

Modification géométrique de l'onde cardiaque due à une morphologie particulière du tissu cardiaque

Sabir Jacquir¹, Binczak Stéphane¹, Bilbault Jean-Marie¹ & Laurent Gabriel², Athias Pierre²

¹ Laboratoire LE2I, UMR CNRS 5158, Université de Bourgogne, Dijon, France

² Institut de Recherche Cardiovasculaire, C.H.U, Dijon, France

sjacquir@u-bourgogne.fr

Résumé. En se propageant, l'excitation électrique initiée au niveau du noeud sinusal peut rencontrer des obstacles et des frontières non-excitables dans les tissus myocardiques. Cette rencontre peut engendrer des conséquences pathologiques telles que des arythmies. Dans cet article, la condition de propagation dans une géométrie particulière formée d'un couloir étroit de myocytes relié à une masse plus large de myocytes est étudiée. A l'interface, les ondes ralentissent ou se bloquent selon la largeur du couloir. Une approche analytique pour déterminer la condition de blocage basée sur les fronts d'ondes planaires et les ondes circulaires stationnaires est présentée. L'influence de la géométrie du tissu sur la vitesse de conduction de l'onde est examinée.

Abstract. The behaviour of impulse propagation in the presence of non-excitable scar and boundaries is a complex phenomenon and induces pathological consequences in cardiac tissue. In this article, a geometrical configuration is considered so that cardiac waves propagate through a thin strand, which is connected to a large mass of cells. At this interface, waves can slow down or even be blocked depending on the width of the strand. We present an analytical approach leading to determine the blockage condition, by introducing planar travelling wavefront and circular stationary wave. Eventually, the influence of the tissue geometry is examined on the impulse propagation velocity.

En se propageant, l'excitation électrique, initiée au niveau du noeud sinusal, peut rencontrer des obstacles et des frontières non-excitables dans les tissus myocardiques. Cette rencontre peut engendrer des conséquences pathologiques telles que des arythmies. Dans la plupart des cas, les arythmies mènent à l'infarctus du myocarde qui peut être le syndrome ultime d'une variété de maladies cardiaques [1]. Dans des conditions pathologiques, l'onde cardiaque peut être bloquée par exemple par des zones constituées de cellules non-excitables, qui peuvent induire un circuit de réentrée dans le tissu endocardiaque. Néanmoins, les caractéristiques géométriques normales peuvent également impliquer une variation des propriétés de conduction, comme celles des voies atrioventriculaires, se composant de chemins étroits de myocytes allant de l'oreillette au ventricule [2]. Des recherches menées ces dernières années ont montré que l'architecture du réseau cellulaire formant le myocarde [3] et la géométrie des ondes d'excitation [5,6,7] interviennent dans la naissance des arythmies cardiaques. Par exemple, des ondes spirales provoquent des mécanismes arythmogéniques dans le ventricule [8] ou encore les ondes deviennent instables dues aux arythmies cardiaques [9]. Une partie des études sur la propagation d'onde (potentiel d'action) dans les cellules cardiaques se basent sur des modèles mathématiques [10,11,12,13,14] et sur la dynamique non-linéaire. Un des modèles le plus utilisé de l'excitation et de la propagation de l'impulsion cardiaque est défini par l'équation de FitzHugh-Nagumo (FHN) [15]. Celui-ci reproduit d'une manière qualitative la forme d'un potentiel d'action mais surtout permet une approche analytique. Le but de cet article est d'étudier la condition de propagation dans une géométrie particulière composée d'un couloir étroit relié à une masse plus large de myocytes. En utilisant une version modifiée de l'équation de FHN, nous montrons par une approche asymptotique basée sur le principe d'Huygens, qu'une onde plane en traversant l'interface entre les deux parties du système, se transforme en une onde circulaire. La vitesse de conduction diminue et un phénomène d'arrêt de propagation survient selon la largeur du couloir. Nous déterminons d'une part la largeur minimale du couloir qui permet la propagation de l'onde, et d'autre part la largeur optimale du couloir qui réduit au minimum le délai de passage de l'onde à l'interface des deux parties du système.

