

**Université de Montréal**

**Simulation du remodelage structurel des oreillettes :  
dissociation endo-épicardique, optimisation  
multi-paramètre des conductivités et morphologie des  
potentiels extracellulaires**

par

**Eric IRAKOZE**

Département de pharmacologie et physiologie  
Institut de génie biomédical  
Faculté de Médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de  
Philosophiæ Doctor (Ph.D.) - Doctorat  
en génie biomédical

17 décembre 2021



# Université de Montréal

Faculté de Médecine

Cette thèse intitulée

**Simulation du remodelage structurel des oreillettes :  
dissociation endo-épicardique, optimisation multi-paramètre  
des conductivités et morphologie des potentiels extracellulaires**

présentée par

**Eric IRAKOZE**

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

*Jacques Bélair*

(président-rapporteur)

*Vincent Jacquemet*

(directeur de recherche)

*Martin Aguilar*

(membre du jury)

*Mark Potse*

(examineur externe)

*Mickael Begon*

(représentant du doyen)



## Résumé

---

La fibrillation auriculaire (FA) est le type d'arythmie cardiaque le plus fréquent. Cependant, ses mécanismes sont encore mal compris et le développement de stratégies thérapeutiques efficaces reste un défi. Des recherches ont montré que les mécanismes de remodelage structurel, notamment la dissociation électrique endocardique-épicardique, jouent un rôle potentiellement important dans l'initiation, la complexité et le maintien de la FA. En ce sens, les potentiels extracellulaires sont des outils non invasifs largement utilisés dans le diagnostic et la compréhension de cette arythmie ainsi que dans le guidage des interventions par cathéter.

L'objectif principal de cette thèse était de développer des modèles informatiques des oreillettes et d'étudier dans ces modèles comment les potentiels extracellulaires et les cartes d'activation à haute résolution peuvent être exploités pour caractériser les mécanismes de dissociation endocardique-épicardique en tant que substrat de la FA.

Dans un premier temps, en utilisant un modèle de tissu auriculaire, nous avons montré que la dissociation endo-épicardique (délai endo-épicardique et couplage transmural) affecte l'asymétrie des électrogrammes unipolaires à travers l'orientation des sources de courant dipolaire dans le tissu auriculaire. Ce résultat a été par la suite confirmé par l'analyse morphologique des composantes de l'onde P dans un modèle anatomique des oreillettes. Nous avons en outre montré que l'épaisseur de la paroi auriculaire ainsi que le couplage transmural étaient des déterminants importants de ce délai, et que ce dernier peut induire des altérations significatives de la morphologie l'onde P même lorsque les cartes d'activation sont similaires et que les ondes P ont la même durée.

Dans un second temps, nous avons exploré les effets tridimensionnels de la dissociation endo-épicardique et validé une technique de détection de percée d'ondes (breakthroughs) basée sur l'analyse des cartes d'activation à haute résolution et le suivi des ondes, en utilisant

un modèle électro-anatomique de découplage endo-épicardique local. Nous avons utilisé cet outil pour la caractérisation de la dissociation endo-épicardique. Un critère de validité en a été dérivé, ce qui faciliterait la comparaison des taux de percée avec les données cliniques et la validation des outils d'analyse des signaux cartographiques lors de la caractérisation de la dissociation endo-épicardique.

Enfin, nous avons développé un outil d'optimisation multi-paramètre qui rend possible l'étude des limites des modèles continus homogénéisés dans l'étude des mécanismes de dissociation endo-épicardique et aide dans le choix des modèles (continu homogénéisé ou discret détaillé). L'outil permet d'estimer le profil régulier de conductivité qui reproduit le mieux les propriétés de conduction cardiaque d'un modèle discret donné. Les résultats ont montré l'efficacité de cet outil pour reproduire des cartes d'activation dans le modèle homogénéisé même en présence de fibrose sévère. Ultiment, ce travail pose les bases du développement de nouveaux modèles informatiques pouvant aider à l'interprétation des signaux électriques dans des tissus cardiaques remodelés où la présence de micro-hétérogénéités exhibe les limites des modèles homogénéisés.

**Mots clés** : fibrillation auriculaire, modélisation, dissociation endocardique-épicardique, signaux bioélectriques, (détection de) percées d'ondes, optimisation multi-paramètre, modèles continus homogénéisés, modèles discrets

# Abstract

---

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of cardiac arrhythmia. However, its mechanisms are still poorly understood and the development of effective therapeutic strategies remains a challenge. Research studies have shown that the mechanisms of structural remodeling, including endocardial-epicardial electrical dissociation, play a potentially important role in the initiation, complexity, and maintenance of AF. In this sense, extracellular potentials are non-invasive tools widely used in the diagnosis and understanding of this arrhythmia as well as in the guidance of catheter interventions.

The main objective of this thesis was to develop computer models of the atria and to study in these models how extracellular potentials and high resolution activation maps can be exploited to characterize the mechanisms of endocardial-epicardial dissociation as substrate of AF.

First, using an atrial tissue model, we showed that endo-epicardial dissociation (endo-epicardial delay and transmural coupling) alters the asymmetry of unipolar electrograms through the orientation of dipolar current sources in the atrial tissue. This result was later confirmed by morphological analysis of the P-wave components in an anatomical model of the atria. We further showed that atrial wall thickness as well as transmural coupling were important determinants of this delay, and that the latter can induce significant alterations in P-wave morphology even when activation maps are similar and P-waves have the same duration.

Secondly, we explored the three-dimensional effects of endo-epicardial dissociation and validated a breakthrough wave detection technique based on the analysis of high-resolution activation maps and wave tracking, using an electro-anatomical model of local endo-epicardial decoupling. We used this tool for the characterization of endo-epicardial dissociation. A validity criterion was derived, which would facilitate the comparison of breakthrough

rates with clinical data and the validation of mapping signals analysis tools for characterizing endo-epicardial dissociation.

Finally, we developed a multi-parameter optimization tool that makes it possible to study the limits of homogenized continuous models in the study of endo-epicardial dissociation mechanisms and to help in the choice of models (homogenized continuous or detailed discrete). The tool enabled the estimation of the regular conductivity profile that best reproduces the cardiac conduction properties of a given discrete model. The results showed the effectiveness of this tool in reproducing activation maps in the homogenized model even in the presence of severe fibrosis. Ultimately, this work lays the foundations for the development of new computer models that can help in the interpretation of electrical signals in remodeled heart tissues where the presence of micro-heterogeneities exhibits the limits of homogenized models.

**Keywords:** atrial fibrillation, modeling, endocardial-epicardial dissociation, bioelectric signals, (detection of) breakthrough waves, multiparametric optimization, homogenized continuous models, discrete models



# Table des matières

---

Résumé .....	5
Abstract .....	7
Liste des figures .....	11
Liste des tableaux .....	13
Liste des sigles et des abréviations .....	15
Remerciements .....	17
Structure et présentation de la thèse .....	19
Chapitre 1. Introduction générale .....	21
Chapitre 2. Asymmetry of unipolar electrograms in a thin tissue with epicardial-endocardial activation delay .....	45
Chapitre 3. Simulated P wave morphology in the presence of endo-epicardial activation delay .....	55
Chapitre 4. Breakthrough wave detection in a 3D computer model of atrial endo-epicardial dissociation .....	75
Chapitre 5. Multiparameter optimization of nonuniform passive diffusion properties for creating coarse-grained equivalent models of cardiac propagation .....	89
Chapitre 6. Discussion générale .....	113
Références bibliographiques .....	123



## Liste des figures

---

1.1	Schémas illustrant la microstructure intramurale du tissu cardiaque.....	24
1.2	Circuit électrique équivalent du tissu cardiaque et interprétation bidomaine .....	36
2.1	Example of activation map in the central part of the tissue. ....	49
2.2	Parameter sets ( $\sigma_{\text{epi}}$ , $\sigma_{\text{endo}}$ ) leading to a conduction velocity of 50 cm/s.....	50
2.3	Relation between electrogram asymmetry and sine of the angle of the equivalent dipole.....	51
2.4	Electrogram asymmetry (endocardial electrode) expressed as a function of delay and transmural coupling .....	52
3.1	Sets of conductivity parameters that give a total activation time of 150 ms in an atrial model with varying wall thickness.....	62
3.2	Activation maps averaged across the thickness. ....	64
3.3	Average wave front shape and determination of the endo-epi delay. ....	65
3.4	The P wave on lead V3 at baseline and its different components.....	66
3.5	Variations in P wave morphology on lead V3 in the presence of endo-epi delays. .	68
3.6	Amplitude and area of the P waves in the 10 precordial leads.....	69
3.7	Relative contribution of the different P wave components, measured using the energy based on all precordial leads. ....	70
3.8	Factors affecting the angle of the equivalent dipole current source.....	71
4.1	Examples of breakthrough detection.....	79
4.2	Characteristics of detected breakthroughs during a fibrillation episode.....	80

4.3	Breakthrough rate BTR (BT/s) in epi and endo during simulated fibrillation. . . .	81
4.4	Coupe du maillage oblique (vert), maillage oblique aplati (rouge) et maillage rectangulaire régulier (bleu). . . . .	83
4.5	Carte d'activation du modèle régulier et carte d'activation du modèle à géométrie oblique. . . . .	84
4.6	Cartes d'activation du modèle à géométrie circulaire (anneau) . . . . .	86
4.7	Coupe transverse dans le modèle anatomique des oreillettes . . . . .	87
5.1	Network of resistances used for validation. . . . .	96
5.2	Cost functions in 1D and 2D for the resistor ladder configuration of Fig. 5.1. . . . .	100
5.3	Approximation of the gradient of the cost function in 1D and 2D. . . . .	101
5.4	Validation using macroscopically-uniform tissues in the resistor ladder configuration. . . . .	102
5.5	Comparison of isochrones in the fine-grained model (solid black curves) and in the equivalent coarse-grained model(dashed red curves). . . . .	103
5.6	Comparison of activation maps in the fine-grained and coarse-grained model. . . . .	104
5.7	Examples of activation maps (posterior view) in the fine-grained atrial model and in the equivalent coarse-grained model. . . . .	106
5.8	Optimized conductivity at 113 control points as a function of local fibrosis density from two atrial models (low and high fibrosis). . . . .	107

## Liste des tableaux

---

1.1	Valeurs du délai endo-épicardique mesuré dans des modèles expérimentaux (sd : déviation standard, RS : rythme sinusal, GE-MRI : imagerie par résonance magnétique améliorée au Gadolinium (de l'anglais Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging), FA : fibrillation auriculaire).....	28
-----	--	----



## Liste des sigles et des abréviations

---

Abréviation	Signification
BT	Percée d'onde (de l'anglais Breakthrough )
BTR	Taux de percée (de l'anglais Breakthrough Rate)
CT	Tomodensitométrie (de l'anglais Computed Tomography)
CV	Vitesse de conduction (de l'anglais Conduction Velocity)
ECG	Électrocardiogramme
endo-epi	endo(cardique)-épicardique
FA	Fibrillation Auriculaire
GE-MRI	Imagerie par Résonance Magnétique Améliorée au Gadolinium (de l'anglais Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging)
PA	Potentiel d'Action
RMS	Moyenne quadratique (de l'anglais Root Mean Square)
RS	Rythme Sinusal
sd	Déviatoin standard (de l'anglais Standard Deviation)
$\sigma$	Tenseur de conductivité
V <sub>m</sub>	Potentiel transmembranaire
1D	Unidimensionnel (one-dimensional)
2D	Bidimensionnel (two-dimensional)
3D	Tridimensionnel (tri-dimensional)





# Remerciements

---

Mes remerciements vont en premier lieu aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer cette thèse. Je suis convaincu que votre expertise respective dans le domaine assurera une juste appréciation de cette thèse et que vos commentaires seront d'une grande utilité dans l'amélioration de cette thèse et dans ma démarche scientifique ultérieure.

J'aimerais ensuite remercier du fond du cœur, Dr. Vincent Jacquemet qui m'a encadré tout au long de ce travail. Pour ses conseils et astuces efficaces, pour tout le soutien qu'il n'a cessé de me témoigner durant la réalisation de cette thèse et pour sa constante disponibilité. Qu'il trouve dans l'achèvement de ce travail, l'expression de ma profonde gratitude.

Je ne saurais oublier d'adresser mes sincères remerciements à tous les professeurs que j'ai eu la chance de côtoyer durant cette thèse et qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à l'accomplissement de mon cheminement académique. Je cite spécialement : Dr. Alain Vinet, Dr. Philippe Comtois et Dr. Pierre Mathieu, pour ne nommer que ceux-ci.

Ma reconnaissance va également à toute ma famille, à mes collègues : Ariane, Alena et Samuel ainsi qu'à mes amis, qui de loin ou de près m'ont soutenu directement ou indirectement durant toutes ces années d'études.



## Structure et présentation de la thèse

---

Cette thèse est organisée en six chapitres :

- (1) Le premier chapitre est une partie introductive de la thèse, dans laquelle, nous décrivons le problème clinique étudié, l'approche générale et ses problématiques. Les questions de recherche soulevées sont alors exposées. Ensuite, nous exposons une revue critique et détaillée de la littérature entourant le sujet, au terme de laquelle, l'hypothèse de recherche est formulée et les objectifs énoncés. Enfin, nous décrivons l'approche méthodologique que nous utilisons pour réaliser ces objectifs et ainsi tester l'hypothèse de recherche.
- (2) Dans le deuxième chapitre, nous voulons explorer l'effet du délai d'activation endo-épicaudique sur la morphologie des potentiels extracellulaires endocavitaires (électrogrammes) à travers un modèle de dissociation endo-épicaudique de tissu auriculaire. Ici, nous avons montré que la dissociation endo-épicaudique (délai endo-épi et couplage transmural) affecte l'asymétrie des électrogrammes unipolaires par le biais de l'orientation des sources dipolaires de courant dans le tissu auriculaire. Ce chapitre a été publié sous forme d'article de conférence dans « 2017 Computing in Cardiology (CinC), pp.1–4, 2017, <https://doi.org/10.22489/CinC.2017.019-015> »
- (3) Dans le troisième chapitre, nous voulons quantifier l'effet de ce délai sur les propriétés des potentiels extracellulaires de surface (ondes P) en utilisant un modèle électro-anatomique de dissociation endo-épicaudique des oreillettes. Nous avons montré que l'épaisseur de la paroi auriculaire ainsi que le couplage transmural sont des déterminants importants de ce délai, et que ce dernier peut induire des altérations significatives de la morphologie l'onde P même lorsque les cartes d'activation sont similaires et que les ondes P ont la même durée. Ce chapitre a été publié sous

forme d'article de journal dans « Europace, 20(suppl 3) : iii16–iii25, Nov. 2018, <https://doi.org/10.1093/europace/euy229> »

- (4) Dans le quatrième chapitre, nous voulons explorer les effets tridimensionnels de la dissociation endo-épicardique et évaluer les techniques de détection de percées d'ondes (breakthroughs) utilisées pour la caractérisation du substrat de la FA dans les modèles informatiques. Nous avons développé un modèle électro-anatomique de dissociation endo-épicardique locale et validé une approche de détection de percées d'ondes basée sur l'analyse des cartes d'activation à haute résolution et le suivi des ondes. Le taux de percées est élevé en cas de couplage endo-épicardique intermédiaire. Ce chapitre a été publié comme article de conférence dans « 2020 Computing in Cardiology (CinC), pp.1-4, 2020, <https://doi.org/10.22489/CinC.2020.425> »
- (5) Dans le cinquième chapitre, nous voulons développer un outil pour étudier les différences entre la propagation discrète et continue dans les conditions normales et physiopathologiques pour aider dans le choix du modèle (continu homogénéisé ou discret détaillé) selon le mécanisme que l'on souhaite explorer (mécanisme affecté par la microstructure, etc). Nous avons développé et validé un algorithme d'optimisation multiparamétrique pour estimer le profil régulier de conductivité qui reproduit le mieux les propriétés de conduction cardiaque d'un modèle discret donné. Les résultats obtenus montrent qu'en absence de micro-hétérogénéités (fibrose diffuse), avec un nombre suffisant de paramètres de contrôle, les modèles continus peuvent reproduire les cartes d'activation des modèles discrets tandis qu'en cas de fibrose sévère, le modèle continu peine à reproduire les propriétés de conduction discrète. Ce chapitre a été publié sous forme d'article de journal dans « Computers in Biology and Medicine, 138 :104863, Nov. 2021, <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104863> »
- (6) Dans le sixième et dernier chapitre, l'état actuel des connaissances du sujet est discuté, les différentes avancées dans les approches méthodologiques et leurs limitations sont comparées aux résultats que nous avons obtenus. Enfin, les contributions, les originalités et les perspectives possibles de notre approche sont exposées.

# Chapitre 1

---

## Introduction générale

### 1. Description du problème étudié et de son approche général

#### 1.1. Contexte clinique du problème étudié

Mon projet s'inscrit dans le contexte clinique de développement de nouveaux outils pour la compréhension et le traitement de la fibrillation auriculaire (FA), une arythmie supraventriculaire très fréquente chez l'homme [137]. Elle est caractérisée par une activité électrique très rapide et désordonnée dans les oreillettes, ce qui se répercute sur l'activité globale du cœur. L'approche thérapeutique cherche idéalement à restaurer le rythme normal de l'activité auriculaire ou tout au moins à éviter des fréquences ventriculaire élevées, l'accident vasculaire cérébral et d'autres thrombo-embolies systémiques [137]. En cas d'échec du traitement pharmacologique, l'ablation par cathéter des foyers initiateurs de la fibrillation devient une thérapie privilégiée. Le choix d'un traitement adapté ainsi que la réussite de ce dernier restent toujours un défi. Dans ce sens, des études électrophysiologiques plus précises du substrat de la FA sont nécessaires, guidées par des signaux bioélectriques endocavitaires pour en extraire le maximum d'informations pertinentes.

## 1.2. Approche générale et problématique

Les signaux électrophysiologiques cardiaques sont des outils très largement utilisés dans le diagnostic et le guidage des interventions par cathéter de la FA [151; 166; 180; 182; 215]. Néanmoins, les mécanismes qui sous-tendent la FA et son évolution sont encore mal connus et mal interprétés du fait de leur complexité temporelle et spatiale. Pour comprendre les mécanismes de la FA, une investigation structurelle et électrique du tissu auriculaire à l'échelle cellulaire doit être menée. Les approches expérimentales deviennent invasives et limitées lorsqu'on veut explorer des mécanismes de niveau cellulaire surtout chez l'humain. Plusieurs modèles mathématiques représentant l'électrophysiologie du tissu auriculaire ont alors été développés pour tenter d'approcher le problème [260]. Ces modèles n'ont pas encore été capables d'élucider clairement le rôle des interconnexions électriques entre les couches épicaudique et endocaudique dans les mécanismes de la FA, un phénomène expérimental qui n'a été décrit en détails que récemment [46; 56; 97; 232].

Mon projet s'inscrit dans cette logique en proposant un modèle permettant d'étudier l'effet du découplage entre les tissus épicaudique et endocaudique sur les caractéristiques des cartes d'activation et des potentiels extracellulaires. En outre, comme la propagation cardiaque est de nature discrète à l'échelle microscopique, les modèles continus homogénéisés peuvent avoir une précision limitée pour l'étude des mécanismes arythmiques, en particulier ceux liés à la microstructure du tissu cardiaque. Le choix du modèle optimal pour l'étude d'un substrat donné peut alors constituer un défi. Dans cette optique, mon projet propose un outil d'optimisation multi-paramètre pour aider à étudier l'impact du choix de la résolution du modèle selon la nature du substrat arythmogène.

## 1.3. Questions de recherche

Comment les potentiels extracellulaires et les cartes d'activation à haute résolution peuvent être exploités pour mieux caractériser le remodelage structurel des oreillettes ? Pour étudier cette question, nous avons fait une revue critique de la littérature pour nous permettre de mieux visualiser le problème et surtout d'explorer et comprendre les différentes approches méthodologiques déjà existantes et ainsi formuler notre hypothèse de recherche.

## 2. Revue critique de la littérature

### 2.1. Électrophysiologie de la fibrillation auriculaire : état de l'art

#### 2.1.1. Données épidémiologiques et thérapeutiques sur la FA

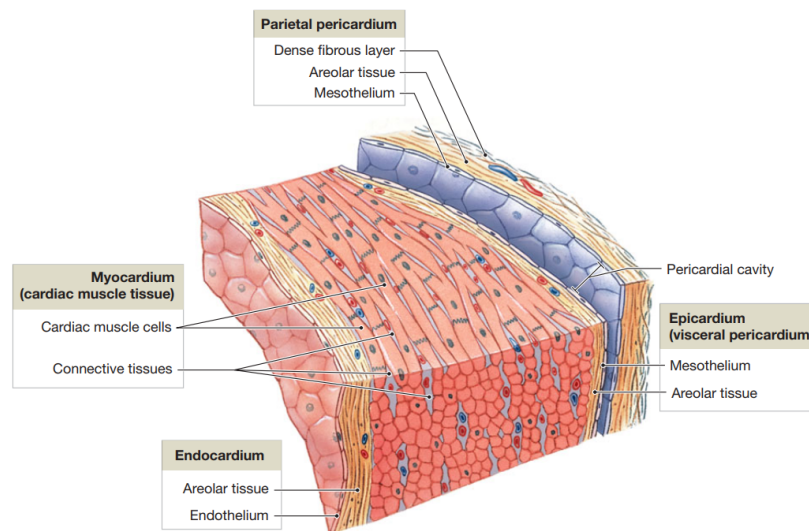
La FA est un type d'arythmie cardiaque très fréquent. On estime que 33.5 millions de personnes avaient une forme de FA dans le monde en 2010 [28]. Cette prévalence serait sous-estimée car la FA peut être sans symptômes majeurs dans la majorité des cas [102]. Ces dernières décennies, on note une augmentation spectaculaire de la prévalence et de l'incidence de la FA [230]. Cette augmentation s'accompagne d'une augmentation de la charge globale et du taux de mortalité de la FA [28; 230]. Cependant, cette tendance est en partie aggravée par d'autres comorbidités cardiaques [146] étant donné que les maladies cardiaques constituent un facteur de risque important pour la FA en plus de l'âge et du sexe [103]. Cet aspect de comorbidité complique d'ailleurs le traitement de l'arythmie par des médicaments antiarythmiques car ceux qui s'avèrent efficaces pour la conversion de la FA, pourraient avoir un effet amplificateur pour les autres maladies cardiaques [257; 279]. Plusieurs initiatives ont donc été engagées pour le développement des stratégies de traitement de cette arythmie. Une approche pharmacologique par des médicaments antiarythmiques a été longtemps utilisée pour restaurer et maintenir un rythme sinusal. Néanmoins, les résultats de plusieurs études d'essais cliniques de ces médicaments ont été décevants; certains d'entre eux auraient un effet plutôt pro-arythmique [183] augmentant ainsi le taux de mortalité associé à la FA. De nouvelles formulations pharmacologiques ont été développées pour améliorer la sélectivité de ces médicaments et ainsi réduire cet effet pro-arythmique [53], mais leur efficacité dans le maintien du rythme sinusal, sans induction d'autres effets majeurs sur les fonctions cardiaques, reste toujours un défi, surtout chez les patients ayant d'autres dysfonctions cardiaques [24; 43].

Dans ce cas, une approche interventionnelle qu'est l'ablation par cathéter du substrat de la FA peut être proposée en alternative ou en complément du traitement pharmacologique [100; 227]. Elle consiste à appliquer localement une énergie électrique pour détruire la capacité du tissu cardiaque à générer et à conduire des signaux électriques. Cette approche est guidée par l'analyse des potentiels extracellulaires endocavitaires [112; 179; 180], il est

donc important d'accorder un intérêt à l'analyse de ces signaux. Dans ce sens, plusieurs modèles mathématiques représentant l'électrophysiologie des oreillettes ont été développés pour le guidage et le suivi de la procédure d'ablation par cathéter [128]. Le taux de récurrence observé de l'arythmie après cette intervention requiert de nouvelles approches de modélisation pour y remédier. Mon projet s'inscrit dans ce cadre, en proposant un modèle dans lequel les contributions de différentes parties de l'architecture tridimensionnelle des oreillettes à la morphologie des potentiels extracellulaires peuvent être déterminées.

### 2.1.2. Structure intramurale du tissu cardiaque

Le tissu cardiaque se compose majoritairement de cellules contractiles appelées cardiomyocytes. Le profil transmural de ce tissu expose une structure en trois couches ; endocarde, myocarde et épicarde dont chacune se compose à son tour de plusieurs feuillets et d'autres types de tissus comme le montre la figure 1.1. Le tout aboutit à une ultrastructure transmurale complexe qui peut causer des hétérogénéités électrophysiologiques influentes dans la conduction. L'importance de cette complexité intramurale sur la propagation et l'arythmogénèse auriculaires sera discutée dans la section du remodelage structurel (2.1.3), un mécanisme arythmogène qui affecte grandement cette microstructure intramurale.



**Figure 1.1.** Schémas illustrant la microstructure intramurale du tissu cardiaque. Adapté avec permission de « *Fundamentals of Anatomy & Physiology* » (page.674, 9è éd), par Martini FH et al. Copyright © 2012 par Pearson Education Inc. [171]



Une caractéristique importante de cette microstructure dans l’excitation est l’épaisseur intramurale. Les valeurs mesurées recensées dans la littérature mettent en évidence la variabilité et l’hétérogénéité de l’épaisseur mesurée dans les oreillettes humaines. Elle varie de 1.6 à 6.5 mm selon les sites de mesures, la préparation des échantillons et la méthode de mesure [94; 114; 224; 238; 250]. La variabilité régionale et inter-individuelle de l’épaisseur auriculaire observée [12; 238] et surtout dans les sites usuels d’ablation [94] requiert une attention particulière quant à l’efficacité et à l’innocuité des procédures d’ablation par cathéter. En effet, les régions plus épaisses sont sujettes aux récurrences de la FA après l’ablation [250] alors que la proximité de la paroi postérieure de l’oreillette gauche avec les nerfs vagal œsophagien et péri-œsophagien, et phrénique [94; 113; 114] pourrait causer des complications liées aux lésions de l’œsophage lors de l’ablation [82; 198; 224; 239].

