréquence à laquelle les simulations ont donné chacune des réponses possibles à la variable choisie. Afin de prédire qu'un évènement arrive (valeur 1) ou non (valeur de 0) à partir de l'optimisation des coefficients statistiques, une régression logistique binaire a été utilisée. Cette technique propose de tester un modèle de régression pour prédire la probabilité d'un évènement donné en se basant sur un ou plusieurs prédicteurs qui sont des variables continues ou catégorielles dichotomiques. La probabilité est donnée par :

$$P(y) = \frac{1}{1+e^{-(b_0+b_1x_1+b_2x_2+\dots+b_nx_n)}} \quad (\text{II.22})$$

$P(y)$  est la probabilité que 'y' arrive, les coefficients  $b_i$  représentent la combinaison linéaire des prédicteurs et de la constante et les  $x_i$  représentent les variables indépendantes (prédicteurs).

La probabilité calculée permet d'estimer les caractéristiques de performance du modèle statistique utilisé par la courbe ROC. Cette courbe donne le taux de vrais positifs (sensibilité) en fonction du taux de faux positifs (spécificité) pour le même groupe des

simulations étudiées. L'aire sous la courbe ROC est le déterminant unique de la performance du test statistique. Plus la courbe s'écarte de la ligne diagonale, plus cette aire est grande et plus le test s'approche du cas idéal.

L'analyse de survie de Kaplan-Meier a été effectuée dans le cas des simulations qui présentent des mécanismes de l'arrêt de la FA. Cette procédure est une méthode d'estimation de la distribution du temps qui se déroule jusqu'à ce que l'évènement se produise. La courbe de survie déduite de cette méthode est une représentation qui décrit la dynamique de survenue d'arrêt de la FA (évènement) au cours de temps.

### II.5.3 Analyses de l'effet de la courbure

La morphologie de l'onde de propagation est un mécanisme important de la complexité temporelle et spatiale de l'activité électrique durant la FA. Afin d'analyser cette morphologie, la courbure locale du front de propagation a été calculée en utilisant le temps d'activation défini sur une grille de calcul de 3x3 nœuds par un polynôme du second ordre à deux variables donné par la formule suivante [153]:

$$\tau(x, y) = a_1 + a_2x + a_3y + a_4xy + a_5x^2 + a_6y^2 \quad (\text{II.23})$$

L'évaluation de ce polynôme en chacune des coordonnées locales des 9 nœuds permet de construire un système linéaire dont la résolution au sens des moindres carrés permet de définir les coefficients  $a_1, a_2, \dots, a_6$ . La formulation utilisée pour le calcul de la courbure locale de l'onde de propagation est :

$$|X| = \frac{|y''(0)|}{((1+y'(0)^2))^{3/2}} = 2 \frac{|a_3^2a_5 - a_2a_3a_4 + a_2^2a_6|}{(a_2^2 + a_3^2)^{3/2}} \quad (\text{II.24})$$

$y(x)$  est l'isochrone en intersection avec le point d'origine défini par  $\tau(x, y(x)) = a_1$ .

Vue le nombre important des simulations, l'analyse de la courbure a été effectuée dans le cas d'une constante de temps égale à 1 ms pour les différentes concentrations d'ACh et dans le cas de la concentration maximale (0.03  $\mu\text{mol/L}$ ) pour les différentes constantes de temps.

## II.6. Conclusion

La simulation numérique des modèles mathématiques qui décrivent la propagation de l'influx électrique cardiaque est un outil robuste pour mieux comprendre la nature des dysfonctionnements cardiaques. Dans ce chapitre, nous avons fait une présentation sommaire des techniques de modélisation existantes. De plus, nous avons détaillé le protocole de simulation en décrivant la géométrie, le protocole de stimulation pour l'initiation de la



condition initiale, les équations gouvernantes et leurs discrétisations et la modélisation de la cinétique de l'ACh. À la fin de ce chapitre, nous avons fait une description des méthodes utilisées pour la caractérisation de la dynamique de la FA.

# **Chapitre III : Dynamics of atrial arrhythmias modulated by time-dependent acetylcholine concentration: a simulation study**

## **Contribution de l'étudiant**

Le candidat a réalisé les simulations, a traité les résultats, a contribué à l'analyse des données, à la rédaction et la relecture de l'article. Alain Vinet a déterminé les méthodes statistiques appropriées, a aidé pour l'utilisation de SPSS et l'interprétation des résultats et révisé l'article. Vincent Jacquemet a conçu les protocoles, contribué aux analyses et à l'article, et a supervisé tout le projet.

**Dynamics of atrial arrhythmias modulated by  
time-dependent acetylcholine concentration:  
a simulation study**

Elhacene Matene<sup>1,2</sup>, Alain Vinet<sup>1,2</sup>, Vincent Jacquemet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Centre de Recherche, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Canada*

<sup>2</sup> *Département de Physiologie, Institut de Génie Biomédical, Université de Montréal, Canada*

**Correspondence:** Vincent Jacquemet  
Hopital du Sacre-Coeur de Montreal  
Centre de Recherche  
5400, boul. Gouin Ouest  
Montreal (QC) Canada H4J 1C5  
Phone: 514-338-2222 ext. 2522  
Fax: 514-338-2694

**Acknowledgment:** This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and by the Fonds de Recherche du Québec – Santé. Access to computational resources was provided by the Réseau québécois de calcul de haute performance (RQCHP).

**Conflict of interest:** None of the authors has any conflict of interest.

## **Abstract**

**Background:** The autonomic nervous system modulates atrial activity, notably through acetylcholine (ACh) release. This time-dependent action may alter the dynamics of atrial arrhythmia.

**Aim:** To investigate in a computer model the changes induced by ACh release and degradation on the dynamical regime of a reentry.

**Methods:** A functional reentry was simulated in a 10x5-cm two-dimensional tissue with canine atrial membrane kinetics including an ACh-dependent K<sup>+</sup> current. The local ACh concentration was altered over time in a circular region following a predefined spatiotemporal profile (ACh release and degradation) characterized by its maximum ACh level, time constant of release/degradation and diameter of the region. Phase singularities were tracked to monitor the complexity of the dynamics.

**Results:** Four scenarios were identified: (1) the original reentry remained stable; (2) repolarization gradients induced by ACh release caused wavebreaks, resulting in a transient complex dynamics that spontaneously converted to a single stable reentry; (3) the reentry self-terminated through wavebreaks and wavefront interactions; (4) wavebreaks led to a complex dynamics that converted to 2 or 3 reentries that remained stable after ACh degradation. Higher ACh level, short ACh release time constant, larger heterogeneous region and short distance between the heterogeneous region and the spiral tip were associated with higher occurrence of ACh-induced wavebreaks.

**Conclusion:** Variation of ACh concentration over time may modulate the complexity of atrial arrhythmias.

### III.1 Introduction

Despite decades of investigation, many questions related to the mechanisms underlying the initiation and maintenance of atrial fibrillation (AF) remain open [179]. The origin of AF may be neurogenic (the role of the intrinsic cardiac nervous system is critical in this case), myogenic (related to abnormalities or remodeling in the heart muscle), or due to a combination of both [180]. The idea that the autonomic nervous system may be involved in AF originated in the 19th century [180, 181] and is now well established [182-187]. Recently, neurogenic effects have received growing attention, notably due to potential therapeutic targets for catheter ablation [188], drugs [189] and nerve stimulation [190, 191].

Computer models of cardiac tissue have been developed to describe the propagation of electrical excitation waves in the myocardium [192] based on detailed membrane kinetics models [193-195]. These models have contributed to the understanding of AF by isolating and illustrating different mechanisms of AF and by investigating the arrhythmogenic processes in controlled setups [196]. The incorporation of an acetylcholine-modulated  $K^+$  current [197] enabled to investigate the formation of acetylcholine-induced repolarization heterogeneity, the contribution of acetylcholine (ACh) to AF vulnerability [152, 197, 198] and the effect of  $Na^+$  channel blocker on this form of AF [199]. A new atrial membrane model has recently been proposed to simulate acetylcholine and  $\beta$ -adrenergic challenges [200].

So far, however, vagal stimulation has been modeled as an "on-off" phenomenon resulting in a fixed profile of ACh concentration. In contrast, in canine experimental models of neurogenic AF, electrical stimulation of the vagosympathetic trunks in the neck [201] or mediastinal nerves [202-204] resulted in a gradual buildup of local neurogenically-induced repolarization gradients, eventually leading to the initiation of atrial tachyarrhythmia, often within a couple of seconds of stimulation. In addition, neuronal activity in the atrial ganglionated plexi has been shown to be more intense during AF [205], thus presumably causing local temporal variations in ACh concentration. Besides, a mathematical model of ACh kinetics in neuroeffector junction has been proposed [170].

The question arises whether continuous or abrupt changes in ACh concentration in the atrial tissue promote the maintenance of AF. On one hand, dynamic changes in the pattern of repolarization gradients would tend to disorganize the activity. On the other hand, in a simplified model of cardiac tissue, Alonso et al. demonstrated that periodic forcing of an excitability-related parameter could lead to arrhythmia termination [206]. In this paper, we extend Kneller et al. two-dimensional model of cholinergic AF to include heterogeneous and

time-dependent variations in ACh concentration following a predefined spatiotemporal profile (ACh release and degradation, whose time constants were varied in a broad range). The modulation of reentrant dynamics induced by these ACh variations is described. In particular, conditions are identified in which ACh action leads to arrhythmia termination or to the creation of additional reentries and wavebreaks.

## III.2 Methods

### III.2.1 Atrial tissue modeling

A 10-by-5 cm rectangular sheet of canine atrial tissue was simulated in the monodomain framework [207], reproducing the conditions of the Kneller et al. computer model of cholinergic AF [146]. The computational grid was composed of 600 by 300 square elements with a spatial resolution of 167  $\mu\text{m}$ . The atrial tissue was assumed to be structurally normal as in dog experiments of neurogenically-induced AF [208]. Tissue conduction properties were specified in order to obtain longitudinal and transverse conduction velocities of 60 cm/s and 25 cm/s respectively. Membrane kinetics was described by the Ramirez et al. canine atrial cell model [136] with the addition of an ACh-dependent  $\text{K}^+$  current,  $I_{\text{K(ACh)}}$ , as formulated by Kneller et al. [146]. This membrane current depends on the local ACh concentration which needs to be specified *a priori* as a function of space and time. Baseline condition was defined as the absence of ACh, *i.e.*,  $I_{\text{K(ACh)}} = 0$ . Tissue conduction properties (3.33 mS/cm longitudinal conductance and an anisotropy ratio of 5:1) enable the simulation of a sustained reentry (stable spiral wave) in baseline condition.

The monodomain propagation equation was solved numerically using finite difference discretization and semi-implicit time integration (alternative direction implicit with reaction/diffusion operator splitting) with a time step of 10  $\mu\text{s}$  [209].

### III.2.2 Time-dependent ACh concentration

To study the effect of local time-dependent variation in ACh concentration on AF dynamics, ACh kinetics in the atrial tissue was described using fixed release and degradation rates, assuming that vagal stimulation alters ACh concentration following a predetermined profile. This hypothesis was inspired by studies on the effect of vagal stimulation on heart rate [168, 177]. In the mathematical model, the evolution of ACh concentration was defined as:

$$ACh(\mathbf{x}, t) = \begin{cases} 0 & t \leq t_0 \\ ACh_{\max}(\mathbf{x}) \cdot \frac{1 - e^{(t_0-t)/\tau}}{1 - e^{(t_0-t_1)/\tau}} & t_0 < t \leq t_1 \\ ACh_{\max}(\mathbf{x}) \cdot e^{(t_1-t)/\tau} & t > t_1 \end{cases}$$

where  $t$  is the time,  $t_0$  and  $t_1$  represent the onset and the offset of vagal stimulation, and  $ACh_{\max}$  is the spatial profile of ACh concentration at peak effect (when all receptors are activated). The time constant  $\tau$  was assumed to be the same during release and degradation to reduce the number of parameters. The time interval  $t_0 < t \leq t_1$  will be referred to as the ACh release phase and the time interval  $t > t_1$  as the ACh degradation phase. The spatial profile  $ACh_{\max}$  was either uniform or heterogeneous. In the heterogeneous case, ACh had a uniform value within a circular zone located at the center of the tissue and was zero outside the circle. In this study, we used 22 values for  $\tau$  between 0 ms (abrupt transition) and 1000 ms, 10 values of ACh ranging from 0 to 0.03  $\mu\text{mol/L}$ , and 4 diameters for the circular zones (1, 1.33, 1.66, 2.5 cm). The duration of vagal stimulation  $t_1 - t_0$  was set to 2 s. In total, there were 1100 spatiotemporal ACh profiles:  $10 \times 22 = 220$  uniform profiles, and  $10 \times 22 \times 4 = 880$  heterogeneous profiles.

### III.2.3 Simulation of fibrillatory activity

A cross-shock protocol [210] was applied at baseline to initiate a spiral wave reentry ( $S_1$ : three rows of cells stimulated to elicit transverse propagation;  $S_2$ : left half of the tissue stimulated with  $S_1$ - $S_2$  interval around 245 ms). The spiral was simulated for 10 s to establish its stability. Along this simulation, 4 tissue states were stored to serve as initial conditions. They correspond to a single spiral at different stages of its rotation and with its core relatively close to the tissue center. To study the effect of varying the distance between the spiral core and the center of the region of heterogeneity, a subset of simulations were repeated after the region of heterogeneity was moved to 297 different locations distributed throughout the tissue.

Simulations were performed from the 4 initial conditions for all of the 1100 spatiotemporal ACh profiles ( $t = t_0$  corresponding to the initial condition). Reentrant activity was simulated for at least 4 s or until self-termination. When more than one reentry was present after 4 s, the simulation was continued for at least 2 s (and, in case of three or more spirals, for 6 s) to verify the stability of these reentries once ACh concentration was back to zero. The state at the end of the simulation will be referred to as the final state, classified as termination, one single spiral or multiple stable spirals.

### **III.2.4 Data analysis**

The complexity of the fibrillatory dynamics was assessed by detecting and tracking phase singularities [211, 212]. The phase singularity tracking algorithm, implemented following the approach proposed by Zou et al. [211], enabled the determination of the lifespan of each phase singularity. Each simulation started with one single phase singularity. The first time that the number of phase singularities increased from 1 to 3 indicated wavebreak of the initial spiral (time of first wavebreak). Time of self-termination was defined as the time when the number of phase singularities went back to zero. The distribution of times of wavebreak and self-termination was analyzed and compared using survival curves. To study termination mechanisms, the last 160 ms of reentry (about one turn) were analyzed. If the number of phase singularities was  $> 1$  during part of that period, the termination mechanism was referred to as “wavefront/waveback collision”, and “spiral core drift” otherwise.