1 Méthodes et résultats

Un modèle bidimensionnel est utilisé pour décrire la propagation de l'onde (potentiel d'action) dans une fine tranche de tissu cardiaque. Le milieu est isotrope et sa représentation schématique est donnée par la Fig. 1.

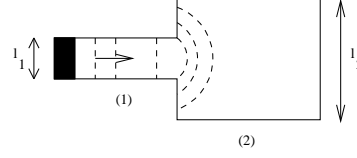


Fig.1. Diagramme schématique de la géométrie du tissu. l_1 (resp. l_2) est la largeur du domaine (1) (resp. domaine (2)). La flèche indique la direction de la propagation, la zone en noir représente la condition initiale.

Dans le domaine d'étude, les équations correspondantes modélisant ce système sont :

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = D\Delta V - f(V) - W \\ \frac{\partial W}{\partial t} = \varepsilon(V - \gamma W) \end{cases} \quad (1)$$

où D est le paramètre de diffusion, t est le temps, Δ est l'opérateur Laplacien, V est la tension transmembranaire. W est la variable de recouvrement, qui indique la capacité (due au courant potassique) du milieu à retourner à son état de repos, après la propagation des impulsions et la fonction non-linéaire $f(V)$ représente le comportement du courant sodique. Habituellement, $f(V)$ est une fonction cubique, mais une simplification usuelle approxime cette fonction en une expression linéaire par morceaux. La caractérisation de la vitesse du potentiel d'action revient à déterminer la vitesse du front montant de l'impulsion, donnée par $\varepsilon = 0$ et $W(t) = 0 \forall t$. Le système (1) devient

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D\Delta V - [V - H(V - \alpha)], \quad (2)$$

où α est un seuil entre le rôle passif et actif de la conductance du sodium ($0 < \alpha < 1/2$) et H est la fonction d'Heaviside. Ce système est borné par les conditions de frontières de Neumann, de sorte que

$$\frac{\partial V}{\partial n} = 0, \quad (3)$$

où $\frac{\partial}{\partial n}$ dénote la dérivée normale externe à la frontière du domaine borné. Pour étudier une propagation à l'interface, un front d'onde planaire est initié dans le domaine (1). La symétrie induite par ce choix de configuration nous permet de ramener le système à un milieu unidimensionnel continu de sorte que le système puisse être décrit par l'équation bistable suivante,

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - [V - H(V - \alpha)]. \quad (4)$$

En introduisant une coordonnée de propagation $\xi = x - ct$, où c est la vitesse du front et x est le paramètre spatial représentant les cellules, eq. (4) peut être écrit de sorte que

$$D \frac{\partial^2 V}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial V}{\partial \xi} - [V - H(V - \alpha)] = 0, \quad (5)$$

qui se rapporte, en respectant la condition de continuité C^0 , à la solution propagative dans le domaine (1) :

$$\begin{cases} V(\xi) = \alpha e^{\lambda_{2,1}\xi}, & \text{si } V < \alpha \\ V(\xi) = (\alpha - 1)e^{\lambda_{1,2}\xi} + 1, & \text{si } V \geq \alpha \end{cases} \quad (6)$$

où $\lambda_{1,2} = -\frac{c}{2d} \pm \frac{1}{2}\sqrt{(\frac{c}{d})^2 + \frac{4}{d}}$. Notez que dans [16], la stabilité de ce genre de solution dans un milieu infini a été analysée. Quand cette onde atteint l'interface, une rupture de symétrie se produit, selon la largeur l_1 (resp. l_2) du domaine (1) (resp. domaine (2)) :

- si $l_1 \leq l_c \ll l_2$, l'onde plane incidente est bloquée à l'interface, où l_c est une largeur critique à déterminer,
- si $l_2 > l_1 > l_c$, l'onde plane est transformée en une onde circulaire (l_1 petit) ou en une onde elliptique (l_1 grand),
- si $l_1 = l_2$, une onde plane se propage dans le domaine (2), selon (6).