D’autre part, cette variation a un rôle dans l’arythmogénèse auriculaire [282] et dans la dynamique des ondes fibrillatoires [238]. Les notions de conduction transmurale et de dissociation endo-épicardique sont des concepts étroitement liés à la structure tridimensionnelle et à l’épaisseur des oreillettes et déterminants de la propagation. Il est connu que les régions ayant des forts gradients d’épaisseur sont le siège d’ondes spirales auriculaires et d’électrogrammes auriculaires complexes fractionnés qui favorisent le maintien de la FA [283; 285]. L’épaisseur de la paroi auriculaire est donc un paramètre important dans les modèles pour l’interprétation des résultats de simulations.

### **2.1.3. Mécanismes électrophysiologiques d’initiation et de maintien de la FA**

Les mécanismes d’initiation et de maintien de la FA ainsi que les conditions y prédisposant ne sont pas complètement établis. Les théories de réentrées et d’activités ectopiques sont les plus avancées pour expliquer ces mécanismes [104]. Les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents à ces théories sont détaillés dans les références suivantes [15; 184; 186]. Il est aussi connu que certaines parties anatomiques des oreillettes telles que les veines pulmonaires, la veine cave supérieure, la crista terminalis et la partie postérieure de l’oreillette gauche sont des sites privilégiés d’initiation de la FA [252]. Parmi les facteurs promouvant l’arythmogénèse auriculaire, figurent le remodelage électrique et structurel, la dissociation endo-épicardique électrique et la fibrose.

## Concept de remodelage auriculaire

Le concept de remodelage auriculaire désigne l'adaptation et la réponse du myocarde auriculaire aux différents stressseurs externes pour maintenir l'homéostasie [25]. Cette adaptation peut se faire par modification des propriétés ioniques membranaires, c'est le remodelage électrique, par modification des propriétés structurales de l'espace interstitiel, c'est le remodelage structurel ou par modification des propriétés contractiles, c'est le remodelage mécanique [2; 241]. Le lien entre le remodelage électrique et la FA est déjà établi. Quoique les mécanismes ioniques de remodelage électrique semblent complexes, la réduction de la durée des potentiels d'action (PA) et de la période réfractaire effective ainsi que la perte de leurs restitutions sont les principales altérations ioniques directement observables sur les PA, des altérations qui tendent à perpétuer l'arythmie [2; 16; 69]. Le remodelage structurel nous intéresse particulièrement dans le cadre de mon projet par son rôle potentiel dans la dissociation endo-épicardique et dans le maintien de la FA. Les mécanismes de remodelage structurel sont multiples, mais incluent des altérations des jonctions communicantes, une prolifération des myofibroblastes et une accumulation de collagène [17; 244]. Macroscopiquement, il est caractérisé principalement par la dilatation, la fibrose, l'hypertrophie et la myolyse auriculaires [7; 8; 256]. Du point de vue électrophysiologique ceci peut aboutir au découplage intermyocytes avec altération des propriétés d'anisotropie, au ralentissement et au blocage de la conduction, à la formation des micro-réentrées et de foyers ectopiques [5; 185]. Une association entre la FA et les anomalies structurales des oreillettes a été reportée depuis longtemps [110]. D'un côté les altérations structurales peuvent être une conséquence de la FA [7; 8; 44; 178; 226; 251]. D'un autre côté, elles peuvent être une cause à l'origine de l'initiation et/ou de la stabilité de la FA [5; 33; 185]. Finalement le concept de "FA qui engendre la FA", de cercle vicieux ou de feedback positif [2; 199; 284], est adapté pour désigner cette association mais une relation causale n'a pas encore été complètement établie. La distribution transmurale de ce remodelage étant hétérogène [93; 269; 287], un mécanisme de dissociation électrique endo-épicardique apparaît dans les stades avancés de la FA.

## Dissociation électrique et délai d'activation endo-épicardique

À l'instar des différences structurales déjà évoquées, des différences électrophysiologiques entre les tissus endocardiques et épicardiques ont été observées depuis longtemps dans les ventricules animaux [162; 163] et humains [68]. Ces différences sont aussi observées dans

les oreillettes et auraient un rôle dans l'arythmogénèse auriculaire [49; 280]. Il existe normalement une synchronie dans l'activation auriculaire endo-épicardique, un délai minime de 2 ms a été observé [87]. Cependant, dans des conditions pathologiques, ces différences transmursales sont exacerbées du fait que les réponses aux altérations structurelles et électrophysiologiques telles que les remodelages structurel et électrique [61], la fibrose [269] et l'ischémie [83], sont différentes dans les deux couches. Il en résulte une diminution de la synchronie dans l'activation endo-épicardique et une augmentation du délai de propagation transmurale, c'est la dissociation électrique endo-épicardique [56]. De multiples mécanismes peuvent conduire à cette dissociation électrique tels que le découplage intercellulaire ou la fibrose auriculaire [241; 242], le remodelage structurel [7; 8], la fibrillation auriculaire [46], la dilatation auriculaire et le remodelage électrique [190]. Elle contribuerait soit à l'initiation de la FA, soit à sa stabilité et à la complexité de son substrat [56; 81; 97; 269] ainsi qu'à la perte d'efficacité des médicaments antiarythmiques. Les mécanismes par lesquels la dissociation endo-épicardique contribuerait au maintien de la FA peuvent être multiples. En assurant la disponibilité de zones fonctionnelles pour la propagation, elle favorise la coexistence de plusieurs ondelettes [56], pendant que la conduction transmurale cause la formation de percée d'ondes [58; 79; 267]. Chacune de ces percées d'ondes peut se transformer en une onde de fibrillation indépendante dont la propagation conduira à la stabilité de la FA. Cette dissociation endo-épicardique se traduit par un délai de propagation transmurale caractéristique d'une activation asynchrone entre les couches endocardique et épicardique. Il peut être mesuré expérimentalement par cartographie simultanée endo-épicardique électrique [46; 56; 232] ou optique [97]. Le tableau 1.1 suivant présente les différentes valeurs de ce délai mesuré dans les modèles animaux ou chez l'humain.

Plusieurs facteurs peuvent influencer la valeur de ce délai dont l'architecture anatomique des oreillettes, l'épaisseur de paroi, l'évolution pathologique de la FA et les conditions et techniques de mesure. Ceci rend difficile la détermination du délai moyen de référence et l'interprétation des résultats, d'où l'importance des modèles mathématiques pour étudier ce délai. Un des éléments du remodelage structurel pouvant contribuer significativement à la dissociation endo-épicardique et ainsi à la stabilité de la FA est la fibrose.

Étude	Modèle	Délai mesuré ( $\pm$ sd ms)	Techniques de mesure	Population
<b>Schuessler <i>et coll.</i> 1993 [232]</b>	Animal Oreillette droite Isolé perfusé	$0.3 \pm 8.4$ à $0.8 \pm 5.7$	Cartographie électrique	8 "Normal" En RS En stimulation
<b>Eckstein <i>et coll.</i> 2011 [56]</b>	Animal Oreillette gauche Thoracotomie	$-0.14 \pm 1.23$ à $0.87 \pm 3.04$	Cartographie électrique	21 avec FA En FA En stimulation
<b>Hansen <i>et coll.</i> 2015 [97]</b>	Humain Oreillette droite Isolé perfusé	$24 \pm 12$ à $67 \pm 31$	Cartographie optique GE-IRM 3D	8 "Malades" En stimulation En FA
<b>de Groot <i>et coll.</i> 2016 [46]</b>	Humain Oreillette droite Peropérateur	0 à 50	Cartographie électrique	10 avec FA 4 sans FA En FA induite

**Tableau 1.1.** Valeurs du délai endo-épicardique mesuré dans des modèles expérimentaux (sd : déviation standard, RS : rythme sinusal, GE-MRI : imagerie par résonance magnétique améliorée au Gadolinium (de l'anglais Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging), FA : fibrillation auriculaire).

## La fibrose dans l'arythmogénèse auriculaire

La fibrose participerait à l'arythmogénèse auriculaire par altération de la microstructure tridimensionnelle et de l'électrophysiologie du tissu. L'idée que le substrat de la FA aurait une nature tridimensionnelle attire beaucoup d'attention. Plusieurs études ont mis en évidence l'existence de réentrées transmurales dues à l'ultrastructure anatomique des oreillettes : variation de l'épaisseur, différences dans l'orientation des fibres endo-épicardiques [97; 232] ou au remodelage structurel transmural [56; 58; 97]. La microstructure intramurale complexe des oreillettes est un substrat potentiel de stabilité et de complexité de la FA et le remodelage structurel du tissu, principalement la fibrose vient exacerber cette complexité [78; 96; 97; 267; 269]. En effet, la fibrose est un élément du remodelage structurel ayant des effets directs importants sur les paramètres électrophysiologiques de propagation. La fibrose, tout comme la FA est très fréquente chez les personnes âgées et chez les personnes ayant d'autres maladies cardiaques [48]. Un lien causal entre ces deux anomalies est souvent

difficile à établir, mais plusieurs études ont montré que la FA est soutenue par des foyers ectopiques et des rotors stabilisés dans les régions où il y a plus de fibrose [4; 173; 177]. Les mécanismes par lesquels la fibrose serait impliquée dans la stabilité de la FA sont beaucoup étudiés mais complexes [268]. La fibrose est caractérisée principalement par la prolifération des fibroblastes, des cellules non excitables, mais pouvant maintenir un potentiel de repos élevé. Le couplage myocyte- fibroblastes peut alors par électrotonicité, affecter les PA des myocytes et leur propagation [131; 132; 167] ou donner lieu à des activations spontanées [5; 125; 185]. La prolifération de ces fibroblastes cause un ralentissement de la conduction tandis que leur distribution altère l'anisotropie dans le tissu [48; 269]. L'interaction fibroblastes-myocytes peut aussi assurer la modulation de la durée des PA [173]. L'altération de ces paramètres favorise la formation de réentrées et la stabilité de la FA.

## **2.2. Les signaux bioélectriques cardiaques**

Les électrogrammes auriculaires sont les potentiels extracellulaires enregistrés par des électrodes à la surface du tissu auriculaire. Ils permettent donc de capturer l'activité électrique locale du tissu auriculaire. Lorsqu'ils sont enregistrés à la surface du torse, ils sont appelés électrocardiogrammes (ECG) dont la composante auriculaire est l'onde P. Dans cette section, nous présentons les techniques de cartographie permettant d'enregistrer ces signaux ainsi que l'analyse de certaines de leurs caractéristiques dans le cadre de la compréhension et du traitement des arythmies auriculaires. Nous discuterons enfin des facteurs pouvant affecter la genèse de ces signaux en rapport avec mon projet de recherche.

### **2.2.1. La cartographie de l'activité électrique locale des oreillettes**

La cartographie de l'activité électrique des oreillettes consiste à enregistrer des potentiels extracellulaires (électrogrammes) pour guider et faciliter les procédures d'ablation par cathéter des substrats de la FA ou pour comprendre les mécanismes électrophysiologiques de celle-ci. Plusieurs modalités de cartographie peuvent être distinguées. La cartographie multi-électrodes en forme de panier utilise de 25 à 64 électrodes bipolaires. Sa faible résolution spatiale de 3 à 10 mm limite son efficacité [60; 138; 229]. La cartographie électro-anatomique consiste en un cathéter muni d'une pointe contenant des électrodes d'enregistrement et un système de navigation. Malgré l'acquisition séquentielle de signaux, la résolution spatiale supérieure à 1 mm offre une meilleure visualisation [74]. La reproductibilité des résultats

est faible surtout en cas de décharges rapides comme la FA [71]. La cartographie endocardique sans contact est utilisée pour calculer les électrogrammes endocardiques. Le système est constitué de 64 électrodes montées sur un ballon gonflable qui est inséré et déployé dans la cavité auriculaire. La solution du problème inverse permet de reconstruire plus de 3000 électrogrammes endocardiques [112]. Cette modalité offre une haute résolution spatiale et est très adaptée pour la cartographie de la FA, l’ablation par cathéter et pour l’étude de la dissociation endo-épicardique [71]. Cependant, la précision dans la reconstruction des électrogrammes peut être limitée à cause de la solution par problème inverse, surtout lorsque la distance entre le système de cartographie et l’endocarde augmente [71].

### Électrode de référence

Par rapport à la position de l’électrode de référence, on distingue plusieurs types d’électrogrammes. Lorsque l’électrode de référence est située très loin de l’électrode d’enregistrement (à la surface du torse par exemple), on parle d’électrogrammes unipolaires. Ce type de signaux est efficace dans la cartographie isopotentielle en cas normal. Malgré sa simplicité, il est moins efficace pour la cartographie du temps d’activation surtout en cas pathologique en partie à cause de l’influence des potentiels lointains [187]. On parle d’électrogrammes bipolaires lorsque l’électrode de référence et l’électrode d’enregistrement sont proches (distance de quelques millimètres). Les électrogrammes bipolaires sont plus utilisés en clinique pour la cartographie du temps d’activation locale. Ils permettent de minimiser l’influence des champs lointains mais sont sensibles à l’orientation du bipole, à la direction du front et à la distance inter-électrodes [187]. D’après Massé *et coll.*, ils seraient moins bien adaptés pour calculer la vitesse de conduction [172]. L’électrogramme omnipolaire est obtenu par un arrangement de plusieurs électrodes bipolaires. Ce type d’enregistrement est adapté pour dériver la vitesse et la direction de l’activation du front à partir d’un seul point. Il assure une cartographie à haute densité et pourrait permettre d’explorer le tissu auriculaire en temps réel [172].

#### 2.2.2. Analyse d’électrogrammes auriculaires

Les signaux enregistrés permettent de visualiser les patrons du front d’activation dont l’analyse peut aider à expliquer certains mécanismes électrophysiologiques d’initiation ou de maintien de la FA [151; 182; 215] et de localiser et définir des sites de substrats de la FA cibles de l’ablation par cathéter [180]. L’analyse temporelle de ces signaux permet de

lier certaines anomalies de conduction locale ou d'anisotropie à des mécanismes de réentrées [22; 242]. L'une des informations temporelles d'importance contenue dans ces signaux est le temps d'activation locale. Le temps d'activation est défini comme étant le moment où la vitesse d'élévation du potentiel transmembranaire est maximale. Il est généralement calculé à l'aide des caractéristiques temporelles des potentiels extracellulaires [242; 245]. Il est supposé coïncider avec le temps correspondant à la pente maximale descendante des électrogrammes unipolaires, à l'amplitude maximale absolue ou à la pente maximale absolue des électrogrammes bipolaires [23; 170]. Cependant, les méthodes temporelles précédentes ne sont efficaces que si la morphologie des signaux est habituelle [248]. Lorsque les morphologies sont complexes, des approches morphologiques (technique du barycentre local) sont alors utilisées [225]. Si la fréquence d'échantillonnage est trop basse ou la morphologie fractionnée, la méthode de corrélation croisée et transformée de Hilbert peut être employée [236]. Les méthodes spatiales utilisant le maximum du gradient spatial des potentiels extracellulaires sont particulièrement adaptées pour les électrogrammes complexes fractionnés [210]. Une autre information utile portée par les électrogramme est leur morphologie. La morphologie de l'électrogramme auriculaire unipolaire est largement étudiée et utilisée pour caractériser le substrat de la fibrillation auriculaire et guider les procédures d'ablation [117; 134; 275]. Une caractéristique morphologique particulièrement exploitée surtout dans l'étude des mécanismes de la FA et dans les procédures d'ablation par cathéter de la FA est « les électrogrammes auriculaires complexes fractionnés (CFAE) ». Les CFAE sont définis comme étant des électrogrammes de basse amplitude ayant plus de deux déflexions et une durée de cycle très courte (<120 ms) avec ou sans potentiels multiples [181]. Les CFAE sont souvent observés lors de la FA dans des zones d'anomalies électrophysiologiques telles qu'une vitesse de conduction lente ou un bloc de conduction, des réentrées ou activités focales, une fibrose ou disparités de couplage ou d'anisotropie [133; 135; 136; 147; 152]. Les mécanismes de fractionnement d'électrogrammes auriculaires (activité focale locale, collision, conduction lente, bloc de conduction, etc) seraient des substrats de perpétuation de la FA [182; 215] et sont caractéristiques de certains types de FA [151; 152; 182]. L'ablation sur ces zones permet de restaurer le rythme normal chez certains patients [180]. Néanmoins, dans un essai clinique contrôlé et randomisé, l'ablation de zones de CFAE en plus de l'isolation des veines pulmonaires chez les patients ayant la FA persistante n'a montré aucune réduction du taux de

réurrence de la FA [270], suggérant que ces zones de CFAE seraient des substrats structurels de progression de l'arythmie [249].

### 2.2.3. Analyse des caractéristiques de l'onde P

L'onde P correspond aux potentiels extracellulaires auriculaires enregistrés à la surface du torse. Les indices de l'onde P renferment donc des informations sur l'activité électrique globale des oreillettes et permettent de diagnostiquer certaines anomalies de l'activation et de la conduction auriculaires [166]. Ces indices sont multiples et peuvent être associés à plusieurs anomalies précédant habituellement la FA [101]. Parmi ces indices, la durée de l'onde P moyennée (signal-averaged P Wave Duration) est un marqueur stable non invasif du risque de la FA le plus utilisé [90; 166]. La durée de l'onde P correspond au temps d'activation complète des oreillettes. Dans des conditions physiopathologiques normales, elle est habituellement de près de 100 millisecondes en rythme sinusal et peut varier d'un individu à l'autre [52]. Une durée de l'onde P moyennée enregistrée dépassant 120 ms est associée souvent à l'incidence de la FA ou d'autres arythmies supraventriculaires [9; 35; 116; 166]. La durée de l'onde P peut être prolongée par le ralentissement ou le blocage de la conduction intra-auriculaire et/ou inter-auriculaire. L'analyse de sa morphologie peut alors être utilisée pour localiser le site de d'origine du substrat de l'arythmie [34; 148; 253] et pour prédire le risque de récurrence de la FA au niveau des veines pulmonaires après ablation par cathéter [14; 45; 219; 220]. Cependant, pour pouvoir exploiter cliniquement les caractéristiques morphologiques de l'onde P, la compréhension des mécanismes sous-jacents d'altération de la morphologie de l'onde P est nécessaire. La genèse de la morphologie de l'onde P est liée à l'orientation du vecteur de dépolarisation principale dans le tissu [201]. L'altération de la morphologie de l'onde P observée durant l'activation endo-épicardique asynchrone trouverait une explication dans la modification d'orientation des sources de courant dipolaire dispersées dans le tissu auriculaire [121].

L'analyse de ces signaux se trouve parfois biaisée par certains facteurs. Il est donc important de comprendre tous les facteurs pouvant influencer ces signaux pour leur bonne interprétation et intégration dans les modèles. Un exemple en est «l'effet Brody» selon lequel le sang intracavitaire (de conductivité élevée) augmente la contribution à l'ECG de la composante radiale (normale, transmurale) du dipôle et diminue celle de la composante tangentielle [19]. Ceci suggère dans le cas qui nous concerne que les modalités d'acquisition



des électrogrammes auriculaires, en l'occurrence la cartographie endo-épicardique simultanée pourraient, elles-mêmes influencer ces derniers.

## 2.3. Construction de modèles électro-anatomiques des oreillettes

Les modèles électro-anatomiques complets du cœur visent généralement à résoudre le problème direct et inverse en électrocardiographie [92]. Le développement de ces modèles se base sur les données électrophysiologiques, anatomiques, histologiques, cliniques et d'imagerie en utilisant souvent une approche dite « intégrative » (bottom-up approach [277]). Cette approche imbrique tous les aspects de l'électrophysiologie cardiaque en allant des mécanismes cellulaires jusqu'aux potentiels de surface sur le torse. Ainsi, au niveau cellulaire, les modèles ioniques décrivent la cinétique membranaire à l'origine de la génération du potentiel d'action. À l'échelle tissulaire, les modèles de propagation décrivent la propagation de l'influx d'excitation dans le tissu. À l'échelle d'organe, les modèles géométriques décrivent l'anatomie des oreillettes. Sur le torse les modèles complets inhomogènes donnent les potentiels de surface (ECG - onde P). Dans la section qui suit, nous essayons de passer en revue les étapes de cette approche tout en insistant sur les outils méthodologiques et aspects que nous jugeons pertinents dans la réalisation du projet.

### 2.3.1. Modèles ioniques des myocytes auriculaires humains

Les modèles ioniques de cellules permettent de construire une représentation mathématique des mécanismes ioniques membranaires d'initiation et de propagation du PA. La plupart des modèles ioniques des cellules cardiaques relèvent de la théorie de Hodgkin et Huxley, décrivant le comportement électrique de la membrane cellulaire des cellules nerveuses comme un ensemble de résistances variables représentant les différents types de canaux ioniques, avec une capacité en parallèle [115], de sorte que la variation du potentiel transmembranaire  $V_m$  peut être exprimée par :

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m}, \quad (1.1)$$

où  $I_{ion}$  est l'ensemble de tous les courants ioniques à travers la membrane,  $I_{stim}$  un courant de stimulation, et  $C_m$  la capacité équivalente de la membrane. Par la suite, ce modèle a été étendu et adapté pour inclure les spécificités des cellules cardiaques en utilisant des données électrophysiologiques de différentes espèces dans différentes sortes de cellules [62; 65]. commençant par les modèles animaux de certaines cellules spécialisées du cœur [62], en

passant par les modèles animaux des myocytes ventriculaires [164; 165], jusqu’aux modèles humains [124; 208; 254], le développement de modèles de cellules ventriculaires a connu des avancées importantes depuis les années 1990. Le développement des modèles ioniques des myocytes auriculaires a suivi le même cours avec apparition des modèles humains en 1998 [104]. Parmi ces modèles, les modèles de Courtemanche *et coll.* et de Nygren *et coll.* sont les plus utilisés [41; 195]. Le modèle de Courtemanche-Ramirez-Nattel est basé principalement sur les données électrophysiologiques des myocytes auriculaires humains et permet de reproduire au mieux les caractéristiques importantes (morphologie et restitution) du PA des myocytes auriculaires humains [41]. D’autres modèles basés sur les précédents ont été développés pour inclure les nouvelles données expérimentales de certains aspects du potentiel d’action auriculaire, tels que la repolarisation ou la restitution du PA [168], les détails de la dynamique calcique et le remodelage ionique [89; 150], les hétérogénéités régionales des PA [33], la dépendance de certains courants potassiques (inward-rectifier currents :  $I_{K1}, I_{K,Ach}$ ) à la concentration intracellulaire de sodium [278], et l’incorporation de certains types de courant potassique ayant un rôle dans la FA [228]. Le modèle de Courtemanche *et coll.* est un modèle très largement utilisé dans le développement de modèles électro-anatomique des oreillettes [34; 155; 233] et est adapté pour l’étude des arythmies auriculaires réentrantes [33; 145; 197]. Sa formulation est d’un niveau de détails suffisant dans le cadre mon projet en plus d’offrir une facilité dans l’interprétation et la comparaison de résultats. C’est donc ce modèle que nous avons choisi d’utiliser pour simuler la cinétique membranaire. Les complexités introduites dans d’autres modèles pourraient ne pas avoir un effet significatif sur la genèse du PA alors qu’elles requièrent un temps de calcul pouvant être trop important [33].