Cycle lengths were computed at every node during the entire simulation. To monitor the global evolution of the cycle lengths, local cycle lengths were averaged over all the nodes that depolarized in 150-ms long (about one cycle) sliding time-windows. In the heterogeneous case, spatial average was performed separately inside and outside the circular region. Phase singularity and cycle length analyses were performed using Matlab and statistical analyses using SPSS 19.

## **III.3 Results**

### **III.3.1 Baseline model**

In the absence of ACh, a single stable meandering rotor was observed for  $> 10$  s. The mean cycle length determined from the time course of the transmembrane potential was  $166 \pm 9$  ms (range: 113 to 183 ms), which is similar to experimental values reported by Ikeda et al. [213] in right canine atrium preparations ( $162 \pm 20$  ms; range: 130 to 220 ms).

### **III.3.2 Uniform ACh concentration**

Examples of simulations in a uniform substrate are shown in Fig. III.1. In the first example (Fig. III.1A), the spiral remained stable all the time. Following an increase in ACh concentration, action potential durations (APD) were shortened and as a result the average cycle length was reduced in a way that correlated negatively with the evolution of ACh concentration. In Fig. III.1B, wavebreaks occurred during the ACh degradation phase (membrane potential map “c” in Fig. III.1B). After a short period involving multiple reentries



(maps “d” and “e”), the dynamics came back to a single reentry (map “f”). In the example of Fig. III.1C, wavebreaks led to the termination of fibrillatory activity (map “f”) shortly after the first wavebreak (map “c”). Interestingly, the complexity of the dynamics could also be amplified after the end of ACh action, as in Fig. III.1D where the original spiral (map “b”) was converted into a figure-of-eight reentry (map “f”) with two phase singularities after a short period of fibrillatory activity (maps “c” to “e”).

In 75% of the 880 simulations with spatially uniform ACh concentration, the spiral did not undergo wavebreak and was sustained, except in two cases in which the spiral extinguished when ACh started degrading and APD were prolonged (Fig. III.2A). Wavebreak occurred in 25% of the uniform simulations and was associated with short ACh degradation time constant ( $\tau < 350$  ms) and higher ACh concentration (Fig. III.2B). The time of the first wavebreak was always in the first 800 ms of the ACh degradation phase (Fig. III.2C). Reentry self-termination was observed only during the ACh degradation phase, almost always following wavebreaks (Fig. III.2A) and only for very short ACh degradation time constants ( $\tau < 70$  ms; Fig. III.2D). The termination mechanism relied on wavefront collisions in 92% of the self-terminating simulations. The time interval between the first wavebreak and termination was  $122 \pm 65$  ms (Fig. III.2E). In 31% of the cases involving wavebreaks, the final state had two or three reentries that remained stable after ACh concentration went back to zero.

### III.3.3 Heterogeneous ACh concentration

Examples of simulations in a heterogeneous substrate are shown in Fig. III.3. In the example of Fig. III.3A, the spiral remained stable throughout the simulation. In the region of heterogeneity, although APDs were clearly reduced (maps “b” and “c”), the repolarization gradient was not sufficient to induce a wavebreak. In contrast with the uniform case, the cycle length inside the region of heterogeneity did not follow the variations in ACh concentration since the phase singularity remained outside that region. Decreasing APDs therefore did not result in shorter cycle lengths. In Fig. III.3B, larger APD gradients led to wavebreaks (map “b”) generating multiple spirals (maps “c” and “d”). At the beginning of the ACh degradation phase, more wavebreaks were induced, resulting in a more complex fibrillatory activity (map “e”), but the dynamics eventually came back to a single stable spiral (map “f”). The dynamics in the example of Fig. III.3C was very similar to that of Fig. III.3B during the first second (maps “a” to “c”), but through the merging of spiral waves and annihilation of phase singularities the activity self-terminated in the ACh release phase (maps “e” to “f”). In the last

example (Fig. III.3D), repolarization gradient-induced wavebreaks (map “b”) led to the formation of a stable figure-of-eight reentry (map “f”). Only small variations in average cycle length were observed in this example.

In the presence of inhomogeneous ACh concentration, wavebreak was observed in 36% of the 3520 simulations (Fig. III.4A). The occurrence of wavebreak was associated with short time constant and high ACh concentration as in uniform tissue, but for a broader range of parameters (Fig. III.4B). In contrast with the uniform case, the first wavebreak occurred earlier, during the ACh release phase when APDs were shortening (Fig. III.4C). Accordingly, self-termination, observed equally in the presence or the absence of wavebreak, was more frequent (86% of the cases) during the ACh release phase (Fig. III.4E). The time interval between the first wavebreak and termination was  $818 \pm 547$  ms. The effects were stronger when the size of the inhomogeneity was larger: both wavebreaks and termination were more frequent, as demonstrated by a log-rank test on the survival curves (Fig. III.4C and E). The termination mechanism was based on wavefront collision in 22% of the cases. In the other cases, the heterogeneity forced the spiral core to drift and eventually to reach the tissue border.

Multivariate logistic regression was applied to predict termination from the diameter of heterogeneity, the maximum ACh concentration, the ACh time constant, the initial condition (categorical variable), as well as their cross-products. The resulting ROC curve is shown in Fig. III.4D. The area under the ROC curve was 0.68 (solid line). The diameter was the best predictor of termination. Univariate logistic regression based on the diameter gave a ROC curve with an area of 0.65 (dashed line).

### **III.3.4 Lifespan of phase singularities**

In all simulations, the phase singularities were tracked over their life time from their creation (through wavebreak) to their disappearance (through collision with another phase singularity or by hitting the boundary). The histogram of their lifespan is shown in Fig. III.5A. Most of them were short-lived ( $< 160$  ms) or stable ( $> 1000$  ms). The time constant of ACh release/degradation affected the dynamics of phase singularities. The shorter the time constant, the larger the number of tracked phase singularities (Fig. III.5B) and the larger the fraction of them that are short-lived (Fig. III.5C). This reflects the fact that shorter time constants promote wavebreaks and instabilities.

### **III.3.5 Position of the spiral core relative to that of the heterogeneity**

In the simulations so far, when ACh started to be released, the tip of the spiral was in the vicinity of the heterogeneity region (the center of the tissue). To study the effect of the distance between the spiral core and the center of the heterogeneity, a selected simulation ( $\tau = 200$  ms,  $ACh_{max} = 0.0238$   $\mu\text{mol/L}$  and diameter = 1.66 cm) was repeated using the same initial condition but with the heterogeneity moved to different locations throughout the tissue. This parameter set was chosen because it led to wavebreaks with non-extreme parameter values (Fig. III.4B). The outcome was classified into four categories: (1) one single stable spiral at all time, (2) transient wavebreaks coming back to a single stable spiral, (3) arrhythmia termination and (4) transient wavebreaks leading to the formation of multiple stable reentries, as in the examples of Fig. III.3. This outcome is shown in Fig. III.6 as a function of the location of the heterogeneity. When the center of the heterogeneity was at more than 2 cm from the spiral tip, no wavebreak was induced. When it was closer, wavelet dynamics was affected.

In a few cases with short time constants ( $\tau < 10$  ms), the spiral was temporarily trapped in the region with shortest refractory periods, leading to a mother rotor. This phenomenon is illustrated in Fig. III.7. A first wavebreak occurred in the heterogeneity (map “a”). Then a fast rotor formed (map “b”) and was self-sustained for about 500 ms (maps “c” to “e”), as revealed by the significantly shorter cycle length inside (solid line) as compared to outside (dashed line) the heterogeneity. This rotor eventually disappeared through interaction with other spirals (map “f”).

### III.4 Discussion

This study investigated the effect of local release and degradation of ACh on the dynamics of reentry, assuming that an arrhythmia was already established by a trigger, for instance an ectopic focus. Provided that ACh release occurred in the vicinity of the spiral core (Fig. III.7), the reentry was significantly affected. Four different scenarios were identified. In the first one, the original reentry remained stable, possibly drifted, its rotation frequency increased when its core was in the region of ACh release (Fig. III.1) and eventually came back to the original condition after ACh was degraded. In the second scenario, repolarization gradients induced by ACh release caused wavebreaks, resulting in a transient complex dynamics (Fig. III.3B) that spontaneously converted to a single stable reentry. In the third scenario, the reentry self-terminated either through wavebreaks and wavefront interactions, or though by the spiral core drifting to the border of the tissue. Note that termination by spiral core drift was rarely observed in the absence of heterogeneity. In the fourth scenario,

wavebreaks led to a complex dynamics that converted to multiple stable reentries (e.g. figure-of-eight, Fig. III.3C) after ACh degradation. This showed that transient ACh release can affect the transient dynamics, and also act as a perpetuator of the arrhythmia by generating new wavelets that self-perpetuate. The effect was considerably different in uniform and heterogeneous ACh profiles: in a uniform tissue, wavebreaks and termination were observed during the ACh degradation phase only, while heterogeneities enabled instabilities to appear already during the ACh release phase.

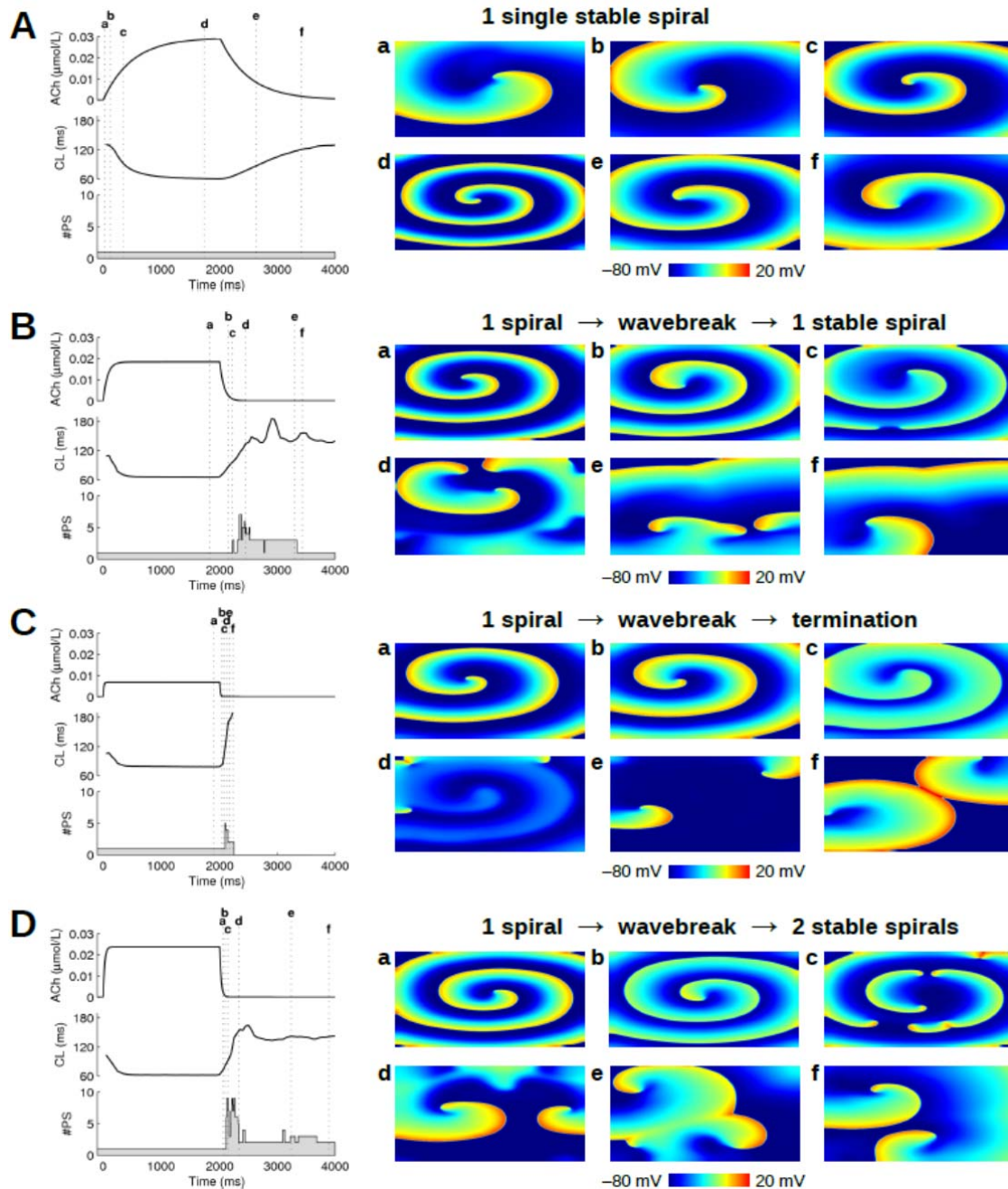
The parameter space of ACh release (position and diameter of heterogeneity, maximum ACh level, and time constant) was explored. The occurrence of wavebreak was associated with higher ACh level and shorter time constants ( $\tau < 1000$  ms in the heterogeneous case and  $\tau < 350$  ms in the uniform case), and with a heterogeneity location sufficiently close to the core of the spiral wave. The range of ACh concentrations studied corresponds to the values used in Kneller et al. [146]. The diameter of the heterogeneity played a major role in determining the occurrence of wavebreaks and self-termination (Fig. III.4). A diameter larger than the wavelength of the depolarization wave facilitated reentries, as illustrated by the rotor of Fig. III.7. The time constant  $\tau$  had a significant impact on wavelet dynamics: shorter time constants were associated with a larger number of phase singularities, particularly short-lived phase singularities (Fig. III.5). This factor might have to be taken into account when simulating the effect of antiarrhythmic drugs [199] that typically have a slow action on the tissue.

