

A BIOPHYSICAL MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION AND ELECTROGRAMS: FORMULATION, VALIDATION AND APPLICATIONS

THÈSE N^o 2996 (2004)

PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ SCIENCES ET TECHNIQUES DE L'INGÉNIEUR

Institut de traitement des signaux

SECTION D'ÉLECTRICITÉ

ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE LAUSANNE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR

Vincent JACQUEMET

ingénieur physicien diplômé EPF
de nationalité suisse et originaire de Conthey (VS)

acceptée sur proposition du jury:

Prof. M. Kunt, directeur de thèse
Prof. C. Henriquez, rapporteur
Prof. L. Kappenberger, rapporteur
Prof. J.-J. Meister, rapporteur
Dr J.-M. Vesin, rapporteur

Lausanne, EPFL
2004

Abstract

Atrial arrhythmias are the most frequent rhythm disorders in humans and often lead to severe complications such as heart failure and stroke. While different mapping techniques have provided significant information on the electrophysiological processes associated with atrial fibrillation (AF), the mechanisms underlying AF initiation and maintenance remain unclear. Hence the treatment of atrial arrhythmias is still based on empirical considerations.

To assist the study of the complex spatio-temporal dynamics of AF, a realistic-size computer model of human atria was developed. The model geometry was derived from magnetic resonance images of the human heart. Mathematical models of cell electrophysiology describing the ionic currents through the cell membrane were used. By representing the domain as a three-dimensional monolayer, the computational load was sufficiently reduced to allow the simulation of more than 20 seconds of an arrhythmia.

With this model, simulated AF, *i.e.* multiple reentrant wavelets, were induced using different clinically relevant protocols. The model outputs both transmembrane potential maps and electrograms at any location in the atria, facilitating comparisons of simulation results to experimental or clinical data. It is also possible to study separately the conditions leading to the initiation and perpetuation of AF, and, more generally, to uncouple the phenomena by controlling separately the parameters affecting the simulation.

First, the mechanisms leading to AF initiation and perpetuation were investigated. In a model of normal conduction in the atria, electrically-induced AF was unsustainable and converted to sinus rhythm after a few seconds. After remodeling (applied as an abrupt alteration of tissue properties), however, episodes of sustained AF were obtained. Simulated AF was observed as several wavelets propagating randomly over the whole atrial surface and undergoing anatomical and functional reentries, collisions, and annihilation by mutual interaction. The simulation studies suggest that the restitution dynamics (describing the dependence of the action potential duration on the previous diastolic interval) and the wavelength (effective refractory period \times conduction velocity) play a crucial role in determining the duration of AF.

Electrograms were then computed during simulated AF and their morphology was characterized by their amplitude and asymmetry. These simulated electrograms were similar to those recorded in humans. By simulating wavefront propagation in carefully prepared conditions, it was possible to determine the effect of the different components of AF dynamics (wavefront shape, collisions, conduction blocks, wavelength) as well as the influence of the underlying substrate (tissue conductivity, anisotropy, heterogeneity) on waveform morphol-

ogy. Analysis of the amplitude and symmetry of unipolar atrial electrograms is believed to provide information about the electrophysiological substrate maintaining AF.

Version Abrégée

Les arythmies auriculaires sont l'un des plus fréquents troubles du rythme cardiaque et entraînent souvent de sérieuses complications telles que l'insuffisance cardiaque ou des embolies. Bien que différentes techniques expérimentales aient apporté de précieuses informations sur les processus électrophysiologiques associés à la fibrillation auriculaire (FA), certaines zones d'ombre concernant les mécanismes d'initiation et de perpétuation de la FA persistent. Le traitement des arythmies auriculaires reste donc essentiellement basé sur des considérations empiriques.

Dans le but d'assister l'étude de la dynamique spatiotemporelle complexe de la FA, un modèle numérique des oreillettes humaines a été développé. La géométrie du modèle a été construite sur la base d'imagerie par résonance magnétique. Des modèles d'électrophysiologie cellulaire décrivant les courants ioniques à travers la membrane cellulaire ont été utilisés. Grâce à une représentation tridimensionnelle formée d'une fine couche de tissu, le temps de calcul a été suffisamment réduit pour permettre la simulation d'arythmies de plus de 20 secondes.

A l'aide de ce modèle, des FA simulées, c'est-à-dire de multiples ondelettes réentrantes, ont pu être induites par des protocoles de stimulation réalistes. Le modèle est capable d'afficher des potentiels transmembranaires et des électrogrammes pour n'importe quel point des oreillettes, ce qui facilite la comparaison des résultats avec des données expérimentales ou cliniques. Il est également possible d'étudier séparément les conditions menant à l'initiation ou à la perpétuation de la FA, et, plus généralement, de découpler les phénomènes en contrôlant séparément les paramètres qui affectent la simulation.

