

Université de Montréal

**Automaticité dans le coeur ischémique : Analyse de bifurcation d'un modèle
mathématique de cellule ventriculaire humaine**

par
Sylvain Bouchard

Département de génie biomédical
Faculté de médecine / physiologie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences appliquées (M.Sc.A.)
en avril, 2011

© Sylvain Bouchard, 2011.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

**Automaticité dans le coeur ischémique : Analyse de bifurcation d'un modèle
mathématique de cellule ventriculaire humaine**

présenté par:

Sylvain Bouchard

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Jacques Bélair,	président-rapporteur
Alain Vinet,	directeur de recherche
Michael R. Guevara,	membre du jury

Mémoire accepté le: 4 mars 2011

RÉSUMÉ

L'ischémie aigüe (restriction de la perfusion suite à l'infarctus du myocarde) induit des changements majeurs des propriétés électrophysiologique du tissu ventriculaire. Dans la zone ischémique, on observe une augmentation du potassium extracellulaire ($[K^+]_o$) qui provoque l'élévation du potentiel membranaire et induit un "courant de lésion" (I_S) circulant entre la zone affectée et saine. Le manque d'oxygène modifie le métabolisme des cellules et diminue la production d'ATP, ce qui entraîne l'ouverture de canaux potassique ATP-dépendant (I_{KATP}). La tachycardie, la fibrillation ventriculaire et la mort subite sont des conséquences possibles de l'ischémie. Cependant les mécanismes responsables de ces complications ne sont pas clairement établis. La création de foyer ectopique (automaticité), constitue une hypothèse intéressante expliquant la création de ses arythmies. Nous étudions l'effet de l'ischémie sur l'automaticité à l'aide d'un modèle mathématique de la cellule ventriculaire humaine (Ten Tusscher, 2006) et d'une analyse exhaustive des bifurcations en fonction de trois paramètres : la concentration de potassium extracellulaire, le "courant de lésion" et l'ouverture de canaux potassiques ATP-dépendant (I_{KATP}). Dans ce modèle, nous trouvons que seule la présence du courant de lésion peut entraîner une activité automatique. Les changements de $[K^+]_o$ et I_{KATP} altèrent toutefois la structure de bifurcation.

Mots clés: Ischémie, coeur, modélisation, bifurcation, automaticité, ectopie, arythmie, infarctus, myocarde.

ABSTRACT

Acute ischemia (restriction in blood supply to part of the heart which can result in myocardial infarction) induces major changes in the electrophysiological properties of the ventricular tissue. Extracellular potassium concentration ($[K^+]_o$) increases in the ischemic zone, leading to an elevation of the resting membrane potential that creates an “injury current” (I_S) between the infarcted and the healthy zone. In addition, the lack of oxygen impairs the metabolic activity of the myocytes and decreases ATP production, thereby affecting ATP-sensitive potassium channels ($I_{K_{atp}}$). A frequent complication of myocardial infarction is tachycardia, fibrillation and sudden cardiac death, but the mechanisms underlying their initiation are still debated. One hypothesis is that these arrhythmias may be triggered by abnormal automaticity. We have investigated the effect of ischemia on myocyte automaticity by performing a comprehensive bifurcation analysis (fixed points, cycles and their stability) of a human ventricular myocyte model (Ten Tusscher, 2006) as a function of three ischemia-relevant parameters: $[K^+]_o$, I_S , and $I_{K_{atp}}$. In this single-cell model, we found that automatic activity was possible only in the presence of an injury current. Changes in $[K^+]_o$ and $I_{K_{atp}}$ significantly altered the bifurcation structure as a function of I_S , including the occurrence of early-after-depolarization. The results provide a sound basis for studying higher-dimensional tissue structures representing an ischemic heart.

Keywords: Ischemia, cardiac, myocyte, infarction, automaticity, bifurcation, arrhythmia.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	iv
TABLE DES MATIÈRES	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des sigles	x
NOTATION	xi
DÉDICACE	xiii
REMERCIEMENTS	xiv
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : PHYSIOLOGIE CARDIAQUE	2
1.1 Tissu cardiaque	3
1.2 Électrophysiologie cardiaque	5
1.3 Potentiel d'action	10
1.4 Propagation	11
CHAPITRE 2 : MODÉLISATION	15
2.1 Modèle de Hodgkin-Huxley	15
2.2 Modèle de myocyte cardiaque	19
2.3 Le modèle de Ten Tusscher et al.	21
CHAPITRE 3 : SYSTÈME DYNAMIQUE	29

3.1	Stabilité et bifurcations	29
3.2	Système à 2 dimensions, FitzHugh-Nagumo	34
CHAPITRE 4 : ISCHÉMIE		41
4.1	Modélisation de l'ischémie	46
CONTRIBUTION DE L'ÉTUDIANT À L'ARTICLE		52
CHAPITRE 5 : ARTICLE		53
5.1	Abstract	53
5.2	Introduction	54
5.3	Methods	55
5.3.1	Ventricular Cell Model	55
5.3.2	Bifurcation Analysis	58
5.3.3	Reduced Models	60
5.4	Results	60
5.4.1	Effect of I_S	60
5.4.2	Effect of K_o	67
5.4.3	Effect of I_{Katp}	69
5.4.4	Volume of automaticity	71
5.5	Discussion	72
5.6	Acknowledgements	75
5.7	Online supplement	79
CHAPITRE 6 : DISCUSSION		87
6.1	Rappel des résultats	87
6.1.1	Points fixes et stabilité	87
6.1.2	Automaticité relié au courant de lésion	88
6.1.3	Élévation de $[K^+]_o$	89
6.1.4	Ouverture des canaux I_{KATP}	89
6.2	Myocarde moyen et sous-endocarde	90

6.3 Profil spatial de $[K^+]_o$	95
CHAPITRE 7 : CONCLUSION	98
BIBLIOGRAPHIE	100

LISTE DES TABLEAUX

6.I	Différences entre la version du sous-épicarde, du sous-endocarde et du myocarde moyen	91
-----	--	----

LISTE DES FIGURES

1.1	Le coeur et sa structure [3]	2
1.2	Structure du tissu cardiaque [89]	3
1.3	Bicouche lipidique formant la membrane cellulaire [4].	5
1.4	Équivalent électrique de la membrane	8
1.5	Potentiel d'action du myocyte [1].	10
1.6	Muscle cardiaque [5].	11
1.7	Système de propagation [2].	13
1.8	Électrocardiogramme	14
2.1	Modèle du myocyte ventriculaire humain	21
2.2	Potentiel d'action et principaux courants du modèle TNNP	26
2.3	Potentiel d'action du modèle TNNP pour le sous-épicaarde, le sous- endocarde et le myocarde moyen	27
3.1	Application de Poincaré	33
3.2	Portrait de phase du modèle FHN pour $I=0$	36
3.3	Portrait de phase du modèle FHN pour $I = 0.5$	38
3.4	Stabilité de FHN	39
5.1	Fixed points of the TNNP model, for $I_S(K^+)$	61
5.2	Fixed points of the TNNP model, for $I_S(Na^+)$	63
5.3	Stability and oscillation	64
5.4	Effect of K_o	67
5.5	EAD	68
5.6	Effect of I_{Katp}	70
5.7	Volume of automaticity	71
6.1	Diagramme de bifurcation (sous-endocarde)	93
6.2	Diagramme de bifurcation (myocarde moyen)	94
6.3	Profil spatial de $[K^+]_o$ pour résistivité constante	96

LISTE DES SIGLES

ATP	Adénosine triphosphate
ADP	Adénosine diphosphate
DAD	Dépolarisation tardive
DPA	Durée du potentiel d'action
EAD	Dépolarisation hâtive
EDO	Équation différentiel ordinaire
ECG	Électro-cardiogramme
FADH ₂	Flavine adénine dinucléotide réduite
FHN	Modèle de FitzHugh et Nagumo
HB	Bifurcation de Hopf
LRI	Modèle de Luo et Rudy 1
LRII	Modèle de Luo et Rudy 2
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide réduite
PA	Potentiel d'action
SNb	Bifurcation col-noeud
SNt	Transition col-noeud
SR	Réticulum sarcoplasmique
SS	Sous-espace / espace dyadique
TNNP	Modèle de Ten Tusscher, Noble, Noble et Panfilov

NOTATION

C	Capacité membranaire
D	Constante de diffusion ou tenseur de conductivité
E	Potentiel de Nernst
F	Constante de Faraday
g	Conductance
g_{max}	Conductance maximale d'un ensemble de canaux
J	Flux ionique
\mathbf{J}	Matrice Jacobienne
n_t	Nombre de canaux ionique
P	Fraction de canaux ouverts
Q	Charge électrique
R	Constante universelle des gaz
S_v	Ratio surface-volume
T	Température
\mathbf{v}	Vecteur propre
V_m	Potentiel membranaire
V_C	Volume du cytoplasme
V_{sr}	Volume du SR
V_{ss}	Volume du SS
W	Variable d'inactivation de FHN
Y	Proportion des portes ouvertes
\mathbf{Y}	Vecteur d'états
Y_{inf}	Valeur asymptotique de Y
z	Valence
α	Taux de transition
β	Taux de transition
ε	Perturbation infinitésimale
λ	Valeur propre
ϕ_i	Potentiel intracellulaire
ϕ_e	Potentiel extracellulaire
τ	Constante de temps

I_{bCa}	Courant de fuite calcique
I_{bNa}	Courant de fuite sodique
I_{CaL}	Courant calcique de type L
I_f	Courant pacemaker
I_{Katp}	Courant potassique désactivée par l'ATP
I_K	Courant potassique
I_{K1}	Courant potassique rectifiant
I_{Kr}	Courant potassique rectifiant retardée rapide
I_{Ks}	Courant potassique rectifiant retardée lent
I_l	Courant de fuite
I_{leak}	Courant de fuite du SR
I_{Na}	Courant sodique rapide
I_{NaCa}	Courant de l'échangeur sodium-calcium
I_{NaK}	Courant de l'échangeur sodium-potassium
I_{pCa}	Courant des pompes calciques
I_{pK}	Courant des pompes potassiques
I_{rel}	Courant des récepteurs à la ryanodine
I_S	Courant de stimulation ou courant de lésions
I_{to}	Courant potassique transitoire sortant
I_{up}	Courant des pompes du SR
I_{xfer}	Courant de diffusion, SS vers cytoplasme
$[C]$	Concentration ionique
$[C]_e$	Concentration ionique extracellulaire
$[C]_i$	Concentration ionique intracellulaire
$[Ca^{++}]_i$	Concentration de calcium intracellulaire
$[Ca^{++}]_o$	Concentration de calcium extracellulaire
$[Ca^{++}]_{SR}$	Concentration de calcium du réticulum sarcoplasmique
$[Ca^{++}]_{SS}$	Concentration de calcium du sous-espace
$[K^+]_i$	Concentration de potassium intracellulaire
$[K^+]_o$	Concentration de potassium extracellulaire
$[Na^+]_i$	Concentration de sodium intracellulaire
$[Na^+]_o$	Concentration de sodium extracellulaire

Je dédie le présent travail à ma conjointe et ma
famille pour leur support depuis plusieurs années.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, le Dr. Alain Vinet, ainsi que son équipe et le Dr. Vincent Jacquemet pour les discussions, les suggestions et l'aide qu'ils ont apportés à ce travail de recherche. Je souhaite aussi remercier ma conjointe, Caroline Ménard, pour son support.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires ont été responsables de 34.4 % des décès aux États-Unis en 2006. Elles ont représenté 1/6 des hospitalisations et ont engendré des coûts directs et indirects d'environ 503 milliards de dollars. Parmi les maladies les plus mortelles, l'infarctus du myocarde et les cardiopathies coronariennes toucheront 7.9 % de la population [57]. Au Canada, une personne décède d'une maladie cardiovasculaire toute les 7 minutes.

L'ischémie résultant de l'infarctus peut engendrer des troubles du rythme cardiaque comme la tachycardie, la fibrillation ventriculaire et la mort subite [19]. Les mécanismes responsables de ces complication ne sont pas clairement établis. Parmi les hypothèses, la création de foyer ectopique (automaticité) pourrait expliquer l'apparation de certaines de ces arythmies.

L'étude présentée dans cette ouvrage teste cette hypothèse à l'aide d'un modèle mathématique de la cellule du ventricule humaine. Nous étudions si les changements dus à l'ischémie peuvent engendrer de l'automaticité. Les chapitres 1 à 4 présente les notions de bases nécessaires à la compréhension de l'article du chapitre 5. Finalement la discussion permettra de développer et d'étendre les conclusions de l'article.

CHAPITRE 1

PHYSIOLOGIE CARDIAQUE

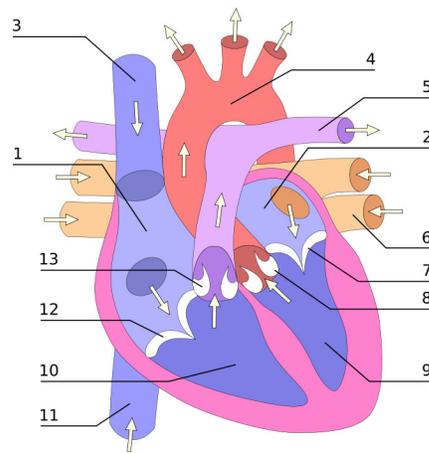


Figure 1.1 – Le coeur et sa structure [3]

Cette section couvre brièvement la physiologie du coeur, pour plus de détails, voir [13, 47]. Cet organe responsable de la circulation du sang dans l'organisme est représenté à la figure 1.1. La partie droite pompe le sang désoxygéné vers les poumons, alors que la partie gauche fournit le sang oxygéné aux organes. Les veines caves supérieure (fig. 1.1 (3)) et inférieure (fig. 1.1 (11)) apportent le sang appauvri en oxygène à l'oreillette droite (fig. 1.1 (1)). Le sang circule ensuite vers le ventricule droit (fig. 1.1 (10)) via la valve tricuspide (fig. 1.1 (12)). Les valves atrio-ventriculaires (fig. 1.1 (7,12)) empêchent le retour du sang vers les oreillettes lors de la contraction des ventricules. Ainsi, le sang s'échappe du ventricule droit sous l'effet de la contraction, et ce, via les artères pul-

monaires (fig. 1.1 (5)) lors de l'ouverture de la valve sigmoïde (fig. 1.1 (13)). Le sang circule ensuite vers les poumons puis retourne à l'oreillette gauche (fig. 1.1 (2)) en empruntant les veines pulmonaires (fig. 1.1 (6)). Il passe alors dans le ventricule gauche (fig. 1.1 (9)) via la valve mitrale (fig. 1.1 (7)). La contraction, suivie de l'ouverture de la valve aortique (fig. 1.1 (8)), permet finalement la circulation du sang oxygéné vers les organes via l'aorte (fig. 1.1 (4)). C'est ainsi que le sang appauvri est ré-oxygéné et retourné à la circulation systémique.

1.1 Tissu cardiaque

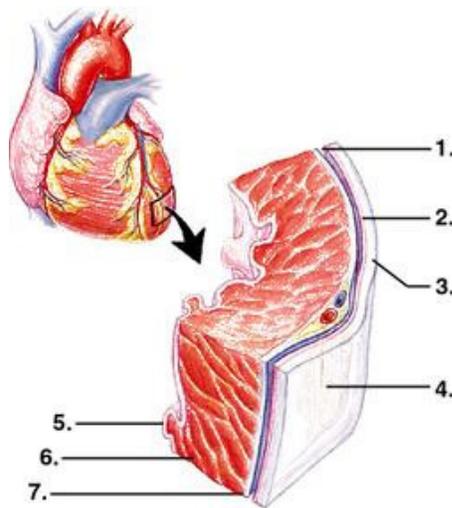


Figure 1.2 – Structure du tissu cardiaque [89]

La structure du tissu cardiaque, de l'extérieur vers l'intérieur est présentée à la figure 1.2. Le péricarde (fig. 1.2-4.) est une double membrane qui constitue l'enveloppe du coeur. La partie superficielle, appelée le péricarde fibreux (fig. 1.2-3.), protège et ancre

le coeur. Le péricarde séreux participe à la lubrification du coeur, il est formé du feuillet pariétal (fig. 1.2-2.), de la cavité péricardiale (fig. 1.2-1.) et du feuillet viscéral (fig. 1.2-7.). Quant au myocarde (fig. 1.2-6.), il constitue le muscle cardiaque responsable de la contraction. Dans les ventricules, il peut être divisé en trois sections, chacune possédant des propriétés électrophysiologiques distinctes : le sous-épicaire, le myocarde moyen et le sous-endocarde. Les différences entre ces sections seront discutées lors de la présentation du modèle de myocyte ventriculaire. Finalement l'endocarde (fig. 1.2-5.) constitue l'enveloppe interne du coeur [32].

Au niveau de l'irrigation sanguine, le tissu cardiaque est vascularisé par les artères coronaires qui longent l'épicaire avant de plonger dans le tissu. On observe une forte variation anatomique inter-individuelle en ce qui a trait au réseau artériel. Cependant les artères coronaires prennent naissance à l'aorte et se divisent ensuite en deux branches : l'artère coronaire gauche et droite. Tel que son nom l'indique, l'artère coronaire droite vascularise le ventricule et l'oreillette droite ainsi que le noeud sinusal. L'artère coronaire gauche, beaucoup plus étendue que la droite, irrigue l'oreillette gauche et le ventricule gauche. Les veines coronaires rapportent le sang appauvri en oxygène vers l'oreillette droite. Ce système divisé en plusieurs sous-groupes qui se rejoignent pour former le sinus coronaire qui se deverse dans l'oreillette droite. La grande veine cardiaque est la plus étendue. Elle suit grossièrement l'artère coronaire gauche et collecte le sang d'une grande partie du tissu des ventricules ainsi que de l'oreillette gauche.

1.2 Électrophysiologie cardiaque

Les propriétés électrophysiologiques d'une cellule résultent des échanges ioniques entre le milieu intra et extra-cellulaire. Toutes les cellules sont entourées d'une membrane principalement formée d'une bicouche de phospholipides : molécules possédant une tête hydrophile composée d'un groupement phosphate et une queue hydrophobe constituée de deux acides gras. L'organisme étant principalement composé d'eau, ces derniers s'organisent naturellement en bicouche, exposant les têtes au milieu aqueux, alors que les queues sont parallèles, tel que représenté à la figure 1.3.

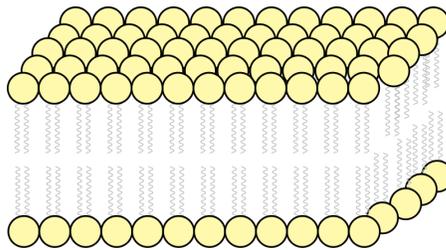


Figure 1.3 – Bicouche lipidique formant la membrane cellulaire [4].

Entremêlées dans cette structure, des protéines membranaires forment des pores, les canaux ioniques, qui permettent les échanges entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Ces canaux sont pour la plupart sélectifs, c'est-à-dire qu'ils ne sont perméables qu'à certaines espèces ioniques. Ces protéines peuvent aussi être sensibles aux différences de potentiel membranaire (voltage-dépendant) ou à la liaison de molécules (ligands). Les canaux subissent alors un changement de conformation qui les fait passer d'un état fermé à ouvert ou vice-versa.

Deux forces agissent sur la circulation des ions à travers les canaux membranaires. Premièrement, le gradient de concentration de part et d'autre de la membrane est responsable d'une force chimique de diffusion spécifique à chaque ion. Deuxièmement, puisque la balance des espèces ioniques est inégale entre les deux milieux, la différence entre le potentiel extracellulaire (ϕ_e) et intracellulaire (ϕ_i) crée une force électrique agissant sur tous les ions.

L'équation d'électro-diffusion de Nernst-Planck décrit le flux (J) d'une espèce ionique à travers un canal ouvert [48],

$$J = -D \left(\frac{d[C]}{dx} + \frac{zFD}{RT} [C] \frac{d\phi}{dx} \right), \quad (1.1)$$

où $[C]$ est la concentration, R est la constante universelle des gaz, T la température, z la valence de l'espèce ionique, F la constante de Faraday et D est la constante de diffusion.

L'absence de flux d'un ion à travers les canaux membranaires qui lui sont spécifiques est atteinte lorsque les deux forces se contrebalancent. Dans ce cas, la solution de l'équation 1.1 est

$$\ln \left(\frac{[C_e]}{[C_i]} \right) = \frac{zF}{RT} (\phi_i - \phi_e),$$

où $[C_e]$ est la concentration extracellulaire et $[C_i]$ la concentration intracellulaire. La dif-

différence de potentiel membranaire $V = (\phi_i - \phi_e)$ est

$$V = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{[C_e]}{[C_i]}\right). \quad (1.2)$$

Cette différence de potentiel qui contrebalance la diffusion est appelée le potentiel d'inversion ou potentiel de Nernst (E_x) d'après le scientifique allemand Walther Hermann Nernst.

La solution de l'équation 1.1 pour un flux non nul peut être obtenue en supposant que la variation du potentiel intra-membranaire est linéaire [37]. La solution pour une membrane allant de $x = 0$ à $x = L$ où $[C(0)] = [C_i]$ et $[C(L)] = [C_e]$ est alors :

$$J = \frac{D z F V}{L RT} \frac{[C_e] - [C_i] \exp\left(\frac{-z F V}{RT}\right)}{\exp\left(\frac{-z F V}{RT}\right) - 1}, \quad (1.3)$$

ou J est une densité de flux qu'on peut multiplier par zF pour obtenir une densité de courant. Cette équation est connue comme l'équation de Goldman-Hodgkin-Katz et sera utilisée en modélisation, tel que présenté au chapitre 2. En regroupant les constantes ($k = \frac{zF}{RT}$) et sachant que le potentiel de Nernst est $\frac{[C_o]}{[C_i]} = \exp(kE)$, on obtient

$$I = P z F k [C_e] V \frac{1 - \exp(k(V - E))}{\exp(kV) - 1}$$

où $P = D/L$ est le coefficient de diffusion. Puisque k est petit pour des températures normales, il est possible d'approximer cette expression par un développement au premier ordre [37], soit

$$J = PzFk[C_e](V - E). \quad (1.4)$$

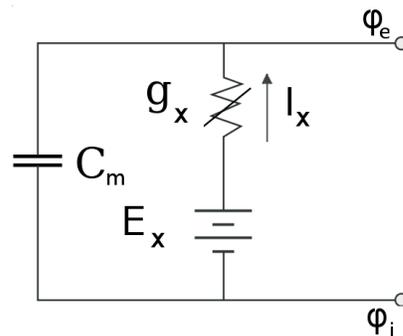


Figure 1.4 – Équivalent électrique de la membrane

Un canal ionique "x" peut donc être considéré comme une source de tension E_x connectée à une conductance g_x . Considérant la membrane comme un condensateur C_m , on peut représenter un canal à l'intérieur d'une membrane par le schéma de la figure 1.4. Le courant circulant dans le canal est alors

$$I_x = g_x(V_m - E_x), \quad (1.5)$$

où $g_x = Pz_xFk[C_e]_x$ est la conductance du canal et $V_m = \phi_i - \phi_e$ est le potentiel membranaire. Le potentiel membranaire est différent du potentiel d'inversion puisque plusieurs espèces ioniques l'influencent. Pour les myocytes cardiaques dans un tissu sain, il se

situe autour de -80mV .

Des modes de transport actif sont aussi présents, tel les échangeurs ioniques - canaux spécialisés se servant du gradient de concentration d'une espèce ionique pour permettre le transport à contresens d'autres ions - ainsi que des pompes ATPase, qui se servent plutôt de l'énergie contenue dans l'ATP. La formulation de ces courants, qui ne suivent pas l'électrodifusion, sera présentée au chapitre 2. Le courant ionique total est donc la somme des courants générés par les canaux ioniques, les pompes et les échangeurs,

$$I_{ion} = \sum_x I_x, \quad (1.6)$$

et le potentiel membranaire suit

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion}(V, t) = 0. \quad (1.7)$$

Il est à noter que cette formulation de l'évolution du potentiel membranaire ne tient pas compte explicitement du courant associé à chaque espèce ionique [39]. Sachant $V = Q/C$, il est possible d'écrire $Q = \sum z_x \text{Volume} [C]_x$. Nous reviendrons aux conséquences de cette formulation au chapitre 2.

1.3 Potentiel d'action

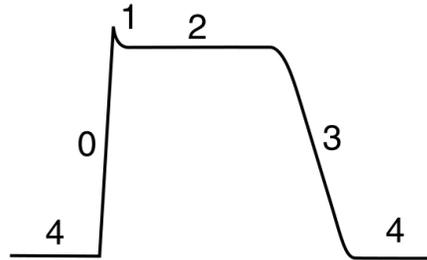


Figure 1.5 – Potentiel d'action du myocyte [1].

Lorsqu'une stimulation dépolarise la membrane au delà d'un certain seuil, une réponse active s'amorce : le potentiel d'action (PA). Pour les myocytes cardiaques, le PA prend la forme (figure 1.5) d'une dépolarisation rapide (phase 0) provenant de l'entrée d'ions Na^+ . Elle est suivie d'une légère bosse de repolarisation (phase 1) et d'un plateau (phase 2) qui résultent de l'effet combiné de l'entrée Ca^{++} et de la sortie de K^+ . Finalement, le myocyte se repolarise (phase 3) au potentiel de repos (phase 4) par l'effet combiné de l'arrêt de l'entrée de Ca^{++} et de l'augmentation de la sortie de K^+ . La dynamique des différents canaux voltage-dépendant est principalement responsable du PA, les pompes et échangeurs participant surtout au maintien du potentiel de repos [100]. Le myocyte regagne son excitabilité progressivement lors de la phase 3, c'est pourquoi on décrit les phases 0, 1 et 2 comme réfractaires absolues alors que la phase 3 est réfractaire relative.

Le PA est aussi responsable de la contraction musculaire. L'entrée de calcium, lors de la dépolarisation, se fait principalement dans un sous-espace (SS) du cytoplasme où le

réticulum sarcoplasmique (SR) est plus rapproché de la membrane cellulaire. Le SR constitue une source de stockage du calcium à l'intérieur de la cellule. Il est entouré d'une membrane et de protéines qui y sont ancrées. Parmi celles-ci, on note les récepteurs à la ryanodine, des canaux calciques dont l'ouverture est contrôlée par la concentration de calcium dans le SS. L'élévation du calcium dans le SS entraîne l'ouverture de ces récepteurs et la relâche du calcium sarcoplasmique, c'est ce qu'on appelle la relâche de calcium induite par le calcium [30]. Le calcium cytoplasmique se lie ensuite à la troponine, entraînant la contraction musculaire. Lors de la repolarisation, une pompe ATP-dépendante sur la membrane du SR permet la recapture du calcium. La concentration de calcium à l'intérieur du SR est fortement élevée ; la calséquestrine, une protéine se liant au calcium, sert de tampon y régulant la concentration de calcium libre.