En cas de blocage, à l'interface des deux domaines, les simulations numériques montrent que la forme de l'onde stationnaire est circulaire. Par conséquent, elle correspond à l'existence d'une solution stationnaire circulaire dans le domaine (2). Afin de déterminer la valeur critique l_c , nous devons exprimer la solution stationnaire dans le cas d'une onde circulaire. En raison de cette symétrie circulaire, nous recherchons une solution stationnaire $V(r)$ avec r , la coordonnée radiale; l'eq. (2) devient alors

$$D\left(\frac{\partial^2 V}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial V}{\partial r}\right) = V - H(V - \alpha). \quad (7)$$

En introduisant $\rho = r\sqrt{\frac{1}{D}}$, eq. (7) devient

$$\frac{\partial^2 V}{\partial \rho^2} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial V}{\partial \rho} = V - H(V - \alpha). \quad (8)$$

Soit r_a défini par $V(r_a) = \alpha$.

- si $V < \alpha$, eq. (8) devient $\frac{\partial^2 V}{\partial \rho^2} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial V}{\partial \rho} - V = 0$ et la solution stationnaire est

$$V(\rho) = A_1 I_0(\rho) + B_1 K_0(\rho), \quad (9)$$

où I_0 et K_0 représentent respectivement les fonctions de Bessel modifiées du 1er et du 2nd ordre.

- si $V \geq \alpha$, eq. (8) devient $\frac{\partial^2 V}{\partial \rho^2} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial V}{\partial \rho} - V + 1 = 0$ et la solution stationnaire est

$$V(\rho) = 1 + A_2 I_0(\rho) + B_2 K_0(\rho). \quad (10)$$

Les conditions suivantes sont imposées pour trouver les constantes A_1 , B_1 , A_2 et B_2 :

- $V(r \rightarrow \infty) = 0$ mène à $A_1 = 0$.
 - $V(r = 0) = V_0 > \alpha$ mène à $B_2 = 0$.
- V_0 est l'amplitude maximale de la condition initiale correspondante à $r = 0$.

Finalement, la condition de continuité C^0 permet de connaître B_1 et A_2 , la solution stationnaire s'exprime alors par

$$\begin{cases} V(r) = \frac{\alpha K_0(\frac{r}{\sqrt{D}})}{K_0(\frac{r_a}{\sqrt{D}})}, & \text{si } r \geq r_a \\ V(r) = 1 + (\alpha - 1) \frac{I_0(\frac{r}{\sqrt{D}})}{I_0(\frac{r_a}{\sqrt{D}})}, & \text{si } r < r_a, \end{cases} \quad (11)$$

où r_a est déterminé par :

$$r_a = \sqrt{D} I_0^{-1}\left(\frac{\alpha - 1}{V_0 - 1}\right). \quad (12)$$

Une illustration de cette onde est présentée à la Fig. (2a).