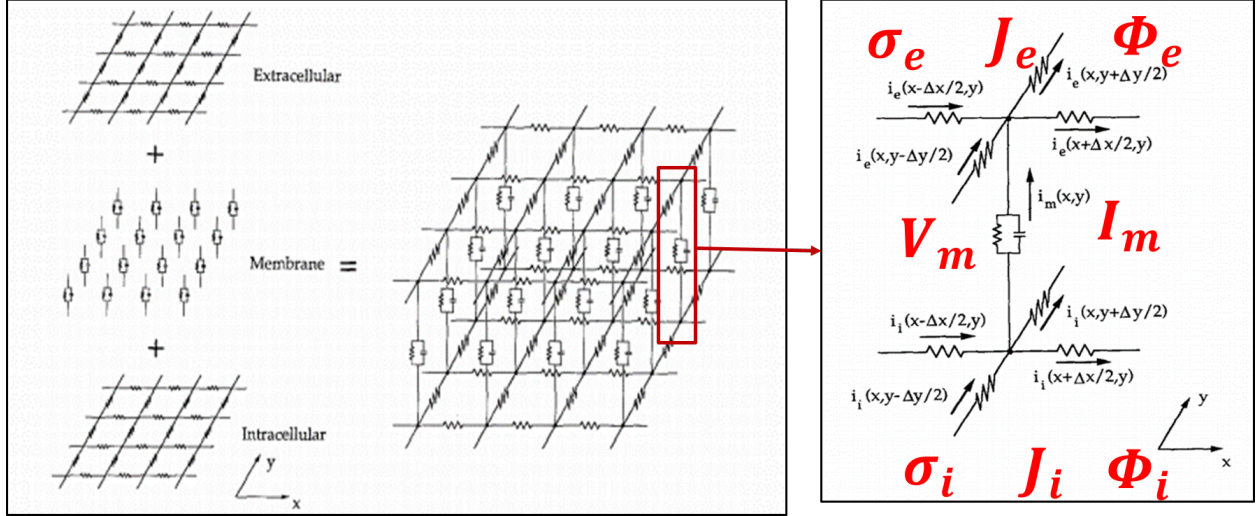
### 2.3.2. Modèles de propagation

Le flux de courant précédemment décrit se propage dans le tissu auriculaire jusqu’à l’activation complète des oreillettes. Plusieurs modèles de complexité croissante ont été proposés pour étudier la propagation de l’influx d’excitation dans le tissu auriculaire. Les modèles anciens utilisent la théorie des automates cellulaires pour la représentation discrète de l’électrophysiologie du tissu cardiaque (nombre d’états fixe pour décrire la propagation) [175]. Les possibilités limitées d’ajustement de certains paramètres électrophysiologiques ainsi que l’absence d’interactions électrotoniques dans ces modèles limitent leur efficacité dans

la représentation réaliste de la propagation cardiaque [55]. Les modèles macroscopiques de réaction-diffusion dérivent de la description du tissu auriculaire comme étant constitué de deux domaines continus, séparés et couplés. La propagation va alors être déterminée par le flux de courant électrique des ions entre les cellules adjacentes et d'un domaine à l'autre [76; 107; 174; 203; 262]. Les deux principales approches dans ce type de modèles sont l'approche bidomaine et l'approche monodomaine. Étant donnée la nature discrète de la propagation électrique dans les myocytes [51; 108; 217; 243; 246], ces modèles continus ont aussi leurs limites pour décrire adéquatement la propagation électrique (en particulier la propagation lente dans des tissus pathologiques) dans le muscle cardiaque [51]. Les modèles eikonaux qui sont une approximation ou simplification des modèles macroscopiques de réaction-diffusion [31; 209] sont plus utilisés pour simuler des cartes d'activation pendant un rythme sinusal, et possiblement durant une activité réentrante (autour d'obstacles prédéfinis) dans le tissu auriculaire [111; 126]. Leurs limites résident essentiellement dans l'intégration de nouvelles données expérimentales ou cliniques de mesures cellulaires [55] telles que les données sur la repolarisation [126]. Les modèles biophysiques/microscopiques de réaction-diffusion dérivent de la même description que les précédents, mais donnent la possibilité de tenir compte des inhomogénéités de niveau cellulaire [143; 144] et sont très adaptés dans la simulation de la défibrillation cardiaque. Dans les modèles de la FA, la propagation de l'influx d'excitation est généralement modélisée en supposant la continuité macroscopique du tissu auriculaire [29], nous utilisons ces modèles continus de réaction-diffusion dans notre approche. Dans des cas comme le nôtre où on veut explorer des mécanismes d'ordre global plutôt que cellulaire comme le patron d'activation, les signaux de surface, etc, ces modèles sont appropriés [204; 233]. Le paragraphe suivant donne les détails sur la formulation mathématique et la résolution des équations bidomaine ainsi que les conditions de simplification vers l'approche monodomaine.

### **Modèles de réaction-diffusion : approche bidomaine et monodomaine**

Comme déjà mentionné, dans cette approche le tissu auriculaire est considéré constitué de deux domaines continus; intracellulaire (i) et interstitiel (e) séparés partout par une membrane. Les notations utilisées dans la suite de ce paragraphe sont illustrées à la figure 1.2.



**Figure 1.2.** Circuit électrique équivalent du tissu cardiaque et interprétation bidomaine.  $\sigma_i$  : tenseur de conductivité équivalente dans le milieu intracellulaire ( $mS/cm^2$ );  $\sigma_e$  : tenseur de conductivité équivalente dans le milieu extracellulaire ( $mS/cm^2$ );  $\Phi_i$  : potentiel électrique dans le milieu intracellulaire (mV);  $\Phi_e$  : potentiel électrique dans le milieu extracellulaire (mV);  $J_i$  : densité de courant dans le milieu intracellulaire ( $mA/cm^2$ );  $J_e$  : densité de courant dans le milieu extracellulaire ( $mA/cm^2$ );  $I_m$  : densité de courant transmembranaire par unité de volume ( $mA/cm^3$ );  $V_m$  : potentiel transmembranaire (égal à  $\Phi_i - \Phi_e$ ) [216]. Adapté avec permission de Springer-Verlag/Springer Nature : *Journal of Mathematical Biology* « How the anisotropy of the intracellular and extracellular conductivities influences stimulation of cardiac muscle », B.J.Roth, Copyright © 1992.

La formulation mathématique de cette approche est basée sur les lois connues de bioélectricité [91]. Dans chacun des deux milieux, la loi d'Ohm permet d'écrire :

$$J_i = -\sigma_i \nabla \Phi_i \quad (1.2)$$

$$J_e = -\sigma_e \nabla \Phi_e \quad (1.3)$$

La densité totale de courant est :

$$J = -\sigma_i \nabla V_m - (\sigma_i + \sigma_e) \nabla \Phi_e \quad (1.4)$$

D'après le principe de conservation de la charge totale, on obtient :

$$\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \Phi_e) = -\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) \quad (1.5)$$

En supposant la continuité du courant dans chaque domaine on a :

$$\nabla \cdot J_i = -\nabla \cdot J_e = -I_m \quad (1.6)$$

avec  $I_m$  égal au courant transmembranaire d'une membrane active donné par :

$$I_m = \beta(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} + I_{stim}) \quad (1.7)$$

où  $\beta$  est le rapport de surface au volume de la cellule ( $2000 \text{ cm}^{-1}$ ),  $I_{ion}$  et  $I_{stim}$  respectivement ; l'ensemble de tous les courants ioniques à travers la membrane et un courant de stimulation. Les équations 1.6 et 1.7 combinées aboutissent à :

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{\beta} \nabla \cdot (\sigma_i \nabla (V_m + \Phi_e)) - (I_{ion} + I_{stim}) \quad (1.8)$$

Les équations 1.5 et 1.8 écrites ensembles constituent le système d'équations couplées bidomaine :

$$\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \Phi_e) = -\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) \quad (1.9)$$

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{\beta} \nabla \cdot (\sigma_i \nabla (V_m + \Phi_e)) - (I_{ion} + I_{stim}) \quad (1.10)$$

Avec un ensemble de conditions initiales appropriées sur  $V_m$  et sur le modèle ionique, l'intégration de l'équation 1.10 donne  $V_m$  et le courant source tandis que la résolution de l'équation 1.9 par l'approche dipolaire donne les potentiels extracellulaires.

Par cette approche de conduction de volume, le potentiel extracellulaire  $\Phi_e$  en un point quelconque du volume conducteur du tissu est obtenu par :

$$\Phi_e = \int_V J_{eq} \nabla Z dV \quad (1.11)$$

où  $J_{eq} = -\sigma_i \nabla V_m$  est la source de courant dipolaire équivalente ;  $dV$  est le volume élémentaire du volume conducteur et  $\nabla Z$  est le champ de dérivation qui représente la fonction de transfert d'impédance reliant le dipôle de courant dans le volume élémentaire au potentiel qu'il génère à la surface du volume conducteur considéré et est obtenue par réciprocité [75; 237].

La discrétisation des équations 1.9, 1.10 et 1.11 se fait avec les différentes techniques couramment utilisées en modélisation cardiaque : méthodes des éléments finis [66; 233; 272], méthodes des différences finies [206], méthodes des volumes finies [127; 130; 276], méthodes des éléments frontières [205]. En négligeant l'effet des potentiels extracellulaires ou en supposant des rapports d'anisotropie identiques dans les deux domaines, les équations bidomaine se simplifient pour aboutir à l'équation monodomaine :

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{\beta} \nabla \cdot \sigma \nabla V_m - (I_{ion} + I_{stim}) \quad (1.12)$$

où  $\sigma$  est le tenseur de conductivité monodomaine équivalente.

Ces conditions de simplification pourraient ne pas être réalistes au regard de certains aspects de modélisation. En effet, les différences d'anisotropie intracellulaire et extracellulaire, l'étendue et la conductivité du milieu entourant le tissu affectent significativement les propriétés des potentiels extracellulaires surtout au moment de la dépolarisation [75; 106; 247; 258]. Ainsi, pour étudier le rôle du milieu extracellulaire sur les signaux extracellulaires, le modèle bidomaine est plus adapté pour reproduire les signaux, surtout en cas d'électrogrammes multiphasiques [70]. Il permet en outre de considérer l'effet du milieu adjacent au tissu, de la stimulation ou défibrillation et des tenseurs de conductivité des tissus anisotropes [109; 259]. Néanmoins, si on s'intéresse uniquement à la propagation et aux potentiels de surface, le modèle monodomaine est suffisant pour reproduire les potentiels extracellulaires au même degré que le modèle bidomaine [75; 206]

### 2.3.3. Modèles complets des oreillettes et du torse

Un modèle complet permettant de calculer les potentiels sur le cœur (électrogrammes) ou sur le torse (Onde P) comprend un modèle de source, un modèle géométrique 3D des oreillettes et un modèle de torse humain. La géométrie 3D complète des oreillettes peut être reconstruite à l'aide des modalités d'imagerie médicale telles que la résonance magnétique ou la tomodensitométrie [260]. Les modèles géométriques 3D réalistes et complets des oreillettes incluent une hétérogénéité régionale due à l'existence dans les oreillettes des structures électrophysiologiquement différentes : appendices auriculaires gauche et droite, muscles pectinés, crista terminalis, faisceau de Bachmann, noeud sinusal, les veines caves inférieures et supérieures, les veines pulmonaires supérieure et inférieure, droite et gauche, sinus coronaire, la fosse ovale, le septum, connexions inter atriales, anneaux des valves tricuspide et mitrale [63; 155; 233; 260].

Une caractéristique structurelle importante dans la propagation auriculaire est l'orientation des fibres. L'orientation des fibres dans ces régions peut être incorporée en se basant sur les données anatomiques de l'imagerie ou de l'histologie, manuellement [99; 134], ou en utilisant des règles semi automatiques [6; 33; 153; 218]. Les autres caractéristiques importantes dans la modélisation de la propagation de l'impulsion d'activation sont la vitesse de conduction et l'anisotropie. Lors de la propagation de l'impulsion d'excitation dans les différentes

structures du tissu auriculaire, certaines voies sont préférentielles avec une conductivité toujours plus élevée dans la direction longitudinale des fibres que dans la direction transverse, c'est l'anisotropie [30; 54; 76]. Cet effet est plus prononcé dans le milieu intracellulaire que dans le milieu extracellulaire [76]. La vitesse de conduction dans les différentes structures susmentionnées se situe entre 51 et 120 cm/s et 37-133 cm/s dans des conditions pathologiques avec des rapports d'anisotropie moyens variant de 4 : 1 à 8 : 1 [55].

Les modèles de sources et géométrie des oreillettes sont incorporés dans un modèle de conduction de volume qu'est le thorax constituant ainsi un modèle inhomogène de torse humain. Le modèle de sources donne les potentiels extracellulaires tandis que l'application de la théorie de conduction de volume au modèle de torse permet de calculer les potentiels de surface sur le torse [127; 265]. Cette approche se base souvent sur la méthode des éléments frontières [11; 127; 265]. Les méthodes des éléments finis et sa variante des volumes finis sont adaptées pour la discrétisation des géométries complexes tout en offrant la possibilité de considérer l'anisotropie dans ces dernières [272].

#### 2.3.4. Modèles auriculaires de dissociation endo-épicardique

Le phénomène de dissociation déjà discuté (section 2.1.3) est délicat à traduire en modèle mathématique. Les premières approches pour représenter et étudier ce phénomène sont des modèles bi-couches relativement idéalisés. Dans ces derniers, les deux couches qui composent le tissu auriculaire sont connectées électriquement avec des connexions discrètes dont la distribution et le nombre peuvent varier [79; 157]. La dissociation endo-épicardique correspond alors à la diminution du degré de couplage entre les couches. De tels modèles peuvent permettre d'étudier l'influence du découplage sur la stabilité et la complexité de la FA. Dans leurs modèles, Gharaviri *et coll.* ont montré que le découplage endo-épicardique provoque une asynchronie de l'activité électrique entre les deux couches auriculaires, ce qui augmente la conduction transmurale et la formation de percée d'ondes (breakthroughs), mécanismes contribuant à la stabilité et à la complexité de la FA [77–79; 81]. À cette dissociation endo-épicardique s'ajoute la dissociation longitudinale qui aggrave la complexité de la FA [3; 267]. Quoique leurs résultats soient en accord avec ceux observés expérimentalement quant au rôle du découplage sur la conduction fibrillatoire [56; 97; 269], ces modèles ne reflètent pas exactement la microstructure transmurale complexe des oreillettes qui d'ailleurs est l'une des causes de cette dissociation tel que déjà exposé dans la section 2.1.3. Des modèles tentant



d'inclure la microstructure intramurale complexe des oreillettes ont été développés. Dans un modèle multicouche, où la microstructure intramurale complexe est introduite par interconnexions de plusieurs couches intramurales, Chen *et coll.* ont aussi trouvé que le degré de dissociation endo-épicardique élevé augmente la stabilité de l'arythmie tout en suggérant cependant l'importance de la distribution intramurale du remodelage structurel sur la stabilité et la complexité de l'arythmie [26]. Des modèles 3D plus réalistes incorporant les détails structurels de la microstructure intramurale auriculaire obtenus par imagerie permettront de pouvoir mieux étudier les altérations structurelles dont la fibrose qui cause des réentrées et la dissociation endo-épicardique [17; 173; 177; 287]. Néanmoins, la méthodologie de représentation de ces altérations auriculaires dans les modèles est d'une importance capitale car elle a un effet sur les résultats des simulations [211].

### 3. Hypothèse de recherche et objectifs

La complexité des mécanismes d'initiation, d'évolution et d'entretien de la FA a poussé les scientifiques et les cliniciens à formuler de nouvelles hypothèses pour la compréhension de cette arythmie. Plusieurs études ont déjà montré que la progression de l'arythmie peut induire des altérations structurelles et électriques du tissu auriculaire (remodelage). Ces altérations peuvent aboutir à une dissociation électrique des couches épicardique et endocardique des oreillettes. L'objectif général est de mettre en évidence et exploiter l'effet des différences structurelles et fonctionnelles des couches endocardique et épicardique sur les caractéristiques des potentiels extracellulaires et les cartes d'activation simulées à haute résolution. Pour cela, notre hypothèse est que le découplage endo-épicardique peut être traduit et quantifié par les propriétés des potentiels extracellulaires et par l'analyse des cartes d'activations simulées à haute résolution. Afin de tester notre hypothèse, nous avons subdivisé l'objectif principal en quatre objectifs spécifiques :

- (1) Développer un modèle de dissociation endo-épicardique de tissu auriculaire et analyser les cartes d'activation et les propriétés des potentiels extracellulaires en rythme sinusal pour évaluer l'effet du délai d'activation sur la morphologie des signaux.
- (2) Étendre le modèle de tissu au modèle électro-anatomique des oreillettes et analyser les cartes d'activation et les propriétés des potentiels extracellulaires de surface (ondes P) en rythme sinusal pour quantifier l'effet du délai sur les propriétés de ces signaux.



- (3) Développer un modèle électro-anatomique de dissociation endo-épicardique auriculaire dans lequel il est possible de varier localement le niveau de connexions entre les deux couches, pour ensuite :
  - Simuler des épisodes de FA en présence de délai d’activation
  - Valider une technique de détection de percée d’ondes (breakthroughs) basée sur l’analyse des cartes d’activation à haute résolution et le suivi des ondes
  - Utiliser cet outil pour la caractérisation de la dissociation endo-épicardique
- (4) Développer un outil d’optimisation des conductivités qui permet d’étudier les limites des modèles continus homogénéisés dans l’étude des mécanismes de dissociation endo-épicardique.

## 4. Approche méthodologique

Notre objectif est de créer un modèle mathématique des oreillettes et du torse incluant une dissociation contrôlée des couches épicardique et endocardique et une décomposition de l’onde P (potentiels extracellulaires) en composantes endocardique et épicardique. La simulation des cartes d’activation et des potentiels extracellulaires dont les caractéristiques sont analysées en lien avec le degré de dissociation ou le délai endo-épicardique permet la validation de notre hypothèse de recherche. La réalisation de cet objectif comprend plusieurs étapes dont les principales sont les suivantes.

### Géométrie du modèle

La géométrie du modèle a été obtenue par reconstruction à partir d’images tomographiques (CT scan) des oreillettes d’un patient ayant la FA [127; 219]. En utilisant un maillage triangulaire de la surface midmyocardiale, nous créerons des modèles géométriques d’épaisseur variable dans la gamme d’épaisseurs observées [12; 94; 238; 250] et comprenant chacun une couche endocardique et une couche épicardique.

### Propagation de l’excitation

La propagation de l’influx d’excitation dans le tissu auriculaire sera modélisée en utilisant les équations de diffusion-réaction selon l’approche monodomaine. Les détails, de la formulation mathématique à la résolution des équations de cette approche ont été revus à la section 2.3.2. Les mécanismes ioniques membranaires seront incorporés par le biais du

modèle ionique de Courtemanche *et coll.* [41] pour reproduire les conditions de remodelage électrique auriculaire.

### **Modèle de torse et calcul de potentiels extracellulaires**

En appliquant la théorie de conduction de volume au modèle de torse inhomogène, nous calculerons la matrice de transfert entre les sources dipolaires dispersées dans le tissu auriculaire et les potentiels extracellulaires qu'elles génèrent sur la surface du torse [127; 265] comme discuté dans la revue critique de littérature (section 2.3.2). Ceci permettra de déterminer séparément les contributions des différentes parties des oreillettes aux potentiels extracellulaires [127]. Le protocole de simulation ainsi que les détails de décomposition d'ondes P sont détaillés dans [121].

### **Modèle 3D bicouche de dissociation endo-épicardique**

Les mécanismes de dissociation endo-épicardique déjà décrits se produisent à l'intérieur d'une même couche mais également entre les deux couches. Dans le premier cas, une différence de conductivités dans les deux couches peut être suffisante pour créer un délai d'activation. Lorsque le remodelage structurel (fibrose) altère significativement la microstructure intramurale du tissu auriculaire, les deux couches peuvent alors se trouver complètement découplées régionalement. Pour tenir compte de cet aspect, nous développerons un modèle bicouche tridimensionnel (3D) dans lequel le degré de couplage entre les deux couches peut être varié régionalement.

### **Initiation de la fibrillation auriculaire**

La FA est initiée d'une façon spontanée chez des personnes dont les conditions physiopathologiques (par exemple foyers ectopiques) sont propices à son initiation. Une fois déclenchée, le maintien de la FA nécessite des conditions électrophysiologiques et structurales (anomalies ioniques, altération de la dynamique calcique, altération et hétérogénéité des propriétés de conduction, remodelage électrique et structurel, etc) assurant sa perpétuation. Il existe donc une fenêtre de vulnérabilité assez restreinte pour qu'un patient développe un épisode de FA.

Dans le contexte de la modélisation de la FA où on cherche à étudier un paramètre à la fois, il n'est pas toujours facile de capturer cette fenêtre de vulnérabilité sans altérer les autres paramètres contrôlés du modèle. Il existe plusieurs protocoles d'initiation de la FA. Les plus

utilisés sont des protocoles dits « programmés » : la stimulation S1-S2, la stimulation par choc croisé (cross-shock stimulation), la stimulation par introduction de sources focales dans certaines régions auriculaires [86; 149; 276]. D'autres approches ont été développées pour faciliter l'initiation de la FA. Les approches eikonales permettent de créer automatiquement des conditions initiales de fibrillation réentrante aléatoire, ce qui facilite l'initiation d'un grand nombre de simulations indépendantes d'épisodes de FA [111; 126].

En pratique, le choix d'un protocole ou d'une combinaison de protocoles est alors dicté par le compromis entre le temps requis par le protocole pour initier la FA et l'adéquation du protocole par rapport aux mécanismes de FA qu'on désire étudier (activité ectopique, macro- ou micro-réentrées, maintien ou stabilité de la FA, terminaison de la FA par des médicaments antiarythmiques, etc). Dans notre cas, nous voulons étudier la dissociation endo-épicardique et le remodelage structurel en tant que substrats de perpétuation de la FA plutôt que de son initiation. Pour cela, nous pourrions utiliser des méthodes d'initiation moins réalistes mais bien adaptées à notre question de recherche comme la méthode des conditions initiales qui permet dans un modèle bicouche, de spécifier indépendamment l'état des deux couches, ou le protocole de stimulation croisée [79].



## Chapitre 2

---

# Asymmetry of unipolar electrograms in a thin tissue with epicardial-endocardial activation delay

Éric Irakoze<sup>1,2</sup>, Vincent Jacquemet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Institut de génie biomédical, Faculté de médecine, Université de Montréal

<sup>2</sup> Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Ce chapitre a été publié sous forme d'article de conférence dans « 2017 Computing in Cardiology (CinC), pages 1–4, 2017, <https://doi.org/10.22489/CinC.2017.019-015> »

### Contributions d'Éric IRAKOZE :

- Conception du modèle
- Concevoir les scripts de simulation et d'analyse
- Analyse des résultats et rédaction du manuscrit
- Discussion des résultats obtenus

### Contribution de Chirasvi (stagiaire d'été) :

- Analyse exploratoire des paramètres et résultats préliminaires

# Abstract

Experimental evidence suggests the occurrence of epicardial-endocardial activation delays in structurally remodeled atrial tissue. Our aim was to investigate the consequences of this delay on electrogram morphology. We created a  $50 \times 50 \times 2$  mm monodomain model of atrial tissue composed of an epicardial and an endocardial layer (1 mm thickness each) with different conductivities. Plane waves with epicardial-endocardial delays were simulated. Unipolar electrograms were computed. Simulated electrogram asymmetry was compared to a theoretical formula that expresses asymmetry in terms of the angle between the equivalent dipole and the tissue surface. The results showed that electrogram asymmetry is strongly related to the sine of the angle of the equivalent dipole. Further analysis suggests that epicardial-endocardial delay and transmural coupling are important determinants of asymmetry. These findings contribute to the interpretation of unipolar electrogram morphology.

## 1. Introduction

Atrial unipolar electrograms can be recorded during clinical interventions such as electrophysiological studies or catheter ablation of atrial arrhythmia. The morphology of these signals may be used to guide the procedure [275]. Asymmetry of unipolar electrogram waveforms has been proposed as a morphology parameter. It is related to the ratio of the amplitude of the positive deflection (R wave) to that of the negative deflection (S wave) [275].

The determinants of electrogram asymmetry include wavefront curvature, wavefront collisions, anisotropy and conduction heterogeneity [134]. Predominance of waveforms with larger S waves has been reported in atrial fibrillation patients [117]. Houben et al. postulated that the observed asymmetry reflected differences in conduction between the epicardial and the endocardial layers [117].

Experimental evidence confirmed the existence of an epicardial-endocardial activation delay in structurally remodeled atrial tissue [56; 232]. To simulate the effect of transmural activation, bilayer models of atrial tissue have been developed [79; 157].

In this paper, we propose to help the interpretation of electrogram asymmetry in the presence of epicardial-endocardial delay through a simple model of equivalent dipole.

## 2. Methods

### 2.1. Theory

Using volume conduction theory, the morphology of electrograms generated by a moving line of distributed dipoles will be derived analytically.

A line of dipoles positioned along the  $y$  axis propagates in the  $x$  direction :  $\mathbf{r}_{\text{dipole}} = (x(t), y, 0)$  where the function  $x(t)$  describes the motion of the line of dipoles. The linear density of dipole  $\mathbf{p}$  is uniform and lies in the  $x$ - $z$  plane :  $\mathbf{p} = (p_x, 0, p_z)$ . The measuring electrode is located on the  $z$  axis :  $\mathbf{r}_{\text{elec}} = (0, 0, z)$ . The vector from the source to the electrode is therefore  $\mathbf{r} = \mathbf{r}_{\text{elec}} - \mathbf{r}_{\text{dipole}} = (-x(t), -y, z)$ .

In an unbounded uniform isotropic volume conductor of conductivity  $\sigma$ , the potential generated by a segment of distributed dipoles from  $y = -L/2$  to  $y = L/2$  is

$$\phi(t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_{-L/2}^{L/2} dy \frac{\mathbf{r} \cdot \mathbf{p}}{r^3} \quad (2.1)$$

$$= \frac{1}{4\pi\sigma} \cdot \frac{L(zp_z - xp_x)}{(x^2 + z^2)\sqrt{x^2 + z^2 + L^2/4}} \quad (2.2)$$

$$\rightarrow \frac{1}{2\pi\sigma} \cdot \frac{zp_z - xp_x}{x^2 + z^2} = K \frac{z\kappa - x(t)}{x(t)^2 + z^2} \quad (2.3)$$

for  $L \rightarrow \infty$  with the constants  $K = p_x/2\pi\sigma$  and  $\kappa = p_z/p_x$ .

To determine the amplitudes of the positive and negative deflections,  $d\phi/dt$  is set to zero, assuming  $dx(t)/dt > 0$ . There are two extrema : when the line of dipole is at position  $x_{\pm} = z(\kappa \pm \sqrt{\kappa^2 + 1})$ . The amplitude  $R$  of the positive deflection and the amplitude  $S$  of the negative deflection (in absolute value) are given by

$$R = |\phi(x_-)| = -\frac{K}{2x_-} \quad (2.4)$$

$$S = |\phi(x_+)| = \frac{K}{2x_+} \quad (2.5)$$

since  $x_- < 0 < x_+$ . As a result, the amplitude of the electrogram waveform is

$$A = R + S = \frac{K}{z} \sqrt{\kappa^2 + 1} = \frac{\|\mathbf{p}\|}{2\pi\sigma z} \quad (2.6)$$

and its asymmetry [134] is given by

$$a = \frac{R - S}{R + S} = \frac{\kappa}{\sqrt{\kappa^2 + 1}} = \sin(\alpha) \quad (2.7)$$

where  $\alpha$  is the angle between the dipole  $\mathbf{p}$  and the plane of propagation.