1.4 Propagation

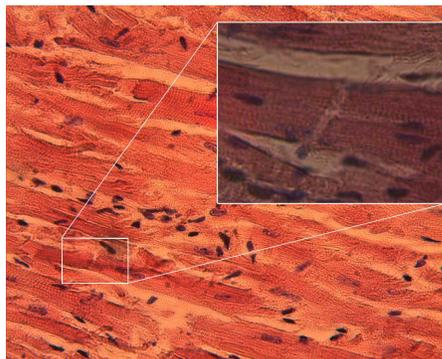


Figure 1.6 – Muscle cardiaque [5].

Le muscle cardiaque est représenté à la figure 1.6. Les myocytes sont connectés les uns aux autres, principalement aux extrémités, par les jonctions communicantes, un ensemble de protéines membranaires (les connexines) formant des pores entre les myocytes [22]. L'alignement des cellules selon un axe préférentiel donne une structure de fibre. Les jonctions communicantes, agissant comme des résistances, permettent la propagation des variations de V_m d'une cellule à l'autre. Ainsi, les PA peuvent se propager à l'intérieur du tissu. Au niveau des ventricules, on observe une rotation de 180° , de l'endocarde vers l'épicarde, de l'orientation des fibres [33].

Un ensemble de structures spécialisées assure la propagation ordonnée de la contraction musculaire [47]. La figure 1.7 montre les éléments essentiels à la création et à la propagation du potentiel d'action cardiaque. Le pacemaker naturel est le noeud sinusal, situé dans l'oreillette droite. Il est constitué de myocytes cardiaques légèrement différents qui se contractent peu et se dépolarisent spontanément sous l'effet notamment d'un courant qui leur est particulier (I_f) [11]. Ils se comportent en oscillateur, générant d'eux-mêmes des potentiels d'action à intervalle régulier (60-100 battements par minutes chez l'homme). L'oreillette droite est directement stimulée par le noeud sinusal. Le faisceau de Bachmann, composé de myocytes possédant une vitesse de propagation élevée, favorise la propagation vers l'oreillette gauche. Le front d'activation dans l'oreillette droite atteint le noeud atrioventriculaire. Cette structure possède une vitesse de propagation lente, permettant aux oreillettes de se contracter avant de propager le PA

aux ventricules par le faisceau de His, puis par les fibres de Purkinje. Tout comme les myocytes du noeud sinusal, les cellules du noeud atrioventriculaire ainsi que les fibres de Purkinje possèdent un courant I_f suffisant pour induire des oscillations. Cependant leur période est supérieure à celle du noeud sinusal, si bien qu'elles sont généralement entraînées par celui-ci. Leur rythme autonome ne devient manifeste que lorsque le noeud sinusal ou la propagation sont anormaux.

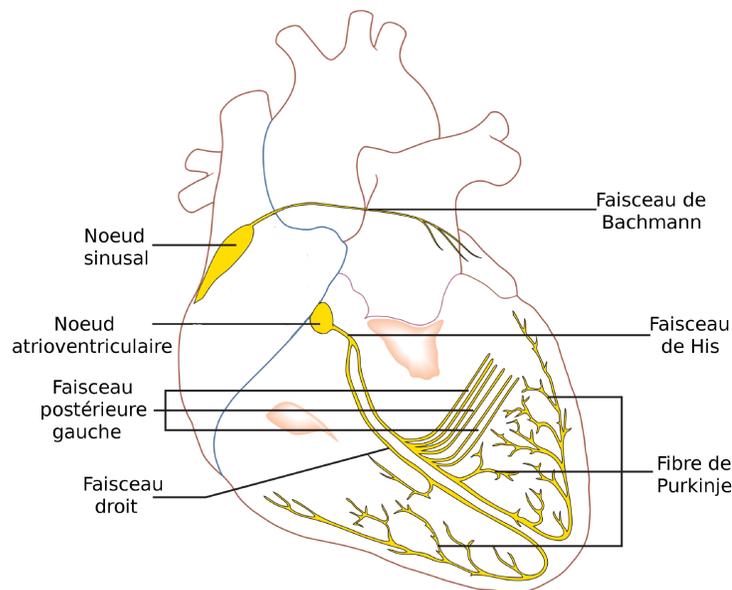


Figure 1.7 – Système de propagation [2].

Cette séquence d'activation électrique peut être perçue par des électrodes placées sur le torse. La figure 1.8 montre une dérivation de l'électrocardiogramme. L'onde P correspond à l'activation des oreillettes qui est suivie du segment PR, intervalle où l'activation traverse le noeud atrioventriculaire, le faisceau de His et les fibres de Purkinje. Par la suite, l'activation des ventricules provoque le complexe QRS. Le segment ST mar-

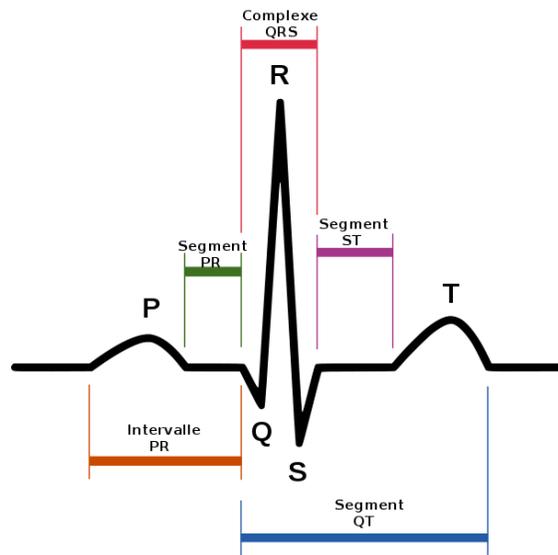


Figure 1.8 – Électrocardiogramme

que la phase de dépolarisation ou de plateau des potentiels des myocytes ventriculaires.

Finalement, l'onde T indique la repolarisation des ventricules.

CHAPITRE 2

MODÉLISATION

2.1 Modèle de Hodgkin-Huxley

Deux pionniers de la modélisation électrophysiologique sont Sir Alan Lloyd Hodgkin et Sir Andrew Fielding Huxley. En 1952, ils présentent un modèle mathématique, obtenu à partir d'enregistrements de voltage imposé sur l'axone géant du calmar et capable d'en reproduire les potentiels d'actions [38]. Les équations 1.5, 1.6 et 1.7 constituent la base du modèle. Les enregistrements électrophysiologiques leur permirent de déduire le comportement des canaux ioniques et ainsi de reproduire leurs dynamiques. Le modèle de base comporte 3 courants, I_{Na} , I_K et I_l , dont les équations sont obtenues en supposant qu'une membrane contient n_t canaux de chaque type x qui peuvent être ouverts ou fermés. Le courant d'un canal ouvert est donné par l'équation 1.5 où g_x est sa conductivité à l'état ouvert. La conductivité maximale de l'ensemble des canaux I_x est alors $g_{xmax} = n_t g_x$ et le courant lorsqu'une fraction P des canaux est ouverte est

$$I_x(P) = P g_{xmax} (V_m - E_x). \quad (2.1)$$

Hodgkin et Huxley postulent ensuite que chaque canal est contrôlé par un certain nombre de portes indépendantes, qui peuvent être chacune dans un état ouvert ou fermé. Considérant un canal possédant n_p portes identiques et désignant par Y la proportion des portes ouvertes, l'indépendance des portes permet de déduire que la proportion P des canaux ouverts est $P = Y^{n_p}$. L'équation 2.1 devient alors :

$$I_x(P) = Y^{n_p} g_{x_{max}}(V_m - E_x). \quad (2.2)$$

La relation se généralise aisément au cas où le canal possède plusieurs types de portes. L'ouverture et la fermeture des portes est une fonction de V_m et du temps dont l'évolution est donnée par l'équation différentielle ordinaire (EDO),

$$\frac{dY}{dt} = -\beta(V_m)Y + \alpha(V_m)(1 - Y),$$

où β et α sont des taux de transition dépendant de V_m . Cette équation peut être réécrite comme

$$\frac{dY}{dt} = (\beta(V_m) + \alpha(V_m)) \left(\frac{\alpha(V_m)}{\beta(V_m) + \alpha(V_m)} - Y \right)$$

ou

$$\frac{dY}{dt} = \frac{Y_{\text{inf}}(V_m) - Y}{\tau(V_m)}, \quad (2.3)$$

$\tau(V_m) = \frac{1}{(\beta(V_m) + \alpha(V_m))}$ devient alors la constante de temps et $Y_{\text{inf}}(V_m) = \frac{\alpha(V_m)}{\beta(V_m) + \alpha(V_m)}$ est la valeur asymptotique de Y et Y_0 est la condition initiale. Lorsque V_m est constant, la

solution de l'équation 2.3 est

$$Y(t) = Y_{\text{inf}}(V_m) + (Y_0 - Y_{\text{inf}}(V_m)) \exp \frac{-t}{\tau_m(V_m)}. \quad (2.4)$$

Les enregistrements électrophysiologiques de l'axone géant du calmar conduisent Hodgkin et Huxley à décrire le courant potassique par :

$$I_K = n^4 g_K (V_m - E_K), \quad (2.5)$$

c'est à dire que chaque canal comporte 4 portes identiques devant être ouvertes pour permettre la conduction.

Pour représenter le courant I_{Na} , il postulent que chaque canal contient deux types de portes, soit 3 portes d'activation et une porte d'inactivation. L'équation finale devient alors

$$I_{Na} = m^3 h g_{Na} (V_m - E_{Na}). \quad (2.6)$$

où m et h sont respectivement la proportion des portes d'activation et d'inactivation qui sont ouvertes. Le courant I_l est un courant de fuite à conductivité constante. Il est décrit directement par l'équation 1.5,

$$I_l = g_l(V_m - V_l), \quad (2.7)$$

où g_l est la conductivité et V_l est une constante similaire au potentiel de Nernst.

Finalement le potentiel membranaire est obtenu de l'équation 1.7 réécrite comme

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{I_{Na} + I_K + I_l + I_s}{C_m}, \quad (2.8)$$

où I_s est un courant de stimulation.

Cette pierre fondatrice de la modélisation permit à Hodgkin et Huxley d'obtenir le prix Nobel de physiologie et médecine en 1963.

Tel que présenté, le modèle d'Hodgkin et Huxley est déterministe. L'ouverture et la fermeture des portes sont en fait considérées comme des processus de Poisson [7], c'est-à-dire un processus stochastique où les événements se produisent indépendamment et de façon continue. Les équations décrivant la dynamique des portes correspondent à l'évolution de la valeur moyenne de la proportion de l'ensemble des portes de la membrane qui sont ouvertes. Le caractère aléatoire des canaux ioniques permet d'interpréter les résultats d'enregistrement électrophysiologique de type voltage-imposé [6]. Les enregistrements sur un canal isolé montrent qu'il saute de l'état ouvert à fermé aléatoirement.

Lecar et al. [54, 55] furent parmi les premiers à s'intéresser à l'effet de la stochasticité sur le seuil. L'approche de modélisation généralement utilisée est l'ajout d'un bruit (Brownien, Gaussien, ou autre) à une ou plusieurs variables du système. Des approches plus détaillées, à partir des processus de Markov, notamment pour les canaux calciques, furent aussi étudiées. Mino et al. [64] ainsi que Bruce et al. [17], présentent une évaluation de différents algorithmes. Au niveau des cellules cardiaques, Wilders et al. [101] ce sont notamment penchés sur la question.

2.2 Modèle de myocyte cardiaque

Le premier modèle de l'activité électrique de cellule cardiaque fût publié par Denis Noble en 1962 [68]. Il présente une modification des canaux potassiques et de nouveaux paramètres du modèle d'Hodgkin-Huxley afin de représenter les fibres de Purkinje. McAllister et al. [61] modifient ce modèle en suivant les nouvelles données expérimentales. Il comporte alors des courants voltage-dépendant sodiques, calciques, potassiques et chloriques ainsi qu'un courant de fuite calcique, chlorique et potassique.

Suivant ces publications, Beeler et Reuter [12] développent le premier modèle de myocyte ventriculaire. En plus du courant sodique, calcique et potassique, ils ajoutent une variable représentant la concentration de calcium intracellulaire ($[Ca^{++}]_i$) qui per-

met d'en simuler l'excursion lors du PA. Les pompes, échangeurs ioniques ainsi que la relâche de calcium induite par le calcium furent inclus dans un modèle de fibre de Purkinje par Di Francesco et Noble [26]. Cet effort pour établir une représentation électrophysiologique détaillée reste encore aujourd'hui l'un des modèles les plus complets des fibres de Purkinje [76].

Suivant le modèle de Beeler et Reuter, Luo et Rudy [58] publient un modèle de myocyte ventriculaire (LR1). Ils incorporent de nouveaux canaux potassiques et un réajustement des paramètres pour représenter des résultats expérimentaux. Ils publient par la suite [59] une série d'améliorations de leur modèle (LRII). Ils incluent la relâche de calcium induite par le calcium, ainsi que la dynamique du sodium, du potassium et du calcium intracellulaire en tenant compte de sa concentration dans le réticulum sarcoplasmique. L'introduction de la dynamique détaillée des concentrations intracellulaires marque le début des modèles de deuxième génération.

Ce modèle de Luo et Rudy marque aussi un passage à une modélisation s'adressant à une espèce spécifique, puisqu'ils utilisent des données provenant du cochon d'Inde. Des modèles de myocyte de lapin et de chien sont par la suite élaborés. On développe aussi des représentations des cellules atriales ainsi que du noeud sinusal.

Les premiers modèles de myocyte humain sont développés en 1998 par Nygren et al. [69] et Courtemanche et al. [24] pour les cellules de l'oreillette. Une représentation des

myocytes ventriculaires humains fut développée par Priebe et al. [75] à partir du deuxième modèle de Luo et Rudy. À ce jour, la représentation la plus détaillée des cellules ventriculaires humaines provient de Ten Tusscher et al. [93, 94]. Pour plus de détails concernant les différents modèles, le livre de A. J. Pullan, M. L. Buist et L. K. Cheng [76] constitue une excellente référence.

2.3 Le modèle de Ten Tusscher et al.

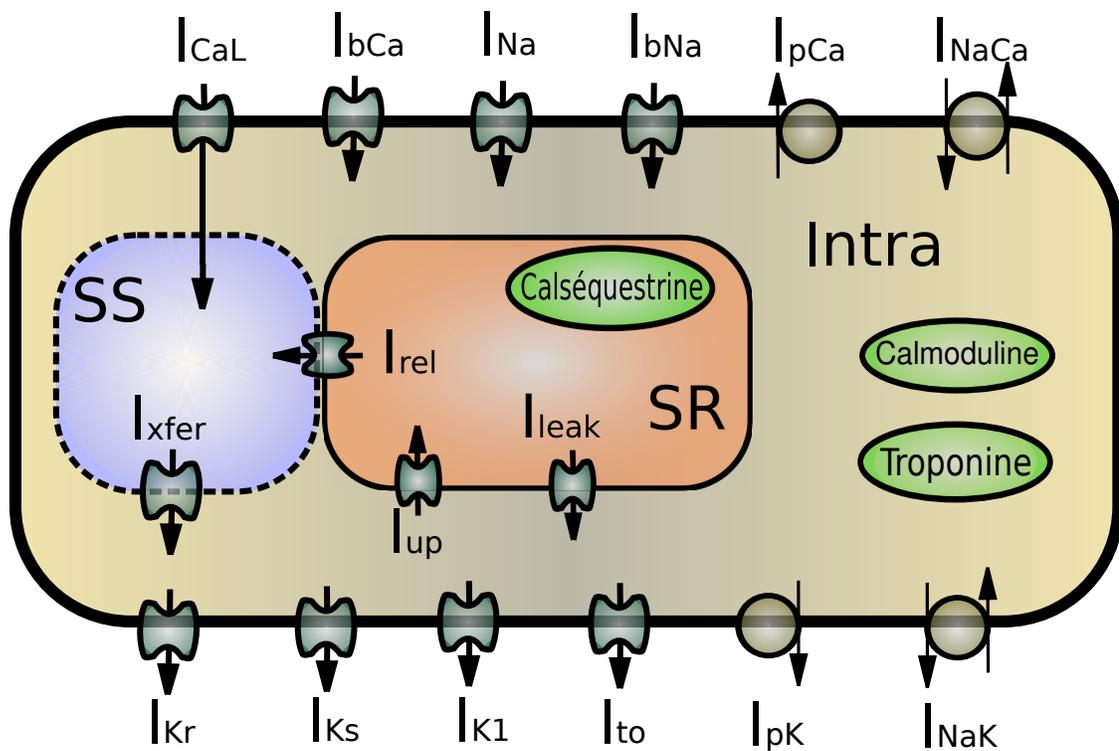


Figure 2.1 – Modèle du myocyte ventriculaire humain

Nos travaux utilisent le modèle de Ten Tusscher, Noble, Noble et Panfilov (TNNP).

La dynamique des concentrations ioniques de calcium ($[Ca^{++}]_i$), de sodium ($[Na^+]_i$) et de potassium ($[K^+]_i$) est détaillée pour le milieu intracellulaire (indice i). Il inclut aussi la concentration de calcium du réticulum sarcoplasmique ($[Ca^{++}]_{SR}$) et l'espace dyadique ($[Ca^{++}]_{SS}$). La figure 2.1 montre une représentation schématique du modèle, dont les équations sont données en détails à la section 5.7 de l'article. La description des canaux suit le formalisme d'Hodgkin-Huxley (eq.2.2) pour la majorité des canaux ioniques, soit :

- Le courant sodique rapide (I_{Na})
- Les canaux potassique transitoire sortant (I_{to}), rectifiant retardé lent et rapides (I_{Ks}, I_{Kr}) et rectifiant I_{K1} .
- Les courants de fuites sodique et calcique (I_{bNa}, I_{bCa})

Les canaux calciques de type L (I_{CaL}), injectent du calcium à l'intérieur de l'espace dyadique, sont modélisés par l'équation de courant de Goldman-Hodgkin-Katz (équation 1.3) combinée à des portes voltage-dépendantes et une porte de d'inactivation contrôlée par $[Ca^{++}]_{SS}$. Les échangeurs Na^+/Ca^{++} (I_{NaCa}) et Na^+/K^+ (I_{NaK}) ainsi que les pompes Ca^{++} (I_{pCa}) et K^+ (I_{pK}) suivent la formulation de Luo-Rudy.

Au niveau du calcium, les récepteurs à la ryanodine (I_{rel}) sont représentés par un modèle de Markov [86, 90] et ont une dépendance à $[Ca^{++}]_{SR}$ et $[Ca^{++}]_{SS}$. Les courants de fuite I_{leak} et de transfert I_{xfer} , correspondant au transport entre le compartiment cyto-

plasmique et respectivement le réticulum sarcoplasmique et le compartiment dyadique, sont des courants de diffusion. Le courant de recapture du calcium cytoplasmique par le réticulum sarcoplasmique I_{up} dépend de $[Ca^{++}]_i$. La liaison du calcium à la cal-séquestrine, à la calmoduline et à la troponine est aussi représentée.

L'évolution des concentrations est gouvernée par la somme des courants ioniques, c'est-à-dire

$$\begin{aligned}
\frac{d[Ca^{++}]_i}{dt} &= \frac{C_t}{2V_c F} (2I_{NaCa} - I_{bCa} - I_{pCa}) + \frac{V_{sr}}{V_c} (I_{leak} - I_{up}) + I_{xfer} \\
\frac{d[Ca^{++}]_{sr}}{dt} &= I_{up} - I_{rel} - I_{leak} \\
\frac{d[Ca^{++}]_{ss}}{dt} &= \frac{V_{sr}}{V_{ss}} I_{rel} - \frac{C_t}{2V_{ss} F} I_{CaL} - \frac{V_c}{V_{ss}} I_{xfer} \\
\frac{d[Na^+]_i}{dt} &= -\frac{C_t}{V_c F} (I_{Na} + I_{bNa} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}) \\
\frac{d[K^+]_i}{dt} &= -\frac{C_t}{V_c F} (I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} - 2I_{NaK} + I_{pK} + I_{stim})
\end{aligned} \tag{2.9}$$

où C_t est la capacité membranaire, F est la constante de Faraday et V_c , V_{sr} et V_{ss} sont respectivement les volumes du cytoplasme, du réticulum sarcoplasmique et de l'espace dyadique. L'évolution du potentiel membranaire est donnée par

$$C_t \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} + I_{stim}. \tag{2.10}$$

Cependant, le potentiel et les concentrations ne sont pas des variables indépendantes puisque $V = Q/C_t$, où Q est la charge intracellulaire totale. Cela permet d'écrire :

$$V = \frac{V_c}{C_t F} ([Na^+]_i + 2[Ca^{++}]_i + [K^+]_i) + \frac{V_{sr}}{C_t F} 2[Ca^{++}]_{sr} + \frac{V_{ss}}{C_t F} 2[Ca^{++}]_{ss} + \frac{Q_0}{C_t}, \quad (2.11)$$

où la charge Q_0 est choisie pour fixer le potentiel de repos . Elle représente la contribution des espèces ioniques non-incluses dans le modèle TNNP et dont les concentrations sont considérées fixes. Simuler directement le système d'EDOs constitué des équations 2.9 et 2.10 n'assure pas explicitement la conservation de la charge [39, 41] et donne un système dont la matrice Jacobienne est singulière. Pour notre part nous avons traité le système différentiel algébrique [80, 92] constitué par l'équation 2.10 avec la contrainte 2.11. Par ailleurs, il est toujours nécessaire d'attribuer le courant de stimulation à une ou plusieurs espèces ioniques puisqu'injecter un courant. Le potassium est généralement utilisé puisqu'il est l'espèce dominante dans le milieu intracellulaire. Cette problématique est présente pour tous les modèles de cellule cardiaque de deuxième génération [39, 51].

Le potentiel d'action et les principaux courants du modèle TNNP sont présentés à la figure 2.2. Le seuil correspond à l'ouverture des canaux sodiques rapides (I_{Na}). L'entrée de sodium crée alors une dépolarisation (fig.1.5-0) que suit la fermeture des

canaux I_{Na} et l'ouverture des canaux potassiques transitoires sortants (I_{to}). Ces derniers sont responsables de la phase initiale de repolarisation rapide suivant la dépolarisation (fig.1.5-1) du PA. La balance entre l'entrée de calcium (I_{CaL}) et la sortie de potassium par le courant potassique rectifiant retardé lent (I_{Ks}) est majoritairement responsable du plateau (fig.1.5-2). Les périodes 1 et 2 sont dites réfractaires absolues, I_{Na} étant inactivé à ces valeurs de V_m , il participe grandement à cet état. La fermeture de I_{CaL} est accompagnée d'une repolarisation - I_{Ks} restant ouvert - et de l'ouverture du courant potassique rectifiant retardé rapide (I_{Kr}) et du courant rectifiant I_{K1} . Ces courants accentuent la repolarisation (fig.1.5-3), puis se ferment lorsque le myocyte regagne son potentiel de repos. Cette phase est réfractaire relative puisqu'elle est accompagnée par un regain progressif de l'excitabilité. La période 4, le repos, n'indique pas l'absence de flux ioniques entre les milieux, mais plutôt que la somme des courants membranaires est nulle. Les échangeurs ioniques ainsi que les pompes sont cruciales au maintien de l'équilibre. En effet, la figure 2.2 montre bien que la balance des courants sodiques à l'équilibre ce fait entre l'échangeur I_{NaCa} et la pompe I_{NaK} (le courant de fuite I_{bNa} étant aussi présent). Aux niveaux du calcium, on note I_{NaCa} ainsi que la pompe I_{pCa} (en moindre importance, le courant de fuite I_{bCa}). Finalement les courants potassiques participant à l'équilibre sont principalement I_{NaK} et I_{K1} . Le système converge asymptotiquement vers un état où le flux net de chaque ion devient nul.

Tel que mentionné précédemment, les myocytes ventriculaires peuvent être divisés

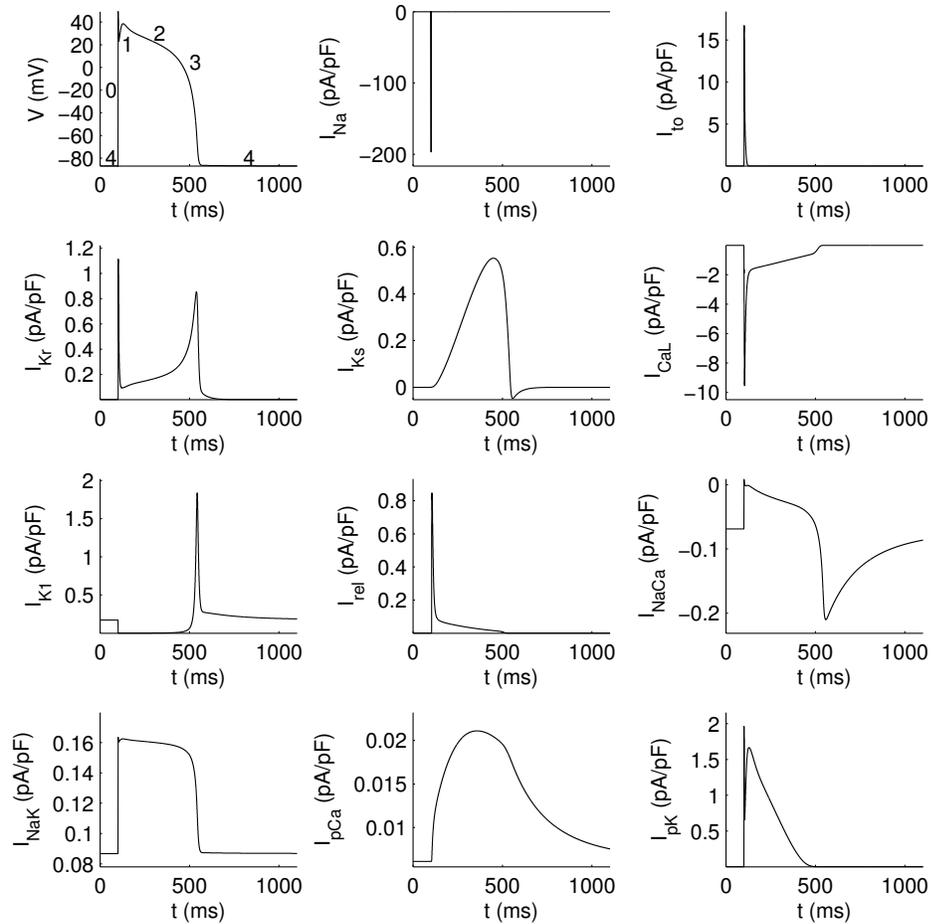


Figure 2.2 – Potentiel d'action et principaux courants du modèle TNNP, stimulation à $t = 100ms$ pour $I_s = 52pA/pF$ et $\Delta t = 1ms$.

en trois sous-groupes : sous-endocardique, sous-epicardique et moyen [70]. Tel qu'illustré à la figure 2.3, le myocarde moyen possède un PA plus long que le sous-épicaarde et le sous-endocarde. Dans le modèle TNNP, ces différences de PA sont obtenus en variant la conductance maximales des courants I_{Ks} et I_{to} , ainsi que la valeur de saturation et la constante de temps de la variable d'inactivation de I_{to} (i.e. $s_{\infty}(V)$, $\tau_s(V)$).