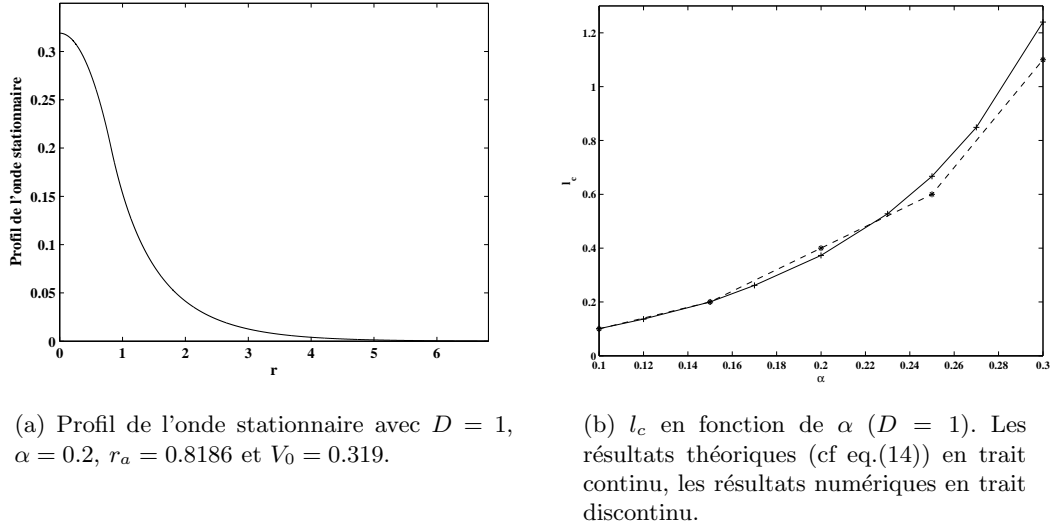


Fig.2.

La solution stationnaire donnée par eq. (11) permet de déterminer la largeur critique l_c . En effet, la situation de blocage correspond au cas où une onde plane se propageant dans le domaine (1), donne naissance à une onde circulaire dans le domaine (2). En s'inspirant du principe de Huygens dans la dispersion optique, on suppose que chaque cellule élémentaire provoque une onde circulaire qui mène en une première approximation à une onde circulaire globale de propagation dans le domaine (2). En sachant que le déclenchement d'un front d'onde dans le domaine (2) exige une zone minimale où les cellules sont excitées (*i.e.* $V > \alpha$), nous supposons que cette zone, dans le cas du blocage, est l'endroit de la transformation de l'onde plane avec une vitesse nulle et où $V > \alpha$. Comme $c = 0$, ceci implique

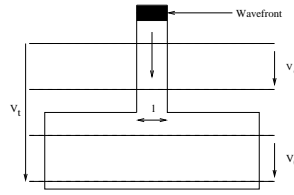
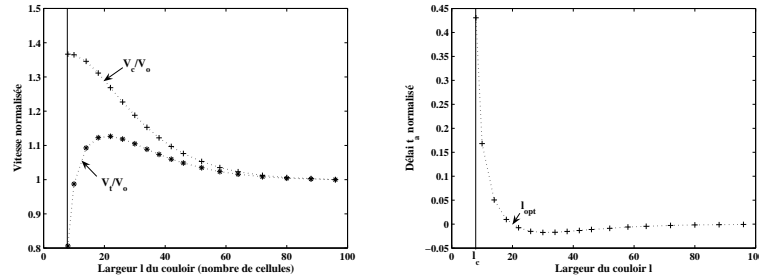
$$V(r) = (\alpha - 1)e^{\sqrt{\frac{1}{2D}}(r-r_c)} + 1, \quad (13)$$

où $r_c = l_c/2 = r_a$. Quand $r \geq r_a$ ($V \leq \alpha$) la distribution spatiale correspond à l'onde stationnaire circulaire définie précédemment (première équation du système (11)). Les conditions de continuité C^0 et C^1 permettent de déterminer l_c de r_c implicitement obtenu par

$$(\alpha - 1)\sqrt{\frac{1}{2D}} + \frac{\alpha K_1(r_c\sqrt{\frac{1}{D}})}{K_0(r_c\sqrt{\frac{1}{D}})} = 0. \quad (14)$$