This idealized model suggests that electrogram amplitude is associated with dipole magnitude while electrogram asymmetry reflects dipole orientation. Note that the asymmetry does not depend on conductivity, propagation velocity and electrode distance.

## 2.2. Atrial tissue model

The relation between dipole source and electrogram morphology was studied in a  $50 \times 50 \times 2$  mm monodomain model of atrial tissue with 0.2 mm discretization. The geometry was composed of two layers (1 mm thickness each) representing the epicardium and the endocardium. Conduction properties were specified by three parameters : the conductivity in the epicardial and in the endocardial layers ( $\sigma_{\text{epi}}$  and  $\sigma_{\text{endo}}$ ), and the transmural conductivity ( $\sigma_z$ ). Membrane kinetics was described by a Courtemanche model modified to represent electrically remodeled cells [42].

Plane waves propagating in the  $x$  direction were simulated to reproduce the conditions of a moving line of dipoles. Because of translational symmetry in the  $y$  axis, the monodomain equation was solved in two dimensions, a  $50 \times 2$  mm transmural section of the tissue. Activation times were defined as crossing of the transmembrane potential with  $-40$  mV. From the resulting activation map, the conduction velocity and the activation delay between the epicardium and the endocardium were computed at the center of the tissue ( $x = 25$  mm). By convention, negative delays corresponded to endocardium being activated first.

## 2.3. Parameter specification

Since conduction velocity is a known determinant of electrogram morphology, parameter sets ( $\sigma_{\text{epi}}$ ,  $\sigma_{\text{endo}}$ ,  $\sigma_z$ ) that result in a conduction velocity of 40, 50 or 60 cm/s were sought. This enabled the comparison of electrograms in tissues with different parameters but with the same conduction velocity. For that purpose,  $\sigma_z$  was varied from 0.5 to 5 mS/cm and  $\sigma_{\text{epi}}$  from 0 to 2.2 mS/cm. The parameter  $\sigma_{\text{endo}}$  was iteratively adjusted until the target conduction velocity was reached. The *regula falsi* zero finding algorithm was used. Each



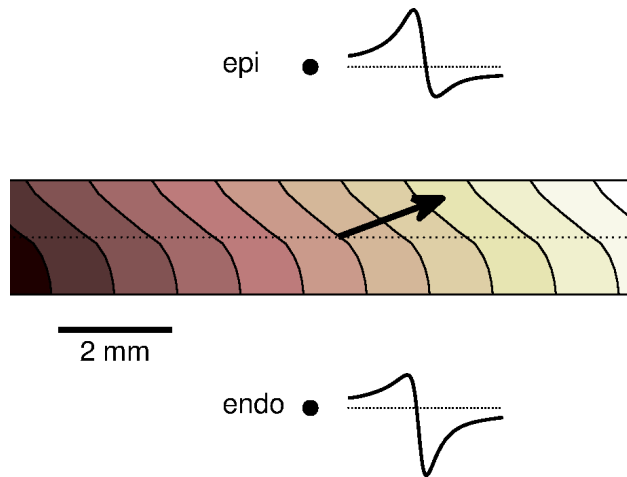
iteration involved simulating plane wave propagation and estimating conduction velocity. A total of 140 parameter sets were obtained for each of the three conduction velocities.

## 2.4. Simulated electrograms

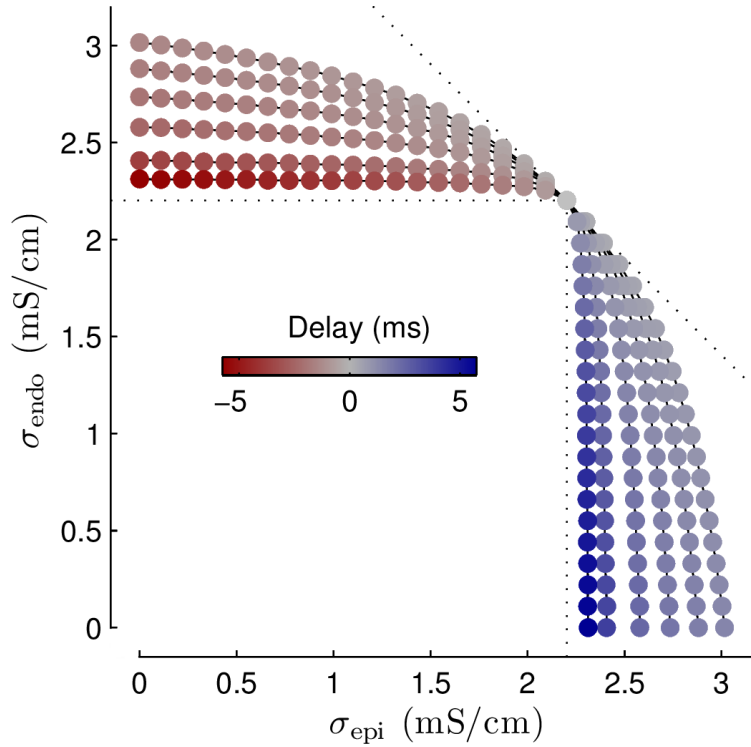
Extracellular potentials were computed assuming an unbounded uniform volume conductor. For each node of the two-dimensional mesh, formula (2.2) was applied with  $L = 5$  cm and the current-dipole source obtained from the monodomain model :  $p_x = -\sigma_l \partial V_m / \partial x$  and  $p_z = -\sigma_z \partial V_m / \partial z$ , where  $V_m$  is the transmembrane potential, and  $\sigma_l$  represents either  $\sigma_{\text{epi}}$  or  $\sigma_{\text{endo}}$ . The contributions from all the nodes to the electrogram were summed up.

Electrograms were computed every 0.1 ms at the center of the tissue, 2 mm from the tissue surface on both sides (Fig. 2.1). Thank to the epi-endo symmetry, the electrogram on the other side was interpreted as coming from the situation with reversed activation delay. Positive ( $R$ ) and negative ( $S$ ) deflection amplitudes were measured on each electrogram and the values of  $A$  and  $a$  were derived from  $R$  and  $S$ .

To make the link with the theoretical formulas (2.4) and (2.7), a single value for the equivalent dipole vector was extracted by integrating  $p_x$  and  $p_z$  over the monodomain geometry when the wave front was near the tissue center.



**Figure 2.1.** Example of activation map in the central part of the tissue ( $\sigma_{\text{epi}} = 0.77$  mS/cm,  $\sigma_{\text{endo}} = 2.39$  mS/cm,  $\sigma_z = 1$  mS/cm). Electrode positions are shown as a black dot with their corresponding electrogram. The arrow represents the equivalent dipole.



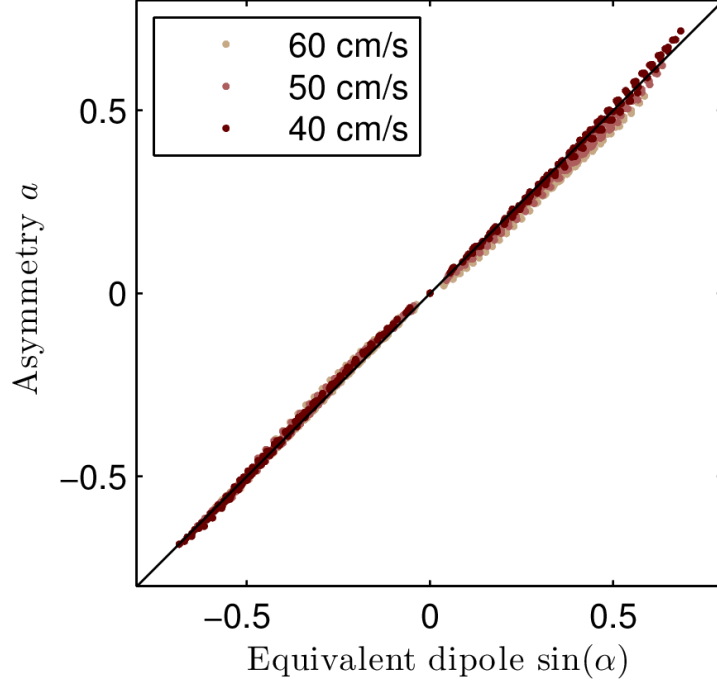
**Figure 2.2.** Parameter sets  $(\sigma_{\text{epi}}, \sigma_{\text{endo}})$  leading to a conduction velocity of 50 cm/s. The curves correspond to  $\sigma_z = 0.5, 1, 2, 3, 4, 5$  mS/cm. The dotted square is the limit for  $\sigma_z \rightarrow 0$  and the dotted diagonal is the limit for  $\sigma_z \rightarrow \infty$ . The epi-endo activation delay is color coded. Negative delay means that endo is activated first.

### 3. Results

Figure 2.2 illustrates the sets of conductivities that led to a conduction velocity of 50 cm/s. An decrease in  $\sigma_{\text{epi}}$  can be compensated by an increase in  $\sigma_{\text{endo}}$ . When the coupling  $\sigma_z$  is stronger, a larger difference between  $\sigma_{\text{endo}}$  and  $\sigma_{\text{epi}}$  is needed. The curves are symmetric with respect to exchanging the roles of epi and endo. Note that all the tissue activates even if  $\sigma_{\text{epi}} = 0$  due to transmural propagation from the endocardial layer.

The epi-endo delay (color coded in Fig. 2.2) ranged between  $\pm 5.8$  ms regardless of conduction velocity in the 40 to 60 cm/s range. Weaker  $\sigma_z$  coupling and larger  $\sigma_{\text{epi}} - \sigma_{\text{endo}}$  differences enabled longer delays. An example of activation map with epi-endo delay is shown in Fig. 2.1.

Electrogram asymmetry ranged from  $-0.69$  to  $0.72$  at 40 cm/s,  $-0.64$  to  $0.62$  at 50 cm/s and  $-0.58$  to  $0.54$  at 60 cm/s. When the endocardium was activated first, the endocardial electrogram had negative asymmetry and the epicardial electrogram had positive asymmetry, as indicated by the direction of the equivalent dipole (Fig. 2.1).



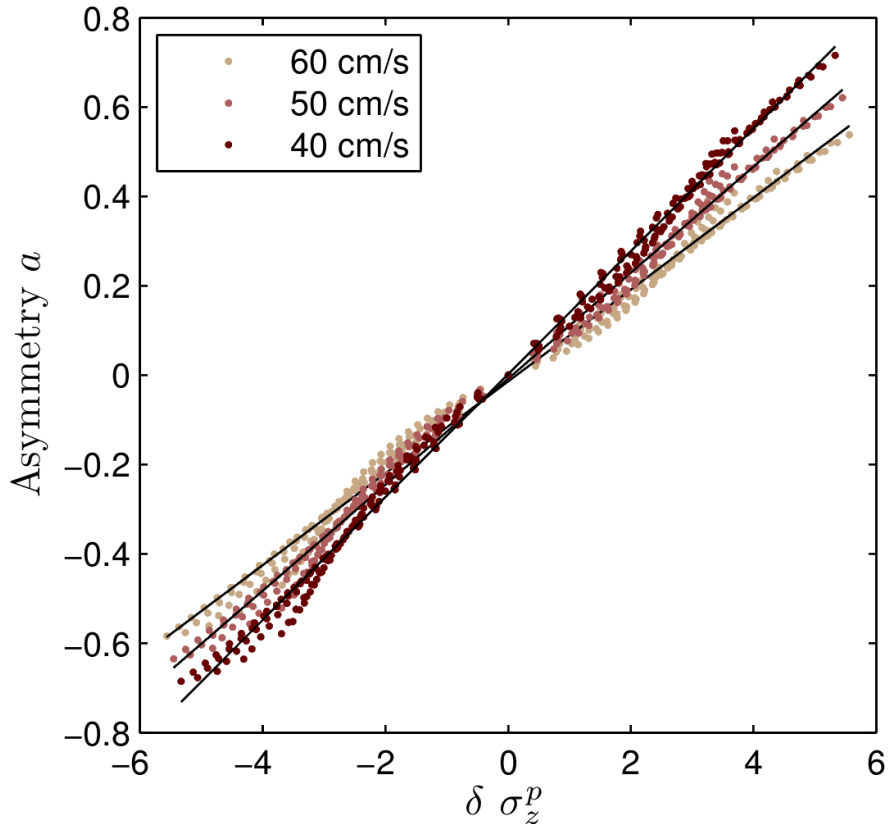
**Figure 2.3.** Relation between electrogram asymmetry and sine of the angle of the equivalent dipole. The conduction velocity is color coded. The central point (0,0) corresponds to the absence of epi-endo delay.

Figure 2.3 demonstrates the correlation between electrogram asymmetry and  $\sin(\alpha)$  of the equivalent dipole, thus verifying Eq. (2.7) in the context of monodomain simulations. The root-mean-square prediction errors were 0.012, 0.019, 0.027 for a conduction velocity of 40, 50 and 60 cm/s respectively. All correlation coefficients were  $>0.999$ .

Since the angle of the dipole is not available experimentally, we attempted to predict electrogram asymmetry from activation delay ( $\delta$ ) and transmural coupling ( $\sigma_z$ ) using the empirical formula

$$a \propto \delta \cdot \sigma_z^p, \quad (2.8)$$

where  $p$  is an exponent. Figure 2.4 shows the resulting relations with  $p$  adjusted to maximize correlation. In all cases,  $p$  was about 0.81 and all correlation coefficients were  $>0.99$ . The slope, however, depended on conduction velocity, since a narrower range of asymmetries was observed when conduction velocity was higher.



**Figure 2.4.** Electrogram asymmetry (endocardial electrode) expressed as a function of delay ( $\delta$ ) and transmural coupling ( $\sigma_z$ ) with an exponent  $p = 0.80, 0.81$  and  $0.82$  for a conduction velocity of 40, 50 and 60 cm/s respectively. Linear regression lines are superimposed (black lines).

## 4. Discussion

The validity of Eq. (2.7) relies on the assumption that the distributed current sources within the 2-mm thick tissue can be represented by a line of dipoles. Since the distance between the current sources is of the order of the distance between the sources and the electrode, the critical property of Eq. (2.7) is that asymmetry does not depend on  $z$ . This provides more robustness. If  $z$  is decreased to 1 mm, the correlation between  $a$  and  $\sin(\alpha)$  remains  $> 0.994$ . If  $z$  becomes larger, at some point, boundary effects come into play.

On the other hand, the formula (2.4) for the amplitude depends on  $z$ . For a 2 mm thickness and a 2 mm electrode-tissue distance, the factor  $1/z$  varies between 0.25 and 0.5 depending on the location of the current source. As a result, the dipole model is less accurate for the amplitude.

The regression using formula (2.8) showed that, for given conduction properties and all other things being equal, electrogram asymmetry is proportional to the epi-endo delay. Asymmetry is also related to the transmural coupling  $\sigma_z$  since the transmural component of the equivalent dipole depends on  $\sigma_z$ . Note that if  $\sigma_z$  is larger, it is more difficult to generate a significant epi-endo delay (Fig. 2.2).

The design of our model was intended to reproduce in a thin-walled monodomain framework the hypotheses of the line of dipoles. This provides a proof-of-concept in the best-case scenario. In a three-dimensional structure, the combined effects of wavefront curvature, rotating fiber orientation, trabeculated structure and conduction heterogeneity would create confounding factors.

## 5. Conclusion

The orientation of the equivalent dipole is a determinant of electrogram asymmetry that depends on both activation delay and epicardial-endocardial coupling. Further work is needed to understand how these results can be extended in fully three-dimensional models of the atria.

## Acknowledgments

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (grant RGPIN-2015-05658) and by the Mitacs Globalink program.



## Chapitre 3

---

# Simulated P wave morphology in the presence of endo-epicardial activation delay

Éric Irakoze<sup>1,2</sup>, Vincent Jacquemet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Institut de génie biomédical, Faculté de médecine, Université de Montréal

<sup>2</sup> Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Ce chapitre a été publié sous forme d'article de journal dans « *Europace*, 20 (suppl 3) :iii16–iii25, Nov. 2018, <https://doi.org/10.1093/europace/euy229> »

## Abstract

**Aims** : Evidences of asynchrony between epicardial and endocardial activation in the atrial wall have been reported. We used a computer model of the atria and torso to investigate the consequences of such activation delay on P wave morphology, while controlling for P wave duration.

**Methods** : We created 390 models of the atria based on the same geometry. These models differed by atrial wall thickness (from 2 to 3 mm), transmural coupling and tissue conductivity in the endocardial and epicardial layers. Among them, 18 were in baseline, 186 had slower conduction in the epicardium layer and 186 in the endocardial layer. Conduction properties were adjusted in such a way that total activation time was the same in all models. P waves on a 16-lead system were simulated during sinus rhythm.

**Results** : Activation maps were similar in all cases. Endo-epicardial delay varied between -5.5 and 5.5 ms vs  $0 \pm 0.5$  ms in baseline. All P waves had the same duration but variability in their morphology was observed. With slower epicardial conduction, P wave amplitude was reduced by an average of 20% on leads V3-V5 and P wave area decreased by 50% on leads V1-V2 and by 40% on lead V3. Reversed, lower magnitude effects were observed with slower endocardial conduction.

**Conclusion** : An endo-epicardial delay of a few milliseconds is sufficient to significantly alter P wave morphology, even if the activation map remains the same.

## Condensed abstract

A computer model of the atria and torso was used to simulate the effect of endo-epicardial delay on P wave morphology. The results suggest that such delay modifies P wave amplitude and area, notably on leads V2-V4, even when P wave duration and activation map remain the same.

## What's new ?

- A computer model of the atria was designed to investigate the changes in P wave morphology resulting from an endo-epicardial delay
- A tool was developed to compute the separate endo- and epicardial contributions to the P wave
- Slower conduction in the epicardial layer decreased P wave amplitude and area, notably on leads V2-V4, even when P wave duration and activation map remained the same
- These changes in P wave morphology were associated with the orientation of the dipole current sources that rotated when the wave front was slanted



# 1. Introduction

P wave descriptors such as P wave duration, amplitude, area and terminal force have been proposed to quantify atrial electrical function [166]. These indices have been associated with atrial fibrillation [166] and have notably been used for localizing ectopic foci [67; 148; 253], predicting atrial fibrillation recurrence after catheter ablation [161; 196] and assessing the susceptibility to paroxysmal atrial fibrillation [35]. Understanding the factors affecting P wave indices is therefore relevant to the development of predictors of atrial arrhythmias.

Atrial endocardial-epicardial (endo-epi) activation delays have been reported in animal models of atrial fibrillation [57; 232; 267; 269], in patients [46; 159] and in computer models of the atria [79; 157]. This delay is hypothesized to be caused by fibrosis, decoupling and dissociation between tissue layers. Histological analysis in a goat model suggested that endomyxial fibrosis was stronger in the epicardium than in the endocardium [269]. These structural changes are arrhythmogenic [231] and alter the current sources that constitute the ionic basis of the ECG [125].

This arises the question of whether that delay alone can influence P wave morphology. Endo-epi activation delay has been shown to affect the asymmetry of atrial electrograms even if the conduction velocity remains the same [117; 120]. We hypothesized that P waves would be affected as well. Our aim was to estimate the relation between endo-epi delay and P wave morphology in a computer model in which confounding factors have been as far as possible eliminated.

## 2. Methods

### 2.1. Model design

Our objective was to create a mathematical model of the heart and torso in which the atrial endo-epi delay can be controlled and P waves can be computed. When studying the link between endo-epi delay and P wave morphology, the three main confounding factors are (1) the spatial variation in tissue thickness, (2) the spatial heterogeneity in conduction properties and (3) inter-subject variability in P wave duration. To avoid these issues, we created a model with constant thickness throughout the atrial tissue (except in the fast conduction system) and uniform conduction properties in the epicardial and the endocardial

layers. In addition, conduction properties were optimized to ensure that the total activation time (and thus the P wave duration) was exactly the same in all simulated conditions.

## 2.2. Atrial geometry

The geometry was derived from an imaging dataset of a patient with atrial fibrillation and included the atria, atrial and ventricular blood cavities, the lungs and the torso, as presented in our previous works [127; 219]. From the triangulated surface describing the atria, three geometrical models were created with a wall thickness of 2 mm, 2.5 mm and 3 mm respectively. These selected values of thickness covered the range of thickness variability observed in most regions of the human atria [202; 238; 282]. These models were composed of an epicardial layer and an endocardial layer, both with the same thickness. The resulting three-dimensional models were represented by a cubic mesh with a resolution of 0.33 mm (which means 3 to 5 computational nodes in each of the two layers) and incorporated a simplified fast conducting system (Bachmann’s bundle, crista terminalis, and pectinate muscles, from our previous works [127; 219]) that remained the same in the three geometrical models.

## 2.3. Tissue properties

Propagation of the electrical impulse was simulated in the monodomain framework. To reproduce the conditions of a tissue electrically remodelled by episodes of atrial fibrillation, the Courtemanche et al. model [42] was used with  $I_{CaL}$  current inhibited by 70%, the  $I_{to}$  current by 50% and the  $I_{Kur}$  current by 50%. The numerical methods were the same as previously published [127]. The conductivity tensor was determined by three parameters : the longitudinal conductivity in the epicardial layer ( $\sigma_{epi}$ ) and in the endocardial layer ( $\sigma_{endo}$ ), and the transmural conductivity ( $\sigma_{tm}$ ). In the working myocardium, rule-based fiber orientation was introduced as in Krueger *et al.* [153]. The anisotropy ratio was 4 :1. The conductivity in the fast conducting system, taken from the baseline model in Jacquemet [127], was kept the same in all models. Conduction properties were adjusted such that the total activation time was 150 ms (see section 2.5). Because the first and the last few activated cells were difficult to detect on the ECG, this translated to a P wave duration of about 140-150 ms depending on the measurement method [219]. This choice corresponds to the category “very long P waves” in Nielsen *et al* [194]. This category is associated with increased risk of atrial

fibrillation and is coherent with the dilated atrial geometry used in our study (left atrial volume was about 90 mL) and with our aim to simulate reduced coupling.

For the three thicknesses and 6 values of  $\sigma_{\text{tm}}$  between 0.75 and 5 mS/cm, 21 sets of ( $\sigma_{\text{epi}}$ ,  $\sigma_{\text{endo}}$ ) conductivity values (23 sets for 2 mm thickness) were sought that resulted in a total activation time of 150 ms. For that purpose, a *regula falsi* root finding algorithm was applied to iteratively determine  $\sigma_{\text{epi}}$  as a function of  $\sigma_{\text{endo}}$  (or  $\sigma_{\text{endo}}$  as a function of  $\sigma_{\text{epi}}$ ), generalizing our method designed for two-dimensional tissues [120].

Baseline models were characterized by tissues with no endo-epi difference in conduction properties ( $\sigma_{\text{epi}} = \sigma_{\text{endo}}$ ). A baseline model was created for each value of  $\sigma_{\text{tm}}$  by simultaneously optimizing the parameters  $\sigma_{\text{epi}}$  and  $\sigma_{\text{endo}}$  under the constraint that they must be equal.

## 2.4. Simulation protocol

In total, there were 390 tissue substrates, including 18 baseline cases : 3 thicknesses, 6 transmural conductivities ( $\sigma_{\text{tm}}$ ) and 21 or 23 longitudinal conductivities ( $\sigma_{\text{epi}}$ ). Normal propagation was initiated by injecting intracellular current at the location of the sinoatrial node. The stimulus was 10-ms long with low amplitude to reduce stimulus artifact on the ECG.

## 2.5. Activation maps and endo-epi delay

Local activation time (LAT) was defined as the time the transmembrane potential crosses the -40 mV threshold (computed by linear interpolation with 0.1 ms sampling interval). The total activation time was defined as the time interval between the 0.5% percentile of LAT (near the sinoatrial node) and the 99.5% percentile of LAT (in the posterior left atrium). Exclusion of extreme points improved robustness against the stimulus characteristics and the mechanistic details of the final wave front merging. The activation map constructed from the LAT was characterized by two components : macroscopic propagation and millimeter-scale delay within wall thickness. The macroscopic component was extracted by Gaussian spatial filtering of the activation map with a characteristic length scale equal to wall thickness [156]. This map will be referred to as the thickness-averaged activation map. It enabled the comparison of activation patterns between cases. The delay map was computed as the difference between the activation map and the thickness-averaged activation map. For each

node of the computational grid, the location ( $z$ ) within the thickness was known from the mesh building process;  $z$  varied from  $-T/2$  to  $T/2$ , where  $T$  is the wall thickness ( $z > 0$  is the epicardium). After exclusion of data points from the septum, the rims of the veins and valves, and the fast conducting system, the local delays were aggregated by  $z$  values using bins of width 0.1 mm to reconstruct an average profile representing wavefront shape. The endo-epi delay was defined as the difference between the delays at  $z = T/2$  (epi) and  $z = -T/2$  (endo). The endo-epi delay was positive when the epicardium was activated later than the endocardium. Owing to constant tissue thickness, this averaging approach improved the accuracy of endo-epi delay estimation.

## 2.6. Dipole current sources and body surface potentials

Volume conduction theory was applied to the inhomogeneous torso model to compute the transfer matrix between current dipole sources located within the atria and body surface potentials, as in Jacquemet [127]. This approach was based on the boundary element method and assumed isotropic conductivity within each compartment such as blood cavities and lungs. A total of 11598 dipoles were spread over the atria : 5622 in the epicardium, 5622 in the endocardium and 354 in the fast conducting system. At each time instant and at each of the 11598 sites, the dipole source vector was computed as the integral of the local current density over the neighborhood of the dipole. The local current density was derived from the membrane potential gradient using monodomain theory [127]. As a result, the local electrical activity was represented by an equivalent dipole. The dipole current vector is generally oriented in the direction of wavefront propagation, as illustrated by past studies using oblique dipole layer models [32]. The angle between the dipole current vector and the tangent plane to the atrial tissue surface is therefore a measure of wavefront slantedness. This angle would be zero for plane wave propagation in a uniform tissue and 90 degrees for a pure breakthrough wave. The angle of the local current dipole (at the time when dipole magnitude was maximal) was averaged over the  $2 \times 5622$  epi and endo sites and was documented for each simulation.