The same time constant was used for ACh release and degradation to limit the (already large) number of simulations required. The ACh degradation time constant have been estimated to be around 700 to 5000 ms in the sinoatrial node, but ACh release time constant is more difficult to estimate [170, 214, 215]. In mathematical models relating interstitial ACh concentration to heart rate, the simulated time course of ACh concentration was characterized by a rapid increase (time constant of 3 ms in [177]) and a slow degradation (time constant around 500 to 800 ms [170, 215]). The actual temporal profile of ACh concentration will depend on many factors, notably the modulation of neuronal activity leading to ACh release and ACh diffusion. The spatiotemporal ACh profile used here should therefore be seen as a parameterized template designed for the exploration of the parameter space and for the identification of arrhythmogenic conditions. The phenomena in the two phases (release and degradation) were however well separated. The first wavebreaks and most self-terminations were observed during the release phase in the heterogeneous tissue (the time constant can

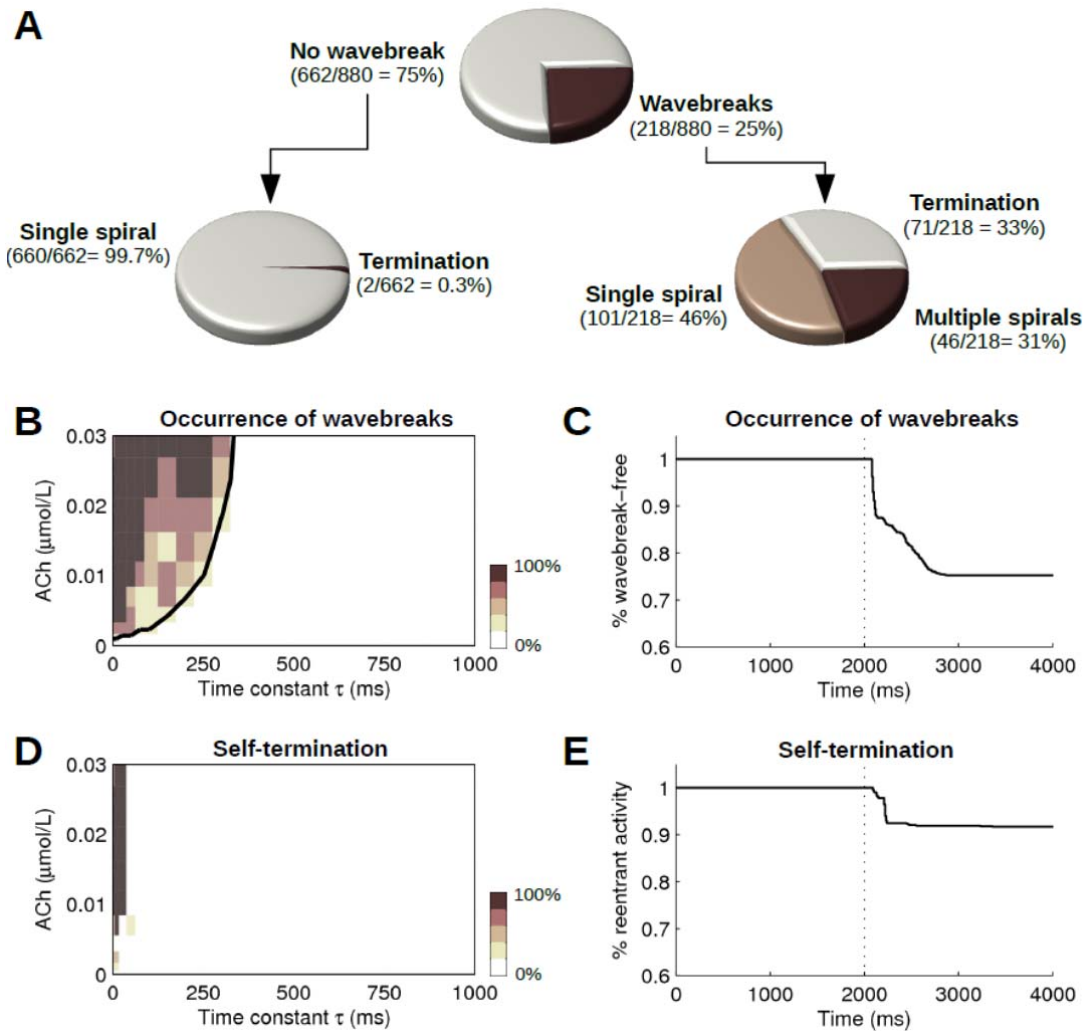
therefore be interpreted as the release time constant in this case) and during the degradation phase in the uniform tissue.

The model had several limitations. The tissue geometry was two-dimensional with the approximate tissue area of canine atria. This simplification enabled us to exclude confounding factors that could also induce wavebreaks, such as structural heterogeneities, anatomical structures or bundles, tissue thickness and intrinsic regional variations in membrane kinetics. The location of the heterogeneity region relative to anatomical structure is also expected to be a factor [152]. The lack of structural abnormalities in our model is consistent with the neurogenic type of AF simulated that presumably arises at the early stage of development of AF, before structural remodeling has progressed. Due to a longer boundary length, spirals in two dimensions are more likely to drift away and terminate by collision with the boundary. In a realistic atrial geometry, the percentages of self-termination may be different. The importance of this effect however decreases when the simulated tissue area is large [159, 216].

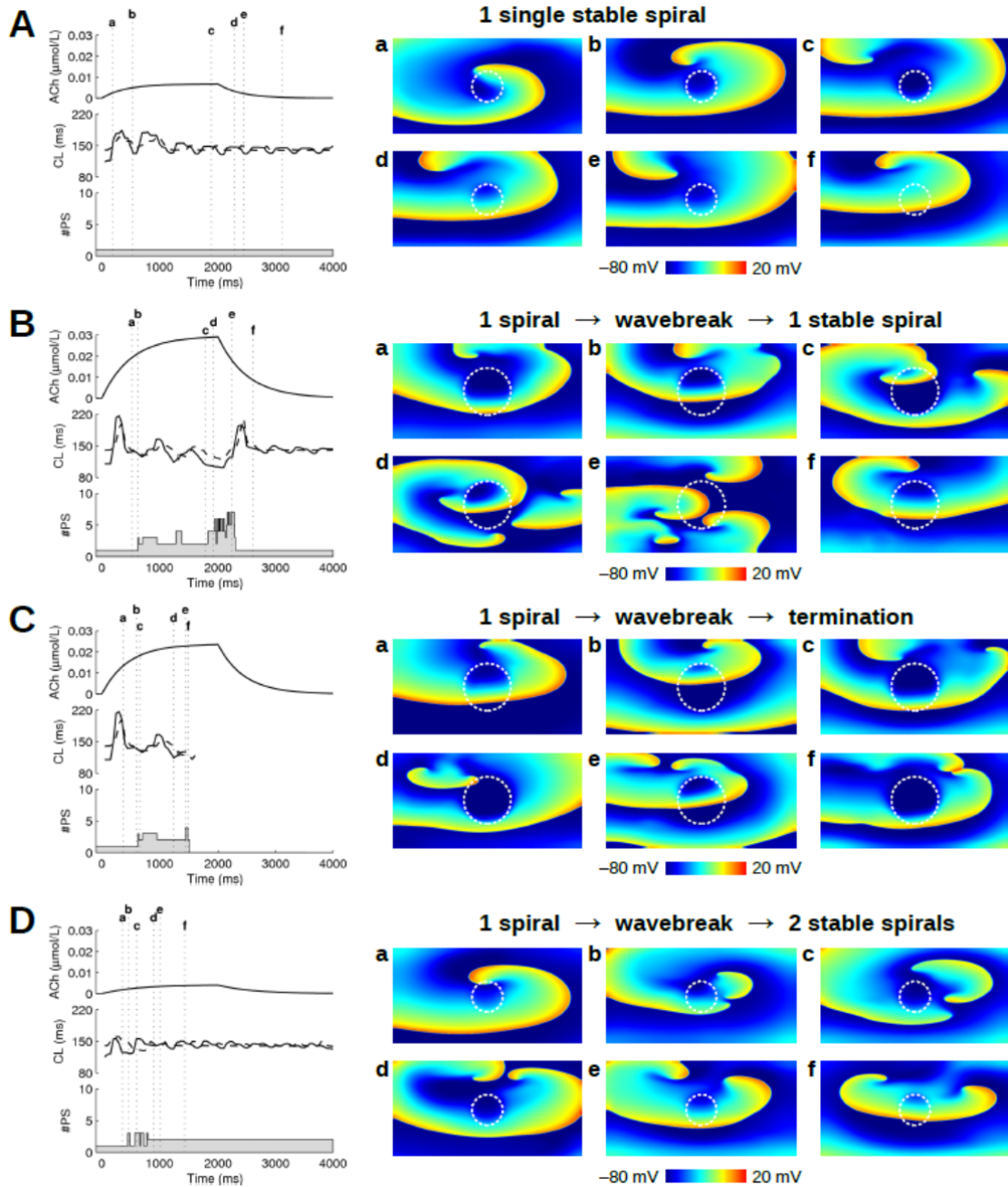
In conclusion, wavebreaks and transition to more complex dynamics can be induced not only by intrinsic repolarization heterogeneities, but also by time-dependent, externally-driven dynamical changes in local membrane kinetics.



**Figure III-1:** Examples of simulations in a uniform substrate. For each of the four simulations presented (A)-(D), the evolution of the ACh concentration, the average cycle length (CL) and the number of phase singularities (#PS) are displayed in the left panel. On the right side, color-coded membrane potential maps are shown at 6 different time instants (“a” to “f”) indicated on the left panel as vertical dotted lines.

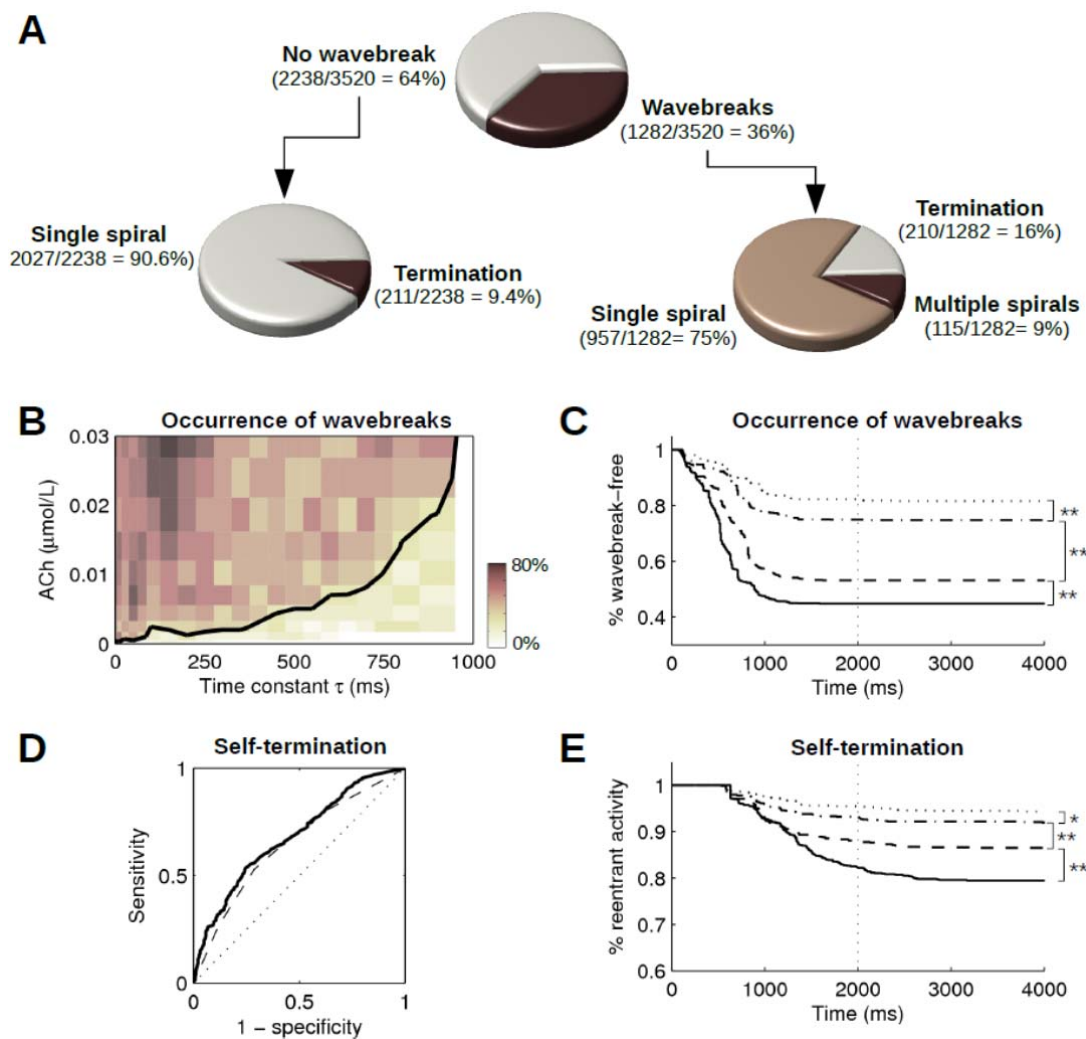


**Figure III-2:** Wavebreaks and self-termination in a spatially uniform tissue. (A) Statistics for the simulations in terms of the occurrence of wavebreaks and in terms of the final state (termination, single spiral or multiple spirals). (B) Percentage of wavebreak occurrence as a function of the time constant and maximum ACh concentration, averaged over the initial conditions. The thick black line represents the isocontour at 25%. (C) Survival curve of wavebreak-free simulations. The vertical dotted line indicates the beginning of the ACh degradation phase. (D) Percentage of self-termination as a function of the time constant and maximum ACh concentration, averaged over the initial conditions. (E) Survival curve of simulations with reentrant activity (i.e. no self-termination).



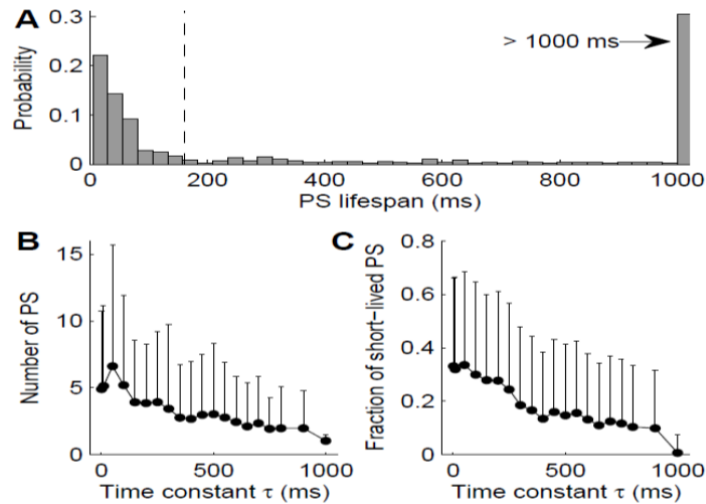
**Figure III-3:** Examples of simulations in a heterogeneous substrate. For each of the four simulations presented (A)-(D), the evolution of the ACh concentration, the average cycle length (CL) in the circular regions of heterogeneity (solid line) and outside that region (dashed line) and the number of phase singularities (#PS) are displayed in the left panel. On the right side, color-coded membrane potential maps are shown at 6 different time instants (“a” to “f”) indicated on the left panel as vertical dotted lines. The region of heterogeneity is displayed as a white dotted circle.