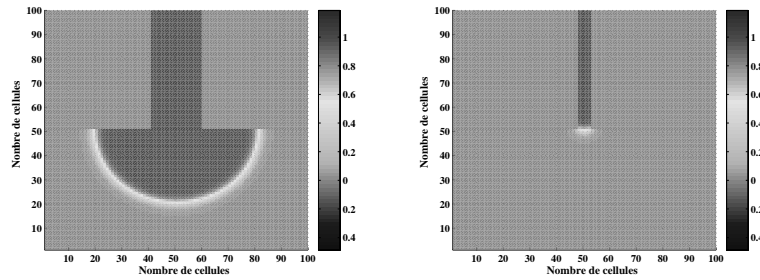
Une comparaison entre les prévisions théoriques et les simulations numériques montre une bonne corrélation entre elles, comme illustré à la Fig. (2b) (résultat basé sur une méthode de différences finies en utilisant l'algorithme de Runge-Kutta d'ordre 4 sur une grille de $100 * 100$). Outre le phénomène de blocage confirmé numériquement quand $l_1 \leq l_c$, les simulations numériques indiquent que la propagation de l'onde dans le domaine (2) induit un délai en raison de la transformation de l'onde plane en un front d'ondes courbe. En fait, ce retard est nécessaire pour que les cellules atteignent leur seuil d'excitation, tel qu'observé expérimentalement [2]. Dans la partie qui suit, nous présentons une étude numérique montrant le rapport entre la vitesse, les paramètres intrinsèques du modèle et les caractéristiques géométriques du tissu cardiaque. Un schéma illustrant la forme géométrique du tissu est donnée par la Fig. 3, où l est la largeur du domaine (1), V_c est la vitesse du front d'ondes se situant complètement dans le domaine (1), V_o est la vitesse du front d'ondes se situant complètement dans le domaine (2) et V_t est la vitesse du front d'ondes entre une cellule dans le domaine (1) et une deuxième cellule dans le domaine (2).

La Fig. (4a) montre les différentes vitesses du front d'ondes lorsque $\alpha = 0.4$ et $D = 0.5$, en fonction de l (exprimé en nombre de cellules). Les résultats indiquent que la vitesse de l'onde circulaire dans le


Fig.3. Schéma de la géométrie du tissu.


(a) Vitesse de l'onde en fonction de la largeur du couloir.

 (b) Délai t_a en fonction de la largeur du couloir.

Fig.4.


(a) Propagation.

(b) Blockage.

Fig.5.

domaine (2) dépend de la largeur l du couloir et donc du rayon de courbure de l'onde. Il existe une valeur critique l_c de l en-dessous de laquelle un arrêt de propagation survient lors de la transition entre les 2 domaines, montré à la Fig. (5b). Quand l est assez grand, les vitesses sont égales et le front d'ondes n'est pas perturbé par l'interface. Entre ces deux cas, la rupture de symétrie implique un délai correspondant à la transformation géométrique de l'onde plane en un front d'ondes non planaires (voir la Fig. (5a) où une onde circulaire apparaît juste après la région de transition). Soit t_a le temps dont le front d'ondes a

besoin pour traverser l'interface tel que $t_a = \frac{d_t}{V_t} - \frac{d_o}{V_o} - \frac{d_c}{V_c}$ avec d_i , la distance entre les différentes parties

du milieu pour lequel la vitesse est V_i ($i = t, o, c$). La Fig. (4b) montre que ce retard global peut être positif ou négatif selon la valeur de l . Notez que ce retard peut engendrer des phénomènes de réentrée dus à un manque de synchronicité entre les fronts d'ondes venant de différentes voies. Les résultats indiquent que, en plus du cas de couloirs larges, il existe une largeur optimale l_{opt} autour de laquelle le retard est négligeable (voir la Fig. (4b)). Par conséquent, il pourrait exister une relation possible entre la longueur et la largeur des couloirs empêchant les changements dramatiques de l'activité cardiaque.