Body surface potentials can be expressed as the sum of the potentials generated on the torso by each dipole. The advantage of this formulation is that the individual contribution of different sub-parts of the atria to the ECG can be quantified. Here, the contributions of the

epicardium, the endocardium and the fast conducting system were separated. In addition, each dipole current vector was decomposed into a tangent and a normal component (with respect to the atrial surface). This made it possible to determine to what extent the epicardial contribution to the ECG was due to the normal or the tangent component of the dipole sources.

## 2.7. P wave components

P waves, including their epicardial, endocardial and fast conduction system contributions, as well as their normal and tangent components were computed using a 16-lead system extending the standard 12-lead system by adding leads V3R, V4R, V8 and V9 [219]. The Wilson central terminal was used as reference.

P wave amplitude was measured in all leads from baseline to the top of the positive deflection. Area under the P wave was summed up algebraically from the onset to the end of the P wave, which implies that it was equal to P wave duration  $\times$  mean value.

To quantify the relative contribution of each P wave component, the energy of a component was defined as the mean square of the P wave component signals averaged over the 10 precordial leads (squared Frobenius norm). Because the P waves had the same duration in all simulations, this energy can be compared between simulations. The relative importance of the contributions was measured as ratio of energy, e.g. energy of the epicardial contribution divided by the energy of the endocardial contribution.

# 3. Results

## 3.1. Conductivity parameter optimization

In the 390 tissue substrates, conductivity parameters were optimized such that they all had the same total activation time (an accuracy of 0.1 ms was achieved). The resulting values of conductivity are displayed in figure 3.1.

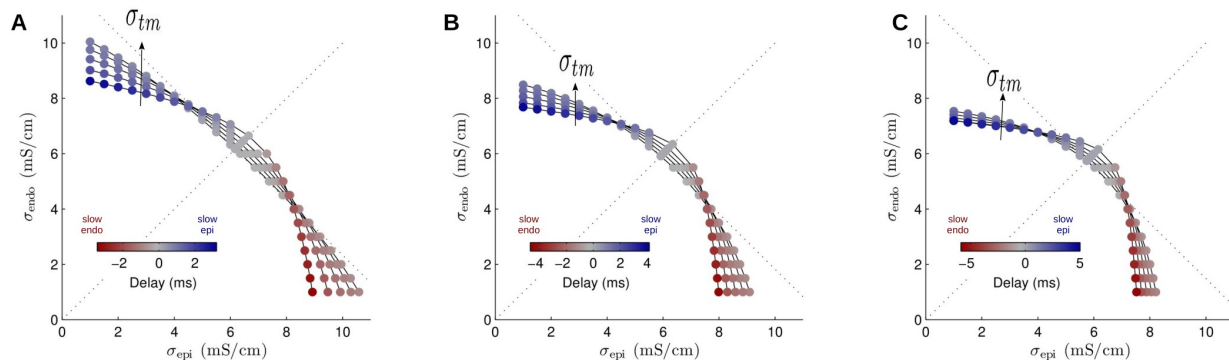
In baseline models ( $\sigma_{\text{epi}} = \sigma_{\text{endo}}$ ), the longitudinal conductivity had to be increased by up to 7% when  $\sigma_{\text{tm}}$  was reduced from 5 to 0.75 mS/cm. Similarly, an 8% increase in longitudinal conductivity was needed when thickness was reduced from 3 to 2 mm. Because of the curvature of the atrial surface, transmural coupling helped propagation even in the

absence of endo-epi differences. The shortest path between two points in the atria may indeed lie partly on the endo- and partly on the epicardial surface [263].

Transmural propagation from the pectinate muscles in the right atrium and the high curvature in the septal region also contributed to that effect. Because of these differences, comparison to baseline will always be performed with respect to the baseline model with the same wall thickness and the same transmural conductivity.

There was an inverse relationship between  $\sigma_{\text{epi}}$  and  $\sigma_{\text{endo}}$  (figure 3.1). A reduced coupling in one layer can be compensated by stronger coupling in the other layer. In the limit where the tissue is very thin or when layers are strongly coupled, only the mean of  $\sigma_{\text{epi}}$  and  $\sigma_{\text{endo}}$  matters [40], so this relationship would become linear (downward dotted line in figure 3.1). When transmural coupling is weak, propagation is driven by the faster layer, so this relationship would become almost independent from the slower conductivity [120] geometrically, the curve converges to a square when  $\sigma_{\text{tm}}$  tends to zero.

The range of  $\sigma_{\text{epi}}$  and  $\sigma_{\text{endo}}$  obtained was smaller in the thicker models. In thin models, larger endo-epi differences in conductivity were needed to generate similar conduction delays. This was confirmed by the calculated endo-epi activation delays (color coded in figure 3.1). While the maximum delay was 3 ms in the 2-mm thick model, delays over 5 ms were obtained in the 3-mm thick model.



**Figure 3.1.** Sets of conductivity parameters that give a total activation time of 150 ms in an atrial model with a wall thickness of (A) 2 mm, (B) 2.5 mm and (C) 3 mm. Each curve representing endocardial ( $\sigma_{\text{endo}}$ ) vs epicardial longitudinal conductivity ( $\sigma_{\text{epi}}$ ) corresponds to a value of transmural conductivity ( $\sigma_{\text{tm}}$ ) of 0.75, 2, 3, 4, 5 mS/cm as indicated by the upward arrow. Each data point (circles) is associated with a simulation and the resulting average endo-epi delay is color-coded. The diagonal dotted line ( $\sigma_{\text{endo}} = \sigma_{\text{endo}}$ ) shows conditions with uniform properties along the thickness. The downward diagonal dotted line illustrates the theoretical limit when  $\sigma_{\text{tm}} \rightarrow \infty$ .

### 3.2. Thickness-averaged activation maps

Although total activation time was the same in all cases, activation patterns may differ, with potential impact on P wave morphology. Thickness-averaged activation maps were compared to quantify these differences. Figures 3.2 A and B show the baseline case and a case with an endo-epi delay of 3 ms (epi was activated later than endo). The activation maps seem identical visually; panel C shows the difference between the two. Because the septum route to the left atrium relied more on the epicardial layer (due to the curvature), activation occurred later in the right pulmonary veins as compared to baseline. In contrast, the Bachmann's bundle route was faster than baseline in such a way that the total activation ended at the same time. As demonstrated on the histogram of panel D, the difference between thickness-averaged activation maps was of the order of a few milliseconds.

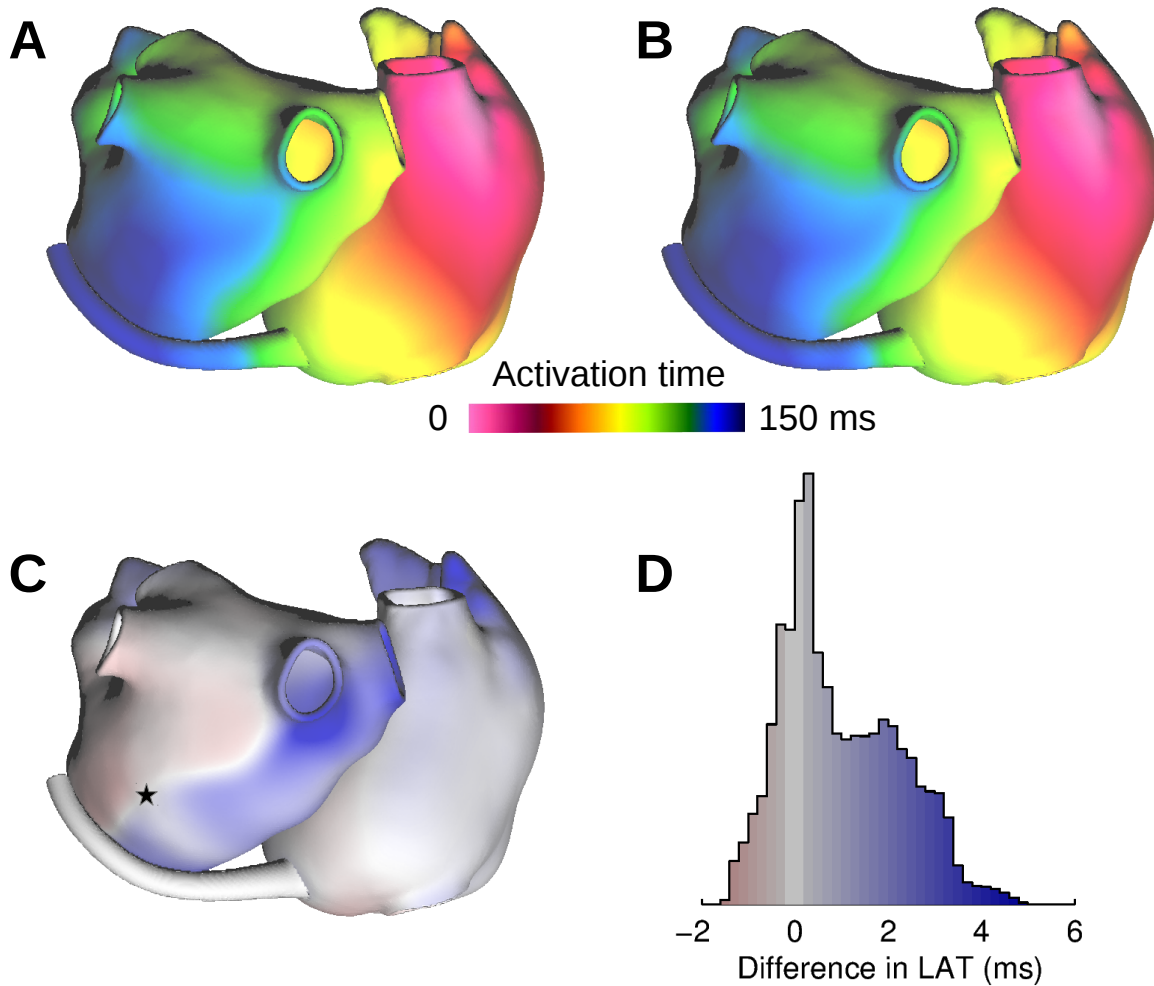
The median difference in LAT between each simulated activation map and its corresponding baseline case ranged from -0.2 to 1 ms and its interquartile range was  $< 1.5$  ms for endo-epi delays  $< 1$  ms and up to 2.8 ms for the largest endo-epi delays. Overall, the differences were always at most of the order of a few milliseconds. Considering that at the clinical sampling rate of 1 kHz, the uncertainty on LAT estimation would be at least 1 ms, we will consider these thickness-averaged activation maps to be essentially identical for practical purpose.

### 3.3. Activation delay and wave front shape

The activation map minus the thickness-averaged activation map gave the local delay. Figure 3.3 A shows an example corresponding to the case from figure 3.2 B. Owing to the uniform tissue properties, the local delay was rather uniform, both in the epicardium and the endocardium. Notable exceptions were at the sites of wave front collisions and in the fast conduction system that was excluded from the analysis. Even in baseline, endo-epi delays were observed due to atrial surface curvature and three-dimensional structures. The effect was stronger in a thicker tissue and when transmural coupling was low. The mean delay was almost zero and its standard deviation was about 0.5, 0.8 and 1 ms for a wall thickness of 2, 2.5 and 3 mm respectively.

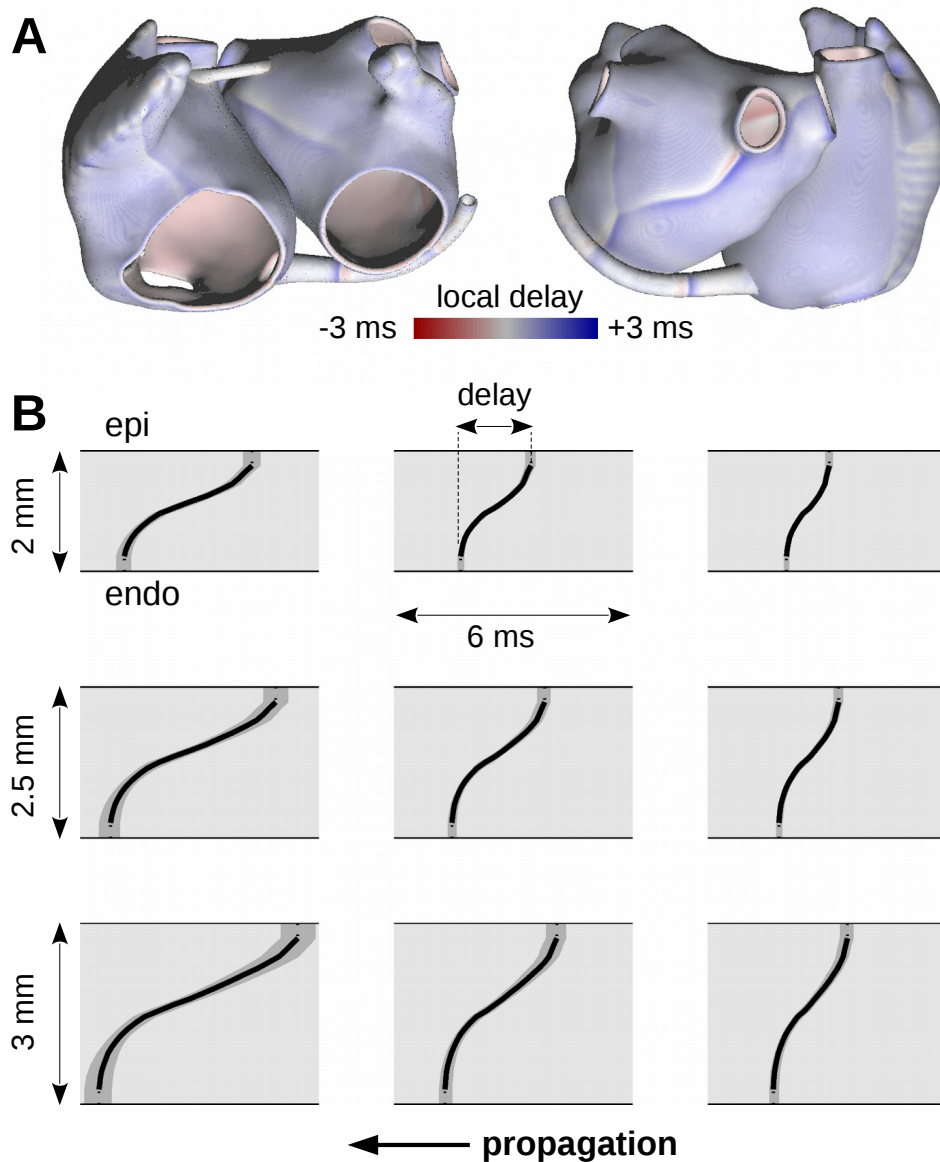
Since the local delay in baseline was location-dependent, that component was subtracted from the local delay map of the non-baseline cases to reduce spatial variability. This enabled

averaging of the transmural profile of the delay over space, thus increasing resolution and accuracy. Examples of the resulting activation profiles are shown in figure 3.3 B. The wave fronts appear to be more slanted in the slower layer than in the faster layer that drives propagation.



**Figure 3.2.** Activation maps averaged across the thickness. (A) Baseline model with a wall thickness of 2.5 mm and a transmural conductivity ( $\sigma_{tm}$ ) of 4 mS/cm. Local activation time (LAT) is color-coded. Posterior view is shown. (B) Thickness-averaged activation map with  $\sigma_{epi} = 1$  mS/cm,  $\sigma_{endo} = 8.28$  mS/cm and  $\sigma_{tm} = 4$  mS/cm. (C) Difference between activation maps (A) and (B), displayed using the color code of the histogram (D) of the differences in LAT. Blue means that activation occurs later in the non-uniform model as compared to baseline. The star identifies the latest activated point where the final wave front fusion occurs.

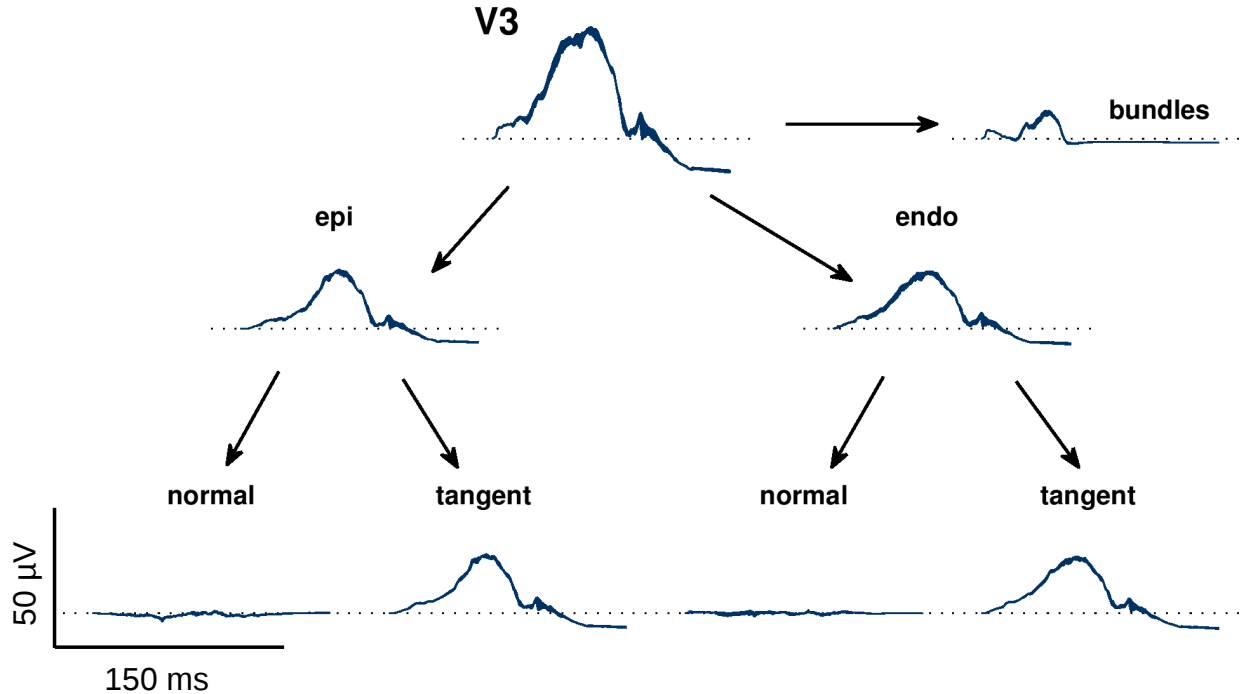




**Figure 3.3.** Average wave front shape and determination of the endo-epi delay. (A) Difference between the activation map and the thickness-averaged activation map, displaying the local endo-epi delay (blue means that the epicardium is activated later). (B) Wave front shape averaged over the entire tissue. The local delay (x axis) is shown as a function of the position within the wall (y axis). The dark gray area shows the standard deviation of the local delay. The scaling between x and y axes is chosen such that at the average propagation velocity (66 cm/s), the curve would correspond to the shape of an isopotential line. Among the nine examples shown, the wall thickness is the same in each row and the transverse conductivity is the same in each column ( $\sigma_{tm} = 0.75, 2, \text{ and } 4 \text{ mS/cm}$  from left to right).

### 3.4. Decomposition of the P wave in baseline

Figure 3.4 shows the P wave on lead V3 for all baseline models (with different transmural conductivities and a thickness of 2.5 mm). The P wave was decomposed into three components : the contribution of the epicardium, the endocardium and the fast conducting system. The epi and endo contributions were similar in shape and amplitude. Their differences, mostly seen during activation of the right atrium, were associated with the wave-front coming from three-dimensional structures such as the pectinate muscles. The nature of propagation was highlighted by further decomposition into normal and tangent components. The normal components, associated with transmural propagation, were very small, reflecting that propagation in the epi and endo layers was essentially synchronous in baseline.



**Figure 3.4.** The P wave on lead V3 at baseline and its different components. The curves for all 6 values of transmural conductivity (wall thickness : 2.5 mm) are superimposed. The P wave is the sum of the contribution of the epicardium (epi), the endocardium (endo) and the fast conduction system (bundles). Each epi and endo component is further decomposed into the contribution of the dipole current sources that are normal and tangent to the tissue surface.

### 3.5. P wave morphology in the presence of endo-epi delay

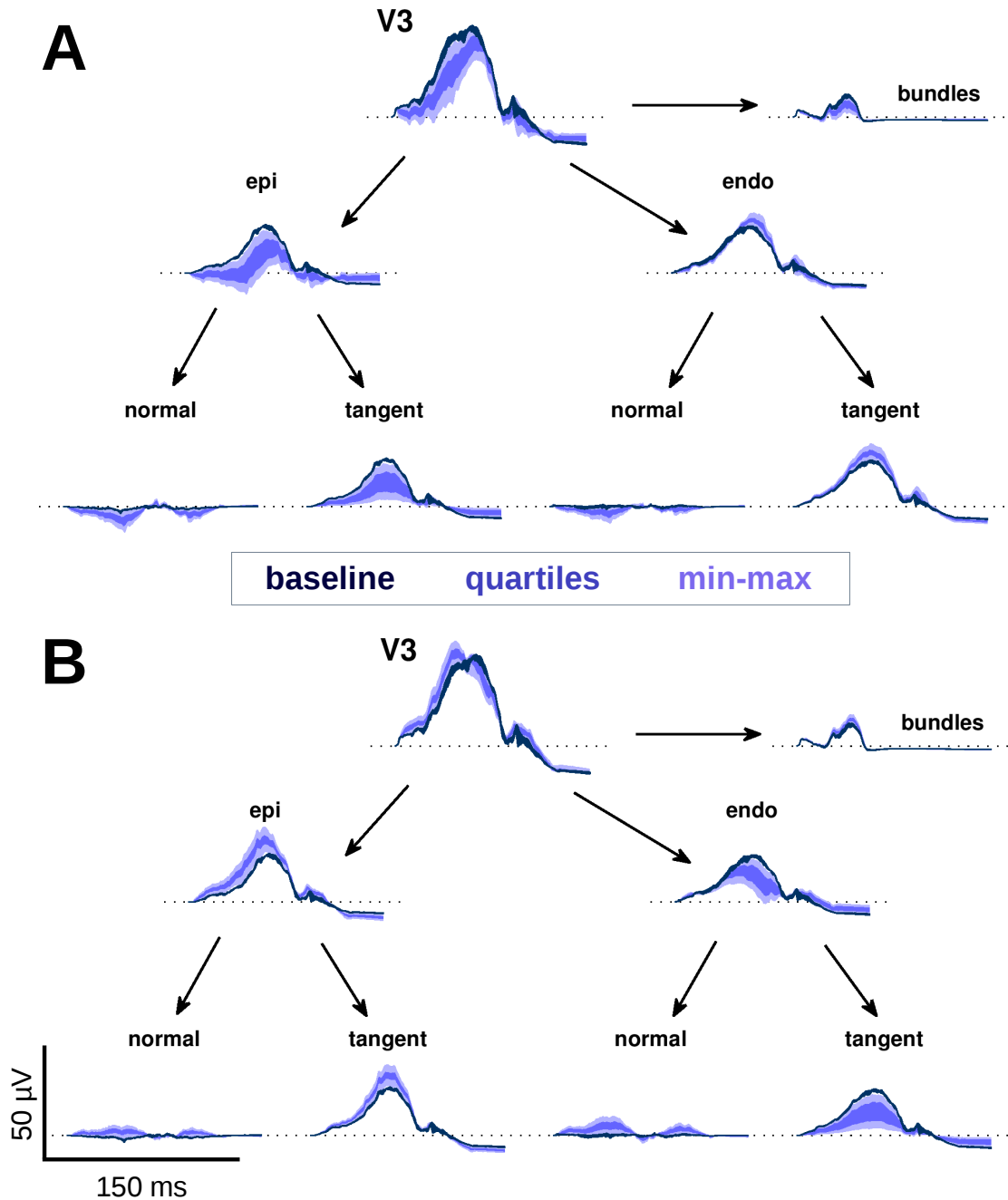
A uniform endo-epi delay affected P wave morphology but not its duration, as illustrated by the changes on V3 in figure 3.5. In simulations with slower epi, the amplitude of the epi contribution to the P wave was reduced (figure 3.5 A). This was largely due to the decrease of the tangent component. The wavefront shape was more slanted in the epicardium, leading to a predominantly transmural propagation (figure 3.3 B). This translated into a much larger normal component. In contrast, the amplitude of the endo contribution (both the tangent and normal components) increased uniformly. In simulations with slower endo, opposite effects were observed (figure 3.5 B).

The changes in P wave morphology can be quantified using P wave amplitude and area. Figure 3.6 presents the statistics of these parameters for all leads in baseline ( $n = 18$ ) and in models with slower epi ( $n = 186$ ) or slower endo ( $n = 186$ ). Models with slower epi had P wave amplitude reduced by approximately 20% vs baseline on leads V3-V5 and by 12% on leads V1-V2. The most dramatic effect was a decrease in P wave area of over 50% on leads V1-V2 and 40% on lead V3. Overall, P wave area was smaller than baseline (in absolute value) in all leads except V9. In models with slower endo, P wave amplitude was significantly smaller on leads V4R, V3R and V8-V9. In contrast with the slower epi cases, P wave area was increased on lead V2 and V3 by 29% and 18% respectively, while it was reduced by 37% in the back on lead V9.