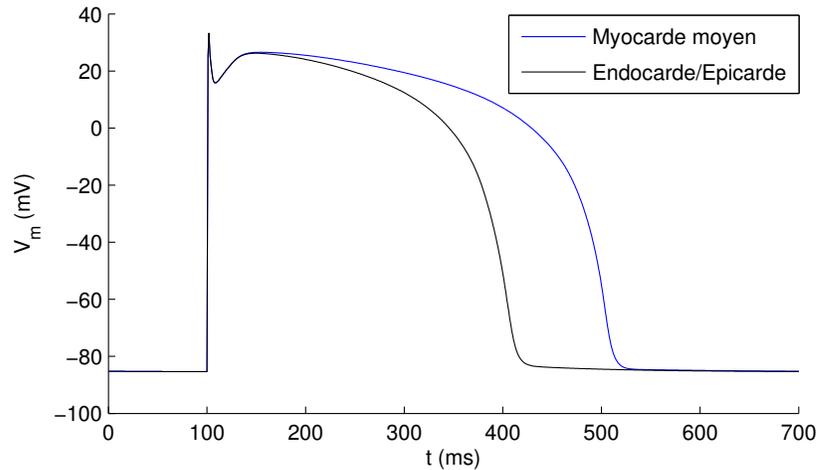


Figure 2.3 – Potentiel d'action du modèle TNNP pour le sous-épicaarde, le sous-endocarde et le myocarde moyen

Finalement, il est à noter que tout comme le modèle de Hodgkin-Huxley, TNNP est déterministe et néglige l'aspect stochastique lié à la dynamique des canaux ioniques. Cet aspect stochastique a été considéré dans certains modèles ioniques cardiaques, notamment par l'équipe de M. Guevara et L. Glass. [21, 50, 52]. Tel que mentionné à la section 2.1, on note un effet sur le seuil ainsi que la création de dépolarisation hative, précédant la propagation normale lors de la période réfractaire relative. Le caractère stochastique du relâchement de calcium par les récepteurs à la ryanodine, a aussi été récemment étudié, particulièrement par l'équipe de A. Karma [78, 79]. Leur modèle inclut une représentation de la distribution spatiale de l'espace dyadique. La stochasticité de l'activation des récepteurs à la ryanodine y est aussi représentée. Ce modèle permet de reproduire les alternances de $[Ca^{++}]$ pendant l'entraînement ainsi que les relâchements spontanés ("calcium spark") observés expérimentalement. Comme conclusion générale, l'aspect

stochastique peut engendrer une complexité aux abords de phénomènes critiques (bifurcation, seuil, dépolarisation hative, etc.).

CHAPITRE 3

SYSTÈME DYNAMIQUE

Cette section présente d'abord un bref aperçu des méthodes utilisées pour étudier les systèmes dynamiques prenant la forme d'équations différentielles ordinaires (EDO) autonomes (ne dépendant pas explicitement du temps). Nous nous concentrons sur les concepts et les propriétés que nous avons rencontrés dans notre analyse du système TNNP présentés au chapitre 2. Pour plus d'information, les livres de J.Guckenheimer et P.Holmes [36], de J.Keener et J.Sneyd [48] ainsi que de A.Beuter, L.Glass et M.C. Mackey sont [14] d'excellentes références.

Pour illustration, ces techniques seront par la suite appliquées à un modèle simplifié de cellule excitable.

3.1 Stabilité et bifurcations

Le système d'équations différentielles ordinaires,

$$\frac{d\mathbf{Y}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{Y}), \quad (3.1)$$

où $\mathbf{Y} \in \mathfrak{X}^n$, définit un vecteur de vitesse pour chaque point de l'espace et forme un champ de vitesse. Un point fixe (\mathbf{Y}_{pf}) est une valeur où $\mathbf{F}(\mathbf{Y}_{\text{pf}}) = 0$. Ce point fixe peut être stable ou instable. On peut en déterminer la nature en étudiant l'évolution d'une petite perturbation $\varepsilon \in \mathfrak{X}^n$. On substitue donc $\mathbf{Y} = \mathbf{Y}_{\text{pf}} + \varepsilon$ dans l'équation 3.1. On linéarise ensuite en développant en série de Taylor, au premier ordre,

$$\frac{d(\mathbf{Y}_{\text{pf}} + \varepsilon)}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{Y}_{\text{pf}}) + \mathbf{J}(\mathbf{Y}_{\text{pf}})\varepsilon + \mathcal{O},$$

où $\mathbf{J}(\mathbf{Y}_{\text{pf}})$ est la matrice Jacobienne ($n \times n$) des dérivées partielles évaluées au point fixe et \mathcal{O} est le regroupement des termes d'ordre supérieur. L'évolution de la perturbation est donc, au premier ordre :

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \mathbf{J}(\mathbf{Y}_{\text{pf}})\varepsilon.$$

La solution de ce système est

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 e^{\mathbf{J}(\mathbf{Y}_{\text{pf}})t}.$$

Si $\mathbf{J}(\mathbf{Y}_{\text{pf}})$ est une matrice réelle dont les valeurs propres sont répétées selon leurs multiplicités m , alors il existe une base de vecteurs propres généralisés satisfaisant,

$$(\mathbf{J}(\mathbf{Y}_{\text{pf}}) - \lambda \mathbf{I})^k \mathbf{v} = 0,$$

où $k = 1, \dots, m$. Soit une base généralisée $\{v_1, \dots, v_n\}$, où la matrice $\mathbf{P} = [v_1 \dots v_n]$ est inversible,

$$\mathbf{J}(\mathbf{Y}_{\text{pf}}) = \mathbf{S} + \mathbf{N},$$

où

$$\mathbf{P}^{-1} \mathbf{S} \mathbf{P} = \text{diag}(\lambda_j),$$

alors la matrice $\mathbf{N} = \mathbf{J}(\mathbf{Y}_{\text{pf}}) - \mathbf{S}$ est nilpotente d'ordre $k \leq n$ et \mathbf{S} et \mathbf{N} commutent. Ceci permet d'écrire la solution de l'EDO linéaire [53],

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 \mathbf{P} \text{diag}(e^{\lambda_j t}) \mathbf{P}^{-1} \left[\mathbf{I} + \mathbf{N}t + \dots + \frac{\mathbf{N}^{k-1} t^{k-1}}{(k-1)!} \right].$$

L'évolution d'une perturbation du point fixe dépend donc des valeurs propres du Jacobien évaluées au point fixe. Si $\Re(\forall \lambda) < 0$, le point est stable puisqu'une perturbation $\mathbf{Y}_{\text{pf}} + \varepsilon$ convergera vers le point fixe. À l'inverse, si il y a au moins une $\Re(\lambda) > 0$, le trajectoire s'éloignera du point fixe. Une partie imaginaire, $\Im(\lambda)$, non nulle indique la rotation autour du point fixe dans le plan associé à deux valeurs propres complexes conjuguées. Un point fixe respectant $\Re(\lambda) \neq 0$ et $\Im(\lambda) \neq 0$ est appelé un foyer qui peut être stable ou instable. Un point pour lequel toutes les parties imaginaires sont nulles est appelé noeud. De plus, un point où toutes les valeurs propres sont réelles et qui possède des valeurs propres positives et négatives est appelé col ou point de selle.

Une bifurcation se produit lorsque le changement d'un ou plusieurs paramètres entraîne une modification du nombre ou de la stabilité des points fixes. La perte ou le gain de stabilité résultent du changement de signe de la partie réelle d'une ou plusieurs valeurs propres. En codimension 1, c'est à dire lorsque seulement un paramètre varie, nous avons rencontré deux types de bifurcation dans nos travaux. Premièrement, la bifurcation col-noeud où une valeur propre réelle change de signe et où, à la valeur du paramètre à laquelle cette transition se produit, il y a collision entre deux branches de points fixes (ou alternativement création des deux branches de points fixes). Deuxièmement, la bifurcation de Hopf où les parties réelles d'une paire de valeurs propres complexes conjuguées changent de signe. À la bifurcation, il y a création d'une orbite périodique qui peut être stable ou instable, selon que la bifurcation de Hopf est supercritique ou sous-critique. Dans un système multidimensionnel, le nombre de valeurs propres à partie réelle positive peut évidemment varier sans que la stabilité du point fixe ne change, tant qu'au moins une valeur propre à partie réelle positive subsiste. Par extension, nous désignerons aussi par bifurcation de Hopf une valeur de paramètre où la partie réelle d'une paire de valeurs propres complexes conjuguées change de signe tout en ne modifiant pas la stabilité du point fixe. Nous appellerons transition col-noeud une valeur de paramètre où une valeur propre réelle change de signe sans changer la stabilité du point fixe et sans que soit créées de nouvelles branches de points fixes.

En effet, tout comme les points fixes, une orbite peut être stable ou instable. L'appli-

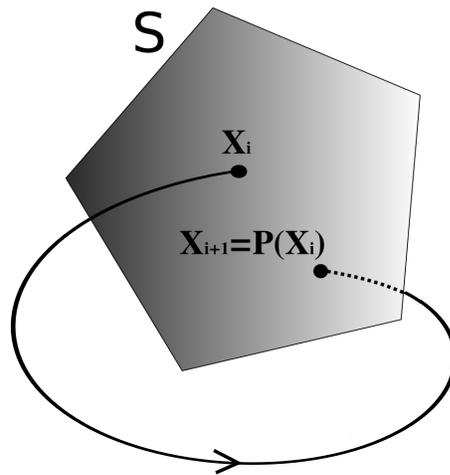


Figure 3.1 – Application de Poincaré

cation de Poincaré est alors utilisée pour en déterminer la nature. Il s'agit de convertir le champ vectoriel (3.1) de N dimensions en une application itérative ($P(\mathbf{X}_i)$) à $(N-1)$ dimensions. Pour se faire on détermine au voisinage d'un point de l'orbite une surface $S \in \mathfrak{R}^{N-1}$ telle que le flux y soit toujours perpendiculaire (figure 3.1). Après perturbation, on suit les positions \mathbf{X} où les retours successifs de la trajectoire traversent cette surface. Une orbite périodique correspond alors à un point fixe de l'application de Poincaré, soit ($\mathbf{X}_{pf} = \mathbf{X}_i = \mathbf{X}_{i+1}$). La stabilité d'un cycle est déterminée par un principe de linéarisation similaire à celui utilisé précédemment. Ainsi,

$$\mathbf{X}_{pf} + \boldsymbol{\varepsilon}_{i+1} = \mathbf{P}(\mathbf{X}_{pf} + \boldsymbol{\varepsilon}_i) = \mathbf{X}_{pf} + D(\mathbf{X}_{pf})\boldsymbol{\varepsilon}_i$$

où D est la matrice jacobienne de $P(\mathbf{X}_i)$. En simplifiant, on obtient le système itéré,

$$\varepsilon_{i+1} = D(\mathbf{X}_{\text{pf}})\varepsilon_i.$$

La norme des valeurs propres λ de la matrice D , appelées multiplicateurs de Floquet, contrôle la stabilité. $\|\lambda\| > 1$ indique la croissance de la perturbation et donc l'instabilité. À l'inverse, $\|\lambda\| < 1$ indique la stabilité.

Tout comme pour les points fixes, il existe plusieurs bifurcations des cycles. Nous avons observé trois types de bifurcation dans le modèle TNNP : Le col-noeud de cycle qui correspond à la collision et la disparition (alternativement, la création) de deux branches de cycles, une stable et une instable ; le doublement de période qui se produit lorsqu'un cycle de période $2T$ apparaît quand un cycle de période T perd sa stabilité ; la bifurcation homoclinique qui correspond à la collision d'un cycle et d'un col.

3.2 Système à 2 dimensions, FitzHugh-Nagumo

Le modèle de cellule excitable développé par FitzHugh et Nagumo (FHN) [66, 77] est un excellent outil permettant de comprendre certains aspects de la dynamique des cellules et d'illustrer certaines bifurcations. Il possède deux variables, le potentiel membranaire (V) et une variable responsable de la période réfractaire ou d'"inactivation"

(W) :

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= f(V,W) = V - \frac{V^3}{3} - W + I \\ \frac{dW}{dt} &= g(V,W) = 0.08(V + 0.7 - 0.8W)\end{aligned}\quad (3.2)$$

Les courbes de croissance nulle, les nullclines, sont utiles afin d'étudier le comportement du système. Elles correspondent à l'ensemble des points où $\frac{dV}{dt} = 0$ et $\frac{dW}{dt} = 0$, soit

$$W = V - \frac{V^3}{3} + I$$

et

$$W = \frac{V + 0.7}{0.8}.$$

Ces deux nullclines sont représenté à la figure 3.2 pour $I = 0$, en rouge le V-nullcline de $g(W)$ et en bleu celui de $f(W)$. Le point d'intersection correspond à un point fixe puisque $\frac{dV}{dt} = \frac{dW}{dt} = 0$. Sur cette même figure, on représente aussi le champ vectoriel de vitesse donné par l'équation 3.2 en noir et les trajectoires pour diverses conditions initiales, allant du jaune (quand $t = 0$) au vert en fonction du temps. Dans ce cas, l'unique point fixe du système est stable puisque toutes les trajectoires y convergent.

Cependant, la stabilité du point fixe peut également être établie par l'analyse du

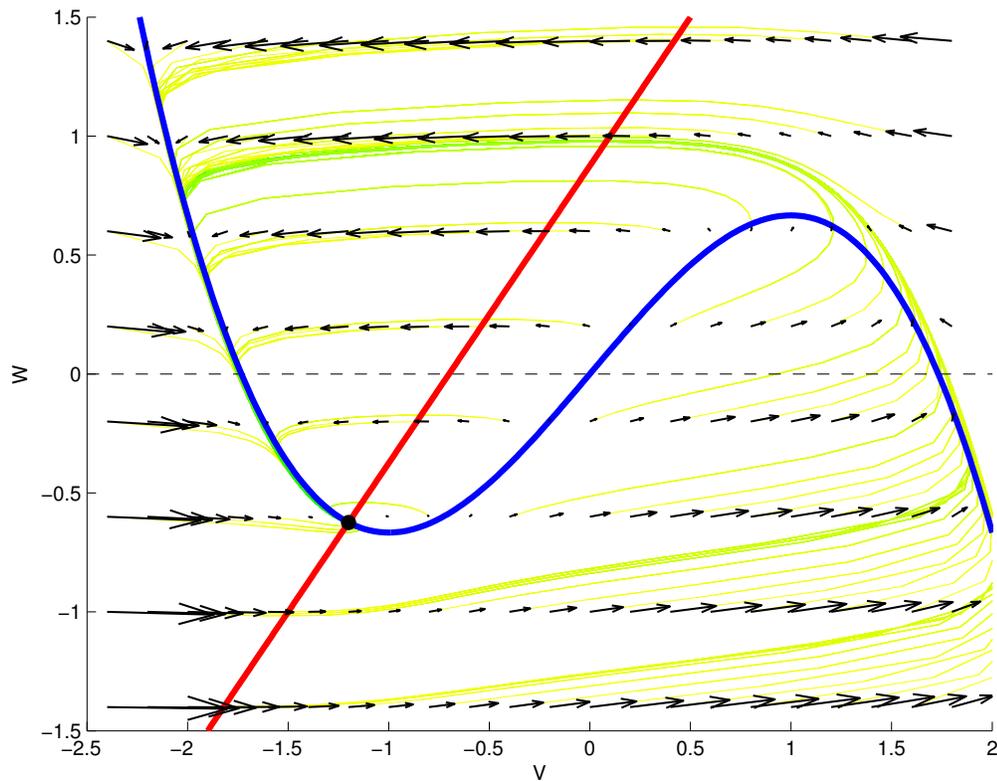


Figure 3.2 – Portrait de phase du modèle FHN pour $I=0$

Jacobien du système à ce point.

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\delta f}{\delta V} & \frac{\delta f}{\delta W} \\ \frac{\delta g}{\delta V} & \frac{\delta g}{\delta W} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 - V^2 & -1 \\ 0.08 & -0.064 \end{pmatrix}.$$

et son équation caractéristique,

$$0.016 - 0.936\lambda + 0.064V^2 + \lambda V^2 + \lambda^2 = 0$$

qui donne les valeurs propres

$$\lambda = 0.468 - \frac{V^2}{2} \mp \sqrt{0.203024 - 0.532V^2 + 0.25V^4} \quad (3.3)$$

Le point fixe est stable puisque ses valeurs propres sont $\lambda = -0.25 \mp 0.22i$, donc $\Im(\lambda) \neq 0$ et $\Re(\lambda) < 0$.

L'application d'un courant I n'affecte que le nullcline de $g(V,W)$ et correspond à sa translation selon l'axe W . La figure 3.3 montre le portrait de phase pour $I = 0.5$. On note que les trajectoires sont différentes et que le point fixe n'est plus un attracteur.

Les valeurs propres du point fixe, ($V_{pf} = -0.80$, $W_{pf} = -0.13$, $\lambda = 0.14 \pm 0.19i$), ont une partie réelle positive ce qui confirme son instabilité. La perte de stabilité se fait par une bifurcation de Hopf dont on déterminera la nature supercritique ou souscritique par l'analyse du cycle qui y est créé.

À chaque valeur du paramètre I correspond un point fixe $X_p(I) = [V(I), W(I)]$, si bien que l'on peut suivre l'évolution de la nature des points fixes du système en traçant la courbe de parties réelles et imaginaires en fonction de I , $V(I)$ ou $W(I)$. Sur la figure fig.3.4, on voit que le point fixe passe de noeud à foyer stable qui perd sa stabilité à une première bifurcation de Hopf. Il se transforme ensuite en noeud instable, avant de rede-

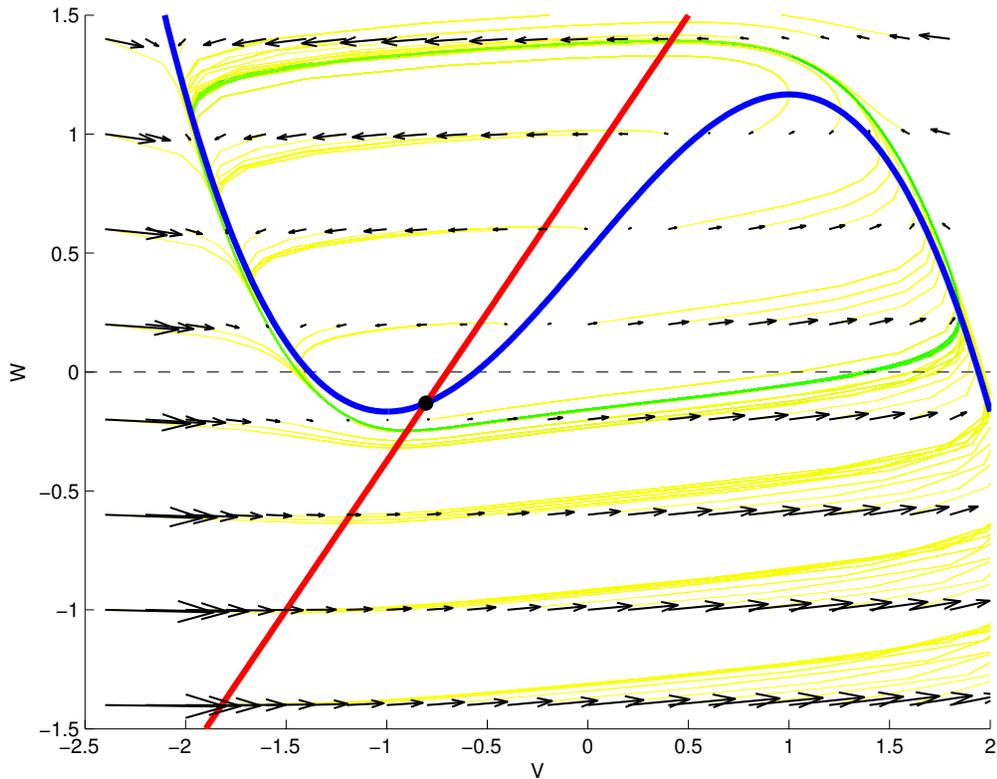


Figure 3.3 – Portrait de phase du modèle FHN pour $I = 0.5$

venir un foyer instable qui regagne sa stabilité par une seconde bifurcation de Hopf. Il y a entre les deux bifurcations de Hopf un cycle dont on peut analyser la stabilité en traçant la norme du multiplicateur de Floquet (fig.3.4 C,D). On voit que les deux bifurcations de Hopf sont sous-critiques, puisque des cycles instables y sont créés. Ces branches de cycles instables connectent avec un cycle stable de haute amplitude. Les valeurs de I où les branches de cycles stables et instables se connectent correspondent à des bifurcations col-noeud de cycle. Pour un système à deux dimensions, il est possible d'obtenir la trajectoire des cycles instables en inversant le temps et en simulant numériquement le système.

Puisque les valeurs propres ne dépendent que de V , il est possible de tracer (fig.3.4 A,B) ces dernières et ainsi d'obtenir de l'information sur le comportement du système. $\Re(\lambda) > 0$ et $\Im(\lambda) \neq 0$ indique la présence d'un foyer instable, $\Re(\lambda) < 0$ et $\Im(\lambda) \neq 0$ est un foyer stable, $\Re(\lambda) < 0$ et $\Im(\lambda) = 0$ est un noeud stable alors que $\Re(\lambda) > 0$ et $\Im(\lambda) = 0$ est un noeud instable.

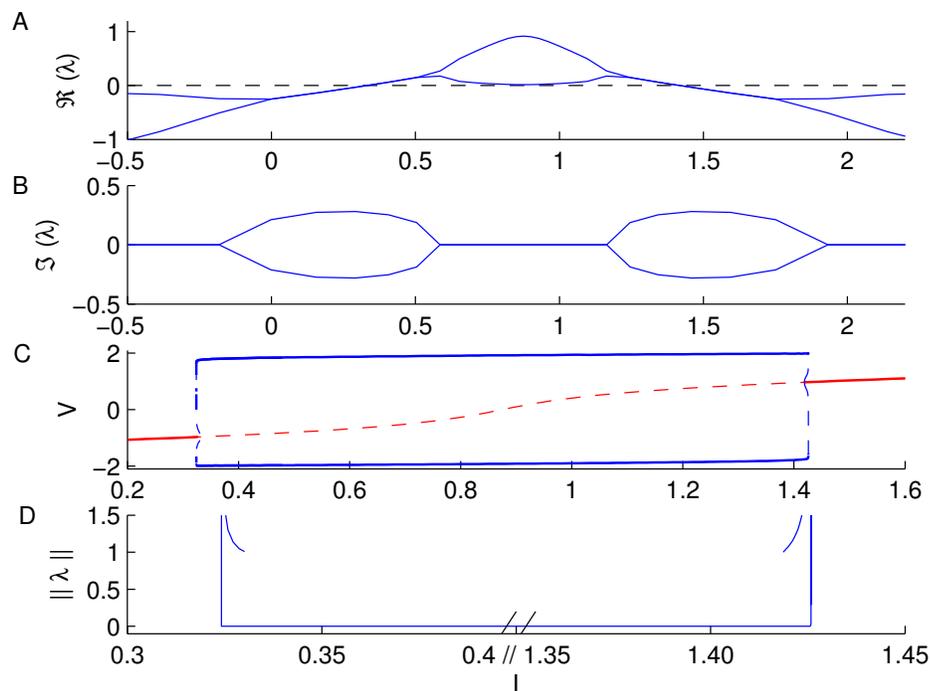


Figure 3.4 – A et B : Partie réel (A) et imaginaire (B) des valeurs propres, C : diagramme de bifurcation, points fixes (rouge), minimum et maximum des oscillations (bleu), les lignes pointillées indiquent l'instabilité, D : Norme du multiplicateur de Floquet

Cette approche analytique est beaucoup plus difficile ou impossible dans les systèmes non-linéaires de hautes dimensions. En effet, le calcul d'un point fixe peut devenir complexe et la simulation numérique directe du système d'EDO ne peut évidemment fournir

que les points fixes et les cycles qui sont stables. Différents outils permettent de faire la continuation des points fixes et des cycles en fonction d'un paramètre pour en diagnostiquer la stabilité [27, 35]. Pour analyser le modèle TNNP, nous nous sommes servis du logiciel AUTO-07p [27], utilisant comme point de départ des points fixes et des cycles stables obtenus par simulation numérique du système avec des programmes écrits en Matlab (méthode ode15s, adapté aux systèmes d'EDO abrupts ('stiff') [84, 85]). À titre d'exemple, les multiplicateurs de Floquet des cycles du modèle de FitzHugh-Nagumo illustrés à la figure 3.4 D ont été obtenu en utilisant AUTO.

CHAPITRE 4

ISCHÉMIE

L'infarctus du myocarde survient à la suite de l'occlusion d'une artère coronaire. L'interruption du flux sanguin, ou ischémie, est caractérisée par un déficit énergétique causé par la baisse de l'apport en oxygène, ainsi que par un arrêt du renouvellement du milieu extracellulaire qui y provoque une accumulation de sous-produits du métabolisme. Elle entraîne une baisse de la contractibilité, des changements au niveau électrophysiologique et, éventuellement, la mort cellulaire par apoptose et/ou nécrose [8]. Ces changements sont aussi souvent associés à des troubles du rythme cardiaque, ou arythmies, comme la tachycardie et la fibrillation ventriculaire qui peuvent entraîner la mort subite. Au niveau cellulaire, la première phase de l'ischémie est marquée par une élévation de la concentration de potassium extracellulaire (hyperkaliémie), une baisse de la concentration d'ATP (adénosine triphosphate) dûe au manque d'apport en oxygène (hypoxie) et une diminution du pH (acidose) [19].

Le mécanisme normal (aérobie) de création de l'ATP commence dans le cytoplasme par la glycolyse, qui permet la transformation du glucose en pyruvate et la création d'ATP et de NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduite). La réaction globale

peut s'écrire $Glucose + 2NAD^+ + 2ADP + 2P_i = 2 Pyruvate + 2NADH + 2ATP + 2H^+$.

Le pyruvate est ensuite transporté à l'intérieur des mitochondries où l'oxydation du pyruvate suivie du cycle de Krebs produit de l'énergie sous forme d'ATP, de NADH et de FADH₂ (flavine adénine dinucléotide réduite). Dans la phase finale de la réaction, la chaîne de transport d'électrons utilise le potentiel électrochimique créé par le transfert d'électrons du NADH et du FADH₂ vers de l'oxygène pour générer de l'ATP. Lors de l'ischémie, le manque d'oxygène empêche cette dernière réaction d'oxydoréduction et la production d'ATP se fait alors par la glycolyse anaérobie, une forme de fermentation où le NADH cède un électron au pyruvate le rendant alors de nouveau disponible pour la glycolyse. Cette réaction produit moins d'ATP et engendre un sous-produit néfaste, l'acide lactique [20, 43].