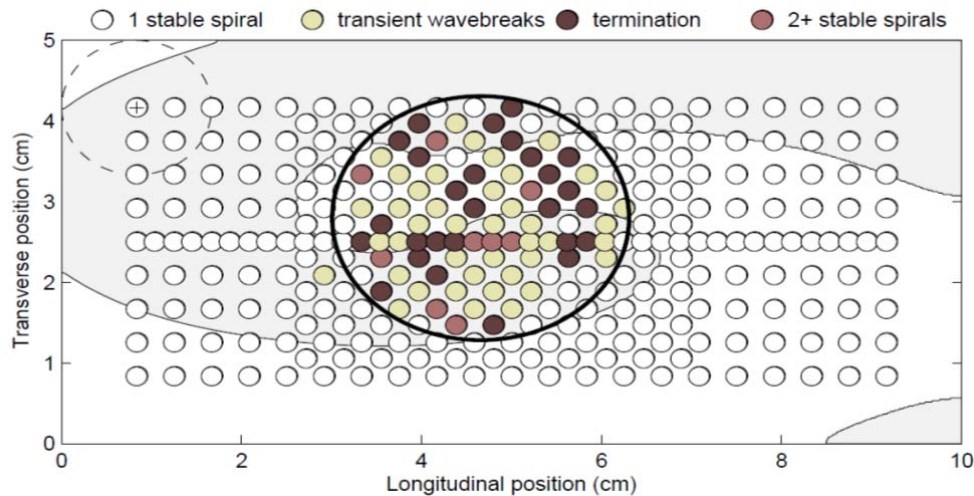


**Figure III-4:** Wavebreaks and self-termination in a heterogeneous tissue. (A) Statistics for the simulations in terms of the occurrence of wavebreaks and in terms of the final state (termination, single spiral or multiple spirals). (B) Percentage of wavebreak occurrence as a function of the time constant and maximum ACh concentration, averaged over the initial conditions. The thick black line represents the isocontour at 25%. (C) Survival curve of wavebreak-free simulations for different diameter of heterogeneity: 1 cm (dotted curve), 1.33 cm (dash-dotted curve), 1.66 cm (dashed curve) and 2.5 cm (solid curve). Statistical significance of the difference between survival curves (log-rank test,  $n = 880$ ) is indicated on the right: \*  $p < 0.05$  and \*\*  $p < 0.01$ . The vertical dotted line indicates the beginning of the ACh degradation phase. (D) ROC curves for the prediction (logistic regression) of self-termination based on the diameter of heterogeneity (dashed curve) and based on all parameters of the

model (solid line). (E) Survival curve of simulations with reentrant activity (i.e. no self-termination) for the four values of the diameter (same as panel C).

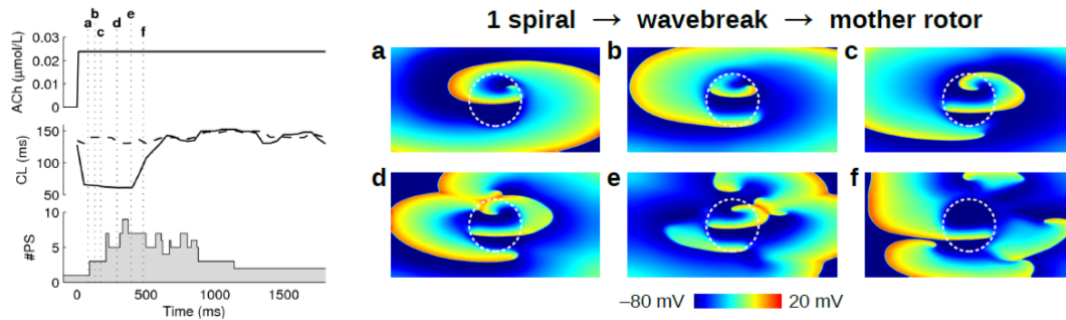


**Figure III-5:** (A) Histogram of phase singularity (PS) lifespans in all simulations. The last bin corresponds to all values > 1000 ms. The abscissa of the dashed vertical line is 160 ms (threshold for short-lived spirals). (B) Number of PS tracked in the time interval 0 to 4 s as a function of the ACh release/degradation time constant: mean (dot) and standard deviation (error bar). (C) Fraction of the PS that were short-lived (lifespan < 160 ms) as a function of the time constant. Same display as panel B.



**Figure III-6:** Effect of heterogeneity location with respect to the spiral tip. Each colored disk corresponds to a simulation in which the heterogeneity (diameter = 1.66 cm, not the size of the disk) is centered on the location of the disk. The dashed circle on the top-left corner shows the actual size of the heterogeneity. The outcome of the simulation is color-coded according

to the legend on the top. The thick-lined ellipse indicates the region where wavebreaks were observed. All simulations were run with the same initial condition and the parameters  $\tau = 200$  ms and  $ACh_{max} = 0.0238$   $\mu\text{mol/L}$ . The shaded area (membrane potential  $> -60$  mV) in the background illustrates the position of the counter-clockwise rotating spiral in the initial condition.



**Figure III-7:** Example of simulation presenting a mother rotor in a heterogeneous substrate. The evolution of the ACh concentration, the average cycle length (CL) in the circular regions of heterogeneity (solid line) and outside that region (dashed line) and the number of phase singularities (#PS) are displayed in the left panel. On the right side, color-coded membrane potential maps are shown at 6 different time instants (“a” to “f”) indicated on the left panel as vertical dotted lines. The region of heterogeneity is displayed as a white dotted circle.

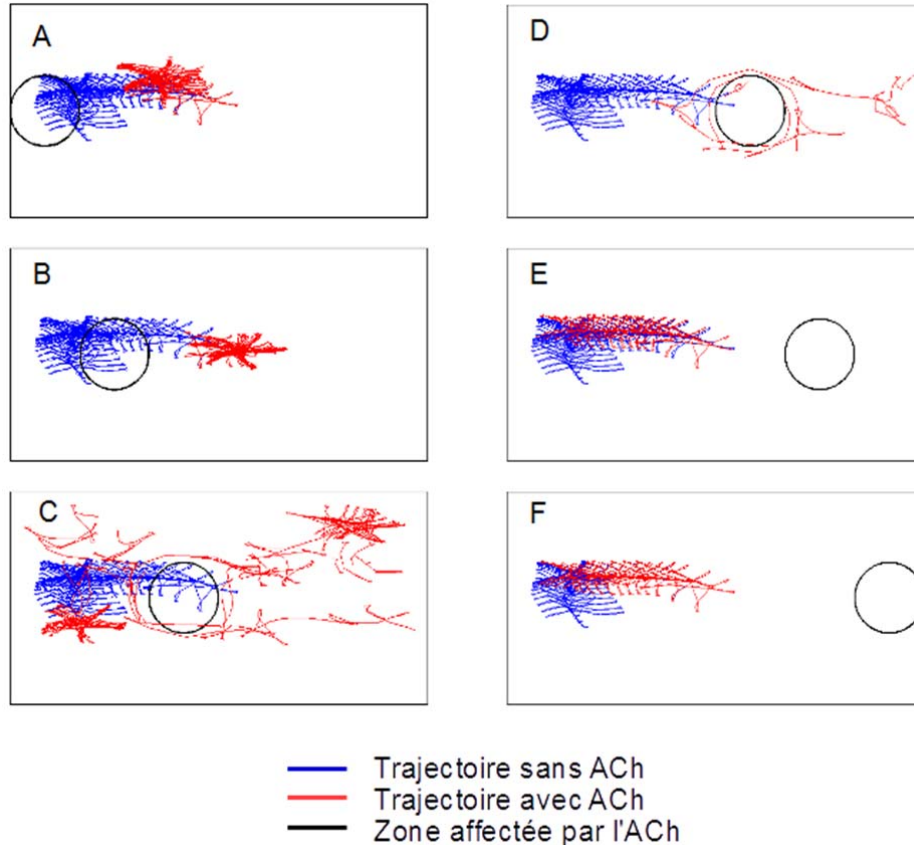
## **Chapitre IV : Discussion**

### **IV.1 Introduction**

La présente étude cherche à explorer l'effet d'une variation locale et temporelle de la concentration d'ACh, qui correspond à l'activation du système parasympathique, sur la dynamique des réentrées. Elle démontre qu'une décharge vagale rapide, représentée par des constantes de temps faibles combinées à une quantité suffisamment grande d'ACh, a une forte probabilité de briser la réentrée primaire provoquant une activité fibrillatoire. Cette activité est caractérisée par la génération de plusieurs ondelettes à partir d'un rotor primaire sous l'effet de l'hétérogénéité du gradient de repolarisation due à la modulation nerveuse. D'autres paramètres qui influencent la dynamique des réentrées seront discutés dans ce chapitre.

### **IV.2 Effet de la position de la zone d'ACh sur la dynamique des réentrées**

Dans le chapitre précédent, nous avons déduit que la taille de la zone affectée par l'ACh a une influence directe sur la dynamique résultante. Les résultats du modèle avec un grand diamètre ont montré une différence remarquable par rapport aux autres conditions. Afin d'évaluer l'effet de la position de la zone sur la dynamique des réentrées, nous avons suivi le même protocole de simulation en changeant la position de la zone affectée par l'ACh à chaque fois sous une constante de temps  $\tau=1$  ms et une concentration de  $0.03\mu\text{mol/L}$  d'ACh. La figure IV-1 montre la trajectoire des SP dans le cas de différentes positions de la zone d'ACh. Comme pour les résultats avec différentes tailles de la zone d'ACh, on remarque que le mouvement rotationnel des SP dérive sous l'effet du gradient d'excitabilité en fonction de la position de la zone. Ce mouvement s'effectue vers les zones avec une longue période de rotation [217]. La surface avec une longue APD agit comme une zone d'encrage des SP. La variation spatiale d'APD induite par le couplage électrotonique due à la diffusion et la dégradation d'ACh favorise la stabilisation des réentrées autour d'un l'obstacle fonctionnel représenté par la zone d'ACh.

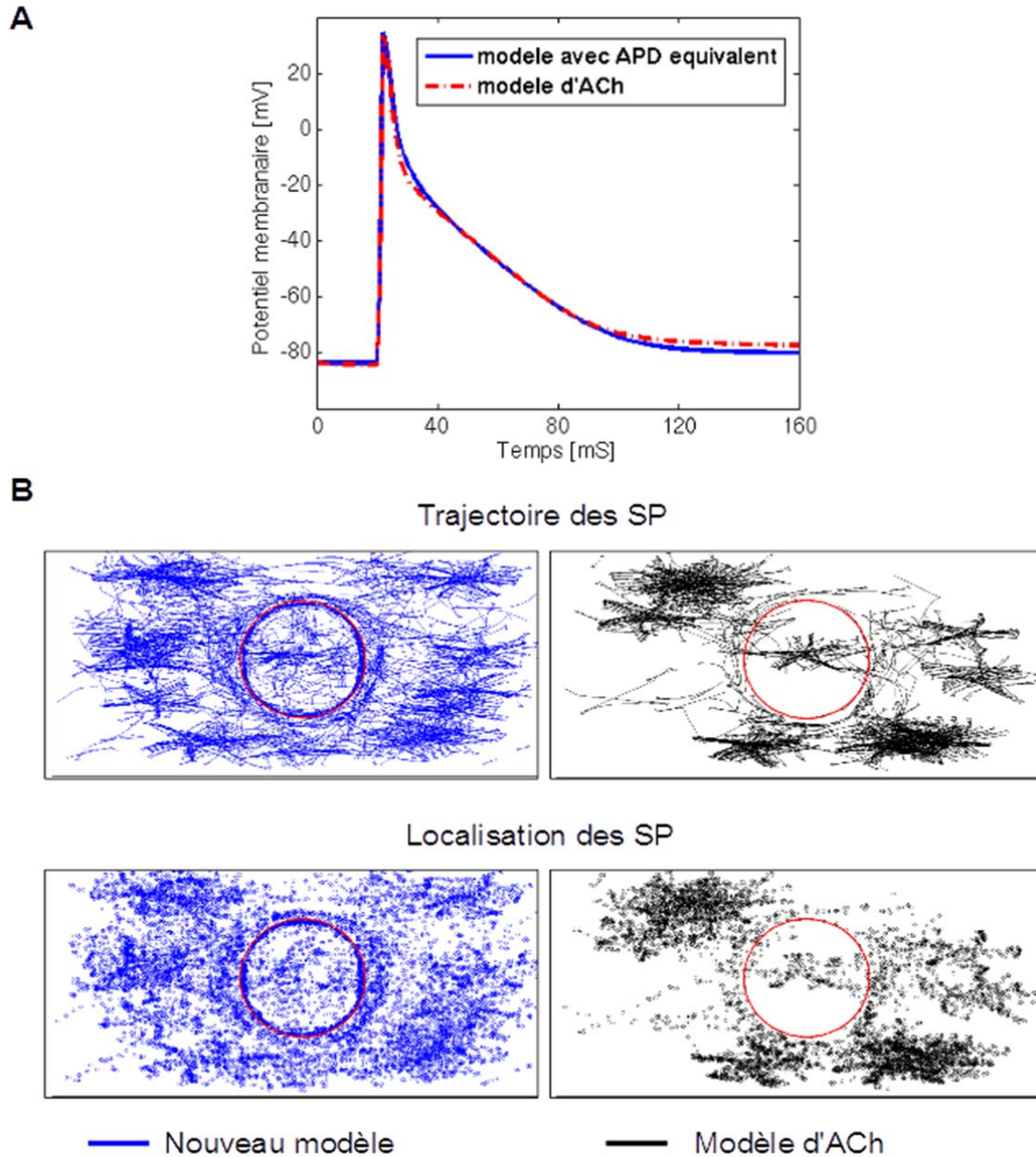


**Figure IV-1:** Trajectoire des singularités de phase en fonction de la position de la zone affectée par l'ACh en utilisant la même condition initiale.