### 3.6. Relative contributions of the P wave components

The weights of the epi and endo contributions were quantified using their energy computed from all leads. Figure 3.7 A shows epi/endo energy ratio as a function of epi/endo conductivity ratio. These two ratios were of the same order of magnitude. Lower conductivity in a layer resulted in a smaller contribution. Tissue conductivity was indeed a multiplicative factor in the formula for computing current sources [127]. Near baseline ( $\sigma_{\text{epi}}/\sigma_{\text{endo}}$  ratio of 1), the relation was a power law (energy ratio  $\propto (\sigma_{\text{epi}}/\sigma_{\text{endo}})^{1.7}$ ).

Slanted wavefronts resulted in an angle between the local equivalent dipole and the atrial surface, which in turns generated a normal component on the P wave (figure 3.5). This principle was tested in figure 3.7 B, where the energy of the normal component is displayed as a function of the equivalent dipole angle. A parabolic relationship was found. The dipole



**Figure 3.5.** Variations in P wave morphology on lead V3 in the presence of endo-epi delays. The same display format as figure 3.4 is used. (A) Slower conduction in the epicardium; (B) slower conduction in the endocardium. The P waves from all 126 simulations with a wall thickness of 2.5 mm are included in the plot. The dark lines display the baseline P waves from figure 3.4. The interquartile interval and the min-max range of all P waves (computed separately for each time instant) are shown.

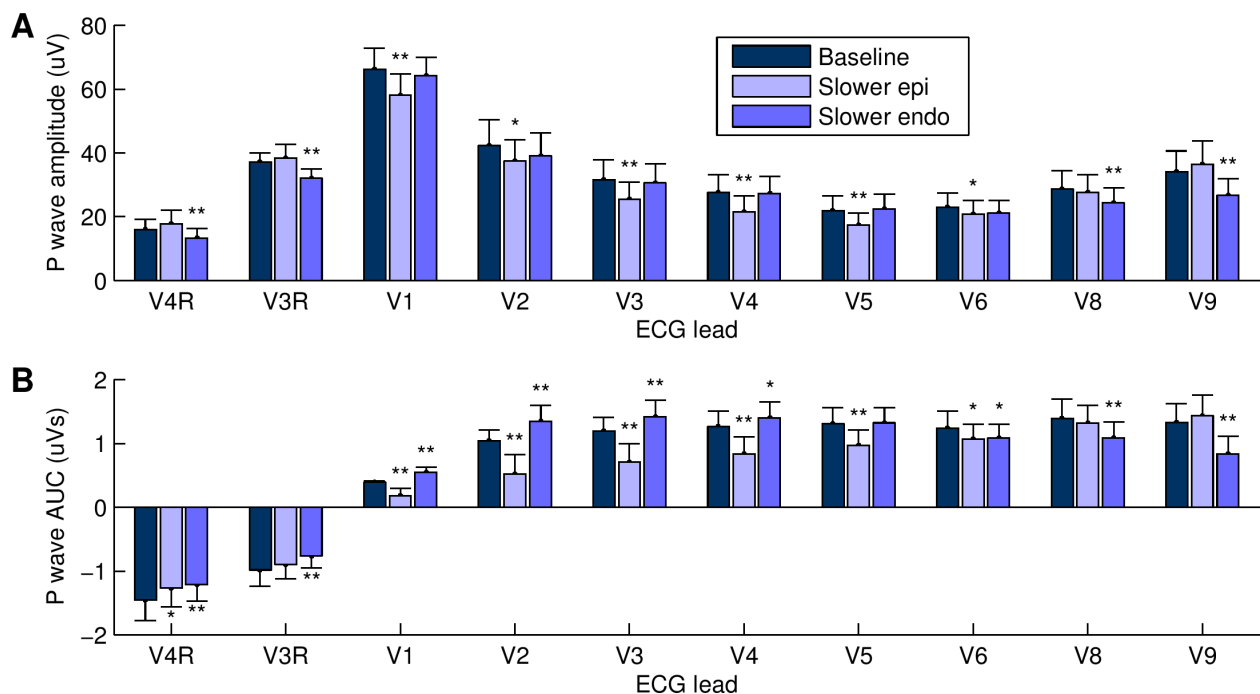
angle varied in the range  $-30^\circ$  to  $40^\circ$  (positive means outward-oriented dipole). Notice that the parabola is slightly shifted to the left since there is a small angle in baseline. The normal component is therefore associated with the angle of the equivalent dipole.

This arises the question about the factors that affect the angle of the equivalent dipole. From a previous two-dimensional study [120], plausible candidates were the endo-epi delay, tissue thickness, and also transmural coupling. Multivariate analysis (figure 3.8) showed that the dipole angle was correlated to the product of  $\sigma_{tm}$  and endo-epi delay divided by wall thickness (correlation coefficient  $> 0.98$ ; mean square error : 2.2 degrees).

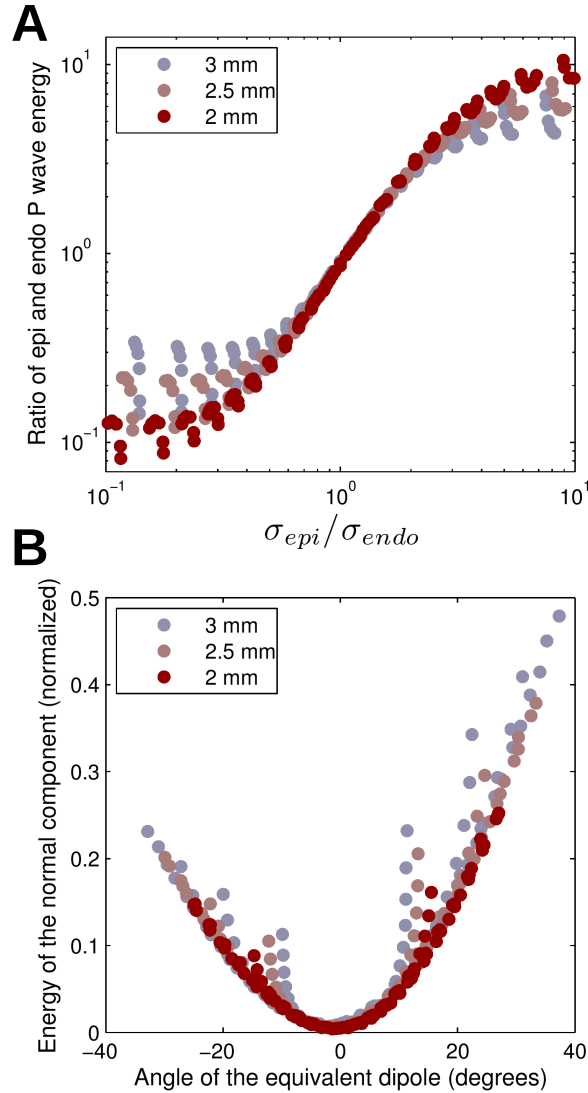
## 4. Discussion

### 4.1. Main findings and mechanisms

The central result of this paper is that a few milliseconds of delay between epicardial and endocardial atrial activation is sufficient to generate significant changes in P wave morphology, notably in terms of amplitude and area under the curve (figure 3.8). This hypothesis

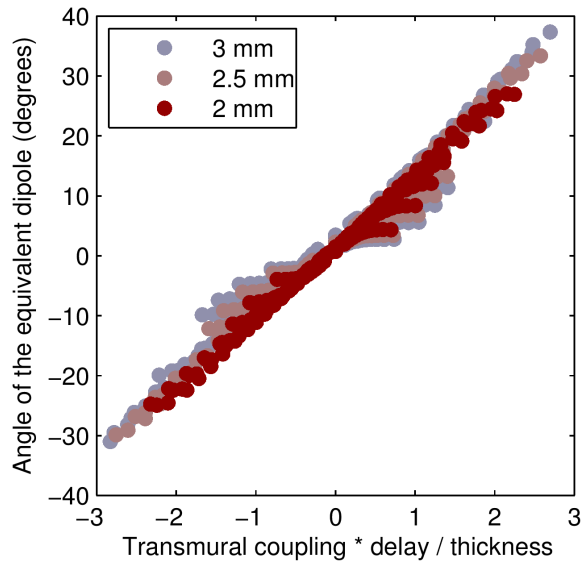


**Figure 3.6.** Amplitude (A) and area (B) of the P waves in the 10 precordial leads. Means and standard deviations are computed over all baseline cases ( $n = 18$ ), all models with slower epi ( $n = 186$ ) and all models with slower endo ( $n = 186$ ). Stars indicate statistical significance (t-test vs baseline, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$ ). AUC : area under the curve.



**Figure 3.7.** Relative contribution of the different P wave components, measured using the energy based on all precordial leads. (A) Ratio of the energy of the epi and endo components as a function of the ratio of their conductivity. Wall thickness is color-coded. (B) Energy of the normal component (epi and endo combined) divided by the total energy of the P wave, displayed as a function of the angle between the equivalent dipole current source and the tissue surface.

was tested in a model specifically designed for investigating the effect of endo-epi delay, wall thickness and conductivity. The endo-epi delay was rather uniform by design (figure 3.3 A). This might be seen as a worst-case scenario, for instance as compared to a situation where a delay is found only in the left atrium. On the other hand, there may be conditions (possibly during atrial fibrillation) in which the combination of positive and negative delays in different parts of the atria creates an even larger effect on some leads.



**Figure 3.8.** Factors affecting the angle of the equivalent dipole current source. The angle of the equivalent dipole is displayed as a function of the product between the transmural conductivity (mS/cm) and the endo-epi delay (ms), divided by the wall thickness (mm). Positive values correspond to slower conduction in the epicardium.

Thanks to the ability of computer models to decompose the P wave into epi and endo components (figure 3.5), the mechanism underlying the alteration of P wave morphology caused by endo-epi delay was found to be the change in the orientation of dipole current sources in the myocardium. Because the atrial wall was thin, a delay of a few milliseconds was sufficient to significantly slant the wavefront (figure 3.3 B), thereby rotating the dipole source vectors by up to 40 degrees (figure 3.7 B). The angle of the dipole vector appeared to be proportional to the endo-epi delay divided by tissue thickness (figure 3.8), which, at constant conduction velocity, corresponds to the angle of wavefront shape. Another factor was transmural coupling ( $\sigma_{tm}$ ), a parameter involved explicitly in the formula for computing the normal component of the dipole source.

Thickness-averaged activation maps were almost the same in all cases (figure 3.2 A) up to a few milliseconds. In clinical signals, a local difference in activation time of a few samples would not be considered relevant because of the limited accuracy of activation time estimation in the presence of fibrosis or electrogram fractionation. Still, the differences vs baseline were of the same order of magnitude as the endo-epi delay. This is where the decomposition

into tangent and normal components was insightful. Alteration of the thickness-averaged activation would only generate a tangent contribution, so the increase of the normal component can be definitely attributed to the endo-epi delay.

## 4.2. Comparison with experimental data

Schuessler et al. measured an endo-epi delay of  $0.8 \pm 5.7$  ms in the isolated canine right atrium during sinus rhythm [232]. The standard deviation increased to 6-8 ms during pacing and up to 10-28 ms during atrial fibrillation. The same range of endo-epi delay was observed in the human right atrium during atrial fibrillation, with typically up to 26% of the activations having  $>15$  ms endo-epi delay [46]. Similar values were obtained in a bilayer computer model of endo-epi dissociation [81]. However, during atrial fibrillation, decoupling of layers had also significant impact on activation patterns (e.g. breakthroughs), in contrast with our simulations.

Simulated endo-epi delays were in the range of 0 to 5.5 ms during sinus rhythm for a thickness up to 3 mm, which is within the range of Schuessler et al [232]. Endo-epi delays were derived from the activation time computed based on the membrane potential time course. Estimation from epicardial and endocardial electrograms as performed in experiments may be less accurate.

## 4.3. Implications for atrial modeling

The results are relevant to noninvasive determination of atrial activation map from body surface potentials [64; 288]. They suggest that *a priori* information or hypotheses about possible endo-epi delay (for example its absence in most of the atrial tissue) is needed to solve the inverse problem in the atria. Clinical late gadolinium-enhanced MRI currently does not yet provide sufficient resolution to estimate fibrosis density separately in the epicardial and the endocardial layers [169]. This information may have to be inferred from or combined with other measurements. Along the same lines, patient-tailoring of conduction properties in computer models of the atria are typically based on reproducing clinically-measured endocardial activation maps and body surface potentials [17; 154; 155]. Unknown local endo-epi delays would increase the number of degrees of freedom and complicates the optimization procedure.



## 4.4. Limitations

Slower conduction in a layer was simulated by uniform reduced conductivity. This reproduced macroscopic activation patterns but ignored the microstructural changes involved in fibrosis development. The arbitrary distinction of two layers of equal thickness was also a simplifying hypothesis that came from the limited resolution of the computational mesh and from our objective to restrain the number of adjustable parameters. Nevertheless, due to the smoothing effect of the volume conductor, the local current dipole sources aggregated at the scale of a few millimeters are expected to be the main determinants of P wave morphology. Model limitations also include simplified three-dimensional structures and constant thickness, both introduced by design to improve reliability of statistical analysis. Local variations in wall thickness, notably in the left atrium, may play a role in the genesis of the P wave as well as in the wave dynamics of atrial fibrillation [238]. Future works would benefit from more realistic spatial variations in left atrial wall thickness.

The volume conduction model was composed of uniform isotropic regions. Extracellular myocardial anisotropy was neglected in ECG computations. Our previous works suggested that this effect was small in thin-walled ( $< 3$  mm) models [129]. This conclusion may have to be revised in models with spatially-varying thickness. Monodomain conductivity was used in the simulations and the figures without specifying the relative contributions of the intra- and extracellular conductivities. The situation was complicated by the necessarily unequal anisotropy ratios created by modifying transmural coupling. It may be hypothesized that extracellular conductivities ( $\sigma_e$ ) remain the same in all models and that slower propagation is attributed to reduced intracellular coupling ( $\sigma_i$ ). In the transmural direction (the component that drives the rotation of the current dipole),  $\sigma_i$  may be obtained as  $1/(\sigma_{tm}^{-1} - \sigma_e^{-1}) > \sigma_{tm}$ . Because current density is proportional to  $\sigma_i$ , this is equivalent to scaling up the normal components in figure 3.5, which provides another application of P wave decomposition. More accurate volume conduction models incorporate both intra- and extracellular conductivity tensors [205; 207].

Transmural coupling was not decreased to very low values in order to avoid numerical artifacts caused by cubic mesh discretization. Because of coarse spatial discretization, the conductivity curves in figure 3.1 should be seen as qualitative relations. In the slow layer, conductivity is overestimated. It is therefore easier (in terms of epi/endo conductivity ratio)

to create an endo-epi delay. A finer mesh would be needed to reach convergence. However, the fundamental mechanisms leading to changes in P wave morphology only involved the orientation of dipole current sources and would remain valid in more complex models.

#### **4.5. Clinical interpretation**

Because P wave duration was controlled, this study does not directly apply to the evolution of P wave morphology when fibrosis progressively structurally remodels the epicardium. In such case, P wave duration is expected to be prolonged with potential impact on P wave morphology caused by a new activation pattern. Accordingly, clinical validation of endo-epi delay-induced changes in the P wave would be difficult because of the inability to specifically modify the delay in the same subject while keeping all other parameters intact. This was the argument that prompted this computational study.

The clinical relevance of this study to ECG interpretation is that in addition to the changes in P wave morphology caused by activation patterns slowed down by reduced coupling, endo-epi delays alone can further affect the P waves, particularly on leads V2 to V4. This may constitute a confounding factor in the analysis of P wave morphology.

### **Acknowledgments**

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada [NSERC grants number RGPIN-2015-05658].

## Chapitre 4

---

# Breakthrough wave detection in a 3D computer model of atrial endo-epicardial dissociation

Éric Irakoze<sup>1,2</sup>, Vincent Jacquemet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Institut de génie biomédical, Faculté de médecine, Université de Montréal

<sup>2</sup> Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Ce chapitre a été publié comme article de conférence dans « 2020 Computing in Cardiology (CinC), pp.1-4, 2020, <https://doi.org/10.22489/CinC.2020.425> »

## Abstract

Experimental and clinical mapping of atrial fibrillation has revealed the occurrence of breakthrough activation patterns. These focal waves have been associated with endo-epicardial (endo-epi) dissociation and three-dimensional anatomical structures. To assess breakthrough detection techniques in computer models of atrial fibrillation, we created a 3D cubic-mesh atrial model with locally controllable endo-epi dissociation. In this model, epi and endo layers were electrically coupled only at randomly-distributed discrete connection sites. Eighteen endo-epi connection patterns were generated. Dedicated finite-difference numerical methods were developed to handle these discontinuities in conduction. These configurations

were designed to generate breakthroughs at predictable locations. We developed a breakthrough detection algorithm based on full-resolution activation maps of both the epi- and endocardial surfaces. Wave tracking was used to calculate the lifespan of breakthroughs. Non-propagating passive responses and breakthroughs with too short lifespan were eliminated. The approach was manually and automatically validated in 48 episodes of fibrillation in models with varying number of endo-epi connections.

## 1. Introduction

Breakthrough activation patterns have been observed in experimental mapping of atrial fibrillation [47]. Endo-epicardial (endo-epi) dissociation has been hypothesized to promote the occurrence of these focal patterns by creating intramural three-dimensional pathways for reentry [58; 79; 97; 269]. This mechanism has been found to contribute to the stability and complexity of atrial fibrillation [56].

The rate of breakthroughs observed in a given tissue area may be used to quantify three-dimensional reentries and to characterize the substrate. In a clinical mapping study in patients with persistent atrial fibrillation, de Groot et al. observed breakthrough rates of 2.5/s in a 1-cm<sup>2</sup> area in the left atrium, 2.7/s in the right atrium and 3.3/s in the pulmonary veins [47].

In a modeling study, severe epicardial fibrosis was associated with increased breakthrough rates (45/s in the whole atrial epicardium vs 6.4/s in control) during simulated persistent atrial fibrillation [77]. In that study, breakthroughs were identified by tracking waves using membrane potential maps. Another approach for breakthrough detection that also applies to experimental data involves the analysis of phase maps [212]. Breakthrough rates may however depend on the spatial and temporal resolution of mapping.

To validate breakthrough detection methods, we developed an atrial model with endo-epi dissociation and discrete endo-epi connections. Locations of breakthrough sites are expected to coincide with these discrete connections which will facilitate validation. Criteria for eliminating breakthroughs that would not be observable at experimental mapping resolution will be investigated.

## 2. Methods

### 2.1. Endo-epicardial dissociation in a cubic atrial model

A cubic mesh of the atria (whose vertices form a set  $\Omega$ ) with 280  $\mu\text{m}$  resolution was created based on previous works [121]. Endo- and epicardial layers were identified by solving a Laplace problem with boundary values  $+1$  at the epicardial surface and  $-1$  at the endocardial surface. The isosurface with isovalue 0 partitioned  $\Omega$  into two disjoint subsets  $\Omega_{\text{epi}}$  and  $\Omega_{\text{endo}}$ .

Introducing layer dissociation in a cubic mesh is challenging because of the stair-case nature of the surface representation and the need to properly handle no-flux boundary conditions in an anisotropic medium.

The finite difference method [21] was applied to compute the diffusion matrix  $\mathbf{D}(\Omega, \sigma)$  to discretize the monodomain equation on a mesh  $\Omega$  of grid points with conductivity tensor  $\sigma$ . The matrices  $\mathbf{D}(\Omega_{\text{epi}}, \sigma)$  and  $\mathbf{D}(\Omega_{\text{endo}}, \sigma)$  were computed on the *isolated* epi- and endocardial layers and zero-padded so that they could be applied to vectors defined on  $\Omega$ . The diffusion matrix for partially dissociated layers was defined as

$$\mathbf{D}_{\text{dissoc}}(\Omega, \sigma, \kappa) = \mathbf{D}(\Omega, \kappa\sigma) + \mathbf{D}(\Omega_{\text{epi}}, (1 - \kappa)\sigma) + \mathbf{D}(\Omega_{\text{endo}}, (1 - \kappa)\sigma) \quad (4.1)$$

where  $\kappa$  represents the coupling strength between the endo- and epicardial layers,  $\kappa = 1$  meaning fully coupled and  $\kappa = 0$  completely isolated. Heterogeneous dissociation can be specified when  $\kappa$  is non-uniform. For any point  $\mathbf{x}$  that has no nearest neighbor in the other layer, the value of  $\kappa(\mathbf{x})$  does not affect the corresponding row of  $\mathbf{D}(\Omega, \sigma, \kappa)$ . For points at the mid-myocardium boundary, however, the diffusion current is expressed as a linear combination of the fully coupled and the completely isolated cases. This operation preserves the conservation of current.

Inspired by the 2D model of Gharaviri et al. [79], discrete connections between the endo- and epicardial layers were introduced by setting  $\kappa(\mathbf{x})$  to zero everywhere except within a given number  $N_c$  of spheres of radius 2 mm and randomly placed over the mid-myocardium surface, where  $\kappa(\mathbf{x}) = 1$ . These connections provided discrete pathways for breakthrough patterns at predictable locations.

## 2.2. Breakthrough detection

Breakthrough detection during simulated atrial fibrillation was performed separately on the epi- and endocardial surfaces constructed from the set of square elements at the boundary of the cubic mesh. Depolarization and repolarization times were identified as the instant when membrane potential crosses a  $-60$  mV threshold and stored in a file during the simulation. Surface waves were defined as connected regions with membrane potential above  $-60$  mV. Only connectivity through edges on the surface (and not within wall thickness) was considered. Connected components were computed using weighted quick-union data structure with path compression. Surface wave tracking was performed by finding the intersections between surface waves at times  $t$  and  $t + \Delta t$ , where  $\Delta t = 1$  ms [72]. Non-empty intersection was interpreted as propagation. A surface wave at time  $t + \Delta t$  that had no intersection with any wave at time  $t$  was considered to be a breakthrough wave. Breakthrough location and time were defined from the earliest activation site of that surface wave. Breakthrough waves were tracked until they merged with another wave or disappeared. This event determined the life span of the breakthrough wave. The size of the breakthrough wave (in number of vertices) at that moment was documented. During the lifespan of the breakthrough, the latest time of depolarization within the breakthrough wave was continuously updated. The output of the algorithm for each simulation was a list of breakthroughs with their five characteristics (location, onset time, lifespan, maximal size, latest depolarization time).

The list of breakthroughs was post-processed. The reason was that the lifetime of many breakthroughs was too short to be visually observable. A typical example was a breakthrough occurring 1 ms before the next wave front arrived. Also, some breakthroughs did not propagate and initiated a passive response instead. The criterion for counting a breakthrough was that the time interval between the earliest and latest activation time within the breakthrough wave was at least 10 ms. This implied that their lifetime was  $\geq 10$  ms. The breakthrough rate (BTR) was defined as the number of breakthrough waves per second satisfying that criterion.

## 2.3. Simulation protocol

Fibrillation was initiated in the isolated epicardial layer, as in previous works [79]. The description of membrane kinetics was also the same as [79]. Then,  $N_c$  discrete endo-epi

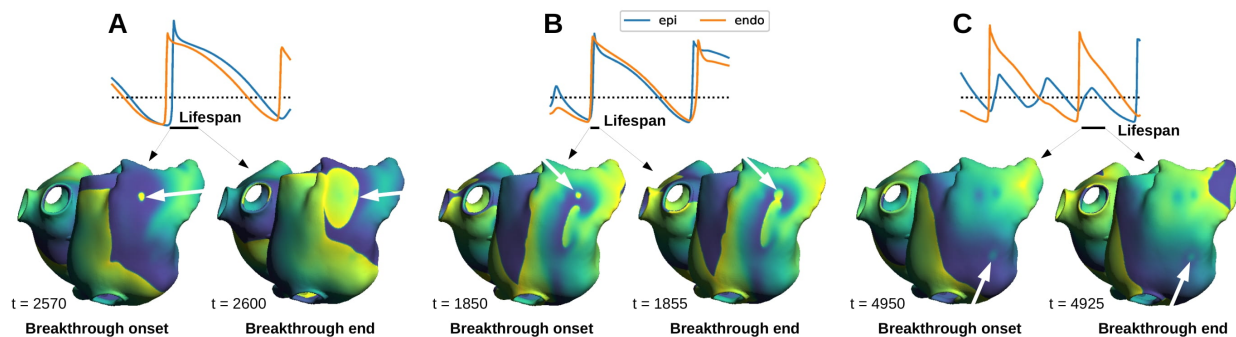
connections were introduced. We constructed 18 different models with  $N_c$  ranging from 16 up to 256. In each model, 5 episodes of up to 5 s of fibrillation were simulated. The occurrence of self-termination within 5 s was documented.

Breakthroughs were automatically identified in all simulations. Detection was manually validated in a selected number of cases. Breakthrough rates in the epicardium and the endocardium were computed for three time windows : 0.3–1 s, 1–3 s, and 3–5 s. For statistical analysis, simulations were grouped into four bins :  $N_c < 40$  (weak coupling,  $n = 15$ ),  $40 \leq N_c < 80$  (moderate coupling,  $n = 15$ ),  $80 \leq N_c < 160$  (stronger coupling,  $n = 35$ ), and  $N_c \geq 160$  (strongest coupling,  $n = 25$ ).

### 3. Results

Simulated episodes of atrial fibrillation were sustained for more than 5 s in 100% of the cases when  $N_c < 40$ , in 93% of the cases when  $40 \leq N_c < 80$ , and in 54% of the cases when  $80 \leq N_c < 160$ . Fibrillation always self-terminated when more than 160 connections were present. Breakthroughs were analyzed in sustained episodes only.

In all simulations, a total of 37,189 breakthroughs were detected in the epi and 89,184 in the endo. Among them, 5,265 or 14% (epi), and 15,055 or 17% (endo) satisfied the 10-ms propagation criterion. Figure 4.1 shows examples of valid and excluded breakthroughs in the epicardium.