Cependant, l'acidose n'est pas seulement le produit de la création d'acide lactique. L'utilisation de l'ATP libère un proton alors que la respiration cellulaire aérobie utilise des protons. Ainsi le transfert aux mécanismes anaérobiques entraîne l'accumulation de protons et donc, l'acidose. Le déséquilibre ionique favorise aussi l'acidification, par l'augmentation du flux de protons à travers la membrane. Cette acidification entraînera à son tour l'arrêt de la glycolyse anaérobie et une diminution encore plus forte de la concentration d'ATP [43].

L'hyperkaliémie [71] s'explique par l'effet combiné de l'acidose et de l'hypoxie. La

concentration de potassium étant nettement supérieure dans le milieu intracellulaire, les courants potassiques sont donc sortants et l'équilibre est maintenu par les pompes et échangeurs. L'hypoxie entraîne la baisse du fonctionnement de la pompe I_{NaK} et l'ouverture d'un canal potassique sortant désactivé par l'ATP (I_{KATP}). On note donc une augmentation du flux sortant ainsi qu'une diminution de l'entrée de potassium, ce qui mène à l'élévation de sa concentration dans le milieu extracellulaire. Le rétrécissement de l'espace intercellulaire, causé par le changement d'osmolarité dû aux changements des concentrations ioniques, et la diminution de la perfusion influenceraient aussi l'accumulation de $[K^+]_o$. En phase aigüe, l'évolution de $[K^+]_o$ se fait en trois temps : de sa concentration normale d'environ 5.4mM, on note premièrement une phase d'augmentation d'environ 10 minutes suivie d'un plateau d'environ 5 minutes à une concentration de 10-15 mM et finalement une reprise de l'augmentation se terminant par la mort cellulaire [19].

Au niveau ionique, en plus de l'accumulation de $[K^+]_o$ qui est inévitablement associée à une baisse de $[K^+]_i$, on note que les concentrations intracellulaires de calcium ($[Ca^{++}]_i$) et de sodium ($[Na^+]_i$) augmentent [19].

L'ischémie engendre donc des changements au niveau métabolique, ionique et électrophysiologique. Tel que mentionné précédemment, l'hypoxie est suivie d'une baisse du fonctionnement des pompes et de l'ouverture de I_{KATP} , ce qui est en partie respons-

able de l'accumulation $[K^+]_o$ et se traduit par une dépolarisation du potentiel de repos. L'acidose diminue quant à elle I_{Na} et I_{CaL} , affectant ainsi la phase 0 du PA en diminuant la vitesse de la dépolarisation [19]. L'ouverture de I_{KATP} engendre une forte diminution de la durée du PA. Cette diminution s'explique par le rôle repolarisateur des courants potassiques sortant lors des phases 2 et 3 du PA.

Aux niveaux du tissu, il y a une zone de transition entre la zone saine et la zone ischémique. La différence de V_m entre ces zones crée un courant intra et extracellulaire, de sens opposés, qu'on appelle le courant de lésion. L'ECG est donc modifié par l'ischémie et est utilisé pour son diagnostic depuis des décennies. Lors du début de l'ischémie, la dépolarisation de V_m se traduit par une dépression du segment TQ. Dans un électrogramme, le couplage en courant alternatif fait apparaître la dépression TQ comme une élévation ST. Par contre une vraie élévation ST survient après environ 5 minutes d'ischémie, lorsque les changements ioniques diminuent considérablement l'amplitude du PA. Le courant de lésion ainsi que I_{Katp} ont aussi pour effet d'augmenter le segment ST.

Finalement, à plus long terme, il y a un découplage, c'est-à-dire une diminution de la conductance des jonctions communicantes. Pour plus de détails sur les effets de l'ischémie, la revue de littérature de Carmeliet et al. [19] ou le traités d'électrophysiologie cardiaque de Rosen et al. [83] sont d'excellentes sources d'information.

La première partie de la progression de l'ischémie [15] est généralement divisée en

deux phases. La phase 1a (2-10 minutes) correspond aux changements ioniques précédents le découplage alors que la phase 1b (10 - 30 minutes) désigne la période où le découplage survient [19]. La phase 1a est propice aux tachycardies, une accélération du rythme d'activation des ventricules qui peut être causée par des activations spontanées des ventricules. Ce phénomène pourrait s'expliquer par un passage au mode automatique d'une partie des myocytes de la zone de transition. Des dépolarisations anormales pourraient aussi constituer une source d'automaticité. Les dépolarisations hâtives (EAD - "Early After Depolarization"), survenant lors de la phase 3 du PA, ainsi que tardives (DAD - "Delayed After Depolarization"), lors du retour au potentiel de repos, sont causées par des modifications de la dynamique du $[Ca^{++}]$ [19, 28]. La relâche locale de noradrénaline [18] survenant une dizaine de minutes après l'occlusion ainsi que l'accumulation de $[Ca^{++}]_i$ [19] peuvent expliquer la présence de ces phénomènes lors de l'ischémie. Généralement, le terme automaticité anormale ou ectopie désigne l'ensemble de ces scénarios (passage au mode automatique, EAD, DAD). L'arythmie pourrait aussi s'expliquer par un mécanisme de réentrée dû à l'hétérogénéité de la vitesse de propagation et de la période réfractaire du milieu [91]. Les deux mécanismes pourraient évidemment contribuer, l'automaticité anormale pouvant provoquer la réentrée. Les arythmies de la phase 1b pourraient quant à elles être liées aux changements de conductivité des canaux communicants, aux rétrécissements des cellules et au blocage de la conduction dans la zone ischémique.

4.1 Modélisation de l'ischémie

Depuis le développement des modèles mathématique de myocyte, plusieurs études se sont intéressées aux effets de l'ischémie aigüe. Différents points de vue ont été abordés : la représentation de l'activité métabolique, les changements des concentrations ioniques, les effets sur les PAs, les modifications de l'ECG reliées à l'ischémie ainsi que les arythmies [19, 82]. Nous nous intéresserons principalement aux effets électrophysiologiques de l'ischémie.

Les principaux effets de l'ischémie, soit l'accumulation de $[K^+]_o$, l'acidose et l'anoxie, ont été étudiés [45, 88] afin de cibler les mécanismes responsables des changements de morphologie et de propagation du PA. Il a été démontré que seul l'ajout des canaux ioniques ATP-dépendant (I_{Katp}) peut être responsable de la diminution de la durée du PA (DPA) [19]. Ces canaux furent l'objet de plusieurs publications, dont le modèle de Nichols et al [67] puis de Ferrero et al. [45] et finalement le modèle incluant la dépendance à l'ATP, ADP et Mg^{2+} de Michailova et al. [62, 63]. L'effet principal de l'anoxie est donc l'ouverture de I_{Katp} et la forte diminution de la DPA qui en découle. Cependant la baisse de l'énergie disponible entraîne aussi une diminution de l'activité des ATPases.

Tel que mentionné précédemment, une accumulation de $[K^+]_o$ est observée dans les premières minutes suivant l'accident ischémique. Les mécanismes sous-jacents ont

été explorés par Rodriguez et al. [81]. Leur modèle inclut les échanges ioniques entre trois compartiments : le milieu intra et extracellulaire ainsi qu'un compartiment de masse où les concentrations sont considérées constantes. L'échange entre le compartiment de masse et le milieu extracellulaire est une équation de diffusion et le défaut de perfusion est modélisé par une diminution du taux de diffusion entre ces sous-espaces. Les échanges ioniques entre le cytoplasme et l'espace intercellulaire sont quant à eux représentés par une version modifiée du modèle de LR II [59]. Ils étudient les effets de l'ouverture de I_{Katp} , de l'inhibition de la pompe I_{NaK} et de l'ouverture de canaux sodiques entrant. Leur conclusion est que seules l'ouverture de I_{Katp} et la sortie de K^+ par les courants potassiques de fuite peuvent être responsables de l'accumulation de $[K^+]_o$. Cependant, une étude de Terkildsen et al. [95] incluant une représentation détaillée de I_{NaK} , vient contredire cette conclusion et présente la pompe I_{NaK} comme principal responsable de l'hyperkaliémie et de son évolution.

L'accumulation de $[K^+]_o$ est la principale cause de la dépolarisation de la membrane et modifie donc son excitabilité [45, 87, 88]. L'augmentation de V_m diminue d'abord le seuil entre le potentiel de repos et l'activation de I_{Na} , accentuant l'excitabilité et augmentant la vitesse de propagation [19]. Quand l'augmentation de V_m devient plus importante, la fermeture des portes de désactivation réduit graduellement la disponibilité de I_{Na} jusqu'à ce que la dépolarisation soit essentiellement générée par l'ouverture de I_{CaL} . On assiste à une baisse graduelle de l'excitabilité et de la vitesse de propagation. Il

a aussi été démontré que l'arrêt de la propagation ne peut être causé que par l'augmentation de $[K^+]_o$, l'acidose et l'anoxie modifiant uniquement le niveau nécessaire [87].

L'acidose a été généralement modélisée par une diminution (de 25%) de la conductivité maximale de I_{CaL} et de I_{Na} [45, 87, 88]. Pour toute valeur de $[K^+]_o$, elle est responsable d'une baisse de l'excitabilité et de la vitesse de propagation puisqu'elle diminue la contribution des deux courants responsables de la dépolarisation. Des études plus détaillées, incluant les échanges de protons, ont aussi été publiées. Crampin et al. [25] montrent que l'effet de l'acidose est principalement un raccourcissement des PA, qui pourrait être lié à l'augmentation de $[Na^+]_i$, tel que rapporté par Faber et al. [29]. Cependant ce changement est beaucoup moins prononcé que celui provenant de I_{KAP} .

Les arythmies causées par l'ischémie sont attribuées à l'hétérogénéité des changements électrophysiologiques. On distingue principalement trois zones, la zone ischémique, la zone saine et une zone mitoyenne où circule le courant de lésion dû à la différence de V_m . Les conséquences de l'hyperkaliémie dans un modèle de tissu cardiaque ont été étudiées par Xu et Guevara [103]. Ils utilisent le modèle LR1 [58] modifié afin de mieux représenter la phase 0 et la propagation, introduisent une meilleure description des canaux potassique et traitent $[K^+]_o$ comme un paramètre variant dans l'espace. Il s'agit de l'une des premières études s'intéressant au phénomène de réentrée causée par l'hétérogénéité du tissu liée à l'ischémie utilisant un modèle ionique réaliste. Ils démon-

trent que la modification de l'excitabilité et de la vitesse engendrée par l'augmentation de $[K^+]_o$ peut engendrer différentes réentrées soutenues.

Par la suite, il a été démontré par Ferrero et al. [46], que seule une augmentation marquée de $[K^+]_o$ peut soutenir une réentrée. Tice et al [96], ont quant à eux regardé l'effet de l'hétérogénéité transmurale, de l'endocarde à l'épicarde. Ils appliquent un gradient de $I_{K_{atp}}$ et $[K^+]_o$ et montrent que la présence du gradient de $I_{K_{atp}}$ favorise grandement la persistance des réentrées. Trenor et al [97] ont étudié l'effet combiné de l'hypoxie, l'hyperkaliémie et l'acidose sur la vulnérabilité aux réentrées et ont montré que l'hyperkaliémie jouerait un rôle important et pro-arythmique.

L'équipe de M. Guevara a aussi étudiée les alternances dans la propagation du PA. Particulièrement, l'effet de $[K^+]_o$ [9, 60], fût étudiée à l'aide d'un modèle de câble possédant une zone centrale d'hyperkaliémie. L'augmentation de $[K^+]_o$ mène à un arrêt partiel de la propagation, entraînant des séquences de types 2 :1 (un PA sur deux propagé) et éventuellement à des variantes plus complexes (4 :2, 4 :1, 6 :2, etc), suivi de l'arrêt complet de la propagation. Ils développent aussi une application itérative permettant de reproduire les résultats observés à l'aide des modèles ioniques.

La baisse de la vitesse de propagation et l'arrêt possible de la conduction lors de la phase 1a sont principalement l'effet des changements de concentrations et des canaux ioniques. Cependant, tel que mentionné précédemment, on observe un découplage ou

une baisse de la conductivité lors de la phase 1b d'ischémie. Pollard et al. [73] étudient l'effet du découplage sur la persistance des DAD lors de la phase 1b. Ils montrent qu'un couplage élevé élimine les DAD. Récemment, Jie et al [44] ont étudié l'effet combiné de l'hyperkaliémie et du découplage dans un modèle de ventricule de lapin. Ils concluent que l'augmentation de la période réfractaire et le ralentissement de la propagation (dûs à $[K^+]_o$) sont propices à la formation de réentrées au niveau du sous-épicaarde. Le découplage entre le sous-épicaarde et le myocarde moyen augmente la possibilité de réentrée en favorisant l'excitabilité du sous-épicaarde.

L'importance du courant de lésion, fut étudiée dans les travaux de Keener [49]. Il démontre que l'augmentation de $[K^+]_o$, l'ouverture de $I_{K_{atp}}$ ainsi que le courant de lésion qui en découle peuvent à eux seuls être responsable d'instabilité de la propagation menant à la fibrillation. Les études de cellules ischémiques et saines couplées [40, 72] montrent qu'un courant suffisamment élevé, provenant de l'élévation de V_m dans la cellule ischémique, peut entraîner un comportement oscillatoire de la cellule saine. Cette automaticité pourrait expliquer l'origine de certaines tachycardies. Linge et al [56] se sont d'ailleurs intéressés à l'effet de la variation interindividuelle de 34 paramètres d'une version modifiée de LR1, choisis pour leur influence sur l'automaticité. Ils démontrent qu'il peuvent fortement influencer la plage d'automaticité.

L'étude présentée au chapitre 5 s'intéresse à l'automaticité par rapport au courant de

lésion, à l'augmentation de $[K^+]_o$ et finalement à l'ouverture de $I_{K_{atp}}$ dans un modèle de cellule isolée.

CONTRIBUTION DE L'ÉTUDIANT À L'ARTICLE

Les travaux présentés dans cet article furent réalisés par l'étudiant. Les conseils du Dr. Vincent Jacquemet et du directeur de recherche, le Dr. Alain Vinet, ont permis d'orienter les recherches et ont contribué à l'établissement de la méthodologie. La rédaction de l'article a débuté par la soumission d'une première version du manuscrit par l'étudiant, qui a été suivi d'un processus itératif de correction impliquant l'étudiant et les docteurs Jacquemet et Vinet. Le manuscrit apparaissant dans le mémoire est la version qui a été publié dans le journal Physical Review E [16].

CHAPITRE 5

ARTICLE

Automaticity in Acute Ischemia: Bifurcation Analysis of a Human Ventricular Model

Sylvain Bouchard, Vincent Jacquemet*, Alain Vinet*

*Institut de Génie Biomédical, Department of Physiology, Faculty of Medicine,
Université de Montréal, Montréal, Canada*

**Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal*

5.1 Abstract

Acute ischemia (restriction in blood supply to part of the heart as a result of myocardial infarction) induces major changes in the electrophysiological properties of the ventricular tissue. Extracellular potassium concentration ($[K^+]_o$) increases in the ischemic zone, leading to an elevation of the resting membrane potential that creates an “injury current” (I_S) between the infarcted and the healthy zone. In addition, the lack of oxygen impairs the metabolic activity of the myocytes and decreases ATP production, thereby affecting ATP-sensitive potassium channels ($I_{K_{atp}}$). A frequent complication of myocardial infarction is tachycardia, fibrillation and sudden cardiac death, but the mechanisms underlying their initiation are still debated. One hypothesis is that these arrhythmias may be triggered by abnormal automaticity. We investigated the effect of ischemia on myocyte automaticity by performing a comprehensive bifurcation analysis (fixed points, cycles and their stability) of a human ventricular myocyte model (Ten Tusscher, 2006) as a function of three ischemia-relevant parameters $[K^+]_o$, I_S , and $I_{K_{atp}}$. In this single-cell model, we found that automatic activity was possible only in the presence of an injury

current. Changes in $[K^+]_o$ and $I_{K_{atp}}$ significantly altered the bifurcation structure of I_S , including the occurrence of early-after-depolarization. The results form a sound basis for studying higher-dimensional tissue structures representing an ischemic heart.

5.2 Introduction

Even though death rates from cardiovascular disease have declined in recent years, it is estimated that 935,000 Americans will suffer from myocardial infarction (MI) in 2010 [1]. As a result of the blockade of a coronary artery, MI is characterized by a lack of blood flow creating an ischemic zone where myocytes have impaired excitability. Acute ischemia, corresponding to the first phase (~ 15 minutes) following the perfusion default, involves multiple changes in the electrical or ionic characteristics of the cells (see [2] for review), which can lead to ventricular tachycardia, arrhythmia or fibrillation. It remains the most common cause of sudden cardiac death.

ST segment elevation, a hallmark of MI, has been used as a diagnostic tool for decades. One theory explaining ST-elevation is that the increase in membrane potential (V), resulting notably from the accumulation of potassium ions in the extracellular space, leads to a decrease of the diastolic baseline of electrocardiogram (ECG) [3] and would be observed as ST segment elevation in AC coupled ECG. Another hypothesis is that the flow of injury current, caused by the difference in membrane potential between healthy and ischemic tissue could be responsible [4]. It was also found, in a knockout animal model, that the absence of ATP-sensitive potassium channel ($I_{K_{atp}}$) leads to a marked decrease in ST-elevation [5]. Mathematical modeling of ischemia [6] has also suggested $I_{K_{atp}}$ to be the main ion channel responsible for the shortening of action potential duration observed experimentally.

The injury current is pro-arrhythmic and could be responsible for automatic or ectopic activity in the border zone of the infarct, where it is maximal. Ectopic activation, believed to be a key factor leading to arrhythmia [7], may happen if a group of myocytes

switches from normal excitable cells to oscillators. This could activate adjacent cells and start the arrhythmia.

As an initial step toward investigating ectopic activity in tissue embedding an ischemic zone, we studied the effect of three ischemia related parameters on the quiescent and oscillatory states of the ten Tusscher et al. model of isolated human ventricular cardiac myocytes (TNNP) [8, 9]. First, the effect of hyperkalemia (i.e. increased extracellular potassium, $[K^+]_o$) was studied. From a normal value of 5.4 mM, it may increase to 15 mM within the first minutes of the ischemic injury [10, 11]. The difference in extracellular potassium concentration between the ischemic and healthy zone also imposes a gradient of diastolic potential [12], resulting in an injury current. It was modeled by adding an inward K^+ bias current (I_S). Finally, an ATP-inactivated potassium channel was added to the model, whose maximum conductance was varied to represent the effect of anoxia. [13–15]. In several modeling works, the ischemic zone has been represented by a spatial profile of $[K^+]_o$ and/or G_{Katp} [12, 16, 17]. Herein, we rather provide a comprehensive description of the effect of these parameters on the autonomous solutions of a single cell.

5.3 Methods

5.3.1 Ventricular Cell Model

The epicardial variant of the 2006 TNNP model [9] was used because the epicardium is the region most directly affected by ischemia [2, 18, 19]. It is a second generation cardiac ionic model that includes the dynamics of the cytoplasmic concentrations $[Na^+]_i$, $[K^+]_i$ and $[Ca^{++}]_i$, and the calcium concentration in intracellular compartments representing the sarcoplasmic reticulum (SR), $[Ca^{++}]_{SR}$, and the dyadic compartment (subspace/SS), $[Ca^{++}]_{SS}$. The evolution of the concentrations is governed by ionic currents

through the cell membrane and fluxes between the compartments, namely:

$$\begin{aligned}
\frac{d[Ca^{++}]_i}{dt} &= \frac{C_t}{2V_c F} (2I_{NaCa} - I_{bCa} - I_{pCa}) + \frac{V_{sr}}{V_c} (I_{leak} - I_{up}) + I_{xfer} \\
\frac{d[Ca^{++}]_{sr}}{dt} &= I_{up} - I_{rel} - I_{leak} \\
\frac{d[Ca^{++}]_{ss}}{dt} &= \frac{V_{sr}}{V_{ss}} I_{rel} - \frac{C_t}{2V_{ss} F} I_{CaL} - \frac{V_c}{V_{ss}} I_{xfer} \\
\frac{d[Na^+]_i}{dt} &= -\frac{C_t}{V_c F} (I_{Na} + I_{bNa} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}) \\
\frac{d[K^+]_i}{dt} &= -\frac{C_t}{V_c F} (I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} - 2I_{NaK} + I_{pK} + I_S + I_{Katp})
\end{aligned} \tag{5.1}$$

where C_t is the membrane capacitance, F is Faraday's constant and V_c, V_{sr} and V_{ss} are the volume of the cytoplasm, sarcoplasmic reticulum and subspace respectively.

The model incorporates a representation of Calcium-induced Calcium release [20, 21]. The release depends on the free calcium concentration in both the SR ($[Ca^{++}]_{SR}$) and the dyadic compartment ($[Ca^{++}]_{SS}$). The calcium entering the SS from both the SR (I_{rel}) and the membrane calcium channels (I_{CaL}) flows to the cytoplasm (I_{xfer}), from which it can be reuptaken by the SR (I_{up}). There is also a leaking current (I_{leak}) between the cytoplasm and the SR, proportional to the difference between $[Ca^{++}]_i$ and $[Ca^{++}]_{SR}$.

The membrane currents are voltage-dependent. Their channel conductance is modulated by gating variables y satisfying equations of the form [22]

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_\infty - y}{\tau_y} \tag{5.2}$$

where y_∞ and τ_y are voltage-dependent (or concentration-dependent for some calcium currents) functions. In the range of membrane potentials (V) investigated in the present study, cytoplasmic concentrations are mainly regulated by I_{K1} , I_{Kr} , I_{Ks} and I_{CaL} , as well as the sodium-calcium pump and sodium-potassium exchanger (I_{NaCa} , I_{NaK}).

Since it is known to shorten significantly the action potential during ischemia, a

potassium ATP-inactivated current (I_{Katp}) was added to the original TNNP model. Because I_{Katp} density and conductivity in human myocyte are not well known, we used a simplified formulation of the model of Michailova et al. [15], which they adjusted to reproduce action potential shortening in pig myocytes:

$$I_{Katp} = G_{Katp} G_{maxKatp} ([K_o^+]/[K_{onormal}^+])^{0.24} (V - E_k) \quad (5.3)$$

where $[K_{onormal}^+] = 5.4$ mM and $G_{maxKatp} = 0.05$ mS/ μF , which is the maximum conductance of the current in their model. The extracellular potassium concentration $[K^+]_o$ and the normalized ATP-dependent conductance G_{Katp} are fixed parameters.

During ischemia, there is an accumulation of K_o in the ischemic zone, leading to an increase of the membrane potential. This creates a flow of current between the injured and healthy zone. In this study, this effect was modeled as a time- and voltage-independent bias potassium current $I_S(K^+)$.

The evolution of the membrane potential V is determined by the membrane currents:

$$C_t \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} + I_S + I_{Katp} \quad (5.4)$$

With the addition of this equation, the Jacobian matrix of the full system becomes singular [23]. Indeed, if the membrane potential is set to

$$V = \frac{V_c}{C_t F} ([Na^+]_i + 2[Ca^{++}]_i + [K^+]_i) + \frac{V_{sr}}{C_t F} 2[Ca^{++}]_{sr} + \frac{V_{ss}}{C_t F} 2[Ca^{++}]_{ss} + V_0, \quad (5.5)$$

equation (5.4) can be derived from the concentration equations (5.1). The constant V_0 can be computed using the initial condition from [9]. Note that this algebraic formulation for the membrane potential requires stimulation and bias currents to be attributed to specific ionic species. The complete set of equations and constants are available as an online supplement [24].

5.3.2 Bifurcation Analysis

The TNNP model consists in an 18-dimension system of autonomous ordinary differential equations (5 concentrations and 13 gating variables, the membrane potential being computed using the algebraic relation (5.5)). This system can be formally written as:

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_{18} \end{bmatrix} = \mathbf{F}(\mathbf{X}) = \begin{bmatrix} f_1(\mathbf{X}) \\ \vdots \\ f_{18}(\mathbf{X}) \end{bmatrix}. \quad (5.6)$$

The fixed points \mathbf{X}_f of the system, fulfilling the relation $\mathbf{F}(\mathbf{X}_f) = 0$, are stable or unstable depending on whether the trajectory returns or departs from \mathbf{X}_f after a perturbation. Following any infinitesimal perturbation \mathbf{Y} around \mathbf{X}_f , the dynamics can be described by the linear system

$$\frac{d\mathbf{Y}}{dt} = \mathbf{J}\mathbf{Y}, \quad (5.7)$$

where \mathbf{J} is the Jacobian matrix containing the partial derivatives of the functions evaluated at \mathbf{X}_f , i.e, $J_{i,j} = (\partial f_i / \partial x_j)|_{\mathbf{X}_f}$. The local stability is thus controlled by the real part of the eigenvalues of \mathbf{J} ; \mathbf{X}_f is unstable if there is at least one eigenvalue with positive real part. Removing from \mathbf{J} the line and the column associated to a variable (i.e. $J_{i,j}$ and $J_{j,i}$ for all j) amounts to assume that it adjusts instantaneously to fulfill the relation $f_i(\mathbf{X}) = 0$, such that its own dynamics is no longer involved in the stability of the fixed point.

Periodic solutions to the system can also be stable or unstable. The local stability of a periodic orbit can be assessed by tracking the dynamics after a perturbation \mathbf{Y} relative to a reference point \mathbf{X}_r on the cycle. The positions of the successive returns \mathbf{Y}_i relative to \mathbf{X}_r in a plane normal to the orbit define an iterative 17-dimension system:

$$\mathbf{Y}_{i+1} = \mathbf{A}\mathbf{Y}_i \quad (5.8)$$

The amplitude of \mathbf{Y}_i wanes if the modulus of the eigenvalues of \mathbf{A} , referred to as Flo-

quet's multipliers, is less than one. See [25–27] for introductory or advanced textbooks on stability theory.

The aim of the paper is to study the evolution of the fixed points and cycles of the system as a function of 3 parameters relevant to ischemic conditions: the potassium injury current $I_S(K^+)$, the extracellular potassium concentration $[K^+]_o$ and the conductance of the potassium ATP inactivated current G_{Katp} . Bifurcations occur at parameter values where either the number or the stability of the solutions change.

The set of fixed points as a function of the parameters P can be obtained by solving the equation $F(\mathbf{X}_f(P)) = 0$. Starting from an initial condition $\mathbf{X}_f(P_0)$ (which in our case was a stable fixed point provided by simulation of the ODE system using the stiff Matlab solver ode15s [28, 29]), it becomes a continuation problem for which different numerical methods and freeware packages are available ([30] for review). We have used the continuation software AUTO-07P [31] to prolong both the stable fixed points and cycles obtained by numerical simulations and diagnose their stability.