### IV.3 Effet de l'excitabilité sur la dynamique des réentrées

Pour mieux comprendre la dynamique résultante des réentrées, nous avons étudié les effets des changements d'excitabilité de la membrane dans la zone affectée par la modulation nerveuse. Nous avons modifié le modèle de la cinétique des courants ioniques à travers la membrane pour reproduire le raccourcissement de l'APD comme dans le cas d'une concentration d'ACh de  $0.0043 \mu\text{mol/L}$  avec une longueur de cycle de 200 ms. Pour cela, nous avons réduit la conductance maximale du courant  $I_{CaL}$  à 12.405%,  $I_{to}$  à 45.074%,  $I_{Kur}$  à 84.46% et nous imposé une augmentation de 869.92% du courant  $I_{Kr}$  (figure IV-2.A). Nous avons généré 10 conditions initiales dont les singularités de phase se situent dans la zone modulée par l'activité nerveuse ( $R= 0.83 \text{ cm}$ ) avec une constante de temps de 1000 ms. La figure IV-2.B montre une comparaison des trajectoires des SP pour toutes les simulations. Les résultats obtenus montrent que l'effet de l'excitabilité sur la dynamique pourrait être

important et les réentrées dans le cas du nouveau substrat n'ont pas la même trajectoire que ceux sous l'effet de l'ACh. Une étude plus approfondie de la question pourrait apporter des éléments de réponse à ce propos.



**Figure IV-2 :** Effet de l'excitabilité sur la dynamique des spirales : (A) comparaison des potentiels d'action, (B) Comparaison de la localisation et des trajectoires des SP dans le nouveau modèle et celui avec ACh.

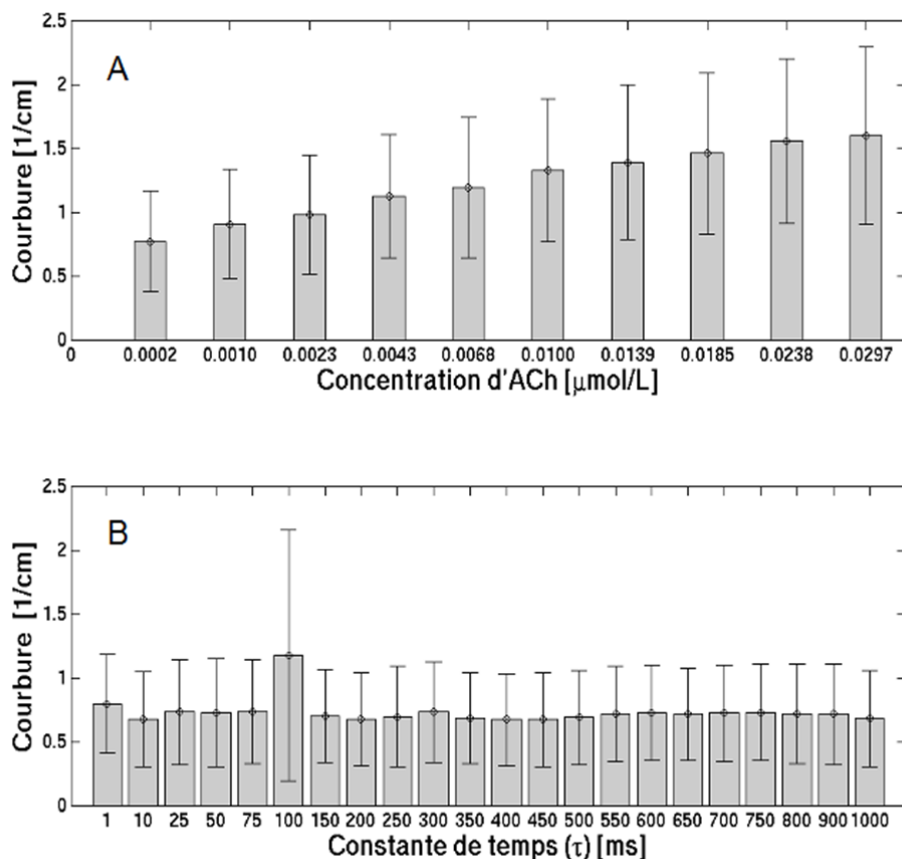
## IV.4 Analyse de la courbure du front de propagation

La morphologie du front de propagation est un mécanisme important de la dynamique complexe spatiale et temporelle de l'activité électrique durant la FA. Un front convexe montre une propagation plus lente qu'une onde plane en raison de la forte charge électrotonique qui résulte des courants d'excitation locaux fournis par les cellules à l'avant de l'onde qui sont répartis sur une plus grande surface de tissu non excité en avance sur l'onde. Pour cette raison, on s'attend à ce que la courbure du front d'onde de propagation soit un mécanisme fonctionnel important de la dynamique des ondelettes. La courbure locale des fronts de propagation a été calculée en utilisant le temps d'activation dans le cas d'une zone d'ACh avec un diamètre de 1 cm. Dans le cas des différentes concentrations d'ACh étudiées sous une cinétique définie pour une constante de temps de 1 ms (figure IV-3.A), les résultats obtenus suggèrent que la moyenne de la courbure maximale augmente avec la concentration de l'ACh, ce qui explique que la présence d'une dynamique complexe à des concentrations élevées peut être reliée aussi à l'évolution de la courbure sous l'effet de l'ACh. Pour une concentration de 0.0002  $\mu\text{mol/L}$  dont la cinétique varie selon les différentes constantes de temps étudiées (figure IV-3.B), la moyenne de la courbure maximale a été indépendante de la constante du temps qui représente le taux de libération de l'ACh. Une évaluation détaillée des effets de la courbure des fronts de propagation sur la dynamique résultante est potentiellement intéressante, mais va au-delà du cadre de la présente étude.

## IV.5 Travaux futurs

Les caractéristiques géométriques d'un tissu auriculaire jouent un rôle important dans la dynamique des réentrées [216]. Dans la présente étude nous avons utilisé un tissu auriculaire bidimensionnel de 10×5 cm qui correspond à la dimension mais pas à la morphologie des oreillettes de chien. Cette géométrie et les conditions aux limites utilisées contribuent à la stabilité des réentrées ce qui influence la dynamique résultante dans nos résultats. De plus nous avons supposé une distribution homogène des conductances des canaux ioniques dans la zone affectée par l'ACh et un rapport d'anisotropie constant qui ne sont pas physiologiquement exacts selon une étude antérieure [218]. Par conséquent, en continuité au travail réalisé, nous avons effectué quelques simulations en utilisant une géométrie réelle de l'oreillette droite de chien. Cette géométrie a été obtenue à l'aide du système Ensite/NavX, et elle comporte 398,462 nœuds. La dynamique des réentrées dans ce cas s'approche de la réalité où l'effet des conditions limites est présent au niveau des valves et

des veines caves. La figure IV-3 montre l'évolution du potentiel membranaire sur l'oreillette droite à la présence de deux réentrées.

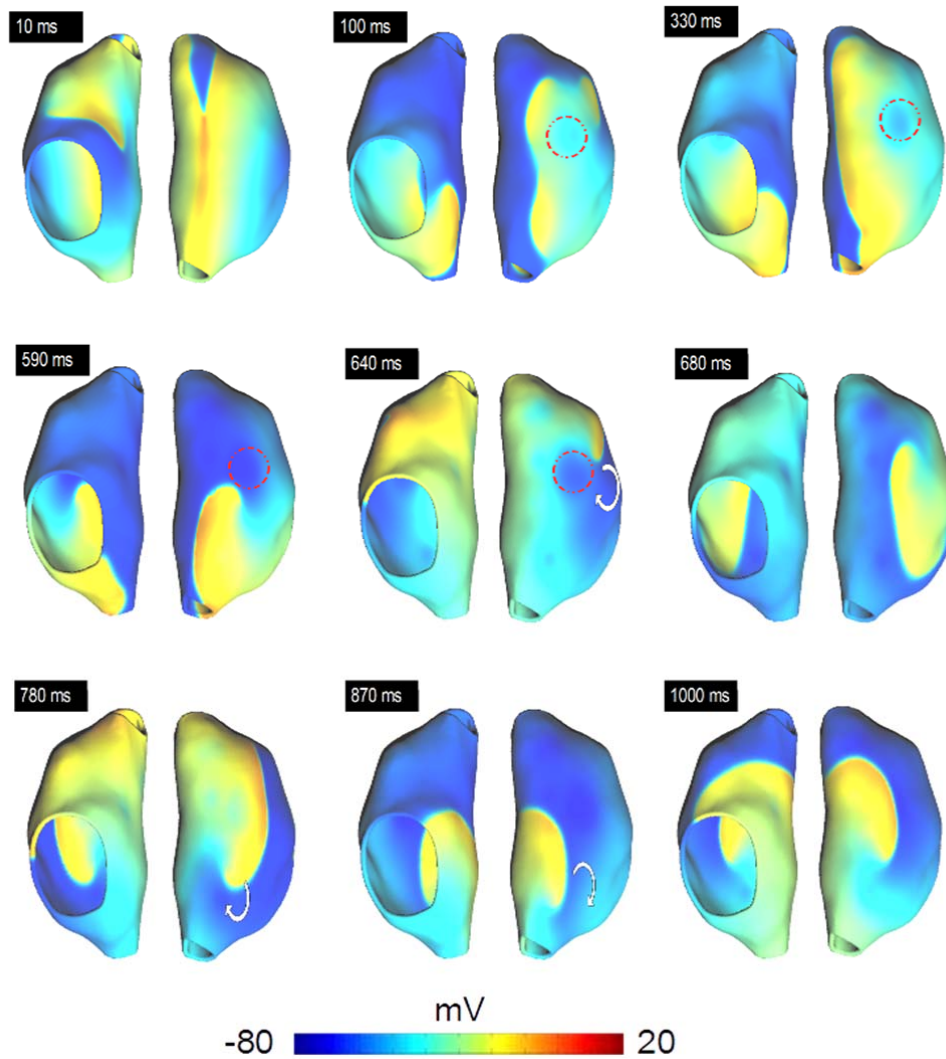


**Figure IV-3:** représentation de la moyenne de la courbure maximale du front de propagation dans le cas de la plus petite taille de la zone affectée par l'ACh pour  $\tau=1$  (A), et en utilisant les différentes constantes de temps étudiées pour  $[\text{ACh}] = 0.0002 \mu\text{mol/L}$  (B).

La répartition et la localisation exacte des sites de l'acétylcholine sont des paramètres importants à prendre en considération dans les prochains travaux, car la libération (concentration et sites) d'ACh au niveau des oreillettes est inconnue. Nous avons choisi des zones de différentes tailles pour répondre à cette préoccupation en montrant la sensibilité aux hypothèses concernant la distribution. Cette hypothèse peut être éliminée dans le cas tridimensionnel en utilisant des données qui montrent la localisation des sites affectés par l'activité nerveuse au niveau des oreillettes [208]. La distribution irrégulière de ces sites dans un modèle 3D va promouvoir davantage une activité électrique irrégulière et favorise la dynamique des réentrées. Dans cette étude, nous avons décrit la cinétique de l'ACh par une



évolution temporelle prédéfinie de l'ACh qui correspond à l'activation du système parasympathique selon un taux de libération et de dégradation constant. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'effet de deux constantes de temps différentes ou bien pour modéliser l'effet de l'activité nerveuse comme une altération dynamique des paramètres membranaires pilotée par un signal externe qui représente l'activité des neurones enregistrée sur des chiens.



**Figure IV-4:** Vue antérieure et postérieure montrant la carte d'activation des potentiels simulés sur un modèle 3D de l'oreille droite de chien. La région de l'hétérogénéité s'affiche comme un cercle pointillé rouge

## **IV.6 Conclusion**

Le présent chapitre complète les résultats et les discussions présentés dans le chapitre précédent. Il permet, en effet, de mieux comprendre certains aspects inclus dans la dynamique résultante. D'abord, nous avons discuté la dérive des réentrées causée par l'hétérogénéité ionique sous la modulation nerveuse. Ensuite, nous avons essayé de montrer l'effet de la courbure du front de propagation sur la dynamique des réentrées. Finalement, nous avons présenté les travaux à effectuer prochainement tout en montrant les limites de notre étude.

## Conclusion

Cette étude fournit une nouvelle approche de la modélisation des arythmies auriculaires sous l'effet de la modulation nerveuse. Nous avons étudié l'effet d'une variation temporelle et dépendante du temps de l'ACh sur la dynamique des réentrées. Nous avons représenté l'activation du système parasympathique par une évolution temporelle prédéfinie qui correspond à la libération et la dégradation de l'ACh dans une zone circulaire. Nous avons analysé la dynamique des réentrées résultante qui a évolué dans des conditions de différentes concentrations d'ACh, différentes constantes de temps et différentes tailles de la zone affectée par l'activité nerveuse pour quantifier l'initiation, la propagation et l'arrêt des ondelettes issues de l'activité fibrillatoire durant l'arythmie. Les résultats obtenus nous permettent de conclure qu'une décharge vagale rapide, représentée par des constantes de temps faibles combinées à une quantité suffisamment grande d'ACh, a une forte probabilité de briser la réentrée primaire provoquant une activité fibrillatoire. Cette activité est caractérisée par la création de plusieurs ondelettes à partir d'un rotor primaire sous l'effet de l'hétérogénéité du gradient de repolarisation causé par l'activité autonome.

Cette série de simulations numériques a indiqué que la variation temporelle de la concentration d'ACh influence les paramètres électrophysiologiques du tissu et par la suite l'initiation et le maintien des arythmies dépendamment de la constante du temps.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. H. Opie, "Pacemakers, Conduction System, and Electrocardiogram," dans *Heart physiology : from cell to circulation* L. W. Wilkins, Édité., 4<sup>e</sup> éd. Philadelphia, 2004, p. 119-158.
- [2] M. R. Boyett *et al.*, "The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure," *Cardiovascular Research*, vol. 47, p. 658-687, September 1, 2000 2000. Disponible: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/47/4/658.abstract>
- [3] T. Ilnicki, *Electrophysiological and Mechanical Measurements in Human and Rabbit Atria [microform]*: Thesis (M.Sc.)--University of Calgary, 1987.
- [4] L. Dang, "An investigation into therapies for atrial arrhythmias using a biophysical model of the human atria," EPFL, 2006. Disponible: <http://infoscience.epfl.ch/record/56032>
- [5] S. Nattel *et al.*, "Arrhythmogenic Ion-Channel Remodeling in the Heart: Heart Failure, Myocardial Infarction, and Atrial Fibrillation," *Physiological Reviews*, vol. 87, p. 425-456, April 1, 2007 2007. Disponible: <http://physrev.physiology.org/content/87/2/425.abstract>
- [6] K. Terashima *et al.*, "Modelling Cl<sup>-</sup> homeostasis and volume regulation of the cardiac cell," *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 364, p. 1245-1265, May 15, 2006 2006. Disponible: <http://rsta.royalsocietypublishing.org/content/364/1842/1245.abstract>
- [7] J. R. Ehrlich *et al.*, "Characterization of a hyperpolarization-activated time-dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary vein myocardial sleeves and left atrium," *J Physiol*, vol. 557, p. 583-597, June 1, 2004 2004. Disponible: <http://jp.physoc.org/content/557/2/583.abstract>
- [8] Y.-H. Yeh *et al.*, "Adrenergic control of a constitutively active acetylcholine-regulated potassium current in canine atrial cardiomyocytes," *Cardiovascular Research*, vol. 74, p. 406-415, June 1, 2007 2007. Disponible: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/74/3/406.abstract>
- [9] R. Guinamard *et al.*, "Calcium-Activated Nonselective Cation Channels in Mammalian Cardiomyocytes," *Trends in Cardiovascular Medicine*, vol. 16, p. 245-250, 2006. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173806000727>
- [10] M. Beck *et al.*, "Electrical Waves in a One-Dimensional Model of Cardiac Tissue," *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, vol. 7, p. 1558-1581, 2008. Disponible: <http://epubs.siam.org/doi/abs/10.1137/070709980>
- [11] Z. G. Wang *et al.*, "Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials. Role of rate-dependence and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues," *Circulation*, vol. 82, p. 274-83, 1990.