En premier lieu, les mécanismes menant à l'initiation et à la perpétuation de la FA ont été étudiés. Dans un modèle reproduisant une propagation normale dans les oreillettes, les FA induites par stimulations électriques furent non-soutenues et le rythme normal reprit après quelques secondes. Cependant, après remodelage (appliqué comme une modification abrupte des propriétés du tissu), des épisodes de FA soutenues ont pu être obtenus. Durant la FA simulée, plusieurs ondelettes se propagent aléatoirement sur toute la surface des oreillettes, subissent des réentrées anatomiques et fonctionnelles, des collisions, ou s'annihilent par interaction mutuelle. Les simulations suggèrent que la dynamique de restitution (décrivant la dépendance de la durée du potentiel d'action par rapport à l'intervalle diastolique précédent) et la longueur d'onde (période réfractaire effective \times vitesse de conduction) jouent un rôle prépondérant dans la détermination de la durée de la FA.

Des électrogrammes ont ensuite été calculés durant la FA simulée et leur morphologie a

été caractérisée par leur amplitude et leur asymétrie. Ces électrogrammes simulés sont similaires à ceux enregistrés sur des patients. En simulant la propagation de fronts d'onde dans des conditions contrôlées, il a été possible de déterminer l'effet des différentes composantes de la dynamique de la FA (forme du front, collisions, blocs de conduction, longueur d'onde) sur la morphologie des électrogrammes ainsi que l'influence du substrat sous-jacent (conductivité du tissu, anisotropie, hétérogénéité). Une analyse de l'amplitude et de l'asymétrie des électrogrammes auriculaires unipolaires est donc susceptible d'apporter des informations sur le substrat électrophysiologique assurant la maintenance de la FA.

Contents

Abstract / Version abrégée	i
Acknowledgments	v
1 Introduction	1
1.1 Motivations and Problem Statement	1
1.2 Organization of the Dissertation	3
1.3 Original Contributions	4
<hr/>	
Part I Modeling	5
2 Modeling Heart Electrophysiology	7
2.1 Cell Excitability	7
2.2 Shape of the Action Potential	9
2.3 Impulse Propagation	11
2.4 Restitution Properties	11
2.5 Atrial Geometry	13
2.6 Conclusion	14
3 From Ion Electrodiffusion to Cell Models	15
3.1 Molecular Level : Kinetics	17
3.1.1 Chemical Kinetics and Markov Models	17
3.1.2 Reaction Rates	18
3.2 Membrane Level : Channels, Pumps and Exchangers	19
3.2.1 Ionic Channels	20
3.2.2 Gating Kinetics	20
3.2.3 Pore Conductance	23
3.2.4 Active Transport	26
3.2.5 Ion Exchangers	27
3.3 Cellular Level : Cell Models	28
3.3.1 Membrane potential	29
3.3.2 Fluid Compartment Model	30
3.4 Conclusion	35
4 From Cell to Organ	37
4.1 Tissue Level : Propagation Equations	37
4.1.1 Cell-to-Cell Coupling	37
4.1.2 Spatial Homogenization	37
4.1.3 Bidomain Theory	38

4.1.4	Monodomain Approximation	40
4.2	Organ Level : Anatomy	41
4.2.1	Geometry	41
4.2.2	Conduction Properties and Fiber Orientation	42
4.2.3	Heterogeneities	44
4.3	Experimentalist's Level : Electrical Mapping	45
4.3.1	Optical and Electrical Mapping	45
4.3.2	Model of Electrode	46
4.3.3	Simulated High Density Mapping	46
4.4	Conclusion	47

Part II Numerical Methods **49**

5	Spatial Discretization	51
5.1	Discretization Strategies	51
5.2	Structured Mesh	53
5.2.1	Spatial Discretization	53
5.2.2	Finite Difference Operators	53
5.2.3	Approximation of Diffusion Operators	53
5.2.4	Stability and Resistor Interpretation	54
5.3	Triangular Mesh	55
5.3.1	Spatial Discretization	55
5.3.2	Semi-Discretized Equation	56
5.3.3	Structure of the Stiffness Matrix	58
5.3.4	Practical Formulation	61
5.3.5	Stability	61
5.3.6	Computing the Matrix A	61
5.3.7	The Isotropic Case	62
5.4	Multi-Layer Triangular Mesh	62
5.4.1	Spatial Discretization	63
5.4.2	Semi-discretized Equation	63
5.4.3	Stability	64
5.5	Conclusion	64
6	Time Integration	65
6.1	Operator Splitting	65
6.1.1	Principle	65
6.1.2	Flow Operators	66
6.1.3	Splitting Formulae	67
6.1.4	Application to Reaction–Diffusion Systems	67
6.1.5	Adaptive Time Steps	68
6.2	The Diffusion Step	68
6.2.1	Padé Approximants	69
6.2.2	Alternating Direction Implicit	69
6.2.3	Time Step Subdivision	71
6.3	The Reaction Step	71
6.3.1	Forward Euler Update	71
6.3.2	Time-Adaptive Stepping	72
6.3.3	Gating variables: Rush–Larsen Scheme	72
6.3.4	Slow Variables	73