The pseudo-arc continuation method used by Auto required the ODE system to be continuous. One inactivation gate variable (h) of sodium current (I_{Na}) has a discontinuity of the form:

$$h_\infty(V), \tau_h(V) = \begin{cases} f_1(V) & \text{if } V \leq -40 \text{ mV} \\ f_2(V) & \text{if } V > -40 \text{ mV} \end{cases} \quad (5.9)$$

The functions h_∞ and τ_h were made continuous by connecting them by a sigmoid function centered at -40 mV:

$$f(V) = (1 - \Sigma(V)) f_2(V) + \Sigma(V) f_1(V) \quad (5.10)$$

$$\Sigma(V) = \frac{1}{(1 + e^{(V+40)})} \quad (5.11)$$

The resulting continuous system displayed the same response as the original formulation upon current pulse stimulation.

5.3.3 Reduced Models

Simplified versions of the TNNP model were also used to elucidate the processes responsible for the changes in stability of the fixed points and cycles.

- Model MnoSR: suppressing the SR dynamics by removing I_{leak} , I_{up} , I_{rel} and $[Ca^{++}]_{SR}$. 16 variables : 12 gating variables, 4 ionic concentrations (5.1) and algebraic V (5.5).
- Model MonlyCA: to study the dynamics of the intracellular calcium by suppressing all membrane currents. 4 variables : $[Ca^{++}]_{SR}$, $[Ca^{++}]_{SS}$, $[Ca^{++}]_i$ (5.1) and one gating variable associated with the CICR. Everything else fixed at steady state values obtained for different sets of parameters.
- Model MonlyV1: All concentrations frozen at their resting values for $I_S=0$; I_{leak} , I_{up} and I_{rel} removed, and V reinstated as a variable. 12 variables : 11 gating variables and differential equation for V (5.4)
- Model MonlyV2: same as MonlyV1, but suppressing the voltage dependence of the potassium and calcium pumps

5.4 Results

5.4.1 Effect of I_S

5.4.1.1 Fixed points

The z-shaped diagram displaying the membrane potential (V) of the fixed points as a function of $I_S(K^+)$ (fig. 5.1A) has three branches. This was also observed in simpler first generation ventricular myocyte models subjected to a constant bias current [65, 99]. Since the fixed points of TNNP model corresponds to a Donnan equilibrium [34], the total flux of each ionic specie must be zero and I_S must be compensated by the outflow of $[K^+]$. I_{K1} , I_{Kr} and I_{Ks} (fig. 5.1B) are the main $[K^+]$ ionic currents involved in setting

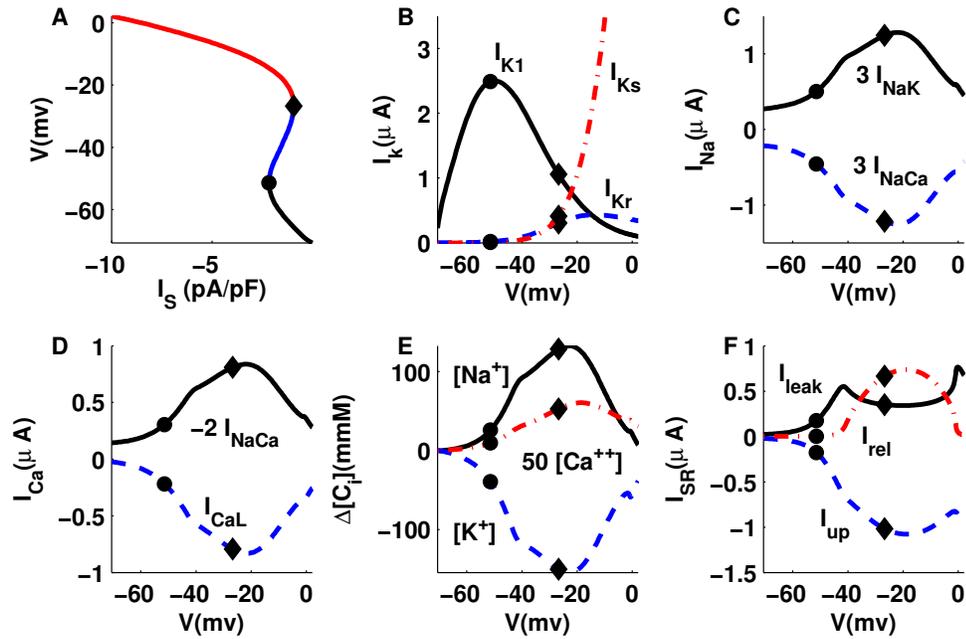


Figure 5.1: (Color online) Fixed points of the TNNP model as a function of $I_S(K^+)$ ($K_o = 10\text{mM}$, $G_{K_{atp}}=0$). A) V as a function of $I_S(K^+)$. The dot and the diamond, which are reproduced in each panel, locate the limits of the middle branch. As a function of V of the fixed points, B) I_{K1} , I_{Kr} and I_{Ks} ; C) $3I_{NaK}$ and $3I_{NaCa}$; D) $-2I_{NaCa}$ and I_{CaL} ; E) $[Na_i^+]$, $[K_i^+]$ and $50[Ca^{++}]$, the latter multiplied by 50 such that its variation could be seen; F) the SR currents I_{leak} , I_{up} and I_{rel} .

the equilibrium. I_{K1} and I_{Kr} have a bell-shaped steady-state current peaking around -50 and -20 mV respectively, while I_{Ks} is an exponentially increasing current which dominates from ~ -30 mV. As a result, I_{K1} is the main supplier on the lower branch while I_{Ks} dominates on the far part of the upper branch. The middle and upper branches, in the interval where they coexist, are defined by two different mixtures of the three currents. The total outward K^+ flow provided by these currents is everywhere greater than I_S , and the resulting loss of K^+ is offset by the NaK exchanger. The latter also produces an outflow of Na^+ from the cell. Na^+ removal by I_{NaK} is chiefly balanced by the NaCa exchanger (fig. 5.1C). Since the NaCa exchanger removes one Ca^{2+} for every three Na^+ that enters the cell, it produces a leak of Ca that is mostly balanced by the Ca^{2+} injected in the dyadic space by I_{CaL} (fig. 5.1D).

The membrane potential V of the resting points is set by the weighted sum of intracellular ionic concentrations (fig. 5.1E). Although the variation of the cytoplasmic $[Ca^{++}]$ appears minimal compared to the changes of $[Na_i^+]$ and $[K_i^+]$, it plays an important role in setting the equilibrium because of the high sensitivity of I_{NaCa} to $[Ca_i^{++}]$. It can be seen that the change of $[Na_i^+]$ and $[K_i^+]$ follows the curve of I_{CaL} . The inflow of $[Na^+]$ associated to the balance of I_{CaL} by I_{NaCa} requires an increase in I_{NaK} . I_{NaK} is function only of V and $[Na_i^+]$, being much more sensitive to the latter. Hence, $[Na_i^+]$ increases and induces an outward flow of K^+ which reduces its concentration. The dynamics of the Ca^{2+} also involve the SR and SS, the dyadic space. Fig. 5.1F shows the evolution of the currents flowing in and out of the SR, which are involved in the stability of the fixed points, as it will be seen below.

In a model of paced atrial cell, assigning the stimulation current to a specific ion has been shown to alter the transient and stable response of the system [23]. It also deeply modifies the location of the fixed points of the TNNP model, as shown in figure 5.2 for which I_S was allocated to Na^+ . Na^+ is essentially removed by the NaK exchanger, which also eliminates the Na^+ pumped in by the NaCa exchanger in the interval where I_{CaL} is activated (fig. 5.2B). The resulting profiles of cytoplasmic concentrations (fig. 5.2C) are very different from that obtained with $I_S(K^+)$. Since $[K_i^+]$ is usually elected as the carrier of intracellular current flow because of its high intracellular concentration [35], we have chosen to restrict the detailed analysis to $I_S(K^+)$.

5.4.1.2 Stability

Figure 5.3A portrays the stability of the fixed points as a function of $I_S(K^+)$ for the case presented in figure 5.1. The diagram shows the location of the bifurcation points as well as the change in the number of positive real part eigenvalues. The lower branch loses stability through a Hopf bifurcation (Hb1). Close to Hb1, a saddle node bifurcation (SNb1) leads to the second branch of the diagram. It remains unstable with one real positive eigenvalue until a second Hopf bifurcation (Hb2) that adds a pair unstable

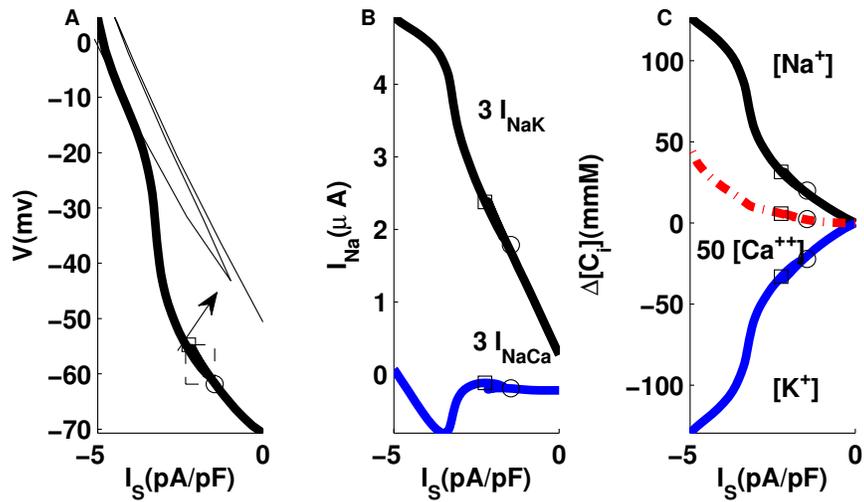


Figure 5.2: (Color online) Fixed points of the TNNP model as a function of $I_S(Na^+)$ ($K_o = 10\text{mM}$, $G_{K_{atp}}=0$). A) V (the thin line shows a zoom of the marked area), B) $3I_{NaK}$ and $3I_{NaCa}$, C) $[Na_i^+]$, $[K_i^+]$ and $50[Ca_i^{++}]$.

eigenvalues. The upper branch also appears via saddle node bifurcation (SNb2) which brings an additional real positive eigenvalue. Hb3, the third Hopf bifurcation, reduces the number of unstable eigenvalues from four to two, and the system finally regains stability through the last Hopf bifurcation Hb4.

Removing the SR (see model MnoSR, methods section) preserves the z-shape of the fixed points but changes the bifurcation structure by eliminating both Hb2 and Hb4 (fig. 5.3B). The dynamics of the SR enhances the instability of the system by adding a pair of positive eigenvalues persisting from Hb2 to Hb4. For all fixed points between Hb2 and Hb4, the calcium subsystem (see model MonlyCA, methods) is unstable and produces oscillations coming from the lag between the spontaneous calcium release from the SR to the SS and its reuptake from the cytoplasmic compartment. In the complete model, the variations of cytoplasmic and SS $[Ca^{++}]$ act on the pump, exchanger and ionic currents to induce (between Hb3 and Hb4) or participate (from Hb2 to Hb3) to the destabilization of the fixed points. Hb2 and the oscillation of the MonlyCA model begin when the SR and SS $[Ca^{++}]$ are such that the buffering capacities of the two

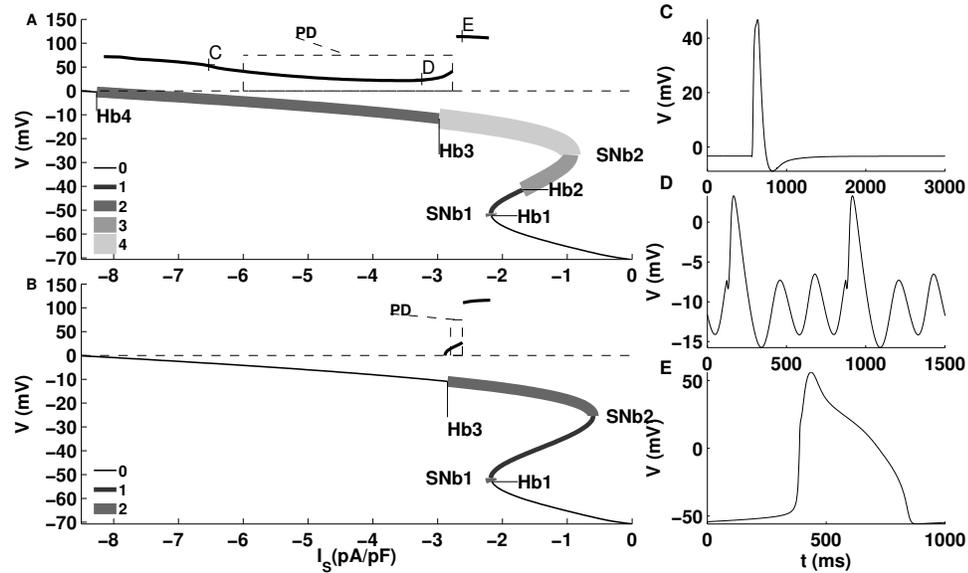


Figure 5.3: A,B) Fixed points and amplitude of the stable cycles as a function of $I_S(K^+)$ ($[K^+]_o = 10\text{mM}$, $G_{Katp}=0$) for the TNNP (A) and MonlyV2 (B) model. The MonlyV2 bifurcation structure is similar to that of the MnoSR model. In each panel, the lower continuous curve gives V of the fixed points. The positions of the Hopf (Hb) and saddle-node (SNb) bifurcations are indicated, as well as the number of unstable eigenvalues shown by the thickness and color of the curve. The upper thick black line gives the amplitude of the stable cycles. Note that the scale of the ordinate is not uniform. The box, labeled PD, indicated the interval where successive period-doubling of the cycles are observed. C to E) stable cycles of the TNNP model for the I_S values indicated by the corresponding letters in panel A

compartments are close to saturation. Perturbations of $[Ca_{SR}^{++}]$ and $[Ca_{SS}^{++}]$ are then amplified by their direct effect on I_{rel} . A similar oscillation of the calcium subsystem has been found in pacemaker cell model [36] where it is believed to act for initiating and maintaining the heart rhythm [37].

The bifurcation structure of the MnoSR model is identical to that obtained with more simplified versions of the model where all concentrations are frozen to their $I_S = 0$ resting values (models MonlyV1 and MonlyV2, methods, figure 5.3B). Hence, it can be explained by the dynamics of the voltage-gated membrane ionic currents. In the Mon-

lyV2 model, the instability of the middle branch is spawned by the I_{CaL} conductance. The branch has only one unstable eigenvalue. On one hand, removing or adding any set of gate variables from the Jacobian does not change the stability. On the other hand, stability is regained by removing the contribution of I_{CaL} to the membrane conductance.

Still in the MonlyV2 model, the situation is more complex for the unstable section of upper branch where the stability is controlled by gate variables. The activation gate variable of I_{CaL} (d) is dominant. For most fixed points, it is the only gate variable whose removal stabilizes the Jacobian, whereas the Jacobian containing only the variables V and d is unstable. However, in the latter case, the reduced two-dimensional Jacobian has only one positive eigenvalue while there are two for the complete MonlyV2 model. Doing a forward search for the minimum number of gate variables to include to get two positive eigenvalues, we found that two or three gate variables were necessary. In each case, there were multiple doublets or triplets mostly involving, beside d, the slow inactivation gate variables of the I_{CaL} (f) and/or the activation gate variables of I_{Kr} and I_{Ks} . Hence the instability of the upper branch results from interaction between the activation of I_{CaL} , its much slower inactivation as well as the slow activation of I_{Kr} and/or I_{Ks} .

5.4.1.3 Cycles

The upper trace of Figure 5.3A shows the amplitude of the TNNP stable cycles existing around the top branch of fixed points. The stable cycles appear close to Hb4 through a cycle saddle-node bifurcation. The associated branch of unstable cycles (not shown) connects with Hb4, which is a subcritical Hopf bifurcation. The stable cycles persist a little beyond SNb1, where they disappear through an homoclinic bifurcation by hitting the middle branch of unstable fixed point between $I_S(\text{SNb1})$ and $I_S(\text{Hb1})$. There are two regimes of oscillation: low amplitude cycles, starting at Hb4 and finishing a little beyond Hb3 (e.g. fig. 5.3C,D), followed by high amplitude cycles ending at the homoclinic bifurcation (fig. 5.3E). There is an abrupt transition between the two oscillatory regimes. Before Hb3, the low amplitudes cycles go through a sequence of period doubling before

loosing stability. On the other hand, the high amplitude cycle appear near Hb3 through a cycle saddle-node bifurcation. Although AUTO was not able to completely track the unstable low amplitude cycles and the branch of unstable high amplitude cycles created at the cycle saddle-node bifurcation, the result suggests that these two sets of unstable solutions are connected.

As discussed above, removing the SR stabilizes the system for $I_S < I_S(Hb3)$, while the instability of the fixed point between Hb3 and SNb2 then depends on the interaction of the gate variables of I_{CaL} , I_{Kr} and/or I_{Ks} . The upper trace of 5.3B) shows the evolution of the amplitude of the stable cycles of the reduced MonlyV2 model. Low amplitude cycles start at Hb3, which has become a supercritical Hopf bifurcation. However, the behavior for increasing I_S is very similar to that of the complete model. The low amplitude cycles disappear after a sequence of period doubling, to be replaced by high amplitude cycles that appear through a cycle saddle-node bifurcation and vanish by a homoclinic bifurcation. Hence, even if the SR is responsible for the oscillations occurring between Hb3 and Hb4, the complex cycle bifurcations sequence occurring beyond Hb3 is driven by the membrane Ca^{++} and K^+ currents. To identify the process responsible for the low and high amplitude cycles, we studied the effect of G_{Ks} and G_{Kr} , the conductivity of the I_{Kr} and I_{Ks} currents, on the evolution of the cycles in the MonlyV2 model. Decreasing G_{Kr} did not change the nature of the oscillations. However, lowering G_{Ks} by 50% or more led to the disappearance of both the period-doubling sequence and the abrupt jump from low to large amplitude oscillations. The amplitude of the cycle, still created by the supercritical Hb3, was rather slowly growing until vanishing through a homoclinic bifurcation.

In summary, for $[K^+]_o = 10$ mM and $G_{Katp}=0$, increasing the potassium injury current induces an interesting sequence of stable states: stable point, large amplitude cycles, complex and then simple low amplitude oscillations.

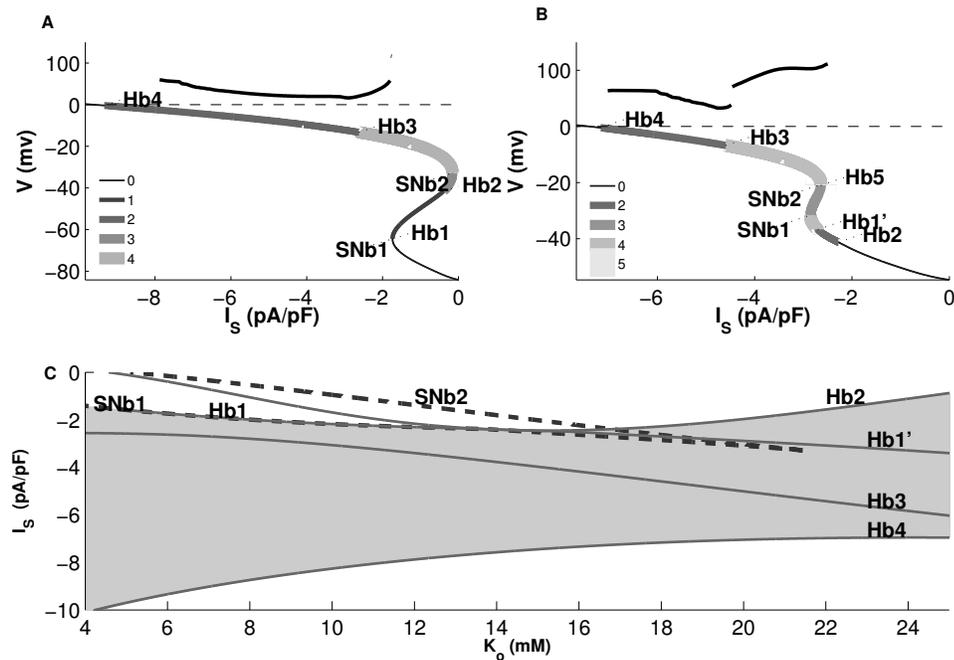


Figure 5.4: A) and B) : Fixed points and amplitude of the stable cycles as a function of $I_S(K^+)$ for $G_{K_{atp}}=0$ A) $[K^+]_o = 5.4$ mM, B) $[K^+]_o = 18$ mM. In each panel, the lower continuous curve gives V of the fixed points. The position of the Hopf (Hb) and of the saddle-node (SNb) bifurcations are indicated, as well as the number of unstable eigenvalues shown by the thickness and color of the curve. The upper thick black line gives the amplitude of the stable cycles. Note that the scale of the ordinate is not uniform. C) Codimension-2 bifurcation diagram, showing the evolution of the main bifurcations as a function of $I_S(K^+)$ and $[K^+]_o$.

5.4.2 Effect of K_o

As for the Luo-Rudy model [38], the sole augmentation of K_o depolarizes the resting state without altering its stability. However, it can change the bifurcation structure as a function of $I_S(K^+)$.

Comparison of figures 5.4A, 5.3A and 5.4B ($[K^+]_o = 5.4, 10$ and 18 mM respectively) shows a depolarization of the fixed points, as well as a reduction of the extent of the middle branch. The evolution of the two saddle-node bifurcations (SNb1, SNb2) fixing

the limits of the middle branch can be followed in figure 5.4C. As $[K^+]_o$ increases, their separation diminishes until they merge at $[K^+]_o = 22\text{mM}$. Beyond this value, the $V(I_S)$ curve of the fixed points becomes monotonic decreasing.

A second important transformation is the evolution of the respective positions of Hb1, Hb2 and SNb1. Hb2, the SR-driven Hopf bifurcation, always remains around $V \simeq -41\text{ mV}$. As $[K^+]_o$ increases, SNb1, Hb1, Hb2 come closer to one another until Hb1 disappears at $[K^+]_o = 15\text{ mM}$. Beyond this value, Hb2 becomes the first bifurcation appearing on the lower branch of fixed points (e.g. fig. 5.4 B). Below $[K^+]_o = 15\text{ mM}$, the interval of automaticity extends from Hb4 to \sim Hb1, but from Hb4 to Hb2 for $[K^+]_o > 15\text{ mM}$ (gray area in fig. 5.4 C). From $[K^+]_o = 11$ to 22 mM , multiple secondary Hopf bifurcations also exist between SNb1 and Hb1 (until it disappears at $[K^+]_o = 15\text{ mM}$) or SNb2 and Hb2 ($[K^+]_o > 15\text{ mM}$, e.g. fig. 5.4 B). All these bifurcations vanish between $[K^+]_o = 16$ and 22 mM , except for the one labeled Hb1' in fig. 5.4 B and C.

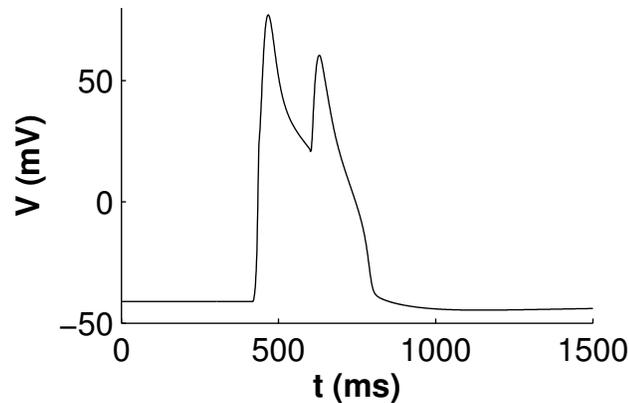


Figure 5.5: Action potential displaying early-after-depolarization (EAD) type reactivation, $[K^+]_o = 18\text{mM}$, $I_s = 2.2\text{pA/pF}$, $G_{Katp} = 0$.

For all values of $[K^+]_o$, stable small amplitude oscillations exist from Hb4 to Hb3. They lose stability through a sequence of period-doubling bifurcations just beyond Hb3 to be replaced by large amplitude cycles. These persist until \sim Hb1, for $[K^+]_o < 15\text{ mM}$, or Hb2, for $[K^+]_o > 15\text{ mM}$. Below $[K^+]_o = 15\text{ mM}$, the large amplitude oscillations

disappear through a homoclinic bifurcation, hitting the middle branch of fixed point between $I_S(SNb1)$ and $I_S(Hb1)$. Beyond $[K^+]_o = 15$ mM, they rather disappear by hitting the unstable cycles produced by the subcritical Hb2 bifurcation, which means that they are created by a cycle saddle-node bifurcation. This change of scenario is also associated to a transformation of the large amplitude cycles which, close to Hb2, display waveform with secondary depolarization similar to early-after depolarization (figure 5.5). Increasing $[K^+]_o$ enlarges the width of I_S interval between Hb3 and SNb1 as well as Hb3 and Hb2. As seen in figures 5.4A, 5.3A and 5.4B, this enlargement comes with an increase of the jump in amplitude from stable small to large oscillations and with an extension of the I_S interval over which large oscillations exist.

5.4.3 Effect of I_{Katp}

I_{Katp} is a repolarizing current, removing K^+ ions from the cell. Therefore, its opening should protect against injury current related ectopic activity. However, contrary to I_S , I_{Katp} has a dependency on both V and the potassium Nernst potential, E_k (eq. 5.3).

Figure 5.6 D shows the evolution of the main bifurcations as a function of G_{Katp} . Figures 5.4 A) and 5.6 A, B and C ($G_{Katp} = 0, 1.2, 1.8$ and 2 , $[K^+]_o = 5.4$ mM) show a slight gradual hyperpolarization of the fixed points. However, increasing G_{Katp} has a similar effect on the middle branch than raising $[K^+]_o$: a higher conductance leads to the disappearance of the branch. Furthermore, both Hb1 and Hb3 disappear such that the system finally ends up with only with Hb2 and Hb4, which set the limits between the unstable fixed points and the stable oscillations. The disappearance of Hb1 and then Hb3 is preceded by the occurrence of multiple Hopf bifurcations in tiny $[I_S, G_{Katp}]$ intervals of the parameters spaces.