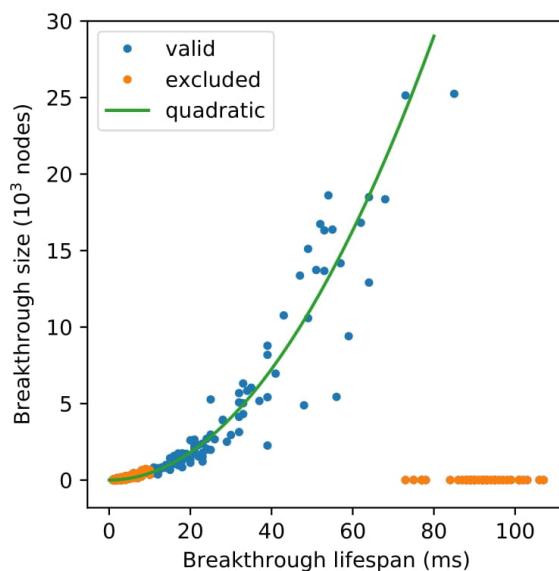


**Figure 4.1.** Examples of breakthrough detection : (A) valid breakthrough; (B) breakthrough with very short lifespan; (C) non-propagating breakthrough wave. Top : Membrane potential time course recorded at the endo- and epicardial surface near the breakthrough site. Bottom : color-coded membrane potential maps at the onset and the end of breakthrough waves.

The origin of most of them was located in the discrete endo-epi connections. The remaining breakthroughs, 6 in the epi and 185 the endo, were associated with three-dimensional structures such as interatrial connections and the pectinate muscles, as identified by manual validation.

The median lifespan of valid breakthroughs was 23 ms (quartiles : 20 and 26 ms) in the epi and 94 ms (quartiles : 83 and 108 ms) in the endo. The maximum size (area) of the breakthrough waves was approximately related to the square of their lifespan (Fig. 4.2), in agreement with a focal activation pattern. Data points excluded due to propagation failure were characterized by a small maximum size despite long-enough lifespan (Fig. 4.2).

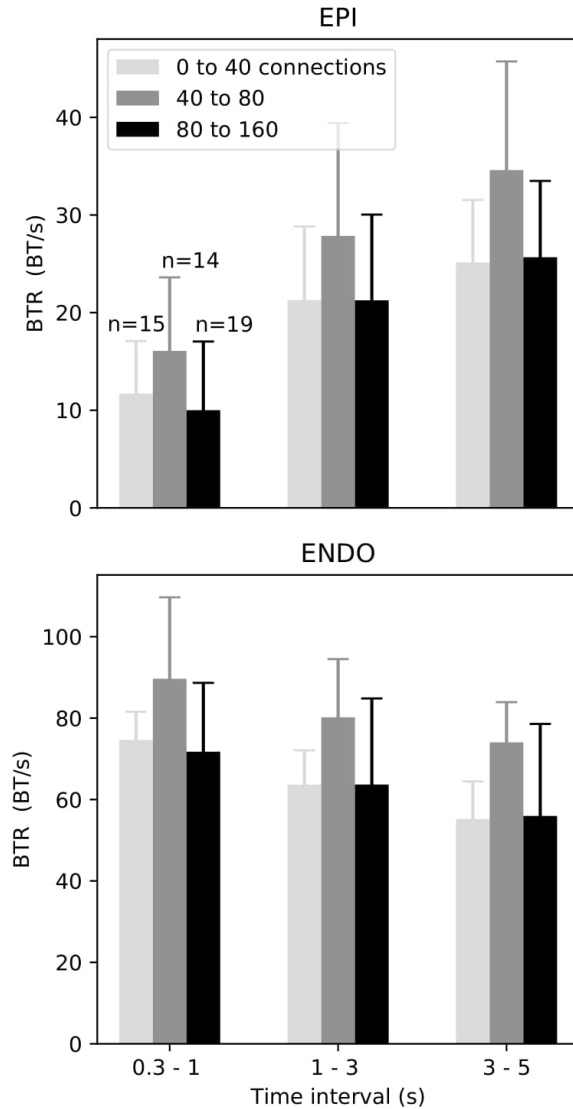
The breakthrough rates in the epi- and in the endocardial surfaces were analyzed in three time intervals : the transient phase ( $t < 1$  s) where reentries migrated from the epi- to the endocardial layer, and then two intervals of two seconds. Mean and standard deviation of breakthrough rates during sustained fibrillation episodes are reported in Fig. 4.3. Breakthroughs were more frequent in the presence of a moderate number of connections and in the endocardial surface. The time evolution (increasing in the epi and decreasing in the endo) was caused by the initiation procedure that started fibrillation in the epicardium only.



**Figure 4.2.** Characteristics of detected breakthroughs during a fibrillation episode. Excluded breakthroughs stopped propagating within 10 ms after breakthrough time. The solid line is of the form :  $\text{size} = \text{const} \times \text{lifespan}^2$ .



Three-way analysis of variance (BTR as a function of number of connections, endo-epi layer and time intervals) confirmed that the effects of connections, layer and the interaction layer  $\times$  time were all statistically significant ( $p < 0.001$ ).



**Figure 4.3.** Breakthrough rate BTR (BT/s) in epi (top panel) and endo (bottom panel) during simulated fibrillation. Error bars represent standard deviation over fibrillation episodes. Bars are grouped by time intervals and are colored by the number of endo-epi connections.

## 4. Discussion

The fibrillation model presented here extended to 3D the 2D model of Gharaviri et al. and showed similar dynamics, notably larger breakthrough rates for intermediate endo-epi dissociation. Our emphasis was not on clinical applications but rather on testing a numerical method to introduce layer dissociation and on validating a breakthrough detection approach based on high-resolution simulated activation maps and wave tracking. The modified finite difference numerical methods may be used to simulate any spatially heterogeneous endo-epi coupling. Breakthroughs might then be observed anywhere rather than in discrete locations as in the present model (which was designed to identify possible false positives). The criterion of 10 ms propagation after breakthrough proved to be reliable for removing artifacts and identifying breakthroughs that might be observable at the lower resolutions used for experimental mapping. This would facilitate the comparison of breakthrough rates with clinical data.

## 5. Conclusion

Endo-epi dissociation combined with discrete coupling can be implemented in 3D cubic mesh models to create transmural reentries and breakthrough patterns. Such model may be used to validate mapping signal analysis software.

## Acknowledgments

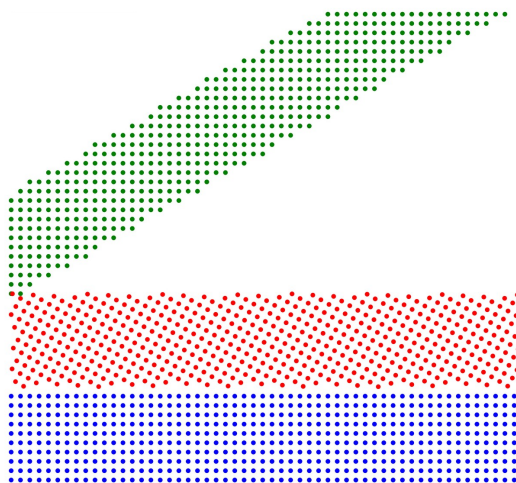
This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC grant RGPIN-2020-05252).

## Annexe : Validation des méthodes numériques

La dissociation des couches endocardique et épiscopardique dans un modèle 3D à maillage cubique représente mathématiquement un défi. L'objectif est ici de montrer que l'on est capable d'introduire la dissociation des couches dans ce type de maillage malgré la nature en escalier de la représentation de surface tout en gérant correctement les conditions aux limites. La méthode basée sur l'équation 4.1 du chapitre 4 a été validée dans trois modèles de complexité géométrique croissante : un modèle à géométries 2D inclinées, un modèle à géométries circulaires (anneau) et un modèle anatomique des oreillettes.

### 1. Modèle à géométries 2D inclinées

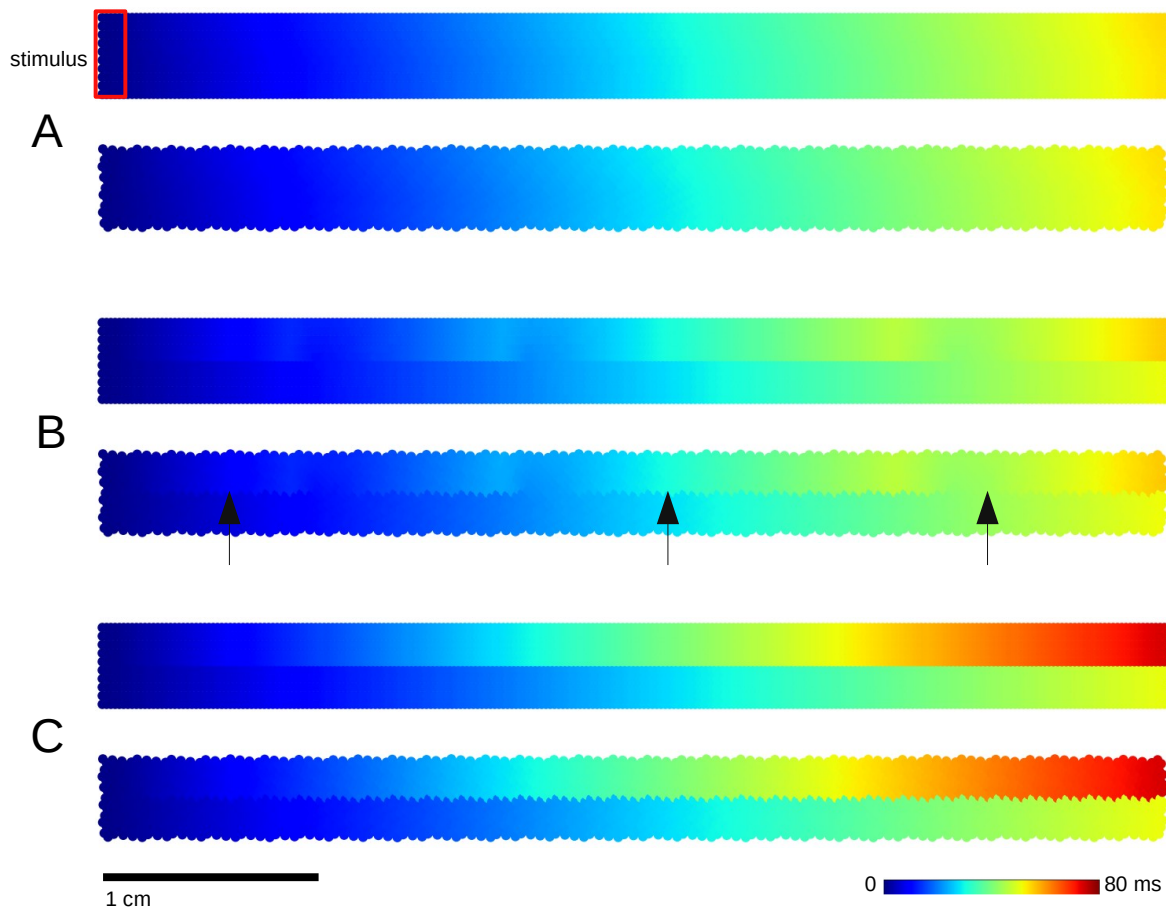
Pour valider la méthode de dissociation endo-épiscopardique locale dans le modèle à géométrie 2D inclinée, nous avons utilisé un modèle 2D à géométrie rectangulaire (largeur = 0.2 cm et longueur = 5.0 cm) et à maillage cubique  $\Omega_{\text{ref}}$  (résolution = 0.2 mm). La figure 4.4 montre le maillage oblique superposé à son équivalent aplati et au maillage de référence.



**Figure 4.4.** Coupe du maillage oblique (vert), maillage oblique aplati (rouge) et maillage rectangulaire régulier (bleu).

La propagation a été simulée en utilisant les équations monodomaines avec le modèle ionique de Luo et Rudy [164]. La conductivité épiscopardique était de 2 mS/cm et celle endocardique est de 4 mS/cm. Les connexions endo-épiscopardiques ont été placées dans certaines régions de la frontière endo-épiscopardique. La distribution et le degré de ces connexions peuvent être inhomogènes. Les cartes d'activation du modèle de référence ( $ta_{\text{référence}}$ ) et du modèle à

géométrie inclinée ( $ta_{\text{inclinée}}$ ) ont été simulées en appliquant un stimulus dans l'endocarde et dans l'épicaarde sur une surface de  $0.01 \text{ cm}^2$  comme le montre la figure 4.5 A (encadré rouge). Le maillage incliné  $\Omega_{\text{incliné}}$  a été aplati pour obtenir un maillage plat  $\Omega_{\text{aplati}}$  dont la carte d'activation ( $ta_{\text{interpolée}}$ ) a été interpolée (interpolation cubique) à partir de la carte d'activation du maillage de référence ( $ta_{\text{référence}}$ ). Finalement, pour évaluer l'effet de la complexité de la géométrie sur la propagation dans un maillage cubique, nous avons calculé l'erreur quadratique moyenne (EQM) entre la carte d'activation interpolée  $ta_{\text{interpolée}}$  et la carte d'activation du modèle à géométrie inclinée  $ta_{\text{inclinée}}$ .

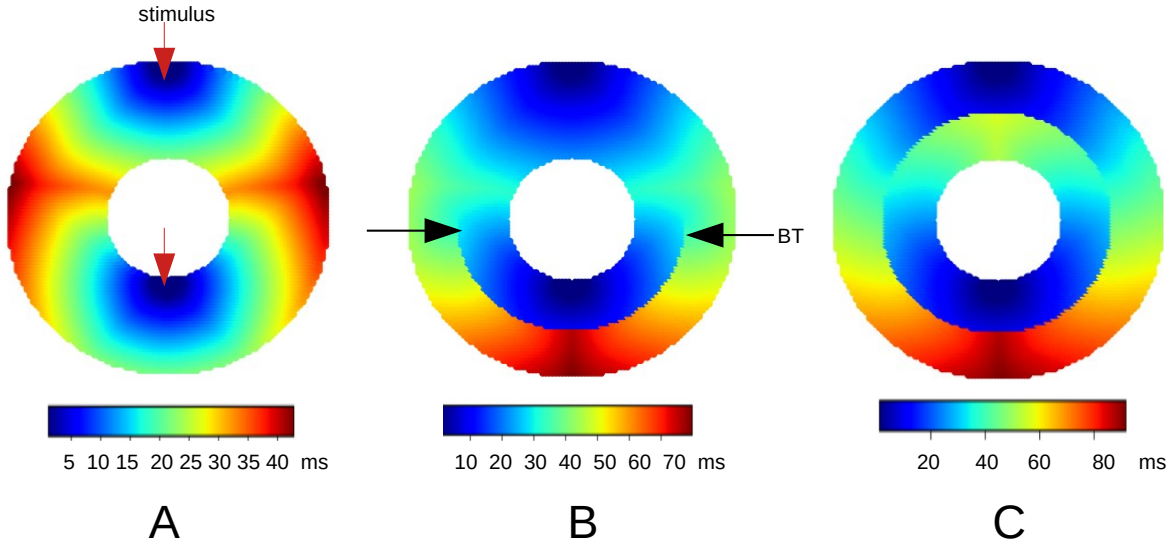


**Figure 4.5.** Pour chaque sous-figure A, B et C : carte d'activation du modèle à géométrie régulière (panneau supérieur) et carte d'activation du modèle à géométrie oblique (panneau inférieur). (A) Couches totalement couplées,  $\kappa = 1$  partout (EQM = 0.37 ms) ; (B) Partiellement couplées (EQM = 0.76 ms), les flèches indiquent les zones de connexion où  $\kappa = 1$  ; (C) Totalement découplées (EQM = 2.63 ms). L'axe y a été deux fois dilaté pour montrer les détails de l'épaisseur endo-épicaardique.

Dans le modèle de géométries 2D inclinées, lorsque les deux couches sont couplées, nous avons validé que les fronts de propagation endocardique et épicaudique entrent en collision juste après la stimulation pour ne former qu'un seul front. Notons cependant que l'on observe une courbure de ce front d'onde (voir figure 4.5 A) due à la différence de conductivité endo-épicaudique. Lorsque les couches sont discrètement couplées, on assiste à des percées d'ondes endo-épicaudiques aux zones de connexions et le front résultant se propage à l'épicaudie en deux sens opposés et entrera en collision avec le front tardif épicaudique, comme on peut le voir sur la figure 4.5 B. Les fronts se propagent parallèlement mais séparément dans le cas des couches totalement découplées (figure 4.5 C).

## 2. Modèle à géométries circulaires

La géométrie du modèle utilisé est un anneau de rayon interne  $r = 0.6$  cm, de rayon externe  $R = 1.5$  cm (ce qui équivaut à une épaisseur de 0.9 cm) et à maillage cubique (résolution = 0.03 cm). Le stimulus a été appliqué à l'endocardie et à l'épicaudie comme l'indiquent les flèches rouges sur la figure 4.6 A. La propagation a été simulée avec les mêmes paramètres que précédemment sauf la conductivité qui était uniforme (1 mS/cm) dans les deux couches. Une densité ( $\kappa$ ) de connexions discrètes endo-épicaudiques variant spatialement a été introduite en utilisant une fonction qui donne  $\kappa = 1$  au pôle nord et  $\kappa = 0$  au pôle sud de l'anneau. Entre ces deux régions de l'espace,  $\kappa$  varie linéairement en fonction de l'angle polaire  $\theta$ . Il existe une valeur seuil de  $\kappa$  (environ 0.48) au-dessus de laquelle le front endocardique peut passer à l'épicaudie et provoquer une collision avec le front épicaudique. Le passage par cette valeur seuil est marqué par la survenue de percée d'ondes, indiquée par les flèches noires sur la figure 4.6 B.

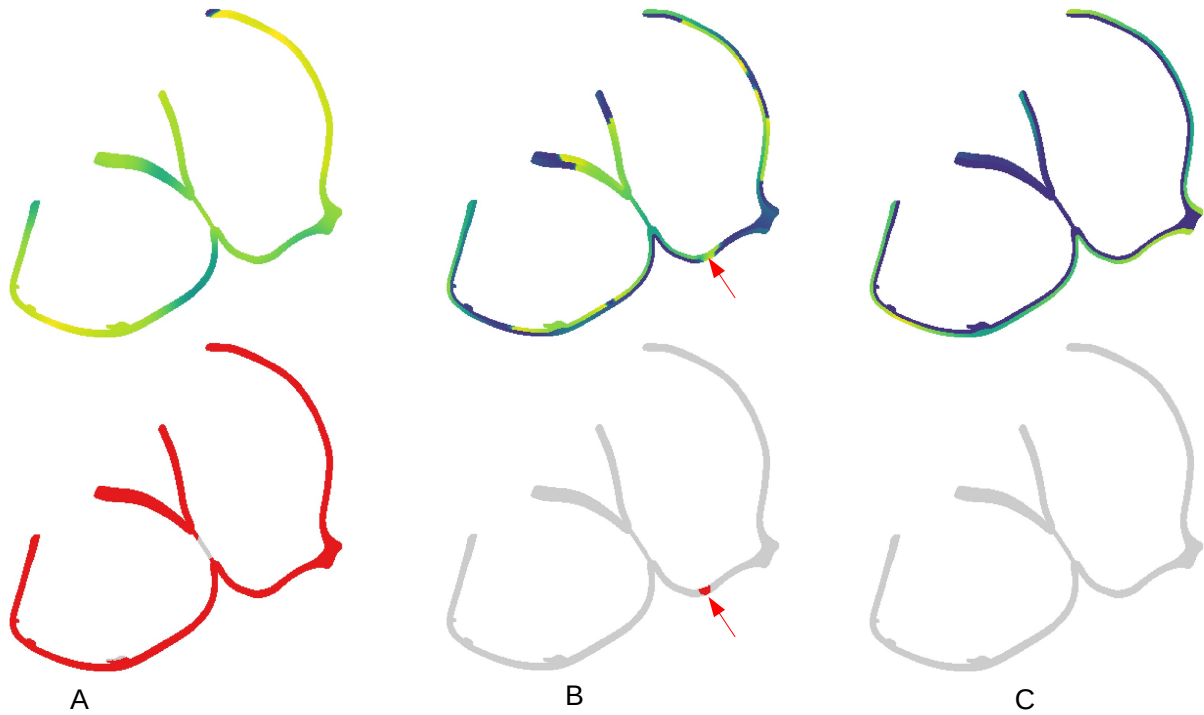


**Figure 4.6.** Cartes d’activation du modèle à géométrie circulaire (anneau). (A) Couches totalement couplées, les flèches rouges indiquent les zones de stimulation ; (B) Partiellement couplées, les flèches noires indiquent les zones d’apparition de percées d’ondes (BT : break-through) endo-épicaudiques ; (C) Totalement découplées.

Dans le modèle de géométries annulaires, lorsque les deux couches sont couplées, les fronts d’activation endocardique et épicaudique se propagent dans tout l’anneau (la forme d’ondes semi-circulaire) et entrent en collision (figure 4.6 A). Nous observons que le front reste bloqué dans l’endocarde ou dans l’épicaudie dans les régions découplées (figure 4.6 B) ou lorsque les deux couches sont complètement découplées (figure 4.6 C).

### 3. Modèle anatomique des oreillettes

Le modèle anatomique utilisé est celui décrit dans le chapitre 4. La propagation a été simulée en utilisant les équations monodomaines avec le modèle ionique de Courtemanche *et coll.* [42]. Les conductivités endocardique et épicaudique étaient respectivement de 4 et 1 mS/cm. Le protocole de simulation et les autres détails sont décrits plus haut dans ce chapitre 4. La figure 4.7 montre la distribution du potentiel membranaire dans le modèle anatomique. Une coupe transverse dans ce modèle permet d’exposer l’emplacement d’une des 24 connexions endo-épicaudiques discrètes (flèche rouge dans le panneau inférieur de la figure 4.7 B) et de l’apparition de percée d’ondes qui en est résulté (flèche rouge dans le panneau supérieur de la figure 4.7 B).



**Figure 4.7.** Coupe transverse dans le modèle anatomique des oreillettes. Le panneau supérieur indique la distribution du potentiel membranaire codé entre 0 et 1 sous forme de code couleur (bleu=0, rouge=1) et le panneau inférieur montre la distribution de connexions. (A) Couches totalement couplées; (B) Partiellement couplées,  $\kappa(x) = 1$  au point de connexion (flèche rouge) et zéro partout; (C) Totalement déconnectées.

Dans le modèle anatomique des oreillettes, nous avons obtenu les mêmes observations que dans les modèles géométriques précédents et validé que comme attendu dans ce modèle mathématique, les percées d'ondes (ondes passant de l'endocarde à l'épicarde ou inversement) ne peuvent avoir lieu qu'en cas de découplage partiel (discret) et qu'aux points de connexions endo-épicardiques (figure 4.7). Lorsque les deux couches sont totalement couplées 4.7 A ou déconnectées 4.7 C, aucune percée d'ondes n'a été observée, alors que nous avons observé une percée d'ondes dans la zone de connexion, indiquée par la flèche rouge sur le panneau supérieur de la figure 4.7 B.





## Chapitre 5

---

# Multiparameter optimization of nonuniform passive diffusion properties for creating coarse-grained equivalent models of cardiac propagation

Éric Irakoze<sup>1,2</sup>, Vincent Jacquemet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacologie et physiologie, Institut de génie biomédical, Faculté de médecine, Université de Montréal

<sup>2</sup> Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Ce chapitre a été publié sous forme d'article de journal dans « Computers in Biology and Medicine, 138 : 104863, Nov. 2021, <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104863> »

## Abstract

The arrhythmogenic role of discrete cardiac propagation may be assessed by comparing discrete (fine-grained) and equivalent continuous (coarse-grained) models. We aim to develop an optimization algorithm for estimating the smooth conductivity field that best reproduces the diffusion properties of a given discrete model. Our algorithm iteratively adjusts local conductivity of the coarse-grained continuous model by simulating passive diffusion from

white noise initial conditions during 3 to 10 ms and computing the root mean square error with respect to the discrete model. The coarse-grained conductivity field was interpolated from up to 300 evenly spaced control points. We derived an approximate formula for the gradient of the cost function that required (in two dimensions) only two additional simulations per iteration regardless of the number of estimated parameters. Conjugate gradient solver facilitated simultaneous optimization of multiple conductivity parameters. The method was tested in rectangular anisotropic tissues with uniform and nonuniform conductivity (slow regions with sinusoidal profile) and random diffuse fibrosis, as well as in a monolayer interconnected cable model of the left atrium with spatially-varying fibrosis density. Comparison of activation maps served as validation. The results showed that after convergence the errors in activation time were  $<1$  ms for rectangular geometries and 1-3 ms in the atrial model. Our approach based on the comparison of passive properties ( $< 10$  ms simulation) avoids performing active propagation simulations ( $> 100$  ms) at each iteration while reproducing activation maps, with possible applications to investigating the impact of microstructure on arrhythmias.

## 1. Introduction

Despite the fundamentally discrete nature of cardiac propagation at the microscale [243; 246], coarse-grained continuous mathematical models describing the propagation of the cardiac impulse at the macroscale have been largely successful at reproducing normal and abnormal heart rhythms and have contributed to the understanding of reentrant arrhythmia [105; 193]. Investigations of pathological tissue structure at high resolution, and notably in slow conduction regions, however, suggested that microheterogeneities, microfibrosis, endoepicardial dissociation and microstructural changes may have macroscopic consequences on conduction properties beyond slowing propagation, through the initiation of microreentries or through the creation of three-dimensional pathways [46; 97; 98; 141; 192]. This motivated the development of computer models that simulate cardiac propagation at the cellular and subcellular levels [84; 243]. In these models, the effect of cell shape and arrangement, the distribution of gap junctions, source-load mismatch and the occurrence of wave breaks and microreentries were studied [85; 118; 119; 133; 140].