- [12] K.-B. Kim *et al.*, "Relationship Between Local Atrial Fibrillation Interval and Refractory Period in the Isolated Canine Atrium," *Circulation*, vol. 94, p. 2961-2967, December 1, 1996. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/94/11/2961.abstract>
- [13] C. B. Saper, "THE CENTRAL AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM: Conscious Visceral Perception and Autonomic Pattern Generation," *Annual Review of Neuroscience*, vol. 25, p. 433-469, 2002. Disponible: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.neuro.25.032502.111311>
- [14] J. L. Ardell. (2004). "Intrathoracic neuronal regulation of cardiac function," dans *Basic and Clinical Neurocardiology*. p. 118-152.
- [15] J. A. Armour *et al.*, "Differential selectivity of cardiac neurons in separate intrathoracic autonomic ganglia," *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 274, p. R939-R949, April 1, 1998. Disponible: <http://ajpregu.physiology.org/content/274/4/R939.abstract>
- [16] J. A. Armour, "Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart," *Experimental Physiology*, vol. 93, p. 165-176, 2008. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2007.041178>
- [17] J. A. Armour, "Cardiac neuronal hierarchy in health and disease," *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 287, p. R262-R271, August 1, 2004. Disponible: <http://ajpregu.physiology.org/content/287/2/R262.abstract>
- [18] J. A. Armour et D. A. Hopkins, "Activity of canine in situ left atrial ganglion neurons," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 259, p. H1207-H1215, October 1, 1990. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/259/4/H1207.abstract>
- [19] T. A. Harrison *et al.*, "Regional cardiac ganglia projections in the guinea pig heart studied by postmortem DiI tracing," *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, vol. 285A, p. 758-770, 2005. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1002/ar.a.20213>
- [20] B.-X. Yuan *et al.*, "Gross and microscopic anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system," *The Anatomical Record*, vol. 239, p. 75-87, 1994. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1002/ar.1092390109>
- [21] D. H. Pauza *et al.*, "Anatomical study of the neural ganglionated plexus in the canine right atrium: Implications for selective denervation and electrophysiology of the sinoatrial node in dog," *The Anatomical Record*, vol. 255, p. 271-294, 1999. Disponible: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(19990701\)255:3<271::AID-AR4>3.0.CO;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(19990701)255:3<271::AID-AR4>3.0.CO;2-2)
- [22] A. Y. Tan *et al.*, "Autonomic nerves in pulmonary veins," *Heart Rhythm*, vol. 4, p. S57-S60, 2007. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154752710602251X>

- [23] J. A. Armour et D. A. Hopkins, "Activity of in vivo canine ventricular neurons," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 258, p. H326-H336, February 1, 1990 1990. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/258/2/H326.abstract>
- [24] J. N. LANGLEY, "THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM," *Brain*, vol. 26, p. 1-26, January 1, 1903 1903. Disponible: <http://brain.oxfordjournals.org/content/26/1/1.short>
- [25] M. Gagliardi *et al.*, "Activity of in vivo canine cardiac plexus neurons," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 255, p. H789-H800, October 1, 1988 1988. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/255/4/H789.abstract>
- [26] J. L. Ardell *et al.*, "Activity of in vivo atrial and ventricular neurons in chronically decentralized canine hearts," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 260, p. H713-H721, March 1, 1991 1991. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/260/3/H713.abstract>
- [27] P. Pagé *et al.*, "Differential effects of cervical vagosympathetic and mediastinal nerve activation on atrial arrhythmia formation in dogs," *Autonomic Neuroscience*, vol. 128, p. 9-18, 2006. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1566070205002651>
- [28] O. G. Shcherbakova *et al.*, "Organization of  $\beta$ -adrenoceptor signaling compartments by sympathetic innervation of cardiac myocytes," *The Journal of Cell Biology*, vol. 176, p. 521-533, February 12, 2007 2007. Disponible: <http://jcb.rupress.org/content/176/4/521.abstract>
- [29] B. Civantos Calzada et A. Aleixandre de Artiñano, "Alpha-adrenoceptor subtypes," *Pharmacological Research*, vol. 44, p. 195-208, 2001. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661801908576>
- [30] C. Vásquez et D. L. Lewis, "The  $\beta$ 2-adrenergic receptor specifically sequesters gs but signals through both Gs and Gi/o in rat sympathetic neurons," *Neuroscience*, vol. 118, p. 603-610, 2003. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452203000241>
- [31] M. Talajic *et al.*, "Electrophysiological Effects of  $\alpha$ -Adrenergic Stimulation," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 13, p. 578-582, 1990. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.1990.tb02071.x>
- [32] B. T. Liang *et al.*, "Beta 2-adrenergic receptors contribute to catecholamine-stimulated shortening of action potential duration in dog atrial muscle," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 82, p. 4521-4525, July 1, 1985 1985. Disponible: <http://www.pnas.org/content/82/13/4521.abstract>
- [33] I. NINOMIYA, "Direct Evidence of Nonuniform Distribution of Vagal Effects on Dog Atria," *Circulation Research*, vol. 19, p. 576-583, September 1, 1966 1966. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/19/3/576.abstract>

- [34] R. Alessi *et al.*, "Nonuniform Distribution of Vagal Effects on the Atrial Refractory Period," *American Journal of Physiology -- Legacy Content*, vol. 194, p. 406-410, August 1, 1958 1958. Disponible: <http://ajplegacy.physiology.org/content/194/2/406.abstract>
- [35] M. H. Huang *et al.*, "Modulation of in situ canine intrinsic cardiac neuronal activity by nicotinic, muscarinic, and beta-adrenergic agonists," *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 265, p. R659-R669, September 1, 1993 1993. Disponible: <http://ajpregu.physiology.org/content/265/3/R659.abstract>
- [36] O.-E. Brodde et M. C. Michel, "Adrenergic and Muscarinic Receptors in the Human Heart," *Pharmacological Reviews*, vol. 51, p. 651-690, December 1, 1999 1999. Disponible: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/51/4/651.short>
- [37] A. Gaimarri *et al.*, "Regulation of neuronal nicotinic receptor traffic and expression," *Brain Research Reviews*, vol. 55, p. 134-143, 2007. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016501730700029X>
- [38] S. Dhein *et al.*, "Muscarinic receptors in the Mammalian Heart," *Pharmacological Research*, vol. 44, p. 161-182, 2001. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661801908357>
- [39] T. M. Blomquist *et al.*, "Source of intrinsic innervation of canine ventricles: a functional study," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 252, p. H638-H644, March 1, 1987 1987. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/252/3/H638.abstract>
- [40] D. V. Priola *et al.*, "The intrinsic innervation of the canine heart: a functional study," *Circulation Research*, vol. 40, p. 50-6, January 1, 1977 1977. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/40/1/50.abstract>
- [41] F. Sarmast *et al.*, "Cholinergic atrial fibrillation: IK<sub>ACh</sub> gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics," *Cardiovascular Research*, vol. 59, p. 863-873, October 1, 2003 2003. Disponible: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/59/4/863.abstract>
- [42] T. Miyamoto *et al.*, "Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate dynamic vagal control of heart rate via  $\alpha$ -adrenergic mechanism," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 287, p. H860-H865, August 1, 2004 2004. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/287/2/H860.abstract>
- [43] K. E. Brack *et al.*, "Interaction between direct sympathetic and vagus nerve stimulation on heart rate in the isolated rabbit heart," *Experimental Physiology*, vol. 89, p. 128-139, 2004. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2003.002654>
- [44] M. Stramba-Badiale *et al.*, "Sympathetic-parasympathetic interaction and accentuated antagonism in conscious dogs," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 260, p. H335-H340, February 1, 1991 1991. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/260/2/H335.abstract>

- [45] M. N. Levy, "Brief Reviews: Sympathetic-Parasympathetic Interactions in the Heart," *Circulation Research*, vol. 29, p. 437-445, November 1, 1971 1971. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/29/5/437.short>
- [46] J. F. R. Paton *et al.*, "The yin and yang of cardiac autonomic control: Vago-sympathetic interactions revisited," *Brain Research Reviews*, vol. 49, p. 555-565, 2005. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165017305000317>
- [47] P.-S. Chen et A. Y. Tan, "Autonomic nerve activity and atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 4, p. S61-S64, 2007. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527106022363>
- [48] A. L. Waldo, "Treatment of atrial flutter," *Heart*, vol. 84, p. 227, August 1, 2000 2000. Disponible: <http://heart.bmj.com/content/84/2/227.short>
- [49] N. Saoudi *et al.*, "Classification of Atrial Flutter and Regular Atrial Tachycardia According to Electrophysiologic Mechanism and Anatomic Bases: A Statement from a Joint Expert Group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 12, p. 852-866, 2001. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.00852.x>
- [50] S. A. Chen *et al.*, "Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation," *Circulation*, vol. 90, p. 1262-78, September 1, 1994 1994. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/90/3/1262.abstract>
- [51] M.-H. Hsieh et S.-A. Chen, "Catheter ablation of focal atrial tachycardia," *Catheter ablation of arrhythmias*, p. 185-201, 2002.
- [52] W.-K. Shen *et al.*, "Is Sinus Node Modification Appropriate for Inappropriate Sinus Tachycardia with Features of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome?," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 24, p. 217-230, 2001. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.00217.x>
- [53] R. J. Lee *et al.*, "Radiofrequency Catheter Modification of the Sinus Node for "Inappropriate" Sinus Tachycardia," *Circulation*, vol. 92, p. 2919-2928, November 15, 1995 1995. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/92/10/2919.abstract>
- [54] D. J. Callans *et al.*, "Narrowing of the superior vena cava–right atrium junction during radiofrequency catheter ablation for inappropriate sinus tachycardia: analysis with intracardiac echocardiography," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 33, p. 1667-1670, 1999. Disponible: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00047-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00047-9)
- [55] J. P. Chen, "Treatment of Atrial Flutter," *Southern Medical Journal*, vol. 102, p. 879 10.1097/SMJ.0b013e3181ac4aca, 2009. Disponible: [http://journals.lww.com/smajournalonline/Fulltext/2009/09000/Treatment\\_of\\_Atrial\\_Flutter.2.aspx](http://journals.lww.com/smajournalonline/Fulltext/2009/09000/Treatment_of_Atrial_Flutter.2.aspx)



- [56] J. L. Wells *et al.*, "Characterization of atrial flutter. Studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes," *Circulation*, vol. 60, p. 665-73, September 1, 1979 1979. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/60/3/665.short>
- [57] M. S. Spach *et al.*, "The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents," *Circulation Research*, vol. 48, p. 39-54, January 1, 1981 1981. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/48/1/39.short>
- [58] F. G. Cosío *et al.*, "Mechanisms of Induction of Typical and Reversed Atrial Flutter," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 9, p. 281-291, 1998. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.1998.tb00913.x>
- [59] J. E. Olgin *et al.*, "Conduction Barriers in Human Atrial Flutter," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 7, p. 1112-1126, 1996. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00488.x>
- [60] F. Cosío, "Atrial Flutter Update," *Cardiac Electrophysiology Review*, vol. 6, p. 356-364, 2002/12/01 2002. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1023/A%3A1021119905261>
- [61] A. L. Waldo, "Mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation: distinct entities or two sides of a coin?," *Cardiovascular Research*, vol. 54, p. 217-229, May 1, 2002 2002. Disponible: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/54/2/217.short>
- [62] F. G. Cosío *et al.*, "Catheter ablation of typical atrial flutter," 2001.
- [63] A. Chugh *et al.*, "Catheter Ablation of Atypical Atrial Flutter and Atrial Tachycardia Within the Coronary Sinus After Left Atrial Ablation for Atrial Fibrillation," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, p. 83-91, 2005. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.053>
- [64] D. R. Van Wagoner, "Recent Insights into the Pathophysiology of Atrial Fibrillation," *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 19, p. 9-15, 2007. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043067907000111>
- [65] V. Fuster *et al.*, "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation—Executive SummaryA Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, p. 854-906, 2006. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.009>
- [66] R. W. Rho et R. L. Page, "Asymptomatic Atrial Fibrillation," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 48, p. 79-87, 2005. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062005000332>
- [67] D. Amar, "Perioperative Atrial Tachyarrhythmias," *Anesthesiology*, vol. 97, p. 1618-1623, 2002. Disponible:

[http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/2002/12000/Perioperative\\_Atrial\\_Tachyarrhythmias.39.aspx](http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/2002/12000/Perioperative_Atrial_Tachyarrhythmias.39.aspx)