As long as SNb1 exists ($G_{Katp} \leq 1.6$), the large stable oscillations disappear through a homoclinic bifurcation by hitting the middle branch close to $I_S(SNb1)$. When SNb1 and SNb2 disappear, the oscillation rather ends by connecting with the unstable cycle

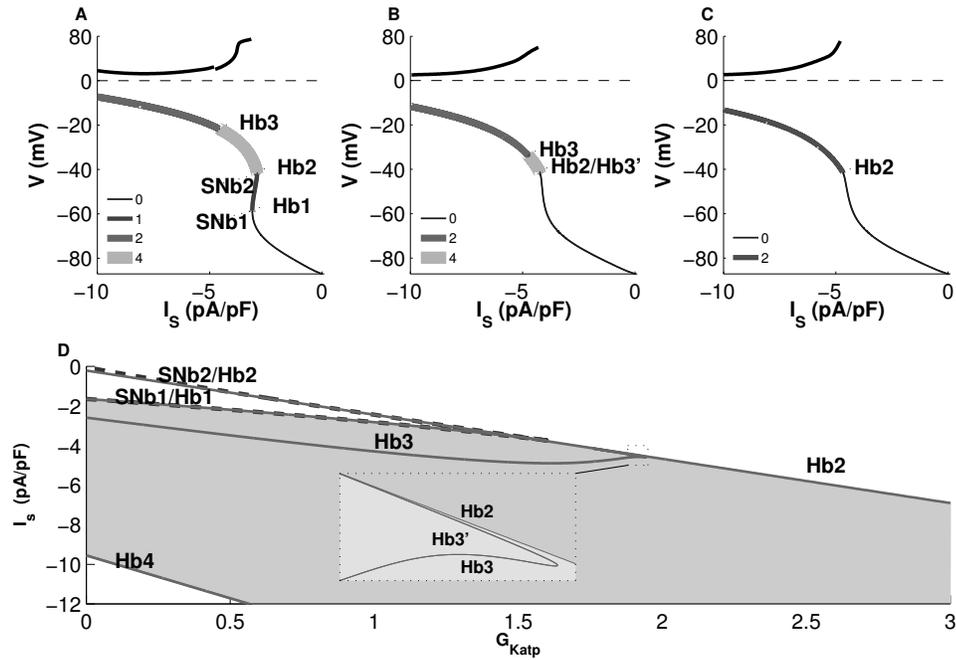


Figure 5.6: A) B) and C) : Fixed points and amplitude of the stable cycles as a function of $I_S(K^+)$ for $[K^+]_o = 5.4\text{mM}$ and $G_{Katp} = 1.2, 1.8,$ and 2.0 . Same representation that in figs. 5.3 and 5.4 C) D) Codimension-2 bifurcation diagram, showing the evolution of the main bifurcations as a function of $I_S(K^+)$ and G_{Katp} for $[K^+]_o = 5.4\text{mM}$.

created at Hb2, which has become a subcritical Hopf bifurcation, as described for high $[K^+]_o$ in the previous section. We have also observed that the jump from small to large oscillation was always occurring close to Hb3, and that the magnitude of this jump was linked to the extent of the I_S interval between Hb3 and the end of the high amplitude oscillation. A similar phenomena is observed with G_{Katp} . Since increasing G_{Katp} initially reduces the distance between Hb3 and the upper limit of automaticity and finally suppresses Hb3, it decreases and then eliminates the discontinuous transition between the two modes of oscillations.

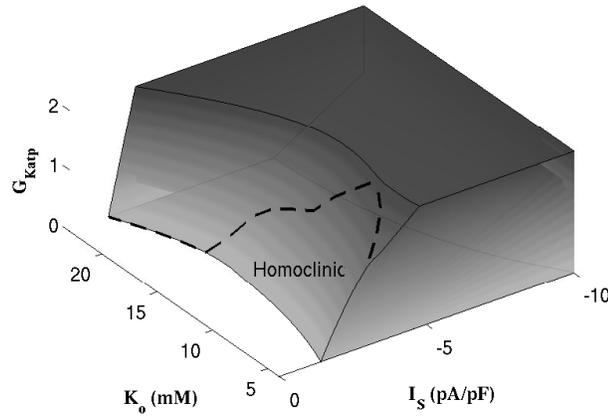


Figure 5.7: Volume of automaticity, the thick dashed line encloses the region where the cycle is created by a homoclinic bifurcation. Beyond it rather appears through a cycle saddle-node bifurcation.

5.4.4 Volume of automaticity

Globally, hyperkalemia (fig. 5.4) decreases the width of the interval of automaticity, mainly by shifting upward $I_S(Hb4)$, the lower bound of the interval. By decreasing $I_S(Hb3)$, it also enlarges the interval with high amplitude cycles. On the other hand, increasing G_{KATP} (fig. 5.6) enlarges the interval of automaticity, but through a linear decrease of both the I_S upper and lower bounds. The same transition from a homoclinic to a cycle saddle-node bifurcation occurs when the middle branch of fixed points disappears. However, as Hb3 comes closer to the upper bound, the interval with strictly high amplitude solution is reduced and disappears with Hb3.

Figure 5.7 presents the volume of automaticity in the $[I_S, [K^+]_o, G_{KATP}]$ 3-D parameters space. The I_S vs K_o parabolic upper bound is maintained but is shifted negatively as G_{KATP} increases. The lower bound is also shifted negatively, such that the volume of automaticity enlarges. Since the region is wider at normal $[K^+]_o$ and closed I_{KATP} , it suggests that the border-zone, where $[K^+]_o$ goes from normal to hyperkalemia and $I_S(K^+)$ reaches its maximum would be the more susceptible to generate ectopic activ-

ity. The thick dashed line surrounds the region of the parameters space where the cycles appears through a homoclinic bifurcation. It extends over a smaller $[K^+]_o$ interval as G_{Katp} increases.

5.5 Discussion

With parameters at their nominal values, (normal $[K^+]_o$ and closed I_{Katp}) the TNNP model exhibits stable automatic activity for $I_S \lesssim -2$ pA/pF. Such current amplitude can be attained in acute ischemia since experimental [39] and modeling [12] studies have suggested that injury current could reach level beyond -3 pA/pF. As seen in fig. 5.7, the increase of $[K^+]_o$, which is known to reach a plateau value of ~ 15 mM [2, 10, 11] during the first stage of ischemia, does not have an important effect on the upper I_S boundary of the zone of automaticity. Similarly, in figs. 5.6 and 5.7, even a three-fold increase of the I_{Katp} maximum conductivity only shifts the upper bound of the automatic region by ~ -4 pA/pF for all $[K^+]_o$ values. Since the time course of [ATP] is much slower than $[K^+]_o$ and its effect on I_{Katp} is partially counteracted by $[Mg^{2+}]$ accumulation, it is unlikely for the increase of I_{Katp} to have much effect on the limits of the zone of automaticity, although it was demonstrated that even a modest increase can induce an important shortening of the action potential duration and an increase of the inward current needed to sustain propagation. [13, 14].

The curves giving the voltage of the fixed points as a function of I_S (figs. 5.3, 5.4 and 5.6) can also be regarded as single-value functions $I_S(V)$, which incidentally were well fitted by third order polynomials. Considering only $[K^+]_o$, bringing together the curves obtained for the different $[K^+]_o$ provides a two-dimensional function $I_S = g(V, [K^+]_o)$. In a 1, 2 or 3-dimensional monodomain tissue model, I_S is the current injected by the neighbors, corresponding to $S_v^{-1} \nabla \cdot (D \nabla V)$, in which D is the tensor of intracellular conductivity and S_v the cytoplasmic surface to volume ratio. Hence, it is possible to obtain the stationary voltage distribution associated to any spatial profile of $[K^+]_o$ by

solving the system:

$$\frac{1}{S_v} \nabla \cdot (D \nabla V) = g(V, [K_o^+(x)]) \quad (5.12)$$

with some specified boundary condition on V or its spatial derivative. The profile of $[K^+]_o$ could be fixed empirically, or based on models of the extracellular medium such as [10] or [12].

Alternatively, $[K^+]_o$ can also be expressed as a function of V and I_S to compute the spatial profile of $[K^+]_o$ leading to a given stationary profile of V . However, there is no simple method to assess the stability of non-constant stationary V profiles in the full reaction-diffusion system including the TNNP model (e.g. for review [40]). It is possible to somewhat get around the problem by discretizing the spatial derivatives, obtaining a high dimensional ODE system that can be linearized around any stationary solution to study its stability.

The results of the single cell stability analysis offer a fast way to build stationary solutions which can be used either for further analysis or as initial conditions for numerical simulations. Stationary profiles lying partially in the region of isolated cell automaticity would be particularly interesting. Numerous studies have investigated the dynamics of pacemaker cells surrounded by excitable tissue, particularly regarding sinus node model (e.g. [41–45]). The general conclusion was that coupling conductance, relative pacemaker size and oscillations amplitude were all critical for propagation. Oscillations have also been observed in models of coupled depolarized and normal cell [38, 46] if the flow of axial current was large enough. In all cases, the single cell bifurcation diagrams may also help to understand the stability of the stationary solutions. Figure 5.7 shows that any spatial profile crossing the volume of automaticity will enter and exit in a region where the isolated cells starts to oscillate either through a homoclinic or a cycle saddle-node bifurcation. This will fix the gradient of autonomous frequency of the oscillators in the medium. The trajectory inside the automaticity volume may either stay in the region with high amplitude cycles, which always exists close to the boundary, or transit through the area with complex or simple low amplitude autonomous cycles. These factors, as

well as the length of the trajectory inside the automaticity volume, will also impact on the capacity of the oscillators to synchronize and drive the entire tissue.

Another interesting aspect is the possibility for transient or bursting-like reactivation [47], caused by current flow during repolarization. A gradient of action potential durations exists at the border between the normal and ischemic tissue, which in repolarization produces currents acting as the injury current. It may then occur that some cells will transiently cross the region of automaticity. Since high amplitude cycles exist near the border, activation and repolarization could then be seen as moving the system between a stable fixed point and a stable cycle, a typical scenario for early-after-depolarization (EAD) and EAD-like bursting, which could lead to reactivation of the tissue. After-depolarizations induced by the injury current have been previously observed both experimentally [48, 49] and in modeling [50].

The present work is far from a comprehensive model of ischemia even at the single cell level. Ischemia leads to a depletion of the metabolism of the cell which precedes the interruption of the electron transport chain. This is associated with a shift to anaerobic glycolysis, producing lactic acid. Beside, aerobic respiration normally spends some of the protons that are liberated by the use of ATP. These changes yields to an acidification that alters the conductivity of different ions channels (For a detailed review of ions channels and cardiac ischemia, [2, 51]). The TNNP model lacks a representation of the energy metabolism and PH regulation. Chen et al. [52] have presented a model including these mechanisms, which was followed by the work of Michailova et al [15]. The later suggested that the foremost implication on the action potential was from the I_{Katp} channels, which is why their formulation of the current was added to the TNNP model.

The TNNP model is a deterministic lumped compartment model that ignores the stochasticity of both the gate-controlled ionic currents and the calcium-release mechanism. Experimental works have highlighted the localized nature of the ryanodin receptors (RyRs) and CICR (see [53, 54] for review). RyRs are assembled into arrays of calcium release units (CRUs) that display stochastic quantized Ca^{++} release or cal-

cium sparks. Restrepo et al. [55] have developed a model of stochastic and spatially distributed CRUs coupled with a deterministic model of rabbit ventricular cells. This model shows how the nature of CRUs can lead to complex dynamics within the cell [56] and can drive the formation of delay after repolarization [57]. Rovetti et al. [58], working on alternative stochastic model of intracellular calcium, have studied how Ca^{++} diffusion allows a CRU's calcium spark to propagate.

The stochasticity of gate-controlled ionic currents has also been studied. Back in the 70s, Lecar et al. [59, 60] showed the implication of the stochastic nature of ions channels on the depolarization threshold. This led to different representations of neuron stochastic processes (for review, [61, 62]). Models of cardiac myocytes have also demonstrated that ion channel stochasticity might be involved in the generation of afterdepolarization and arrhythmia [63–65].

Further work is needed to build a realistic tissue model that includes a representation of the perfusion of the external medium by the blood flow coupled to a mono or bidomain description of the tissue, or even a more detailed electro-diffusive [66, 67] or discrete approach [68]. The incorporation of stochastic localized propagation within the volume of the cell requires very fine subcellular discretization. The simulation of a three-dimensional ischemic tissue at that spatial scale remains beyond the capability of available computing facilities. Despite these limitations, this paper shows the complexity of single cell dynamics in a deterministic lumped compartment model, and forms a basis for investigating the dynamics of more realistic structures.

5.6 Acknowledgements

This work was supported by funding from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, MITACS, and Québec Heart and Stroke Foundation.

Bibliography

- [1] D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown, M. Carnethon, S. Dai, G. D. Simone, T. B. Ferguson, E. Ford, K. Furie, C. Gillespie, A. Go, K. Greenlund, N. Haase, S. Hailpern, P. M. Ho, V. Howard, B. Kissela, S. Kittner, D. Lackland, L. Lisabeth, A. Marelli, M. M. McDermott, J. Meigs, D. Mozaffarian, M. Mussolino, G. Nichol, V. L. Roger, W. Rosamond, R. Sacco, P. Sorlie, V. L. Roger, R. Stafford, T. Thom, S. Wasserthiel-Smoller, N. D. Wong, J. Wylie-Rosett, A. H. A. S. Committee, and S. S. Subcommittee, *Circulation*, **121**, e46 (2010).
- [2] E. Carmeliet, *Physiol. Rev.*, **79**, 917 (1999).
- [3] M. Potse, A.-R. LeBlanc, R. Cardinal, and A. Vinet, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, **1**, 3899 (2006).
- [4] A. G. Kléber, *Cardiovasc Res*, **45**, 111 (2000).
- [5] R. A. Li, M. Leppo, T. Miki, S. Seino, and E. Marbán, *Circ Res*, **87**, 837 (2000).
- [6] B. Rodríguez, N. Trayanova, and D. Noble, *Ann N Y Acad Sci*, **1080**, 395 (2006).
- [7] J. P. Keener, *J Cardiovasc Electrophysiol*, **14**, 1225 (2003).
- [8] K. H. W. J. ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, and A. V. Panfilov, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **286**, H1573 (2004).
- [9] K. H. W. J. ten Tusscher and A. V. Panfilov, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **291**, H1088 (2006).
- [10] B. Rodríguez, J. Ferrero, J. M., and B. Trenor, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **283**, H490 (2002).
- [11] J. R. Terkildsen, E. J. Crampin, and N. P. Smith, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **293**, H3036 (2007).
- [12] M. Potse, R. Coronel, A.-R. LeBlanc, and A. Vinet, in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE* (2007) pp. 6330–6333.
- [13] R. M. Shaw and Y. Rudy, *Circ Res*, **80**, 124 (1997).
- [14] J. M. Ferrero, J. Saiz, J. M. Ferrero, and N. V. Thakor, *Circ Res*, **79**, 208 (1996).
- [15] A. Michailova, J. Saucerman, M. E. Belik, and A. D. McCulloch, *Biophysical Journal*, **88**, 2234 (2005).
- [16] A. Xu and M. R. Guevara, *Chaos*, **8**, 157 (1998).

- [17] B. Trénor, L. Romero, J. M. Ferrero, J. Sáiz, G. Moltó, and J. M. Alonso, *Ann Biomed Eng*, **35**, 1756 (2007).
- [18] R. F. Gilmour and D. P. Zipes, *Circ Res*, **46**, 814 (1980).
- [19] T. Furukawa, S. Kimura, N. Furukawa, A. L. Bassett, and R. J. Myerburg, *Circ Res*, **68**, 1693 (1991).
- [20] T. R. Shannon, F. Wang, J. Puglisi, C. Weber, and D. M. Bers, *Biophys J*, **87**, 3351 (2004).
- [21] M. D. Stern, L. S. Song, H. Cheng, J. S. Sham, H. T. Yang, K. R. Boheler, and E. Ríos, *J Gen Physiol*, **113**, 469 (1999).
- [22] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *The Journal of Physiology*, **117**, 500 (1952).
- [23] J. Kneller, R. J. Ramirez, D. Chartier, M. Courtemanche, and S. Nattel, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **282**, H1437 (2002).
- [24] See EPAPS Document No. [number inserted by publisher] for the complete set of equations and constants of the model.
For more information on EPAPS, see <http://www.aip.org/pubservs/epaps.html>.
- [25] E. Izhikevitch, *Dynamical system in neuroscience* (MIT press., Mass, 2007).
- [26] J. Guckenheimer and P. Holmes, *Nonlinear Oscillations, Dynamical systems and Bifurcations of Vector Fields*, Applied Mathematical Sciences Vol. 42 (Springer, 1983) p. 453.
- [27] L. Perko, *Differential Equations and dynamical system* (Springer-Verlag, New-York, 1996).
- [28] L. Shampine, M. Reichelt, and J. Kierzenka, *SIAM review*, **41**, 538 (1999).
- [29] L. Shampine and M. Reichelt, *SIAM journal on scientific computing*, **18**, 1 (1997).
- [30] B. Krauskopf and H. M. Osinga, *Numerical continuation methods for dynamical systems*, edited by J. Galán-Vioque (Springer-Verlag, New-York, 2007).
- [31] E. J. Doedel and B. E. Oldeman, (January 2009), <http://indy.cs.concordia.ca/auto/>.
- [32] A. Vinet and F. A. Roberge, *J Theor Biol*, **147**, 377 (1990).
- [33] S. Nagata, S. Doi, and S. Kumagai, in *Circuits and Systems, 2004. MWSCAS '04. The 2004 47th Midwest Symposium on*, Vol. 1 (2004) pp. I – 393–6 vol.1.

- [34] R. M. Gulrajani, *Bioelectricity and Biomagnetism* (Wiley, 1998) p. 744.
- [35] T. J. Hund, J. P. Kucera, N. F. Otani, and Y. Rudy, *Biophysical Journal*, **81**, 3324 (2001).
- [36] V. A. Maltsev and E. G. Lakatta, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **296**, H594 (2009).
- [37] V. A. Maltsev and E. G. Lakatta, *Heart Lung Circ*, **16**, 335 (2007).
- [38] B. E. Peercy and J. P. Keener, *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, **4**, 679 (2005).
- [39] M. J. Janse, F. J. van Capelle, H. Morsink, A. G. Kléber, F. Wilms-Schopman, R. Cardinal, C. N. d'Alnoncourt, and D. Durrer, *Circ Res*, **47**, 151 (1980).
- [40] N. Britton, *Reaction-Diffusion Equations and their application to Biology* (Academic Press, London, 1986).
- [41] J. K. J. Sneyd, *Mathematical Physiology* (Springer, 2004).
- [42] R. L. Winslow, D. Cai, A. Varghese, and Y.-C. Lai, *Chaos, Solitons & Fractals*, **5**, 491 (1995).
- [43] H. Zhang, A. V. Holden, I. Kodama, H. Honjo, M. Lei, T. Varghese, and M. R. Boyett, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **279**, H397 (2000).
- [44] A. Tveito and G. T. Lines, *Math Biosci*, **213**, 141 (2008).
- [45] R. Artebrant, *Journal of Applied Mathematics*, **2009**, 17 (2009).
- [46] V. Jacquemet, *Phys Rev E*, **74**, 011908 (2006).
- [47] A. Shilnikov, R. L. Calabrese, and G. Cymbalyuk, *Phys Rev E*, **71**, 056214 (2005).
- [48] R. Kumar and R. W. Joyner, *Pflugers Arch*, **428**, 425 (1994).
- [49] A. O. Verkerk, M. W. Veldkamp, N. de Jonge, R. Wilders, and A. C. van Ginneken, *Cardiovasc Res*, **47**, 124 (2000).
- [50] C. Nordin and Z. Ming, *Am J Physiol*, **268**, H2440 (1995).
- [51] W. C. Stanley, F. A. Recchia, and G. D. Lopaschuk, *Physiol Rev*, **85**, 1093 (2005).
- [52] F. F. Chen, R. D. Vaughan-Jones, K. Clarke, and D. Noble, *Prog Biophys Mol Biol*, **69**, 515 (1998).

- [53] A. Zahradníková, M. Gaburjáková, J. H. B. Bridge, and I. Zahradník, *J Gen Physiol*, **136**, 581 (2010).
- [54] W. Xie, D. X. P. Brochet, S. Wei, X. Wang, and H. Cheng, *J Gen Physiol*, **136**, 129 (2010).
- [55] J. G. Restrepo, J. N. Weiss, and A. Karma, *Biophys J*, **95**, 3767 (2008).
- [56] J. G. Restrepo and A. Karma, *Chaos*, **19**, 037115 (2009).
- [57] W. Chen, J. Wasserstrom, and Y. Shiferaw, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, **297**, H171 (2009).
- [58] R. Rovetti, X. Cui, A. Garfinkel, J. N. Weiss, and Z. Qu, *Circ Res*, **106**, 1582 (2010).
- [59] H. Lecar and R. Nossal, *Biophys J*, **11**, 1048 (1971).
- [60] H. Lecar and R. Nossal, *Biophys J*, **11**, 1068 (1971).
- [61] H. Mino, J. T. Rubinstein, and J. A. White, *Ann Biomed Eng*, **30**, 578 (2002).
- [62] I. C. Bruce, *Ann Biomed Eng*, **37**, 824 (2009).
- [63] T. Krogh-Madsen, L. Glass, E. J. Doedel, and M. R. Guevara, *J Theor Biol*, **230**, 499 (2004).
- [64] C. Lerma, T. Krogh-Madsen, M. Guevara, and L. Glass, *Journal of Statistical Physics*, **128**, 347 (2007).
- [65] M.-Y. Kim, M. Aguilar, A. Hodge, E. Vigmond, A. Shrier, and L. Glass, *Phys Rev Lett*, **103**, 058101 (2009).
- [66] N. Qian and T. Sejnowski, *Biological Cybernetics*, **62**, 1 (1989).
- [67] A. Nygren and J. A. Halter, *J Theor Biol*, **199**, 329 (1999).
- [68] J. Stinstra, R. MacLeod, and C. Henriquez, *Annals of Biomedical Engineering*, **38**, 1399 (2010).

5.7 Online supplement

I. MEMBRANE

$$V = \frac{V_c}{C_t F} ([Na^+]_i + 2[Ca^{++}]_i + [K^+]_i) + \frac{V_{sr}}{C_t F} 2[Ca^{++}]_{sr} + \frac{V_{ss}}{C_t F} 2[Ca^{++}]_{ss} + V_0, \quad (1)$$

II. NERSNT POTENTIAL

$$E_{Na} = \frac{R T}{F} \ln \frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} \quad (2)$$

$$E_K = \frac{R T}{F} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \quad (3)$$

$$E_{Ks} = \frac{R T}{F} \ln \frac{([K^+]_o + P_{kna} [Na^+]_o)}{([K^+]_i + P_{kna} [Na^+]_i)} \quad (4)$$

$$E_{Ca} = \frac{R T}{2 F} \ln \frac{[Ca^{++}]_o}{[Ca^{++}]_i} \quad (5)$$

III. ATP DEACTIVATED [K⁺] CURRENT
[MICHAILOVA ET AL. 2005]

$$I_{Katp} = G_{Katp} G_{maxKatp} ([K^+]_o / [K^+]_{onormal})^{0.24} (V - E_k) \quad (6)$$

IV. INWARD RECTIFIER [K⁺] CURRENT

$$I_{K1} = G_{K1} x_{k1\infty} \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5.4}} (V - E_K) \quad (7)$$

$$\alpha_{K1} = \frac{0.1}{1 + \exp(0.06 (V - E_K - 200))} \quad (8)$$

$$\beta_{K1} = \frac{3 \exp(0.0002 (V - E_K + 100)) + \exp(0.1 (V - E_K - 10))}{1 + \exp(-0.5 (V - E_K))} \quad (9)$$

$$x_{k1\infty} = \frac{\alpha_{K1}}{\alpha_{K1} + \beta_{K1}} \quad (10)$$

V. RAPID DELAYED RECTIFIER [K⁺]
CURRENT

$$I_{Kr} = G_{Kr} \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5.4}} x_{r1} x_{r2} (V - E_K) \quad (11)$$

A. xr1 Gate

$$x_{r1\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-26-V}{7}\right)} \quad (12)$$

$$\alpha_{xr1} = \frac{450}{1 + \exp\left(\frac{-45-V}{10}\right)} \quad (13)$$

$$\beta_{xr1} = \frac{6}{1 + \exp\left(\frac{V+30}{11.5}\right)} \quad (14)$$

$$\tau_{xr1} = \alpha_{xr1} \beta_{xr1} \quad (15)$$

$$\frac{d x_{r1}}{dt} = \frac{x_{r1\infty} - x_{r1}}{\tau_{xr1}} \quad (16)$$

B. xr2 Gate

$$x_{r2\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+88}{24}\right)} \quad (17)$$

$$\alpha_{xr2} = \frac{3}{1 + \exp\left(\frac{-60-V}{20}\right)} \quad (18)$$

$$\beta_{xr2} = \frac{1.12}{1 + \exp\left(\frac{V-60}{20}\right)} \quad (19)$$

$$\tau_{xr2} = \alpha_{xr2} \beta_{xr2} \quad (20)$$

$$\frac{d x_{r2}}{dt} = \frac{x_{r2\infty} - x_{r2}}{\tau_{xr2}} \quad (21)$$

VI. SLOW DELAYED RECTIFIER [K⁺] CURRENT

$$I_{Ks} = G_{Ks} x_s^2 (V - E_{Ks}) \quad (22)$$

A. x_s Gate

$$x_{s\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-5-V}{14}\right)} \quad (23)$$

$$\alpha_{xs} = \frac{1400}{\sqrt{1 + \exp\left(\frac{5-V}{6}\right)}} \quad (24)$$

$$\beta_{xs} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V-35}{15}\right)} \quad (25)$$

$$\tau_{xs} = \alpha_{xs} \beta_{xs} + 80 \quad (26)$$

$$\frac{d x_s}{dt} = \frac{x_{s\infty} - x_s}{\tau_{xs}} \quad (27)$$

VII. FAST [NA⁺] CURRENT

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (28)$$

A. Discontinuities

$$f(V) = \begin{cases} f_1(V) & \text{if } V \leq -40 \text{ mV} \\ f_2(V) & \text{if } V > -40 \text{ mV} \end{cases} \quad (29)$$

$$f(V) = (1 - \Sigma(V)) f_2(V) + \Sigma(V) f_1(V) \quad (30)$$

$$\Sigma(V) = \frac{1}{(1 + e^{(V+40)})} \quad (31)$$

B. m Gate

$$m_{\infty} = \frac{1}{(1 + \exp\left(\frac{-56.86-V}{9.03}\right))^2} \quad (32)$$

$$\alpha_m = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-60-V}{5}\right)} \quad (33)$$

$$\beta_m = \frac{0.1}{1 + \exp\left(\frac{V+35}{5}\right)} + \frac{0.1}{1 + \exp\left(\frac{V-50}{200}\right)} \quad (34)$$

$$\tau_m = \alpha_m \beta_m \quad (35)$$

$$\frac{d m}{dt} = \frac{m_{\infty} - m}{\tau_m} \quad (36)$$

C. h Gate

$$h_{\infty} = \frac{1}{(1 + \exp\left(\frac{V+71.55}{7.43}\right))^2} \quad (37)$$

$$\alpha_h = \begin{cases} 0.057 \exp\left(\frac{(V+80)}{-6.8}\right); & \text{if } V < -40, \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (38)$$

$$\beta_h = \begin{cases} 2.7 \exp(0.079 V) + 310000 \exp(0.3485 V); & \text{if } V < -40, \\ \frac{0.77}{0.13 (1 + \exp(\frac{V+10.66}{-11.1}))} & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (39)$$