2 Conclusion

Dans cette étude, une solution analytique d'un front d'onde dans le cas d'une onde plane a été déterminée. Le critère d'initiation des ondes circulaires a été étudié, basé sur l'existence des ondes stationnaires, pouvant empêcher la propagation. Cet arrêt dépend non seulement du seuil de non-linéarité et du coefficient de diffusion mais également de la morphologie géométrique du syncytium cardiaque et de la forme du front d'onde d'excitation. Ce travail pourrait éventuellement être appliqué pour éviter des phénomènes de réentrée. En d'autres termes, ces résultats pourraient modifier les stratégies utilisées pendant les procédures d'ablation de cellules lors des arythmies. En effet, des applications précises d'ondes radiofréquences à l'intérieur de tissu cardiaque ont pu améliorer la vitesse de conduction dans des zones et empêcher les réentrées [17]. Ceci correspondrait à fixer une largeur optimisée de sorte que le retard deviendrait négligeable, ce qui assurerait alors la synchronicité entre les ondes venant de différents chemins.

Références

1. R.J MYERBURG, A. INTERIAN, R.M MITRAMI, K.M KESSLER AND A. CASTELLANOS, Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk, *Am. J. Cardiol*, **80**, 10F-19F, (1997).
2. J.E. SAFFITZ, The pathology of sudden cardiac death in patients with ischemic heart disease-arrhythmology for anatomic pathologists, *Cardiovascular Pathology* **14** 195-203 (2005).
3. S. ROHR, J.P KUCERA AND A.G KLEBER, Form and function : impulse propagation in designer cultures of cardiomyocytes, *News Physiol. Sci.*, **12**, (1997).
4. Y. WANG, Y. RUDY, Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue : safety factor consideration and ionic mechanism, *Am. J. Physiol.*, **278**, H1019, (2000).
5. V.G. FAST AND A.G. KLEBER, Role of wavafont curvature in propagation of cardiac impulse, *Cardiovascular Research* **33**, 258-271, (1997).
6. V.G. FAST AND A.G. KLEBER, Cardiac tissue geometry as a determinant of unidirectional conduction block : assessment of microscopic excitation spread by optical mapping in patterned cell cultures and in a computer model, *Cardiovascular Research*, **29**, 697-707, (1995).
7. V.G. FAST AND A.G. KLEBER, Block of impulse propagation at an abrupt tissue expansion : evaluation of the critical strand diameter in 2- and 3- dimensional computer models, *Cardiovascular Research*, **30**, 449-459, (1995).
8. H. HENRY AND W.J. RAPPEL, Mécanismes arythmogéniques dans le ventricule, *7e Rencontre du Non-Linéaire de l'Institut Henri Poincaré*, Paris, France, (2004).
9. A. KARMA, Instabilités d'ondes liées aux arythmies cardiaques, *7e Rencontre du Non-Linéaire de l'Institut Henri Poincaré*, Paris, France, (2004).
10. A.G. KLEBER, Y. RUDY, Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, *Am. Physiol. Rev.*, **84**, 431-488, (2004).
11. D. NOBLE, A modification of the Hodgkin-Huxley equation applicable to Purkinje fiber action and pacemaker potentials, *J. Physiol.*, **160**, 317-352, (1962).
12. J.D MURRAY, *Mathematical Biology*, Springer Verlag, Berlin (1989).
13. J. KEENER AND J. SNEYD, *Mathematical Physiology, IAM*, Springer-Verlag, Berlin (1998).
14. A. SCOTT, *Nonlinear Science : Emergence and Dynamics of Coherent Structures*, Oxford Univ. Press (1998).
15. J. NAGUMO, S. ARIMOTO AND S. YOSHIZAWA, An active impulse transmission line simulating nerve axon, *Proc. IRE* **50**, 2061-2070, (1962).
16. E.P. ZEMSKOV, V.S. ZYKOV, K. KASSNER, S.C. MÜLLER, Stability of travelling fronts in a piecewise-linear reaction-diffusion system, *Nonlinearity*, **13**, 2063-2076, (2000).
17. C. CHILLOU, D. LACROIX, D. KLUG, I. MAGNIEN-POULL, C. MARQUIE, M. MESSIER, M. ANDRONACHE, C. KOUAKAM, N. SADOUL, J. CHEN, E. ALIOT E, S. KACET, Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction, *Circulation*, **105(6)**, 726-731, (2002).