- [68] M. R. Reynolds *et al.*, "Healthcare Resource Utilization and Costs Associated with Recurrent Episodes of Atrial Fibrillation: The FRACTAL Registry," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 18, p. 628-633, 2007. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00819.x>
- [69] K. Hashimoto *et al.*, "Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass," *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 101, p. 56-65, 1991. Disponible: <http://europepmc.org/abstract/MED/1986170>
- [70] S. F. Aranki *et al.*, "Predictors of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Surgery: Current Trends and Impact on Hospital Resources," *Circulation*, vol. 94, p. 390-397, August 1, 1996 1996. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/94/3/390.abstract>
- [71] P. R. S. J. S. Mathew Jp et et al., "Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: Predictors, outcomes, and resource utilization," *JAMA*, vol. 276, p. 300-306, 1996. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03540040044031>
- [72] M. H. Kim *et al.*, "Effect of postoperative atrial fibrillation on length of stay after cardiac surgery (the postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery study [PACS2])," *The American Journal of Cardiology*, vol. 87, p. 881-885, 2001. Disponible: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914900015307?showall=true>
- [73] S. E. Wolowacz *et al.*, "The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature," *Europace*, vol. 13, p. 1375-1385, October 1, 2011 2011. Disponible: <http://europace.oxfordjournals.org/content/13/10/1375.abstract>
- [74] J. S. Steinberg, "Atrial fibrillation: an emerging epidemic?," *Heart*, vol. 90, p. 239-240, March 1, 2004 2004. Disponible: <http://heart.bmj.com/content/90/3/239.short>
- [75] S. S. Chugh *et al.*, "Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 37, p. 371-378, 2001. Disponible: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01107-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01107-4)
- [76] Y. Miyasaka *et al.*, "Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence," *Circulation*, vol. 114, p. 119-125, July 11, 2006 2006. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/114/2/119.abstract>
- [77] J. A. Cairns *et al.*, "Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention of Stroke and Systemic Thromboembolism in Atrial Fibrillation and Flutter," *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 27, p. 74-90, 2011. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X10000085>
- [78] V. Markides et R. J. Schilling, "Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment," *Heart*, vol. 89, p. 939-943, August 1, 2003 2003. Disponible: <http://heart.bmj.com/content/89/8/939.short>

- [79] H. Calkins *et al.*, "HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and Approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society," *Europace*, vol. 9, p. 335-379, June 1, 2007. Disponible: <http://europace.oxfordjournals.org/content/9/6/335.short>
- [80] B. J. G. Philip J. Patel, David O.Hodge, Stephen O. Hammill, Win K.Shen, "Increased mortality in patients with new onset atrial fibrillation: Significance of noncardiovascular medical comorbidities on long term survival.," *J Am Coll Cardiol*, vol. 37(2s1), p. A113, 2001.
- [81] Y. Miyasaka *et al.*, "Lone atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota (1980-2000)(Abstract 1050-272)," *J Am Coll Cardiol*, 2005.
- [82] T. Tsang *et al.*, "Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 48, p. 1, 2005.
- [83] P. P. McKeown, "Introduction\*: American college of chest physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery," *CHEST Journal*, vol. 128, p. 6S-8S, 2005. Disponible: <http://dx.doi.org/>
- [84] M. A. Allessie *et al.*, "Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation," *Circulation*, vol. 103, p. 769-777, February 6, 2001. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/103/5/769.short>
- [85] S. Nattel, "Atrial Electrophysiology and Mechanisms of Atrial Fibrillation," *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 8, p. S5-S11, March 1, 2003. Disponible: [http://cpt.sagepub.com/content/8/1\\_suppl/S5.abstract](http://cpt.sagepub.com/content/8/1_suppl/S5.abstract)
- [86] J. N. Weiss *et al.*, "Electrical Restitution and Cardiac Fibrillation," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 13, p. 292-295, 2002. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.00292.x>
- [87] J. Jalife *et al.*, "Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both?," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 9, p. S2-12, 1998.
- [88] G. R. Mines, "On dynamic equilibrium in the heart," *J Physiol*, vol. 46, p. 349-83, 1913.
- [89] W. Carrey, "The Nature of Fibrillary Contraction of the Heart: Its Relation to Tissue Mass and Form," *Am. J. Physiol*, vol. 33, p. 397, 1914.
- [90] G. K. Moe, "On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation," *Arch Int Pharmacodyn Ther*, vol. 140, p. 183, 1962. Disponible: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10005946098/en/>

- [91] S. Nattel *et al.*, "Mechanisms of Atrial Fibrillation: Lessons From Animal Models," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 48, p. 9-28, 2005. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062005000290>
- [92] M. A. Allesie *et al.*, "Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation," dans *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, D. P. Zipes and J. Jalife, Édité., éd.: Grune & Stratton, 1985, p. 265-276.
- [93] E. Patterson *et al.*, "Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation," *Heart Rhythm*, vol. 2, p. 624-631, 2005. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527105002249>
- [94] P. Jais *et al.*, "A Focal Source of Atrial Fibrillation Treated by Discrete Radiofrequency Ablation," *Circulation*, vol. 95, p. 572-576, February 4, 1997 1997. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/95/3/572.abstract>
- [95] M. Haïssaguerre *et al.*, "Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins," *New England Journal of Medicine*, vol. 339, p. 659-666, 1998. Disponible: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199809033391003>
- [96] S.-A. Chen *et al.*, "Right Atrial Focal Atrial Fibrillation," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 10, p. 328-335, 1999. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.1999.tb00679.x>
- [97] W.-S. Lin *et al.*, "Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Initiated by Non-Pulmonary Vein Ectopy," *Circulation*, vol. 107, p. 3176-3183, July 1, 2003 2003. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/107/25/3176.abstract>
- [98] S. Hanon *et al.*, "A troubled beginning: evolving concepts of an old arrhythmia," *Journal of Electrocardiology*, vol. 38, p. 213-217, 2005. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022073605000440>
- [99] D. Scherf, "Studies on Auricular Tachycardia Caused by Aconitine Administration," *Experimental Biology and Medicine*, vol. 64, p. 233-239, February 1, 1947 1947. Disponible: <http://ebm.sagepub.com/content/64/2/233.abstract>
- [100] D. Scherf *et al.*, "Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation," *American Heart Journal*, vol. 36, p. 241-251, 1948. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002870348904037>
- [101] M. Haïssaguerre *et al.*, "Right and Left Atrial Radiofrequency Catheter Therapy of Paroxysmal Atrial Fibrillation," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 7, p. 1132-1144, 1996. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00492.x>
- [102] D. R. Van Wagoner *et al.*, "Atrial L-Type Ca<sup>2+</sup> Currents and Human Atrial Fibrillation," *Circulation Research*, vol. 85, p. 428-436, September 3, 1999 1999. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/85/5/428.abstract>

- [103] P. Coumel, "Autonomic Influences in Atrial Tachyarrhythmias," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 7, p. 999-1007, 1996. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00474.x>
- [104] M. Bettoni et M. Zimmermann, "Autonomic Tone Variations Before the Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation," *Circulation*, vol. 105, p. 2753-2759, June 11, 2002 2002. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/105/23/2753.abstract>
- [105] P. Coumel *et al.*, "The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin," *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, vol. 71, p. 645-656, 1978. Disponible: <http://europepmc.org/abstract/MED/28709>
- [106] K. J. Sampson *et al.*, "Adrenergic regulation of a key cardiac potassium channel can contribute to atrial fibrillation: evidence from an IKs transgenic mouse," *J Physiol*, vol. 586, p. 627-637, 2008. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2007.141333>
- [107] Y.-H. Chen *et al.*, "KCNQ1 Gain-of-Function Mutation in Familial Atrial Fibrillation," *Science*, vol. 299, p. 251-254, January 10, 2003 2003. Disponible: <http://www.sciencemag.org/content/299/5604/251.abstract>
- [108] L. Liu et S. Nattel, "Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 273, p. H805-H816, August 1, 1997 1997. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/273/2/H805.abstract>
- [109] B. Olshansky, "Interrelationships Between the Autonomic Nervous System and Atrial Fibrillation," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 48, p. 57-78, 2005. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062005000320>
- [110] C.-T. Tai *et al.*, "Interaction Between the Autonomic Nervous System and Atrial Tachyarrhythmias," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 13, p. 83-87, 2002. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.00083.x>
- [111] R. B. Schuessler *et al.*, "Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium," *Circulation Research*, vol. 71, p. 1254-67, November 1, 1992 1992. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/71/5/1254.abstract>
- [112] T.-F. LIU, *Role of afterhyperpolarization in termination of early afterdepolarization in mouse atrial fibers* vol. 13. Barcelona, ESPAGNE: Prous, 1991.
- [113] M. N. Levy, "Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart," *Circ Res*, vol. 29, p. 437-45, 1971.
- [114] B. J. Scherlag et S. Po, "The intrinsic cardiac nervous system and atrial fibrillation," *Current Opinion in Cardiology*, vol. 21, p. 51-54, 2006. Disponible: [http://journals.lww.com/co-cardiology/Fulltext/2006/01000/The\\_intrinsic\\_cardiac\\_nervous\\_system\\_and\\_atrial.10.aspx](http://journals.lww.com/co-cardiology/Fulltext/2006/01000/The_intrinsic_cardiac_nervous_system_and_atrial.10.aspx)

- [115] C. W. Hogue *et al.*, "RR Interval Dynamics Before Atrial Fibrillation in Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery," *Circulation*, vol. 98, p. 429-434, August 4, 1998 1998. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/98/5/429.abstract>
- [116] S. Akselrod *et al.*, "Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control," *Science*, vol. 213, p. 220-222, July 10, 1981 1981. Disponible: <http://www.sciencemag.org/content/213/4504/220.abstract>
- [117] H.-B. Hopf *et al.*, "Low-frequency Spectral Power of Heart Rate Variability Is Not a Specific Marker of Cardiac Sympathetic Modulation," *Anesthesiology*, vol. 82, p. 609-619, 1995. Disponible: [http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/1995/03000/Low\\_frequency\\_Spectral\\_Power\\_of\\_Heart\\_Rate.2.aspx](http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/1995/03000/Low_frequency_Spectral_Power_of_Heart_Rate.2.aspx)
- [118] O. F. Sharifov *et al.*, "Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs," *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, p. 483-90, 2004.
- [119] E. Patterson *et al.*, "Sodium-Calcium Exchange Initiated by the Ca<sup>2+</sup> Transient An Arrhythmia Trigger Within Pulmonary Veins," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, p. 1196-1206, 2006. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.12.023>
- [120] M. C. E. F. Wijffels *et al.*, "Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation: A Study in Awake Chronically Instrumented Goats," *Circulation*, vol. 92, p. 1954-1968, October 1, 1995 1995. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/92/7/1954.abstract>
- [121] M. Allessie *et al.*, "Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation," *Cardiovascular Research*, vol. 54, p. 230-246, May 1, 2002 2002. Disponible: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/54/2/230.abstract>
- [122] H. Sun *et al.*, "Cellular Mechanisms of Atrial Contractile Dysfunction Caused by Sustained Atrial Tachycardia," *Circulation*, vol. 98, p. 719-727, August 18, 1998 1998. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/98/7/719.abstract>
- [123] S. Nattel *et al.*, "Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications," *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 1, p. 62-73, April 1, 2008 2008. Disponible: <http://circep.ahajournals.org/content/1/1/62.short>
- [124] M. K. Chung *et al.*, "C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias: Inflammatory Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation," *Circulation*, vol. 104, p. 2886-2891, December 11, 2001 2001. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/104/24/2886.abstract>
- [125] R. N. Goldstein et B. S. Stambler, "New Antiarrhythmic Drugs for Prevention of Atrial Fibrillation," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 48, p. 193-208, 2005. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062005000393>
- [126] P. R. Kowey et M. L. Stoenescu, "Selection of Drugs in Pursuit of a Rhythm Control Strategy," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 48, p. 139-145, 2005. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003306200500037X>

- [127] A. M. Gillinov et P. M. McCarthy, "Surgical Ablation Therapy I: Maze Procedure," dans *Innovative Management of Atrial Fibrillation*, éd.: Blackwell Publishing, 2007, p. 131-137.
- [128] J. L. Cox *et al.*, "The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 101, p. 406-26, 1991.
- [129] J. L. Cox *et al.*, "Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation: I. Rationale and surgical results," *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 110, p. 473-484, 1995. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002252239570244X>
- [130] L. P. Endresen *et al.*, "A theory for the membrane potential of living cells," *European Biophysics Journal*, vol. 29, p. 90-103, 2000/05/01 2000. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1007/s002490050254>
- [131] A. Nygren *et al.*, "Mathematical Model of an Adult Human Atrial Cell: The Role of K<sup>+</sup> Currents in Repolarization," *Circulation Research*, vol. 82, p. 63-81, January 23, 1998 1998. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/82/1/63.abstract>
- [132] D. DiFrancesco et D. Noble, "A Model of Cardiac Electrical Activity Incorporating Ionic Pumps and Concentration Changes," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, vol. 307, p. 353-398, January 10, 1985 1985. Disponible: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/307/1133/353.abstract>
- [133] K. H. W. J. ten Tusscher *et al.*, "A model for human ventricular tissue " *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 286, 2003. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/286/4/H1573>
- [134] T. R. Shannon *et al.*, "A Mathematical Treatment of Integrated Ca Dynamics within the Ventricular Myocyte," *Biophysical Journal*, vol. 87, p. 3351-3371, 2004. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349504738023>
- [135] M. Courtemanche *et al.*, "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model," *Am J Physiol*, vol. 275, p. H301-21, 1998.
- [136] R. J. Ramirez *et al.*, "Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodeling," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 279, p. H1767-85, 2000.
- [137] E. Grandi *et al.*, "Human Atrial Action Potential and Ca<sup>2+</sup> Model," *Circulation Research*, September 15, 2011 2011. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/early/2011/09/14/CIRCRESAHA.111.253955.abstract>
- [138] R. FitzHugh, "Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane," *Biophysical Journal*, vol. 1, p. 445-466, 1961. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349561869026>

- [139] J. Nagumo *et al.*, "An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon," *Proceedings of the IRE*, vol. 50, p. 2061-2070, 1962.
- [140] F. J. van Capelle et D. Durrer, "Computer simulation of arrhythmias in a network of coupled excitable elements," *Circulation Research*, vol. 47, p. 454-66, September 1, 1980 1980. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/47/3/454.abstract>
- [141] R. R. Aliev et A. V. Panfilov, "A simple two-variable model of cardiac excitation," *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 7, p. 293-301, 1996. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0960077995000895>
- [142] A. C. Ventura *et al.*, "Generic two-variable model of excitability," *Physical Review E*, vol. 65, p. 046231, 2002. Disponible: <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.65.046231>
- [143] C. Mitchell et D. Schaeffer, "A two-current model for the dynamics of cardiac membrane," *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 65, p. 767-793, 2003/09/01 2003. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8240%2803%2900041-7>
- [144] J. W. Cain et D. G. Schaeffer, "Two-Term Asymptotic Approximation of a Cardiac Restitution Curve," *SIAM Rev Soc Ind Appl Math*, vol. 48, p. 537-546, 2006.
- [145] A. L. Hodgkin et A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *J Physiol*, vol. 117, p. 500, 1952.
- [146] J. Kneller *et al.*, "Cholinergic Atrial Fibrillation in a Computer Model of a Two-Dimensional Sheet of Canine Atrial Cells With Realistic Ionic Properties," *Circulation Research*, vol. 90, p. e73-e87, May 17, 2002 2002. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/90/9/e73.abstract>
- [147] T. Ikeda *et al.*, "Meandering and unstable reentrant wave fronts induced by acetylcholine in isolated canine right atrium," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 273, p. H356-H370, July 1, 1997 1997. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/273/1/H356.abstract>
- [148] L. Xia *et al.*, "Mathematical models of canine right and left atria cardiomyocytes," *J Zhejiang Univ Sci B*, vol. 11, p. 402-16, 2010.
- [149] J. Almquist *et al.*, "Modeling the effect of Kv1.5 block on the canine action potential," *Biophys J*, vol. 99, p. 2726-36, 2010.
- [150] O. V. Aslanidi *et al.*, "Electrophysiological models for the heterogeneous canine atria: computational platform for studying rapid atrial arrhythmias," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 6, p. 6090486, 2011.
- [151] A. C. Rankin et A. J. Workman, *Duration of heart failure and the risk of atrial fibrillation: different mechanisms at different times?:* Cardiovasc Res. 2009 Nov 1;84(2):180-1. doi: 10.1093/cvr/cvp299. Epub 2009 Aug 27.
- [152] E. J. Vigmond *et al.*, "The effect of vagally induced dispersion of action potential duration on atrial arrhythmogenesis," *Heart Rhythm*, vol. 1, p. 334-44, 2004.