D. j Gate

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h} \quad (40)$$

$$\frac{d h}{d t} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \quad (41)$$

$$j_\infty = \frac{1}{(1 + \exp(\frac{V+71.55}{7.43}))^2} \quad (42)$$

$$\alpha_j = \begin{cases} \frac{(-25428 \exp(0.2444 V) - 6.948 \times 10^{-6} \exp(-0.04391 V)) (V+37.78)}{1 + \exp(0.311 (V+79.23))}; & \text{if } V < -40, \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (43)$$

$$\beta_j = \begin{cases} \frac{0.02424 \exp(-0.01052 V)}{1 + \exp(-0.1378 (V+40.14))}; & \text{if } V < -40, \\ \frac{0.6 \exp(0.057 V)}{1 + \exp(-0.1 (V+32))} & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (44)$$

$$\frac{d j}{d t} = \frac{j_\infty - j}{\tau_j} \quad (46)$$

VIII. BACKGROUND [NA⁺] CURRENT

$$I_{bNa} = G_{bNa} (V - E_{Na}) \quad (47)$$

IX. L TYPE [CA⁺⁺] CURRENT

$$I_{CaL} = G_{CaL} d f f_2 f_{cass} 4 \frac{(V-15) F^2}{R T} \frac{0.25 [Ca^{++}]_{SS} \exp\left(\frac{2(V-15) F}{R T}\right) - [Ca^{++}]_o}{\exp\left(\frac{2(V-15) F}{R T}\right) - 1} \quad (48)$$

A. d Gate

$$d_\infty = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-8-V}{7.5}\right)} \quad (49)$$

$$\alpha_d = \frac{1.4}{1 + \exp\left(\frac{-35-V}{13}\right)} + 0.25 \quad (50)$$

$$\beta_d = \frac{1.4}{1 + \exp\left(\frac{V+5}{5}\right)} \quad (51)$$

$$\gamma_d = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{50-V}{20}\right)} \quad (52)$$

$$\tau_d = \alpha_d \beta_d + \gamma_d \quad (53)$$

$$\frac{d d}{d t} = \frac{d_\infty - d}{\tau_d} \quad (54)$$

B. f Gate

$$f_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+20}{7}\right)} \quad (55)$$

$$\alpha_f = \frac{1102.5}{\exp\left(\frac{V+27}{15}\right)^2} \quad (56)$$

$$\beta_f = \frac{200}{1 + \exp\left(\frac{13-V}{10}\right)} \quad (57)$$

$$\gamma_f = \frac{180}{1 + \exp\left(\frac{V+30}{10}\right)} + 20 \quad (58)$$

$$\tau_f = \alpha_f + \beta_f + \gamma_f \quad (59)$$

$$\frac{d f}{d t} = \frac{f_{\infty} - f}{\tau_f} \quad (60)$$

C. f₂ gate

$$f_{2\infty} = \frac{0.67}{1 + \exp\left(\frac{V+35}{7}\right)} + 0.33 \quad (61)$$

$$\alpha_{f2} = \frac{600}{\exp\left(\frac{(V+25)^2}{170}\right)} \quad (62)$$

$$\beta_{f2} = \frac{31}{1 + \exp\left(\frac{25-V}{10}\right)} \quad (63)$$

$$\gamma_{f2} = \frac{16}{1 + \exp\left(\frac{V+30}{10}\right)} \quad (64)$$

$$\tau_{f2} = \alpha_{f2} + \beta_{f2} + \gamma_{f2} \quad (65)$$

$$\frac{d f_2}{d t} = \frac{f_{2\infty} - f_2}{\tau_{f2}} \quad (66)$$

D. f_{Cass} gate

$$f_{Cass\infty} = \frac{0.6}{1 + \left(\frac{[Ca^{++}]_{SS}}{0.05}\right)^2} + 0.4 \quad (67)$$

$$\tau_{fCass} = \frac{80}{1 + \left(\frac{[Ca^{++}]_{SS}}{0.05}\right)^2} + 2 \quad (68)$$

$$\frac{d f_{Cass}}{d t} = \frac{f_{Cass\infty} - f_{Cass}}{\tau_{fCass}} \quad (69)$$

X. BACKGROUND [CA⁺⁺] CURRENT

$$I_{bCa} = g_{bCa} (V - E_{Ca}) \quad (70)$$

XI. TRANSIENT OUTWARD [K⁺] CURRENT

$$I_{to} = G_{to} r s (V - E_K) \quad (71)$$

A. s Gate

$$s_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+20}{5}\right)} \quad (72)$$

$$\tau_s = 85 \exp\left(\frac{-(V+45)^2}{320}\right) + \frac{5}{1 + \exp\left(\frac{V-20}{5}\right)} + 3 \quad (73)$$

$$\frac{d s}{d t} = \frac{s_{\infty} - s}{\tau_s} \quad (74)$$

B. r Gate

$$r_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{(20-V)}{6}\right)} \quad (75)$$

$$\tau_r = 9.5 \exp\left(\frac{-(V+40)^2}{1800}\right) + 0.8 \quad (76)$$

$$\frac{d r}{d t} = \frac{r_{\infty} - r}{\tau_r} \quad (77)$$

XII. [NA⁺] [K⁺] PUMP CURRENT

$$I_{NaK} = P_{NaK} \frac{[K^+]_o [Na^+]_i}{([K^+]_o + K_{mK}) ([Na^+]_i + K_{mNa}) (1 + 0.1245 \exp\left(\frac{-0.1 V F}{R T}\right) + 0.0353 \exp\left(\frac{-V F}{R T}\right))} \quad (78)$$

XIII. [NA⁺] [CA⁺⁺] EXCHANGER CURRENT

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{\exp\left(\frac{\gamma V F}{R T}\right) [Na^+]_i^3 [Ca^{++}]_o - \exp\left(\frac{(\gamma-1) V F}{R T}\right) [Na^+]_o^3 [Ca^{++}]_i \alpha}{(K m_{Na}^3 + [Na^+]_o^3) (K m_{Ca} + [Ca^{++}]_o) \left(1 + K_{sat} \exp\left(\frac{(\gamma-1) V F}{R T}\right)\right)} \quad (79)$$

XIV. [CA⁺⁺] PUMP CURRENT

$$I_{pCa} = G_{pCa} \frac{[Ca^{++}]_i}{[Ca^{++}]_i + K_{pCa}} \quad (80)$$

$$O = \frac{k_1 [Ca^{++}]_{SS}^2 \bar{R}}{k_3 + k_1 [Ca^{++}]_{SS}^2} \quad (86)$$

$$\frac{d\bar{R}}{dt} = -k_2 [Ca^{++}]_{SS} \bar{R} + k_4 (1 - \bar{R}) \quad (87)$$

XV. [K⁺] PUMP CURRENT

$$I_{pK} = G_{pK} \frac{V - E_K}{1 + \exp\left(\frac{25-V}{5.98}\right)} \quad (81)$$

$$k_1 = \frac{k_{1'}}{k_{casr}} \quad (88)$$

$$k_2 = k_{2'} k_{casr} \quad (89)$$

XVI. [CA⁺⁺] DYNAMICS

$$I_{up} = \frac{V_{maxup}}{1 + \frac{K_{up}^2}{[Ca^{++}]_i^2}} \quad (82)$$

$$k_{casr} = max_{sr} - \frac{max_{sr} - min_{sr}}{1 + \left(\frac{EC}{[Ca^{++}]_{SR}}\right)^2} \quad (90)$$

$$I_{leak} = V_{leak} ([Ca^{++}]_{SR} - [Ca^{++}]_i) \quad (83)$$

$$[Ca^{++}]_{ibufc} = \frac{[Ca^{++}]_i Bu_{fc}}{[Ca^{++}]_i + K_{bufc}} \quad (91)$$

$$I_{xfer} = V_{xfer} ([Ca^{++}]_{SS} - [Ca^{++}]_i) \quad (84)$$

$$[Ca^{++}]_{srbufsr} = \frac{[Ca^{++}]_{SR} Bu_{fsr}}{[Ca^{++}]_{SR} + K_{bufsr}} \quad (92)$$

$$I_{rel} = V_{rel} O ([Ca^{++}]_{SR} - [Ca^{++}]_{SS}) \quad (85)$$

$$[Ca^{++}]_{ssbufss} = \frac{[Ca^{++}]_{SS} Bu_{fss}}{[Ca^{++}]_{SS} + K_{bufss}} \quad (93)$$

$$\frac{d[Ca^{++}]_{itotal}}{dt} = -C_t \frac{I_{bCa} + I_{pCa} - 2 I_{NaCa}}{2 V_c F} + \frac{V_{sr}}{V_{ss}} (I_{leak} - I_{up}) + I_{xfer} \quad (94)$$

$$\frac{d[Ca^{++}]_{srtotal}}{dt} = I_{up} - I_{leak} - I_{rel} \quad (95)$$

$$\frac{d[Ca^{++}]_{sstotal}}{dt} = -C_t \frac{I_{CaL}}{V_{ss} F} + \frac{V_{sr}}{V_{ss}} I_{rel} - \frac{V_c}{V_{ss}} I_{xfer} \quad (96)$$

XVII. [Na⁺] DYNAMICS

$$\frac{d [Na^+]_i}{dt} = -C_t \frac{I_{Na} + I_{bNa} + 3 I_{NaK} + 3 I_{NaCa}}{V_c F} \quad (97)$$

XVIII. [K⁺] DYNAMICS

$$\frac{d [K^+]_i}{dt} = -C_t \frac{I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{pK} + I_S + I_{Katp} - 2 I_{NaK}}{V_c F} \quad (98)$$

MODEL PARAMETER

Parameter	Definition	Value
R	Gas constant	8.3143 J K ⁻¹ mol ⁻¹
T	Temperature	310 K
F	Faraday constant	96.4867 C/mmol
C _t	Cell capacitance	0.185 μF
V _c	Cytoplasmic volume	16.404 μm ³
V _{sr}	Sarcoplasmic reticulum volume	1.094 μm ³
V _{ss}	Subspace volume	0.05468 μm ³
[K ⁺] _o	Extracellular K ⁺ concentration	5.4 mM
[Na ⁺] _o	Extracellular Na ⁺ concentration	140 mM
[Ca ⁺⁺] _o	Extracellular Ca ⁺⁺ concentration	2 mM
G _{Na}	Maximal I _{Na} conductance	14.838 nS/pF
G _{K1}	Maximal I _{K1} conductance	5.405 nS/pF
G _{to}	I _{to} conductance	0.294 nS/pF
G _{Kr}	Maximal I _{Kr} conductance	0.153 nS/pF
G _{Ks}	Maximal I _{Ks} conductance	0.392 nS/pF
p _{KNa}	Relative I _{Ks} permeability to Na ⁺	0.03
G _{CaL}	Maximal I _{CaL} conductance	3.980 ⁻⁵ cm ms ⁻¹ μF ⁻¹
k _{NaCa}	Maximal I _{NaCa}	1,000 pA/pF
γ	Voltage dependence parameter of I _{NaCa}	0.35
K _{mCa}	[Ca ⁺⁺] _i half-saturation constant for I _{NaCa}	1.38 mM
K _{mNai}	[Na ⁺] _i half-saturation constant for I _{NaCa}	87.5 mM
k _{sat}	Saturation factor for I _{NaCa}	0.1
α	Factor enhancing outward nature of I _{NaCa}	2.5
P _{NaK}	Maximal I _{NaK}	2.724 pA/pF
K _{mK}	Ko half-saturation constant of I _{NaK}	1 mM
K _{mNai}	Nai half-saturation constant of I _{NaK}	40 mM
G _{pK}	Maximal I _{pK} conductance	0.0146 nS/pF
G _{pCa}	Maximal I _{pCa} conductance	0.1238 nS/pF
K _{pCa}	Half-saturation constant of I _{pCa}	0.0005 mM
G _{bNa}	Maximal I _{bNa} conductance	0.000290 nS/pF
G _{bCa}	Maximal I _{bCa} conductance	0.000592 nS/pF
V _{maxup}	Maximal I _{up} conductance	0.006375 mM/ms
K _{up}	Half-saturation constant of I _{up}	0.00025 mM
V _{rel}	Maximal I _{rel} conductance	40.8 mM/ms
k1'	R to O and RI to I I _{rel} transition rate	0.15 mM ⁻² ms ⁻¹
k2'	O to I and R to RI I _{rel} transition rate	0.045 mM ⁻¹ ms ⁻¹
k3	O to R and I to RI I _{rel} transition rate	0.060 ms ⁻¹
k4	I to O and RI to I I _{rel} transition rate	0.000015 ms ⁻¹
EC	[Ca ⁺⁺] _{SR} half-saturation constant of k _{casr}	1.5 mM
max _{sr}	Maximum value of k _{casr}	2.5
min _{sr}	Minimum value of k _{casr}	1
V _{leak}	Maximal I _{leak} conductance	0.00036 mM/ms
V _{xferr}	Maximal I _{xferr} conductance	0.0038 mM/ms
Buf _c	Total cytoplasmic buffer concentration	0.2 mM
K _{bufc}	[Ca ⁺⁺] _i half-saturation constant for cytoplasmic buffer	0.001 mM
Buf _{sr}	Total sarcoplasmic buffer concentration	10 mM
K _{bufsr}	[Ca ⁺⁺] _{SR} half-saturation constant for sarcoplasmic buffer	0.3 mM
Buf _{ss}	Total subspace buffer concentration	0.4 mM
K _{bufss}	[Ca ⁺⁺] _{SS} half-saturation constant for subspace buffer	0.00025 mM

CHAPITRE 6

DISCUSSION

6.1 Rappel des résultats

6.1.1 Points fixes et stabilité

Le manuscrit présenté au chapitre 5 débute avec l'analyse de l'effet du courant de lé-
sion sur les points fixes du système TNNP. Nous y présentons comment chaque courant
participe à la forme en Z de la courbe des points fixes. La contribution au potentiel mem-
branaire des différentes espèces ioniques est aussi discutée. Les points fixes proviennent
d'un équilibre complexe incluant non seulement les pompes, échangeurs et courants de
fuite, importants pour le potentiel de repos, mais aussi les courants I_{K1} , I_{Ks} , I_{Kr} , I_{CaL} ,
 I_{leak} , I_{rel} et I_{up} . On constate donc que les courants potassiques ainsi que la dynamique
interne du calcium participent activement à l'équilibre.

6.1.2 Automaticité relié au courant de lésion

Nous avons démontré que la version épiscopiale du modèle TNNP bascule vers un comportement automatique à un courant d'environ -2pA/pF . Des études expérimentales et de modélisation ont déterminé qu'il est possible d'atteindre un tel courant [42, 74]. Pour des valeurs normales de $[\text{K}^+]_o$ et I_{KATP} , cette transition se fait par une bifurcation homoclinique entre le cycle de grande amplitude et la seconde branche de points fixes instables. L'augmentation du courant de lésion réduit ensuite la période des oscillations jusqu'à la perte de stabilité du cycle de grande amplitude. Une oscillation complexe et rapide de faible amplitude, qui subit des dédoublements de périodes, prend alors le dessus. Ainsi, le courant de lésion peut engendrer un comportement automatique, ce qui est compatible avec la nature pro-arythmique qui lui est attribué [19].

L'étude souligne aussi l'importance de la dynamique interne du calcium. En effet, cette mécanique est responsable, à elle seule, de l'instabilité pour $I_S < I_S(\text{Hb3})$. Toutefois, pour $I_S > I_S(\text{Hb3})$, les courants potassiques I_{K_S} et I_{K_r} ainsi que les canaux calciques de types-L (I_{CaL}) sont également impliqués. Cette même interaction est observée au niveau des oscillations. En effet, le sous-système calcique oscille entre Hb2 et Hb4, tandis que le modèle sans réticulum sarcoplasmique présente des oscillations entre Hb1 et Hb3. Cette participation des courants potassiques et de la dynamique interne du calcium concorde également avec leur importance pour les points fixes.

6.1.3 Élévation de $[K^+]_o$

Tel qu'observé dans les modèles de première génération [72], l'augmentation de $[K^+]_o$ ne peut, à elle seule, entraîner des oscillations. Cependant, elle modifie la position des bifurcations engendrées par I_S . L'accumulation de $[K^+]_o$ augmente la plage de I_S où les oscillations de grandes amplitudes sont observées. De plus, un changement dans le mode d'apparition des oscillations survient lorsque Hb2 croise SNb1, aux alentours de $[K^+]_o = 16\text{mM}$. En effet, le cycle apparaît alors par une bifurcation col-noeud de cycle où le cycle instable créée par la bifurcation de Hopf sous-critique (Hb2) rejoint le cycles stable de grande amplitude. Près de cette bifurcation, les potentiels d'action présentent une seconde dépolarisation similaire aux EADs.

6.1.4 Ouverture des canaux I_{KATP}

Les canaux I_{KATP} augmentent le flux de $[K^+]$ dans le milieu intracellulaire et accentuent la repolarisation. Ceci peut suggérer que ce courant empêche l'apparition d'automatisme. Cependant, il est plus difficile de prévoir l'effet de sa dépendance à $[K^+]_o$, $[K^+]_i$ et V_m . Nous avons observé que l'ouverture du canal élargit la zone d'automatisme via une diminution des bornes inférieure et supérieure. Tout comme l'augmentation de $[K^+]_o$, G_{Katp} entraîne la disparition des bifurcations SNb1, SNb2 et de l'homoclin-

ique. L'augmentation de $G_{K_{atp}}$ diminue la distance entre Hb3 et la perte de stabilité du point fixe, Hb3 disparaissant lorsqu'il rejoint Hb2. Ceci a pour conséquence de diminuer l'intervalle d'oscillation de grande amplitude pour ensuite entraîner sa disparition.

6.2 Myocarde moyen et sous-endocarde

Nous nous sommes intéressés à la version épiscopiale du modèle TNNP puisque cette région est la plus affectée par l'ischémie [19, 31, 34]. L'analyse du sous-endocarde et du myocarde moyen permet d'apprécier les différences entre les structures de bifurcations. Rappelons d'abord les différences entre les versions du modèle (tableau 6.I) : Au niveau du sous-endocarde, la conductance maximale des canaux I_{to} est fortement diminuée. De plus, la porte de fermeture, s , de ce canal possède une constante de temps beaucoup plus longue. Quant au myocarde moyen, la conductance des canaux I_{to} est la même que pour le sous-épiscarde alors que la porte s se ferme à $V = -28mV$ plutôt que $-20mV$, la constante de temps de transition demeurant le même. On note aussi que la conductance maximale des canaux I_{K_s} est nettement inférieure pour le myocarde-moyen. Cette diminution est la principale responsable de l'augmentation de la durée des potentiels d'action illustrée au chapitre 2.

À la section 5.3.1.2 "Stability" de l'article, nous avons souligné l'importance des

	Épicarde	Endocarde	Moyen
G_{I_o}	0.294 nS/pF	0.073 nS/pF	0.294 nS/pF
G_{K_s}	0.392 nS/pF	0.392 nS/pF	0.098 nS/pF
Fermeture de s_∞	-20 mV	-20 mV	-28 mV
Maximum de τ_s	93 ms ⁻¹ à -45 mV	1008 ms ⁻¹ à -67 mV	93 ms ⁻¹ à -45 mV

Tableau 6.I – Différences entre la version du sous-épicarde, du sous-endocarde et du myocarde moyen

canaux I_{K_s} sur la stabilité du système complet et des modèles simplifiés. Il est aussi mentionné à la section 5.3.1.3 "Cycles", que la diminution de G_{K_s} , dans le modèle simplifié MonlyV2 (concentrations fixes, SR et dépendance à V des pompes retirées), entraîne la disparition du cycle de faible amplitude et des doublements de périodes. Nous pouvons donc nous attendre à une différence significative entre le diagramme de bifurcation du myocarde moyen et du sous-épicarde.

Les figures 6.1 et 6.2 présentent les diagrammes de bifurcation (en fonction de $I_S(K^+)$ pour $[K^+]_o = 5.4, 10$ et 18 mM) pour la version du sous-endocarde et du myocarde-moyen du modèle TNNP. Ces figures peuvent être comparées à la figure 5.4 qui présente le diagramme de bifurcation du sous-épicarde pour $[K^+]_o = 5.4$ et 18 mM.

Le sous-endocarde et le sous-épicarde possède la même structure de bifurcation des points fixes. En effet, le courant I_{I_o} ne participe pas au potentiel de repos et la différence de I_{K_s} se situe aux niveaux de τ_s , ce qui ne modifie pas la position des points fixes et a peu d'effet sur leur stabilité. Cependant, puisque ces différences participent aux oscillations,

il existe quelques différences dans le détail des cycles.

Comme on pouvait s'y attendre, la version du myocarde moyen possède une plage d'automaticité beaucoup moins étendue en raison de la contribution inférieure du courant I_{Ks} . Le diagramme du myocarde moyen garde la forme en Z et la structure générale de bifurcation. Cependant on note l'apparition d'une paire de transition col-noeud (SNt) près de la dernière bifurcation de Hopf; à cet endroit, une valeur propre réelle regagne sa stabilité pour ensuite la perdre à nouveau. L'augmentation de $[K^+]_o$ mène toujours à la disparition de la structure en Z et à l'apparition de nouvelles bifurcations de Hopf.

On note donc que le sous-endocarde et sous-épicarde présente une plage d'automaticité beaucoup plus prononcée que le myocarde moyen. En raison de sa plus grande vulnérabilité à l'ischémie et de l'étendue de sa plage d'automaticité, le sous-épicarde semble être plus susceptible. Cependant, la borne inférieure de la zone automatique demeure relativement constante pour les différents types de cellules et les cycles de grandes amplitudes demeurent présents. Ainsi, le courant de lésion peut entraîner un comportement automatique pour chacune des versions du modèle TNNP.

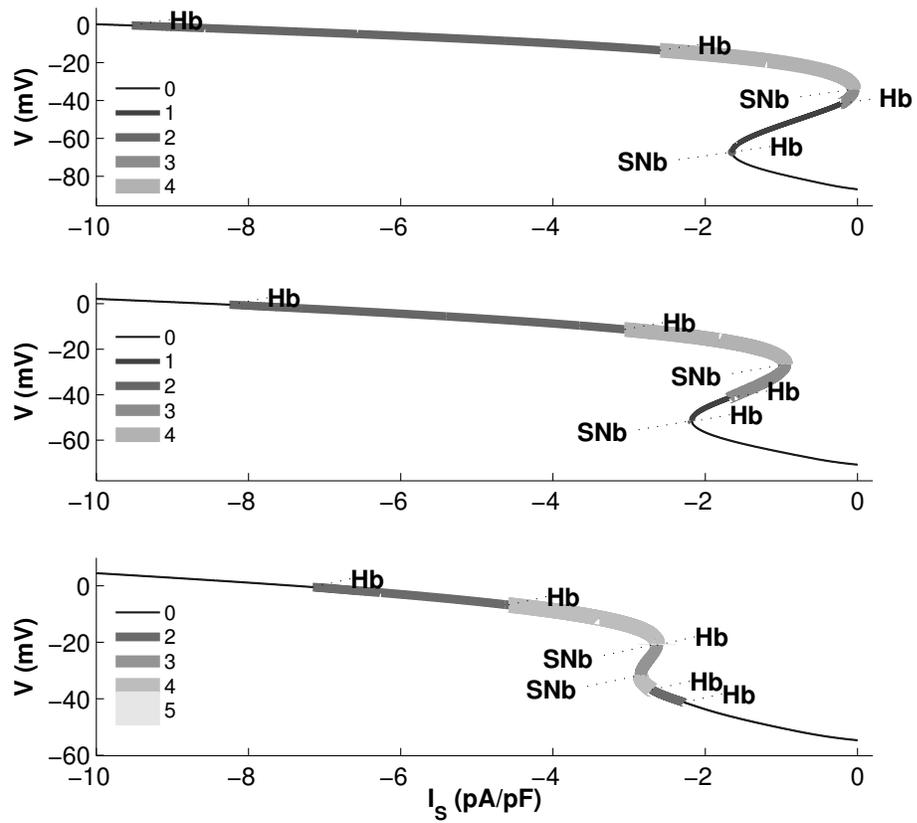


Figure 6.1 – Diagramme de bifurcation de la version du sous-endocarde, haut : $[K^+]_o = 5.4$ mM, milieu : $[K^+]_o = 10$ mM, bas : $[K^+]_o = 18$ mM

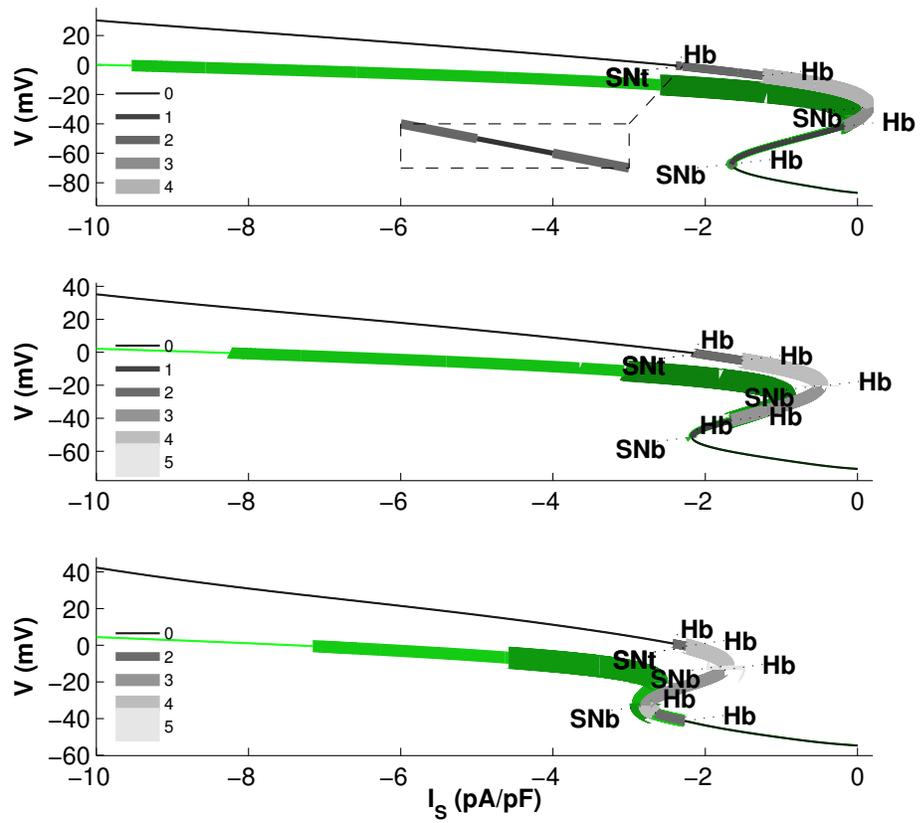


Figure 6.2 – Diagramme de bifurcation de la version du myocarde moyen avec le sous-épicaarde en vert, haut : $[K^+]_o = 5.4$ mM, milieu : $[K^+]_o = 10$ mM, bas : $[K^+]_o = 18$ mM

6.3 Profil spatial de $[K^+]_o$

Tel que mentionné dans l'article, chaque courbe donnant V des points fixes en fonction de I_S peuvent aussi être perçues comme une fonction $I_S(V)$ ou en considérant l'ensemble des courbes obtenues pour les différentes valeurs de $[K^+]_o$, $I_S(V, [K^+]_o)$. Considérant une représentation mono-domaine d'un tissu, le courant injecté I_S correspond à $S_v^{-1} \nabla \cdot (D \nabla V)$, où D est le tenseur de conductivité et S_v est le rapport surface-volume. Il est donc possible d'obtenir le profil stationnaire de V associé à un profil spatial de $[K^+]_o$ donné à partir de

$$\frac{1}{S_v} \nabla \cdot (D \nabla V) = I_S(V, [K^+]_o(x)). \quad (6.1)$$

Nous pouvons alors déterminer quelle partie du profil se trouve dans la région d'automatisme du modèle TNNP de cellule isolée.