6.4	Conclusion	73
7	Numerical Methods in Action	75
7.1	Running Simulations	75
7.2	Computing Electrograms	79
7.3	Numerical Accuracy	80
7.3.1	Mesh Quality	81
7.3.2	Convergence	83
7.4	Conclusion	84
Part III Simulated Atrial Fibrillation		85
8	Initiation of Atrial Fibrillation	87
8.1	Initiation Protocols	88
8.1.1	Single Cell Model	88
8.1.2	Conduction Properties	92
8.1.3	Stimulation Protocols	92
8.1.4	Output Data and Signal Analysis	93
8.2	Restitution-Based Simulated Atrial Fibrillation	94
8.2.1	S_1 - S_2 - S_3 protocols	94
8.2.2	Burst Pacing Protocols	96
8.2.3	Effect of Restitution	98
8.2.4	Ramp Protocols	100
8.3	Arrhythmogenic Effect of Heterogeneity	101
8.4	Conclusion	103
9	Perpetuation of Atrial Fibrillation	105
9.1	A Model of Multiple Reentrant Wavelets	105
9.1.1	Unsustained Atrial Fibrillation	106
9.1.2	Effect of Action Potential Duration Restitution	108
9.1.3	Remodeling and Sustained Atrial Fibrillation	109
9.1.4	Factors Promoting Atrial Fibrillation	112
9.2	A Model of Meandering Wavelets	112
9.3	A Model of Mother Rotor	115
9.4	Conclusion	118
10	Analysis of Simulated Atrial Fibrillation	119
10.1	Electrograms and Activation Patterns	119
10.1.1	Comparison of Different Simulated Atrial Fibrillation Dynamics	119
10.1.2	Effect of Anisotropy	122
10.2	Measures of Organization and Complexity	122
10.2.1	Overview of Existing Methods	122
10.2.2	Space Constant of Activation	124
10.2.3	Coherence Analysis	125
10.2.4	Linear Prediction Error	127
10.2.5	Principal Component Analysis	128
10.3	Estimation of Wavelength	129
10.3.1	Hypotheses of Botteron's Method	130
10.3.2	Evaluation of Botteron's Method	131
10.3.3	Critical Wavelength of Simulated Atrial Fibrillation	132

10.4 Conclusion	133
<hr/>	
Part IV Electrogram Morphology	135
<hr/>	
11 Electrogram Morphology: Effect of Wavefront Dynamics	137
11.1 Characterization of Electrogram Waveforms	137
11.1.1 Waveform Detection	138
11.1.2 Waveform Morphology: Qualitative Description	138
11.1.3 Waveform Morphology: Quantitative Description	139
11.1.4 Amplitude-versus-Asymmetry Diagrams	140
11.2 Wavefront Curvature	140
11.2.1 Motivation	140
11.2.2 Theory of Oblique Dipole Layer	142
11.2.3 Working Hypothesis	143
11.2.4 Estimation of Local Curvature	143
11.2.5 Two-Dimensional Circular Wavefronts	145
11.2.6 Curved Wavefronts in the Atrial Model	146
11.2.7 Wavefront Classification during Simulated AF	148
11.3 Wavefront Collisions	148
11.3.1 Collision in a One-dimensional Fiber	149
11.3.2 Collision with a Boundary	150
11.3.3 Colliding Wavefronts in the Atrial Model	151
11.4 Refractoriness and Front-Tail Interactions	152
11.4.1 Waveform Amplitude and Peak Sodium Current	152
11.4.2 Conduction Blocks and Long Double Potentials	153
11.4.3 Comparison of Different Simulated AF Dynamics	154
11.5 Baseline Modulation	156
11.6 Conclusion	158
12 Electrogram Morphology: Effect of the Substrate	161
12.1 Effect of Tissue Properties	161
12.1.1 Membrane Model	161
12.1.2 Conduction Properties	162
12.2 Effect of Anisotropy	163
12.2.1 Working Hypothesis	163
12.2.2 Anisotropy in a Two-Dimensional Tissue	164
12.2.3 Fiber Orientation in the Atrial Model	166
12.3 Effect of Heterogeneity	168
12.3.1 Discontinuity in Conductivity	169
12.3.2 A Heterogeneous Atrial Model	170
12.4 Effect of Tissue Transmural Heterogeneity	173
12.4.1 Plane Wave Propagation in a 3D Tissue	173
12.4.2 Paced Beat in a Multilayer Atrial Model	175
12.5 Conclusion	176
13 Conclusion	179
Bibliography	183
Curriculum Vitae and Publications	197