- [153] V. Jacquemet, "A biophysical model of atrial fibrillation and electrograms - formulation, validation and applications," EPFL, 2004. Disponible: <http://infoscience.epfl.ch/record/33468>
- [154] R. Plonsey et R. C. Barr, *Bioelectricity: a quantitative approach*: Springer, 2007.
- [155] M. Reumann *et al.*, "Preventive Ablation Strategies in a Biophysical Model of Atrial Fibrillation Based on Realistic Anatomical Data," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 55, p. 399-406, 2008.
- [156] N. Virag *et al.*, "Study of atrial arrhythmias in a computer model based on magnetic resonance images of human atria," *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 12, p. 754-763, 2002.
- [157] P. Ruchat *et al.*, "Use of a biophysical model of atrial fibrillation in the interpretation of the outcome of surgical ablation procedures," *European journal of cardio-thoracic surgery*, vol. 32, p. 90-95, 2007.
- [158] L. Uldry *et al.*, "Optimizing local capture of atrial fibrillation by rapid pacing: study of the influence of tissue dynamics," *Ann Biomed Eng*, vol. 38, p. 3664-73, 2010.
- [159] Z. Qu, "Critical mass hypothesis revisited: role of dynamical wave stability in spontaneous termination of cardiac fibrillation," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 290, p. H255-H263, 2006.
- [160] Z. Qu et J. N. Weiss, "Effects of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> channel blockade on vulnerability to and termination of fibrillation in simulated normal cardiac tissue," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 289, p. H1692-H1701, 2005.
- [161] V. Jacquemet, "An Eikonal Approach for the Initiation of Reentrant Cardiac Propagation in Reaction&#x2013;Diffusion Models," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 57, p. 2090-2098, 2010.
- [162] A. Herlin et V. Jacquemet, "Eikonal-based initiation of fibrillatory activity in thin-walled cardiac propagation models," *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 21, p. 043136-043136-9, 2011.
- [163] L. Leon *et al.*, "Simulation of two-dimensional anisotropic cardiac reentry: Effects of the wavelength on the reentry characteristics," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 22, p. 592-609, 1994. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02368286>
- [164] E. Widmaier, *Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme : Vander, Sherman, Luciano*.
- [165] L. Venkov et S. Markov, "Dynamical model of cholinergic synapse transmission," *Cellular and molecular biology, including cyto-enzymology*, vol. 26, p. 541-546, 1979.
- [166] R. Miftakhov et D. Wingate, "Modelling of the enteric nervous network: 3. Adrenergic neuron," *Medical engineering & physics*, vol. 16, p. 450-457, 1994.

- [167] R. Bertram, "Mathematical Models of Synaptic Transmission and Short-Term Plasticity," dans *Tutorials in Mathematical Biosciences II*, éd.: Springer, 2005, p. 173-202.
- [168] A. Mokrane et R. Nadeau, "Dynamics of heart rate response to sympathetic nerve stimulation," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 275, p. H995-H1001, 1998.
- [169] M. Bechem *et al.*, "Facilitation of acetylcholine release from cardiac parasympathetic nerve endings effect of stimulation pattern and Mn ions," *Pflügers Archiv*, vol. 391, p. 105-111, 1981.
- [170] F. Dexter *et al.*, "Mathematical model of acetylcholine kinetics in neuroeffector junctions," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 266, p. H298-H309, January 1, 1994 1994. Disponible: <http://ajpheart.physiology.org/content/266/1/H298.abstract>
- [171] W. Osterrieder *et al.*, "On the kinetics of the potassium channel activated by acetylcholine in the S-A node of the rabbit heart," *Pflugers Arch*, vol. 386, p. 101-9, 1980.
- [172] J. M. Shumaker *et al.*, "A model of the muscarinic receptor-induced changes in K(+) current and action potentials in the bullfrog atrial cell," *Biophys J*, vol. 57, p. 567-76, 1990.
- [173] G. E. Breitwieser et G. Szabo, "Mechanism of muscarinic receptor-induced K+ channel activation as revealed by hydrolysis-resistant GTP analogues," *J Gen Physiol*, vol. 91, p. 469-93, 1988.
- [174] W. J. Thomsen *et al.*, "Inhibition of adenylate cyclase is mediated by the high affinity conformation of the alpha 2-adrenergic receptor," *Mol Pharmacol*, vol. 34, p. 814-22, 1988.
- [175] Y. Kurachi et M. Ishii, "Cell signal control of the G protein-gated potassium channel and its subcellular localization," *J Physiol*, vol. 554, p. 285-94, 2004.
- [176] M. Yamada *et al.*, "G Protein Regulation of Potassium Ion Channels," *Pharmacological Reviews*, vol. 50, p. 723-757, December 1, 1998 1998. Disponible: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/50/4/723.short>
- [177] A. Mokrane *et al.*, "Transfer function analysis of vagal control of heart rate during synchronized vagal stimulation," *Am J Physiol*, vol. 269, p. H1931-40, 1995.
- [178] A. Harada *et al.*, "Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease," *Ann Thorac Surg*, vol. 61, p. 104-11, 1996.
- [179] U. Schotten *et al.*, "Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal," *Physiol Rev*, vol. 91, p. 265-325, Jan. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=21248168](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21248168)

- [180] I. R. Efimov et V. V. Fedorov, "Chessboard of atrial fibrillation: reentry or focus? Single or multiple source(s)? Neurogenic or myogenic?," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 289, p. H977-9, Sep 2005. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16100254](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16100254)
- [181] M. Hoffa et C. Ludwig, "Einige Neueversuche über Herzbewegung," *Zeitschrift Rationellen Medizin*, vol. 9, p. 107-144, 1850.
- [182] D. P. Zipes *et al.*, "Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness," *Cardiovasc Res*, vol. 8, p. 647-55, Sep 1974. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=4434368](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4434368)
- [183] P. Coumel, "Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 7, p. 999-1007, Oct 1996. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8894942](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8894942)
- [184] P. Coumel *et al.*, "[The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin]," *Arch Mal Coeur Vaiss*, vol. 71, p. 645-56, Jun 1978. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=28709](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=28709)
- [185] L. Liu et S. Nattel, "Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity," *Am J Physiol*, vol. 273, p. 805, 1997.
- [186] C. M. Chang *et al.*, "Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing," *Circulation*, vol. 103, p. 22-5, Jan 2 2001. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11136680](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11136680)
- [187] S. Nattel, "Age, gender, and supraventricular arrhythmias: roles of ion channels, connexins, and tissue architecture?," *Heart Rhythm*, vol. 1, p. 397-8, Oct 2004. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15851190](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15851190)
- [188] B. J. Scherlag *et al.*, "The neural basis of atrial fibrillation," *J Electrocardiol*, vol. 39, p. S180-3, Oct 2006. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16920142](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16920142)
- [189] D. L. Jones *et al.*, "Role of Cholinergic Innervation and RGS2 in Atrial Arrhythmia," *Front Physiol*, vol. 3, p. 239, 2012. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=22754542](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22754542)
- [190] Y. Zhang *et al.*, "Relationship between right cervical vagus nerve stimulation and atrial fibrillation inducibility: therapeutic intensities do not increase

- arrhythmogenesis," *Heart Rhythm*, vol. 6, p. 244-50, Feb 2009. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19187919](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19187919)
- [191] S. Li *et al.*, "Low-level vagosympathetic stimulation: a paradox and potential new modality for the treatment of focal atrial fibrillation," *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 2, p. 645-51, Dec 2009. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19948505](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19948505)
- [192] C. S. Henriquez et A. A. Papazoglou, "Using Computer Models to Understand the Roles of Tissue Structure and Membrane Dynamics in Arrhythmogenesis," *Proc. IEEE*, vol. 84, p. 334-354, 1996.
- [193] M. Courtemanche *et al.*, "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model," *Am J Physiol*, vol. 275, p. 301, 1998.
- [194] A. Nygren *et al.*, "Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K<sup>+</sup> currents in repolarization," *Circ Res*, vol. 82, p. 63-81, 1998.
- [195] R. J. Ramirez *et al.*, "Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodeling," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 279, p. 1767, 2000.
- [196] V. Jacquemet *et al.*, "Modeling atrial arrhythmias: Impact on clinical diagnosis and therapies," *IEEE Rev Biomed Eng*, vol. 1, p. 94-114, 2008.
- [197] J. Kneller *et al.*, "Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties," *Circ Res*, vol. 90, p. 73, 2002.
- [198] R. Zou *et al.*, "Substrate size as a determinant of fibrillatory activity maintenance in a mathematical model of canine atrium," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 289, p. 1002, 2005.
- [199] J. Kneller *et al.*, "Mechanisms of atrial fibrillation termination by pure sodium channel blockade in an ionically-realistic mathematical model," *Circ Res*, vol. 96, p. 35, 2005.
- [200] E. Grandi *et al.*, "Human atrial action potential and Ca<sup>2+</sup> model: sinus rhythm and chronic atrial fibrillation," *Circ Res*, vol. 109, p. 1055-66, Oct 14 2011. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=21921263](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21921263)
- [201] O. F. Sharifov *et al.*, "Spatial distribution and frequency dependence of arrhythmogenic vagal effects in canine atria," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 11, p. 1029-42, Sep 2000. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11021474](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11021474)
- [202] J. A. Armour *et al.*, "Origin and pharmacological response of atrial tachyarrhythmias induced by activation of mediastinal nerves in canines," *Auton Neurosci*, vol. 118, p. 68-78, 2005.

- [203] P. Page *et al.*, "Differential effects of cervical vagosympathetic and mediastinal nerve activation on atrial arrhythmia formation in dogs," *Auton Neurosci*, vol. 128, p. 9-18, Jul 30 2006. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16466969](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16466969)
- [204] R. Cardinal *et al.*, "Atrial tachyarrhythmias and repolarization changes induced by discrete activation of dorsal mediastinal cardiac nerves in canines," *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 3, p. 511-20, Oct 2010. Disponible: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20693578](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20693578)
- [205] E. Beaumont *et al.*, "Network interactions within the canine intrinsic cardiac nervous system: implications for reflex control of regional cardiac function," *J Physiol*, vol. 591, p. 4515-33, Sep 15 2013. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818689>
- [206] S. Alonso *et al.*, "Taming Winfree turbulence of scroll waves in excitable media," *Science*, vol. 299, p. 1722-5, Mar 14 2003. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560470>
- [207] V. Jacquemet *et al.*, "Modeling Atrial Arrhythmias: Impact on Clinical Diagnosis and Therapies," *Biomedical Engineering, IEEE Reviews in*, vol. 1, p. 94-114, 2008.
- [208] J. A. Armour *et al.*, "Origin and pharmacological response of atrial tachyarrhythmias induced by activation of mediastinal nerves in canines," *Autonomic Neuroscience*, vol. 118, p. 68-78, 2005. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1566070205000202>
- [209] F. Fenton et A. Karma, "Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation," *Chaos*, vol. 8, p. 20-47, Mar 1998. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12779708>
- [210] L. J. Leon *et al.*, "Simulation of two-dimensional anisotropic cardiac reentry: effects of the wavelength on the reentry characteristics," *Ann Biomed Eng*, vol. 22, p. 592-609, Nov-Dec 1994. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872570>
- [211] R. Zou *et al.*, "Development of a computer algorithm for the detection of phase singularities and initial application to analyze simulations of atrial fibrillation," *Chaos*, vol. 12, p. 764-778, Sep 2002. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12779605>
- [212] A. N. Iyer et R. A. Gray, "An experimentalist's approach to accurate localization of phase singularities during reentry," *Ann Biomed Eng*, vol. 29, p. 47-59, Jan 2001. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11219507>
- [213] T. Ikeda *et al.*, "Mechanism of Spontaneous Termination of Functional Reentry in Isolated Canine Right Atrium," *Circulation*, vol. 94, p. 1962-1973, October 15, 1996 1996. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/94/8/1962.abstract>

- [214] B. G. Celler et N. H. Lovell, "Dynamics of cardiac period responses after prolonged vagal stimulation in the dog," *Ann Biomed Eng*, vol. 19, p. 273-89, 1991. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1928870>
- [215] F. Dexter *et al.*, "Mathematical model of the changes in heart rate elicited by vagal stimulation," *Circ Res*, vol. 65, p. 1330-9, Nov 1989. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2805246>
- [216] P. Comtois et S. Nattel, "Impact of tissue geometry on simulated cholinergic atrial fibrillation: a modeling study," *Chaos*, vol. 21, p. 013108, Mar 2011. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21456822>
- [217] K. H. Ten Tusscher et A. V. Panfilov, "Reentry in heterogeneous cardiac tissue described by the Luo-Rudy ventricular action potential model," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 284, p. 10, 2003.
- [218] O. Berenfeld et A. V. Zaitsev, "The muscular network of the sheep right atrium and frequency-dependent breakdown of wave propagation," *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, vol. 280, p. 1053-61, 2004.