En première analyse, un câble de 1 cm à été approximé par différences finies avec une condition frontière de flux nul (c'est-à-dire $\frac{dV}{dx} = 0$). Le système d'équations matricielles ainsi obtenu fut résolu à l'aide de la fonction "lsqnonlin" de Matlab [23]. Cette approche correspond à un problème d'optimisation ou de minimisation de norme.

La figure 6.3 montre le résultat pour une conductivité constante. 6.3-A et 6.3-B sont respectivement le profil de $[K^+]_o$ et D/S_v , 6.3-C et 6.3-D montrent le profil de V et de I_S correspondant, alors que 6.3-E montre le profil sur la surface $I_S(V, [K^+]_o)$. La force du courant de lésion est liée à la pente de la transition entre la valeur maximale et minimale de $[K^+]_o$.

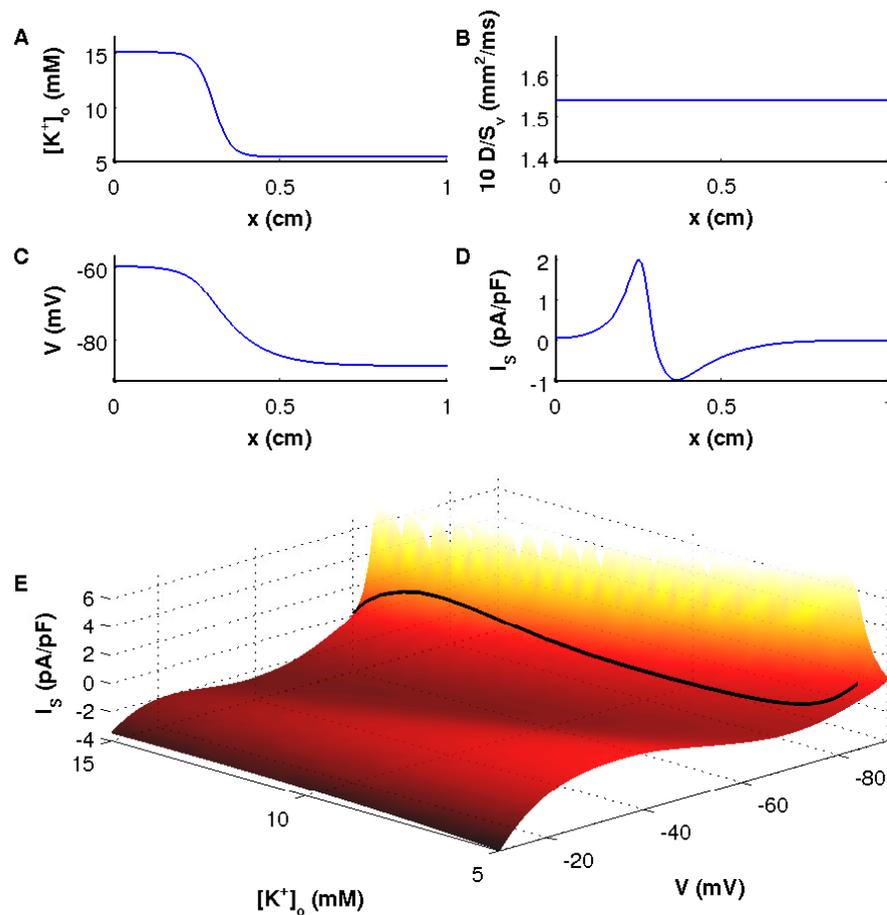


Figure 6.3 – A) profil de $[K^+]_o$, B) Profil de D/S_v , C) Potentiel membranaire D) Courant de lésion (I_S) et E) Parcours sur la surface $I_S(V, [K^+]_o)$

Dans ce cas, le profil spatial de I_S et V ne permet donc pas d'atteindre la zone d'automacit . Cependant, la proximité de la zone pourrait permettre des dépolarisations hâtives à la suite d'un entraînement. Ce type de réactivation constitue aussi une source d'ectopie et pourrait être créateur d'arythmie [19, 28]. Une étude plus exhaustive, incluant l'effet du découplage et un profil de G_{Katp} serait nécessaire pour permettre d'établir des conclusions plus approfondies.

Les résultats de l'étude de stabilité nous donnent donc une méthode rapide d'obtenir le profil stationnaire et permet d'étendre l'analyse. Cependant, même si le profil atteint la zone d'automacit , rien ne garantit qu'une zone automatique sera effectivement présente et capable d'entraîner le tissu. Plusieurs chercheurs se sont intéressés aux comportements de cellules automatiques entourées de cellules excitables, notamment sur le noeud sinusal [10, 48, 98, 102, 104]. La taille de la zone automatique, sa fréquence et son amplitude sont cruciales à la propagation. On peut conjecturer qu'une condition nécessaire, mais non suffisante, pour obtenir des oscillations soutenues dans le milieu soit qu'une partie du tissu se trouve dans cette zone d'automacit .

CHAPITRE 7

CONCLUSION

Les limitations du modèle, notamment sur l'aspect stochastique de la relâche de calcium et des canaux ioniques, furent présentées aux chapitre 2 ainsi que lors de la discussion de l'article. Puisque l'importance de la stochasticité se manifeste aux abords de phénomènes critiques, il serait intéressant d'étudier son effet sur le modèle TNNP.

Les modèles mathématiques permettent l'exploration de phénomènes complexes qui seraient difficiles à étudier physiquement et donnent accès à des variables qui ne pourraient être mesurées. L'évolution rapide des différentes représentations, tel que présenté au chapitre 2, démontre la croissance de cette discipline. En ce qui a trait à la représentation de l'ischémie, un modèle détaillé devrait inclure, au niveau cellulaire, le métabolisme énergétique [20], la régulation du pH et la stochasticité. Pour le tissu, une représentation de la perfusion se devrait d'être couplée au modèle mono ou bidomaine. Une représentation plus détaillée du tissu, suivant une approche électro-diffusive [66, 67] serait aussi souhaitable.

Récemment, des modèles incluant les jonctions communicantes, ainsi qu'une ap-

proximation de la forme des myocytes, ont été étudiés [50]. Ces modèles soulignent l'importance de la structure des myocytes. Tout comme l'aspect stochastique de la relâche de calcium, ils requièrent une puissance de calcul très élevée. Malheureusement, un modèle détaillé incluant tous ces détails demeure irréaliste au niveau computationnel, pour le moment.

L'étude des bifurcations et de la dynamique des myocytes permet d'établir une base pour l'analyse de modèles détaillés. Parmi les paramètres étudiés dans le cadre de ce travail de recherche, seul le courant de lésion provoque un comportement automatique. Nous avons également soulevé l'importance des composantes individuelles du modèle. En effet, nous avons démontré la contribution des canaux I_{Ks} , I_{Kr} et I_{CaL} en plus de la dynamique de la relâche du calcium à la réponse au courant de lésion.

Bibliographie

- [1] Cardiac action potential. Wikipedia, . URL http://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac_action_potential.
- [2] Electrical conduction system of the heart. Wikipedia, . URL http://en.wikipedia.org/wiki/Electrical_conduction_system_of_the_heart.
- [3] Cœur. Wikipedia, . URL <http://fr.wikipedia.org/wiki/Coeur>.
- [4] Cell membrane. Wikipedia, . URL http://en.wikipedia.org/wiki/Cell_membrane.
- [5] Cardiac muscle. Wikipedia, . URL http://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac_muscle.
- [6] Patch clamp. Wikipedia. URL http://en.wikipedia.org/wiki/Patch_clamp.
- [7] Poisson process. Wikipedia. URL http://en.wikipedia.org/wiki/Poisson_process.
- [8] P. Anversa and J. Kajstura. Myocyte cell death in the diseased heart. *Circ Res*, 82 (11) :1231–1233, 1998.
- [9] H. Arce, A. Lopez, and M. R. Guevara. Triggered alternans in an ionic model of ischemic cardiac ventricular muscle. *Chaos*, 12(3) :807–818, 2002.
- [10] R. Artebrant. Bifurcating solutions to the monodomain model equipped with FitzHugh-Nagumo Kinetics. *J App Math*, 2009 :17, 2009.
- [11] M. Baruscotti, A. Barbuti, and A. Bucchi. The cardiac pacemaker current. *J Mol Cell Cardiol*, 48(1) :55–64, 2010.

- [12] G. W. Beeler and H. Reuter. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol*, 268(1) :177–210, 1977.
- [13] R. M. Berne and M. N. Levy. *Cardiovascular Physiology : Eighth Edition*. Mosby, 2001.
- [14] A. Beuter, L. Glass, and M.C. Mackey. *Nonlinear Dynamics in Medicine and Physiology*. Springer-Verlag, 2003.
- [15] J. H. Botting, M. J. Curtis, and M. J. Walker. Arrhythmias associated with myocardial ischaemia and infarction. *Mol Aspects Med*, 8(4) :307–422, 1985.
- [16] S. Bouchard, V. Jacquemet, and A. Vinet. Automaticity in acute ischemia : Bifurcation analysis of a human ventricular model. *Phys. Rev. E*, 83(1) :011911, 2011.
- [17] I. C. Bruce. Evaluation of stochastic differential equation approximation of ion channel gating models. *Ann Biomed Eng*, 37(4) :824–838, 2009.
- [18] L. Carlsson. Mechanisms of local noradrenaline release in acute myocardial ischemia. *Acta Physiol Scand Suppl*, 559 :1–85, 1987.
- [19] E. Carmeliet. Cardiac Ionic Currents and Acute Ischemia : From Channels to Arrhythmias. *Physiol Rev*, 79(3) :917–1017, 1999.
- [20] F. F. Chen, R. D. Vaughan-Jones, K. Clarke, and D. Noble. Modelling myocardial ischaemia and reperfusion. *Prog Biophys Mol Biol*, 69(2-3) :515–538, 1998.
- [21] L. Claudia, T. Krogh-Madsen, M. Guevara, and L. Glass. Stochastic aspects of cardiac arrhythmias. *Journal of Statistical Physics*, 128 :347–374, 2007.
- [22] R. H. Clayton, O. Bernus, E. M. Cherry, H. Dierckx, F. H. Fenton, L. Mirabella, A. V. Panfilov, F. B. Sachse, G. Seemann, and H. Zhang. Models of cardiac tissue electrophysiology : Progress, challenges and open questions. *Prog Biophys Mol Biol*, 2010.

- [23] T.F. Coleman and Y. Li. An interior trust region approach for nonlinear minimization subject to bounds. *SIAM J Optim*, 6 :418, 1996.
- [24] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties : insights from a mathematical model. *Am J Physiol*, 275(1 Pt 2) :H301–H321, 1998.
- [25] E. J. Crampin, N. P. Smith, A. E. Langham, R.H. Clayton, and C.H. Orchard. Acidosis in models of cardiac ventricular myocytes. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 364(1842) :1171–1186, 2006.
- [26] D. DiFrancesco and D. Noble. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 307 (1133) :353–398, 1985.
- [27] E. J. Doedel and B. E. Oldeman. AUTO-07P : Continuation and bifurcation software for ordinary differential equations. URL <http://indy.cs.concordia.ca/auto/>.
- [28] V. Ducceschi, G. Di Micco, B. Sarubbi, B. Russo, L. Santangelo, and A. Iacono. Ionic mechanisms of ischemia-related ventricular arrhythmias. *Clin Cardiol*, 19 (4) :325–331, 1996.
- [29] G. M. Faber and Y. Rudy. Action potential and contractility changes in $[\text{Na}^+](i)$ overloaded cardiac myocytes : a simulation study. *Biophys J*, 78(5) :2392–2404, 2000.
- [30] A. Fabiato. Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol*, 245(1) :C1–14, 1983.
- [31] T. Furukawa, S. Kimura, N. Furukawa, A. L. Bassett, and R. J. Myerburg. Role of cardiac atp-regulated potassium channels in differential responses of endocardial and epicardial cells to ischemia. *Circ Res*, 68(6) :1693–1702, 1991.

- [32] M. Gavaghan. Cardiac anatomy and physiology : a review. *AORN J*, 67(4) : 802–822, 1998.
- [33] S. H. Gilbert, A. P. Benson, P. Li, and A. V. Holden. Regional localisation of left ventricular sheet structure : integration with current models of cardiac fibre, sheet and band structure. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32(2) :231–249, 2007.
- [34] R. F. Gilmour and D. P. Zipes. Different electrophysiological responses of canine endocardium and epicardium to combined hyperkalemia, hypoxia, and acidosis. *Circ Res*, 46(6) :814–825, 1980.
- [35] W. Govaerts and Y.A. Kuznetsov. Matcont. URL <http://sourceforge.net/projects/matcont/>.
- [36] J. Guckenheimer and P. Holmes. *Nonlinear Oscillations, Dynamical systems and Bifurcations of Vector Fields*. Applied Mathematical Sciences Vol. 42. Springer, 1983.
- [37] R. M. Gulrajani. *Bioelectricity and Biomagnetism*. Wiley, september 1998.
- [38] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117(4) :500–544, 1952.
- [39] T. J. Hund, J. P. Kucera, N. F. Otani, and Y. Rudy. Ionic charge conservation and long-term steady state in the Luo-Rudy dynamic cell model. *Biophys J*, 81(6) : 3324 – 3331, 2001.
- [40] V. Jacquemet. Pacemaker activity resulting from the coupling with nonexcitable cells. *Phys Rev E*, 74(1 Pt 1) :011908, 2006.
- [41] V. Jacquemet. Steady-state solutions in mathematical models of atrial cell electrophysiology and their stability. *Math Biosci*, 208(1) :241–269, 2007.

- [42] M. J. Janse, F. J. van Capelle, H. Morsink, A. G. Kléber, F. Wilms-Schopman, R. Cardinal, C. N. d'Alnoncourt, and D. Durrer. Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ Res*, 47(2) :151–165, 1980.
- [43] R. B. Jennings and K. A. Reimer. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med*, 42 :225–246, 1991.
- [44] X. Jie and N. Trayanova. Mechanisms for initiation of reentry in acute regional ischemia phase 1b. *Heart Rhythm*, 7(3) :379–386, 2010.
- [45] J.M. Ferrero Jr, J. Saiz, J.M. Ferrero, and N.V. Thakor. Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes : Role of ATP-sensitive K⁺ current. *Circ Res*, 79(2) :208–221, 1996.
- [46] J.M. Ferrero Jr, B. Trenor, J. Saiz, F. Montilla, and V. Hernandez. Electrical activity and reentry in acute regional ischemia : insights from simulations. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE*, volume 1, pages 17–21, 2003.
- [47] A. M. Katz. *Physiology of the Heart : Fourth Edition*. Lippincott William & Wilkins, 2005.
- [48] J Keener and J Sneyd. *Mathematical Physiology*. Springer, 2004.
- [49] J. P. Keener. Model for the onset of fibrillation following coronary artery occlusion. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14(11) :1225–1232, 2003.
- [50] M.Y. Kim, M. Aguilar, A. Hodge, E. Vigmond, A. Shrier, and L. Glass. Stochastic and spatial influences on drug-induced bifurcations in cardiac tissue culture. *Phys Rev Lett*, 103(5) :058101, 2009.

- [51] J. Kneller, R. J. Ramirez, D. Chartier, M. Courtemanche, and S. Nattel. Time-dependent transients in an ionically based mathematical model of the canine atrial action potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282(4) :H1437–H1451, 2002.
- [52] T. Krogh-Madsen, L. Glass, E. J. Doedel, and M. R. Guevara. Apparent discontinuities in the phase-resetting response of cardiac pacemakers. *J Theor Biol*, 230(4) :499–519, 2004.
- [53] L. Perko. *Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer-Verlag, 1991.
- [54] H. Lecar and R. Nossal. Theory of threshold fluctuations in nerves. ii. analysis of various sources of membrane noise. *Biophys J*, 11(12) :1068–1084, 1971.
- [55] H. Lecar and R. Nossal. Theory of threshold fluctuations in nerves. i. relationships between electrical noise and fluctuations in axon firing. *Biophys J*, 11(12) :1048–1067, 1971.
- [56] S.O. Linge, G.T. Lines, J. Sundnes, and A. Tveito. On the frequency of automaticity during ischemia in simulations based on stochastic perturbations of the Luo-Rudy 1 model. *Com Biol Med*, 38(11-12) :1218–1227, 2008.
- [57] D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown, M. Carnethon, S. Dai, G. De Simone, T. B. Ferguson, E. Ford, K. Furie, C. Gillespie, A. Go, K. Greenlund, N. Haase, S. Hailpern, P. M. Ho, V. Howard, B. Kissela, S. Kittner, D. Lackland, L. Lisabeth, A. Marelli, M. M. McDermott, J. Meigs, D. Mozaffarian, M. Musolino, G. Nichol, V. L. Roger, W. Rosamond, R. Sacco, P. Sorlie, V. L. Roger, R. Stafford, T. Thom, S. Wasserthiel-Smoller, N. D. Wong, J. Wylie-Rosett, American Heart Association Statistics Committee, and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2010 update : a report from the american heart association. *Circulation*, 121(7) :e46–e215, 2010.
- [58] C. H. Luo and Y. Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential. depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ Res*, 68(6) :1501–1526, 1991.

- [59] C. H. Luo and Y. Rudy. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. i. simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res*, 74(6) : 1071–1096, 1994.
- [60] A. López, H. Arce, and M. R. Guevara. Rhythms of high-grade block in an ionic model of a strand of regionally ischemic ventricular muscle. *J Theor Biol*, 249 (1) :29–45, 2007.
- [61] R. E. McAllister, D. Noble, and R. W. Tsien. Reconstruction of the electrical activity of cardiac purkinje fibres. *J Physiol*, 251(1) :1–59, 1975.
- [62] A. Michailova and A. McCulloch. Model study of ATP and ADP buffering, transport of Ca(2+) and Mg(2+), and regulation of ion pumps in ventricular myocyte. *Biophys J*, 81(2) :614–629, 2001.
- [63] A. Michailova, J. Saucerman, M. E. Belik, and A. D. McCulloch. Modeling regulation of cardiac KATP and L-type Ca²⁺ currents by ATP, ADP, and Mg²⁺. *Biophys J*, 88(3) :2234 – 2249, 2005.
- [64] H. Mino, J. T. Rubinstein, and J. A. White. Comparison of algorithms for the simulation of action potentials with stochastic sodium channels. *Ann Biomed Eng*, 30(4) :578–587, 2002.
- [65] S. Nagata, S. Doi, and S. Kumagai. Analysis of drug sensitivity of ventricular myocardial ionic channels based on the global bifurcation structure. In *Circuits and Systems, 2004. MWSCAS '04. The 2004 47th Midwest Symposium on*, volume 1, pages 25–28, 2004.
- [66] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceed IRE*, 50(10) :2061 –2070, 1962.
- [67] C. G. Nichols and W. J. Lederer. The regulation of atp-sensitive k⁺ channel activity in intact and permeabilized rat ventricular myocytes. *J Physiol*, 423 :91–110, 1990.

- [68] D. Noble. A modification of the hodgkin–huxley equations applicable to purkinje fibre action and pace-maker potentials. *J Physiol*, 160 :317–352, 1962.
- [69] A. Nygren, C. Fiset, L. Firek, J. W. Clark, D. S. Lindblad, R. B. Clark, and W. R. Giles. Mathematical model of an adult human atrial cell : the role of K⁺ currents in repolarization. *Circ Res*, 82(1) :63–81, 1998.
- [70] M. Näbauer, D. J. Beuckelmann, P. Uberfuhr, and G. Steinbeck. Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle. *Circulation*, 93(1) :168–177, 1996.
- [71] L. H. Opie. Products of myocardial ischemia and electrical instability of the heart. *J Am Coll Cardiol*, 5(6 Suppl) :162B–165B, 1985.
- [72] B. E. Peercy and J. P. Keener. Coupled cell model of border zone arrhythmias. *SIAM J App Dynam Syst*, 4 :679–710, 2005.
- [73] A. E. Pollard, W. E. Cascio, V. G. Fast, and S.B. Knisley. Modulation of triggered activity by uncoupling in the ischemic border. a model study with phase 1b-like conditions. *Cardiovasc Res*, 56(3) :381–392, 2002.
- [74] M. Potse, R. Coronel, A.-R. LeBlanc, and A. Vinet. Modeling transport of interstitial potassium in regional myocardial ischemia : effect on the injury current. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE*, pages 6330–6333, 2007.
- [75] L. Priebe and D. J. Beuckelmann. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res*, 82(11) :1206–1223, 1998.
- [76] A. J. Pullan, M. L. Buist, and L. K. Cheng. *Mathematically Modeling the Electrical Activity of the Heart : From Cell to Body Surface and Back*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2005.

- [77] R. FitzHugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys J*, 1(6) :445–466, 1961.
- [78] J. G. Restrepo and A. Karma. Spatiotemporal intracellular calcium dynamics during cardiac alternans. *Chaos*, 19(3) :037115, 2009.
- [79] J. G. Restrepo, J. N. Weiss, and A. Karma. Calsequestrin-mediated mechanism for cellular calcium transient alternans. *Biophys J*, 95(8) :3767–3789, 2008.
- [80] R. Rianza. Stability Issues in Regular and Noncritical Singular DAEs. *Acta Applicandae Mathematicae*, 73(3) :301–336, 2002.
- [81] B. Rodriguez, J.M. Ferrero Jr., and B. Trenor. Mechanistic investigation of extracellular K⁺ accumulation during acute myocardial ischemia : a simulation study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(2) :H490–500, 2002.
- [82] B. Rodriguez, N. Trayanova, and D. Noble. Modeling cardiac ischemia. In S Sideman, R Beyar, and A Landesberg, editors, *Interactive and Integrative Cardiology*, volume 1080 of *Annals of the New York Academy of Sciences*, pages 395–414. Blackwell Publishing, 2006.
- [83] M. R. Rosen, M. J. Janse, and A. L. Wit. *Cardiac Electrophysiology : A Textbook*. Futura Publishing Company, Inc, 1990.
- [84] L.F. Shampine and M.W. Reichelt. The matlab ode suite. *SIAM journal on scientific computing*, 18(1) :1–22, 1997.
- [85] L.F. Shampine, M.W. Reichelt, and J.A. Kierzenka. Solving index-I DAEs in MATLAB and Simulink. *SIAM review*, 41(3) :538–552, 1999.
- [86] T. R. Shannon, F. Wang, J. Puglisi, C. Weber, and D. M. Bers. A mathematical treatment of integrated Ca dynamics within the ventricular myocyte. *Biophys J*, 87(5) :3351–3371, 2004.

- [87] R. M. Shaw and Y. Rudy. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia : A mechanistic investigation of action potential conduction and conduction failure. *Circ Res*, 80(1) :124–138, 1997.
- [88] R. M. Shaw and Y. Rudy. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia : a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovasc Res*, 35(2) :256–272, 1997.
- [89] D. Shier, J. Butler, and R. Lewis. *Hole's Human Anatomy and Physiology*. McGrawHill, 2006.
- [90] M. D. Stern, L. S. Song, H. Cheng, J. S. Sham, H. T. Yang, K. R. Boheler, and E. Ríos. Local control models of cardiac excitation-contraction coupling. a possible role for allosteric interactions between ryanodine receptors. *J Gen Physiol*, 113(3) :469–489, 1999.
- [91] B. Surawicz. Ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 5(6 Suppl) :43B–54B, 1985.
- [92] D.C. Tarraf and H.H. Asada. On the nature and stability of differential-algebraic systems. 5 :3546–3551, 2002.
- [93] K. H. W. J. ten Tusscher and A. V. Panfilov. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(3) : H1088–1100, 2006.
- [94] K. H. W. J. ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, and A. V. Panfilov. A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286(4) :H1573–1589, 2004.
- [95] J. R. Terkildsen, E. J. Crampin, and N. P. Smith. The balance between inactivation and activation of the Na⁺-K⁺ pump underlies the triphasic accumulation of extracellular K⁺ during myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293(5) :H3036–H3045, 2007.

- [96] B. M. Tice, B. Rodríguez, J. Eason, and N. Trayanova. Mechanistic investigation into the arrhythmogenic role of transmural heterogeneities in regional ischaemia phase 1a. *Europace*, 9 Suppl 6 :vi46–vi58, 2007.
- [97] B. Trénor, L. Romero, J. M. Ferrero, J. Sáiz, G. Moltó, and J. M. Alonso. Vulnerability to reentry in a regionally ischemic tissue : a simulation study. *Ann Biomed Eng*, 35(10) :1756–1770, 2007.
- [98] A. Tveito and G. T. Lines. A condition for setting off ectopic waves in computational models of excitable cells. *Math Biosci*, 213(2) :141–150, 2008.
- [99] A. Vinet and F. A. Roberge. A model study of stability and oscillations in the myocardial cell membrane. *J Theor Biol*, 147(3) :377–412, 1990.
- [100] C. A. Walker and F. G. Spinale. The structure and function of the cardiac myocyte : a review of fundamental concepts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 118(2) : 375–382, 1999.
- [101] R. Wilders and H.J. Jongsma. Beating irregularity of single pacemaker cells isolated from the rabbit sinoatrial node. *Biophysical journal*, 65(6) :2601–2613, 1993.
- [102] R. L. Winslow, D. Cai, A. Varghese, and Y.C. Lai. Generation and propagation of normal and abnormal pacemaker activity in network models of cardiac sinus node and atrium. *Chaos, Solitons & Fractals*, 5(3-4) :491 – 512, 1995.
- [103] A. Xu and M. R. Guevara. Two forms of spiral-wave reentry in an ionic model of ischemic ventricular myocardium. *Chaos*, 8(1) :157–174, 1998.
- [104] H. Zhang, A. V. Holden, I. Kodama, H. Honjo, M. Lei, T. Varghese, and M. R. Boyett. Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279(1) :H397–H421, 2000.