The arrhythmogenic role of discrete cardiac propagation may be assessed by comparing discrete and equivalent continuous models [85; 118]. Such model can be created by adjusting tissue conductivities to best match the conduction velocities or activation maps measured in the discrete model [85]. Solving this inverse problem is a challenging task [88; 139], but a task closely related to the personalization of cardiac models to a patient anatomy and electrophysiological measurements. In this line of research, depolarization times obtained from electrical mapping were used to identify local conduction velocity [27; 266; 271; 281] and infer the apparent conductivity [1; 234]. Pipelines have been designed and validated for the reconstruction of conduction models from clinical data sets [18; 176; 188; 200; 214].

Incorporating clinical data into a computer model involves coarse-to-fine interpolation from sparse measurements [50]. In contrast, in this paper, we explore the fine-to-coarse smoothing process that eliminates discrete propagation effects and enables the identification of features that might emerge or disappear as a result. This mathematical process is known as homogenization [38; 95; 158; 189]. From a fine-grained conduction model, a continuous model will be created that reproduces coarse-grained passive tissue properties. Then, activation maps will be used to validate the equivalent model. The specificity of the proposed approach is that no electrical stimulation is involved, no prior assumption about activation patterns is needed (which is important when the objective is to simulate arrhythmia), only short simulations ( $\leq 10$  ms) are performed at each iteration, and high-dimensional optimization is possible thanks to an approximation of the gradient. Proof-of-concept examples with macro- and micro-heterogeneities and diffuse fibrosis are provided.

## 2. Methods

### 2.1. Problem statement

In a two-dimensional domain parameterized by longitudinal ( $x_1$ ) and transverse ( $x_2$ ) coordinates, i.e.  $\mathbf{x} = (x_1, x_2)$ , the diffusion equation

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} D_i(\mathbf{x}) \frac{\partial u}{\partial x_i} - \frac{u}{\tau} \quad (5.1)$$

approximates the monodomain equation near the resting state  $u = 0$  (subthreshold behavior) after proper rescaling. The choice of coordinate system eliminates the mixed partial

derivatives but assumes that fiber orientation is known and consistent. The parameter  $\tau$  is the time constant of the tissue at rest and  $D_i$  are the diffusion coefficients. This equation is considered in combination with von Neumann boundary conditions and the initial condition  $u(\mathbf{x}, 0) = u_0(\mathbf{x})$ . Its solution, computed through numerical simulation, is denoted by a functional  $\mathcal{S}_t$  of the initial condition and the conductivity fields :

$$u(\mathbf{x}, t) = \mathcal{S}_t[u_0(\mathbf{x}), \{D_i(\mathbf{x})\}] . \quad (5.2)$$

Note that in the case of a spatially uniform time constant  $\tau$ , if  $u(\mathbf{x}, t)$  is a solution to (5.1) then  $u(\mathbf{x}, t) = v(\mathbf{x}, t) \exp(-t/\tau)$  where  $v(\mathbf{x}, t)$  is a solution to (5.1) without the last term. For that reason, the passive reaction term  $(-u/\tau)$  will not play a role and will be ignored.

The objective is to find a smooth, coarse-grained conductivity field  $\hat{D}_i(\mathbf{x})$  that best reproduces the passive diffusion properties of a fine-grained conductivity field  $D_i(\mathbf{x})$  possibly including discontinuities and microheterogeneities. Numerically, both fields will be defined on the same mesh. The coarse-grained field is parameterized using a predefined set of  $m$  shape functions  $\phi_j(\mathbf{x})$  for  $j = 1, \dots, m$  :

$$\hat{D}_i(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^m d_{i,j} \phi_j(\mathbf{x}) . \quad (5.3)$$

To identify optimal values for the parameters  $d_{i,j}$ , the evolution after a time interval  $T$  is compared using the fine-grained and the coarse-grained conductivity fields. The cost function  $C$  to be minimized is given by the mean square difference

$$C(\{d_{i,j}\}, u_0, T) = \int (\hat{u}(\mathbf{x}, T) - u(\mathbf{x}, T))^2 \mathrm{d}\mathbf{x} \quad (5.4)$$

where

$$\hat{u}(\mathbf{x}, t) = \mathcal{S}_t[u_0(\mathbf{x}), \{\hat{D}_i(\mathbf{x})\}] . \quad (5.5)$$

In summary, in a domain where  $D_i(\mathbf{x})$  is known, a smooth approximation  $\hat{D}_i(\mathbf{x})$  may be derived by minimizing the cost function (5.4) with respect to  $d_{i,j}$  for a given initial condition  $u_0$  and a choice of simulation time  $T$ . While any nonlinear optimization algorithm may be used, methods that exploit an approximation of the gradient (provided in the next subsection) are often more efficient, particularly in higher dimensions.

## 2.2. Estimation of the gradient

If the diffusion coefficients vary sufficiently slowly in space, the solution  $\hat{u}$  at time  $T$  might be approximated by

$$\hat{u}(\mathbf{x}, T) \approx \int u_0(\mathbf{x}') G_2(\mathbf{x} - \mathbf{x}', T; \hat{D}_1(\mathbf{x}), \hat{D}_2(\mathbf{x})) d\mathbf{x}' , \quad (5.6)$$

where the 2D Green's function

$$G_2(\mathbf{x}, t; D_1, D_2) = G_1(x_1, t; D_1) G_1(x_2, t; D_2) \quad (5.7)$$

is expressed in terms of 1D Green's functions

$$G_1(x, t; D) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right) . \quad (5.8)$$

The symmetry between  $D$  and  $t$  in (5.8) translates into the following identities :

$$\frac{\partial G_1}{\partial D} = t \frac{\partial^2 G_1}{\partial x^2} \quad \text{and} \quad \frac{\partial G_2}{\partial D_i} = t \frac{\partial^2 G_2}{\partial x_i^2} . \quad (5.9)$$

Then, the gradient of the cost is written as

$$\frac{\partial C}{\partial d_{i,j}} = 2 \int (\hat{u}(\mathbf{x}, T) - u(\mathbf{x}, T)) \frac{\partial \hat{u}}{\partial d_{i,j}} d\mathbf{x} . \quad (5.10)$$

The derivative with respect to the parameters  $d_{i,j}$  is obtained from

$$\frac{\partial \hat{u}}{\partial d_{i,j}} \approx \int u_0(\mathbf{x}') \frac{\partial G_2}{\partial D_i}(\mathbf{x} - \mathbf{x}', T; \hat{D}_1, \hat{D}_2) \frac{\partial \hat{D}_i}{\partial d_{i,j}} d\mathbf{x}' \quad (5.11)$$

$$= \int u_0(\mathbf{x}') T \frac{\partial^2 G_2}{\partial x_i^2}(\mathbf{x} - \mathbf{x}', T; \hat{D}_1, \hat{D}_2) \phi_j(\mathbf{x}) d\mathbf{x}' \quad (5.12)$$

$$= T \phi_j(\mathbf{x}) \int \frac{\partial^2 u_0}{\partial x_i^2}(\mathbf{x}') G_2(\mathbf{x} - \mathbf{x}', T; \hat{D}_1, \hat{D}_2) d\mathbf{x}' \quad (5.13)$$

$$\approx T \phi_j(\mathbf{x}) \mathcal{S}_T \left[ \frac{\partial^2 u_0}{\partial x_i^2}, \{\hat{D}_k\} \right] \quad (5.14)$$

where successively the approximation (5.6), the relations (5.9), the definition (5.3), integration by parts, and the notation (5.5) are applied.

In summary, to estimate the gradient, three simulations of duration  $T$  are performed from the initial conditions  $u_0$ ,  $\partial^2 u_0 / \partial x_1^2$  and  $\partial^2 u_0 / \partial x_2^2$  respectively. Three scalar fields  $\hat{u}$ ,  $\hat{u}_1$  and  $\hat{u}_2$  are obtained from the final state of these simulations, where  $\hat{u}_i = \mathcal{S}_T[\partial^2 u_0 / \partial x_i^2, \{\hat{D}_k\}]$ .

Then, the  $2m$  components of the gradient are constructed as

$$\frac{\partial \mathcal{C}}{\partial d_{i,j}} = 2T \int d\mathbf{x} (\hat{u} - u) \hat{u}_i \phi_j . \quad (5.15)$$

In a discretized spatial domain with  $N$  computational nodes, the time required to compute the gradient (in addition to the three simulations) is  $\mathcal{O}(Nm)$ , which is reasonable as long as  $m \ll N$ .

Note that isotropic conductivity may be enforced by introducing the constraint  $d_{1,j} = d_{2,j}$ . In that case, both  $\hat{D}_1$  and  $\hat{D}_2$  depend on  $d_{1,j}$

$$\frac{\partial G_2}{\partial d_{1,j}} = \left( \frac{\partial G_2}{\partial D_1} + \frac{\partial G_2}{\partial D_2} \right) \phi_j . \quad (5.16)$$

As a result, the gradient can be estimated using a simulation starting from the Laplacian of  $u_0$  :

$$\frac{\partial \hat{u}}{\partial d_{1,j}} \approx T \phi_j(\mathbf{x}) \mathcal{S}_T \left[ \Delta u_0, \{ \hat{D}_k \} \right] . \quad (5.17)$$

It reduces the number of parameters from  $2m$  to  $m$  and the number of required simulations from 3 to 2.

While Green's function-based approximation (5.6) is at the core of the justification of the gradient formula, this integral is never evaluated numerically. This enables an attempted generalization of the gradient formula to domains beyond the strict validity of (5.6). Optimization methods may indeed be enhanced even by crude but qualitatively correct approximation of the gradient.

### 2.3. Initial condition

After diffusion during a time interval  $T$ , the initial condition becomes spatially filtered at a spatial scale of  $\lambda = \sqrt{2DT}$ . If the initial condition was nonzero only at a few discrete sites, the cost function would only take into account the conduction properties in the vicinity of these sites, unless  $T$  is large. This motivates the use of random white noise initial distribution (uniform between  $-1$  and  $1$ ). The advantages are that : (1) multiple initial conditions can be easily generated in any geometry to estimate parameter uncertainty ; (2) the cost gives equal weight to every point of the domain ; (3) local conduction defects or non-conductive regions do not need special handling ; (4) optimized parameters obtained from an initial condition can be tested with additional initial conditions for validation ; (5) in the subthreshold diffusion

regime considered here, white noise crudely approximates thermodynamic fluctuations near the resting state.

In a 1D domain with a spatial discretization of  $\Delta x$ , the Green's function (5.8) can be applied to show that the ratio of the variance of the random field at time  $t = T$  to the variance at time  $t = 0$  is approximately  $\Delta x / (\sqrt{4\pi\lambda})$ . In 2D, this ratio is squared. This serves as a justification for choosing values of  $T$  in the range 3 to 10 ms, before the variance becomes too small. This interval also covers the physiological and pathological duration of the diffusion process in the depolarization phase of the action potential.

## 2.4. Optimization algorithm and initial estimate

Parameter optimization was performed using the conjugate-gradient method as implemented in the python library `scipy.optimize.minimize`. This algorithm calls the function that estimates the gradient (subsection 2.2) at each iteration. To relieve the positivity constraint on the parameters  $d_{i,j}$ , the cost  $C$  was rewritten as a function of  $\log_{10} d_{i,j}$  instead of  $d_{i,j}$ . This required to rescale the  $i,j$  component of the gradient by a factor  $d_{i,j} \log(10)$ . The tolerance was set to  $10^{-8}$  and the maximum number of iterations to 100. Most of the computer time was spent running simulations. Consequently, platform-independent computational load can be quantified as the total simulated time (in ms).

An initial estimate  $d_{i,j}^0$  of the parameters was obtained by least square regression which minimizes  $\int (D_i - \hat{D}_i)^2 d\mathbf{x}$ . This leads to the following two  $m \times m$  linear systems in  $d_{i,j}^0$  (one for each value of  $i$ ) :

$$\int D_i(\mathbf{x}) \phi_k(\mathbf{x}) d\mathbf{x} = \sum_{j=1}^m d_{i,j}^0 \int \phi_j(\mathbf{x}) \phi_k(\mathbf{x}) d\mathbf{x} . \quad (5.18)$$

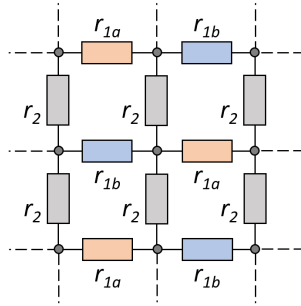
In the uniform case  $m = 1$ ,  $\phi_1(\mathbf{x}) = 1$ , the initial estimate is the mean of the fine-grained conductivity field  $D_i$ . Although this estimate is always reasonable, diffusion coefficients behave like conductances and as such cannot be added when configured in series. In 1D, it would be more accurate to replace the arithmetic mean by a harmonic mean. In the presence of uncoupling or fibrosis in 2D structures, however,  $D_i$  can be zero which makes (5.18) more convenient. This also shows the necessity of optimization beyond the initial estimate.

## 2.5. Two-dimensional test cases

The geometry for validating the algorithm was a 5-by-2.5 cm rectangular tissue with a resolution of 100  $\mu\text{m}$ . Accuracy was assessed in a tissue configuration for which an analytical expression for the equivalent conductivity can be obtained (Fig. 5.1). This configuration is inspired by brick-wall tissue structures [119]. Using Kirchhoff's circuit laws and periodic boundary conditions, the equivalent resistance  $r$  in the longitudinal (horizontal) direction is found to be :

$$r = \frac{2r_{1a} r_{1b} + (r_{1a} + r_{1b}) r_2}{r_{1a} + r_{1b} + 2r_2} . \quad (5.19)$$

In the 1D case ( $r_2 \rightarrow \infty$ ), the formula is reduced to the arithmetic mean (resistances in series), while strong lateral coupling ( $r_2 \rightarrow 0$ ) leads to the harmonic mean (resistances in parallel).



**Figure 5.1.** Network of resistances used for validation. This two-by-two tile is repeated horizontally and vertically (periodic boundary condition).

In the simulations, the diffusion coefficients were set to  $D = \sigma/(\beta C_m)$ , where  $\beta = 2000 \text{ cm}^{-1}$  is the surface-to-volume ratio,  $C_m = 1 \text{ } \mu\text{F}/\text{cm}^2$  and  $\sigma$  is the conductivity in  $\text{mS}/\text{cm}$ . Equation (5.19) was translated in terms of conductivity using  $r \propto \sigma^{-1}$ . This configuration, characterized by three parameters  $\sigma_{1a}$ ,  $\sigma_{1b}$ , and  $\sigma_2$  will be called the *resistor ladder configuration*.

Convergence in the heterogeneous case was assessed in a rectangular tissue with a longitudinal conductivity field  $\sigma_1$  that features sinusoidal spatial variations :

$$\sigma_1(x_1, x_2) = \sigma_0 + \Delta\sigma \cdot \cos(\pi K x_1/L) \cdot \cos(\pi K x_2/L) , \quad (5.20)$$

where the tissue length was  $L = 5 \text{ cm}$  (its width was  $L/2$ ), the baseline conductivity was  $\sigma_0 = 1 \text{ mS}/\text{cm}$ , the amplitude of heterogeneity was  $\Delta\sigma = 0.5 \text{ mS}/\text{cm}$ , and the wave number



was  $K = 1, 2, 3$ . In the uniform case ( $K = 0$ ), we used  $\sigma_1(x_1, x_2) = \sigma_0$  instead of (5.20). The origin of the  $(x_1, x_2)$  coordinates was located in the bottom-left corner of the tissue. The transverse conductivity field was set to  $\sigma_2(x_1, x_2) = \sigma_1(x_1, x_2)/2$ . In addition, diffuse fibrosis was introduced by uncoupling a given fraction (ranging from 0 to 30%) of the longitudinal and transverse connections.

The shape functions  $\phi_j$  in the rectangular geometry were bilinear finite elements constructed on a regular grid of control points. There was no control point on the boundary. Instead, the design of the shape functions ensured that their gradient was tangent to the boundary like  $\sigma_1$  in formula (5.20). In a  $(2n+1)$ -by- $n$  grid of control points, the distance between neighboring control points was  $L/(2n+2)$ . The special case  $n = 0$  was implemented as a single uniform shape function ( $m = 1, \phi_1 = 1$ ). The value of  $n$  was varied between 0 and 12. The total number of conductivity parameters to optimize, hereafter referred to as the number of degrees of freedom, was  $2n(2n+1)$  when  $n > 0$  and 2 when  $n = 0$ , because both longitudinal and transverse conductivities had to be identified. This configuration, characterized by three parameters  $K, n$  and the fibrosis density, will be called the *sine wave configuration*.

## 2.6. Validation of activation maps

For each fine-grained tissue substrate defined in the preceding subsection, the algorithm was applied to optimize the parameters  $\{d_{i,j}\}$ . Multiple runs (up to 50) were performed from different random initial conditions to estimate the mean and standard deviation of the optimal parameters  $d_{i,j}$ . Then, a coarse-grained equivalent conductivity field was generated from the obtained mean values for  $d_{i,j}$  using (5.3).

The fine-grained and the coarse-grained models were compared in terms of active propagation in a monodomain model using Courtemanche kinetics [41] and finite differences discretization ( $\Delta x = 100 \mu\text{m}$ ). Longitudinal and transverse propagation was initiated by stimulating the left or the bottom border of the rectangular tissue. Activation maps were extracted using a  $-40$  mV threshold on the membrane potential. The root mean square (RMS) error between the two activation maps was computed after subtraction of the mean activation time. That mean-value correction compensated short delays caused by local variations in conductivity near the stimulus site.

In the presence of fibrosis, a small part of the RMS error was due to local irregularities in the activation pattern such as short conduction blocks and zig-zag propagation. To exclude the contribution of these microheterogeneities, activation maps were compared after spatial filtering. Isotropic Gaussian filtering of an activation map  $a(\mathbf{x})$  was implemented as  $\mathcal{S}_t[a(\mathbf{x}), D]$ , where  $t = 10$  ms and  $D = (1 \text{ mS/cm})/(\beta C_m)$ . The spatial length scale of this filter (standard deviation) was about 1 mm, which is still  $\ll L/K$ .

## 2.7. Application to an atrial model

Generalization to 3D models was investigated in a monolayer interconnected cable model of the left atrium [221; 223]. This model was constructed from two sets of longitudinal and transverse cables which specify fiber orientation and provide a natural definition for the coordinates  $x_1$  and  $x_2$ . In particular, the second derivatives with respect to  $x_1$  and  $x_2$  were computed along those cables. Spatial resolution was  $100 \mu\text{m}$  as in the rectangular model. Only the epicardial layer (about 980k computational nodes) was used here. Numerical methods are described in Saliani et al. [222].

A spatial profile  $s(\mathbf{x}) \in [0, 1]$  was designed for parameter specification. The value of that function was 1 at the boundary of the pulmonary veins and mitral valve and decreased exponentially (length scale of 1.5 cm) with the geodesic distance to the closest vein or valve. Two models with slower conduction in the pulmonary vein region were created. Conductivities were uniform ( $\sigma_1 = 9$  and  $\sigma_2 = 3$  mS/cm), but spatially-varying diffuse fibrosis was introduced in which both longitudinal and transverse coupling were randomly removed with probability  $p(\mathbf{x}) = 0.2 s(\mathbf{x})$  in the low fibrosis density variant and  $p(\mathbf{x}) = 0.1 + 0.2 s(\mathbf{x})$  in the high fibrosis density model.

Control points were evenly distributed over the epicardial surface using sample elimination from a coarse triangulation of the left atrium [286]. A set of 113 control points was created. Shape functions were designed based on nearest neighbor interpolation, which means that the conductivity field was constant in the Voronoi cell associated with each control point. As with the 2D models, activation maps in the fine-grained and the equivalent coarse-grained left atrial models were compared.

## 3. Results

### 3.1. The cost function and its gradient

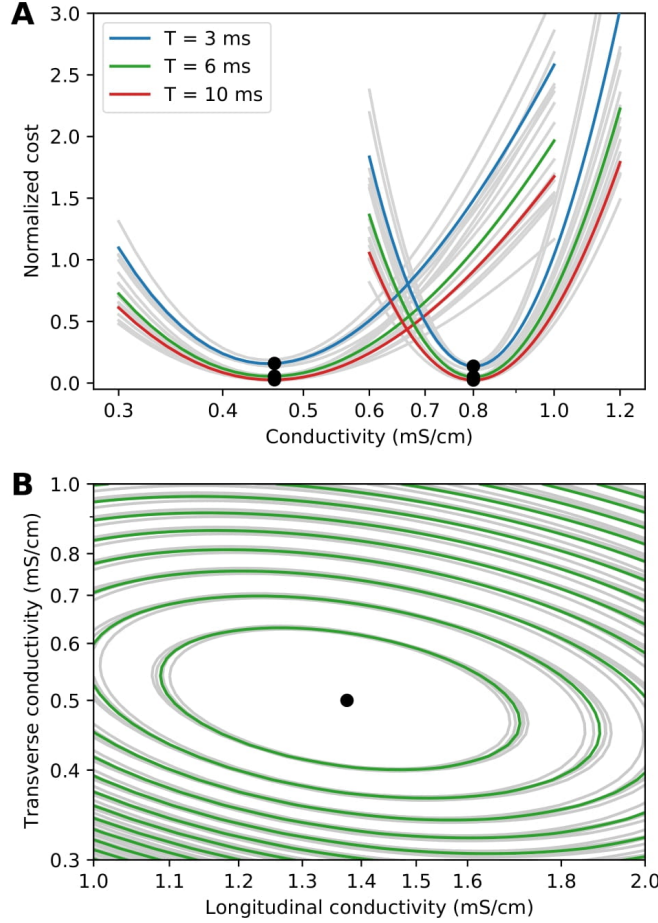
The cost function is illustrated in Fig. 5.2 for the resistor ladder configuration. In the 1D case (panel A), the curves are parabola-like and, despite some variability in their amplitude depending on the initial condition, have a relatively consistent location of their minimum. As the simulation time  $T$  increases, the cost decreases because more diffusion results in lower amplitudes and reduced mean square errors. In the 2D case (panel B), the isolines of the cost function look like ellipses in the log-log plot, which confirms the appropriateness of the logarithmic transformation and the choice of conjugate-gradient optimization.

The validity of the approximation of the gradient of the cost is assessed in Fig. 5.3 using the same configurations as in Fig. 5.2. Formula (5.15) is compared to numerical differentiation computed with a step of  $10^{-4}$ . Note that while (5.15) requires two additional simulations to estimate the gradient, finite differences require a number of additional simulations equal to the dimension of the parameter space (degrees of freedom). The advantage becomes very significant for high dimension optimization. Both in 1D (panel A) and 2D (panel B), the approximation tends to slightly overestimate the components of the gradient. The approximation was found to be more accurate for higher conductivities (panel A, curve on the right) and close to the optimum (where the gradient is small).

### 3.2. Consistency in macroscopically-uniform tissues

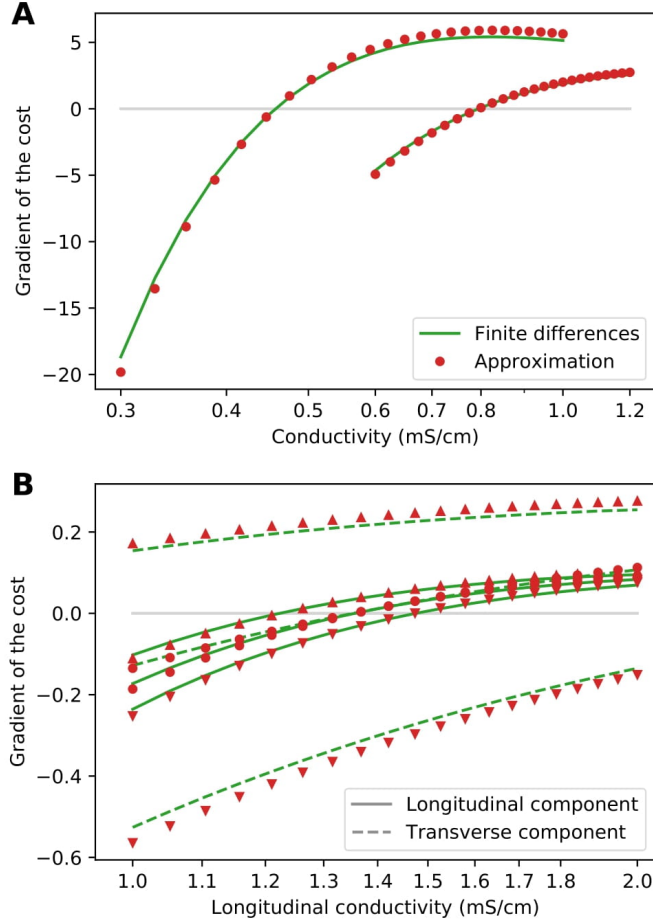
The resistor ladder configuration served as a test case to check the consistency of parameter identification. Each of the three conductivity parameters  $\sigma_{1a}$ ,  $\sigma_{1b}$  and  $\sigma_2$  were set to 10 values with logarithmic spacing between 0.1 and 5 mS/cm, along with the constraint  $\sigma_{1a} < \sigma_{1b}$ . In total, 450 tissue substrates were generated.

Optimization of passive diffusion starting from random initial conditions ( $T = 6$  ms) was compared to the same algorithm applied to an initial condition consisting of a Dirac distribution placed at the center of the tissue. In the latter case, diffusion took the form of an anisotropic Gaussian. However, since the field was mostly zero except near the center, the simulation time  $T$  had to be increased to 100 ms and the tolerance of the conjugated gradient was reduced to  $10^{-10}$ . These necessary small adjustments were a disadvantage as compared



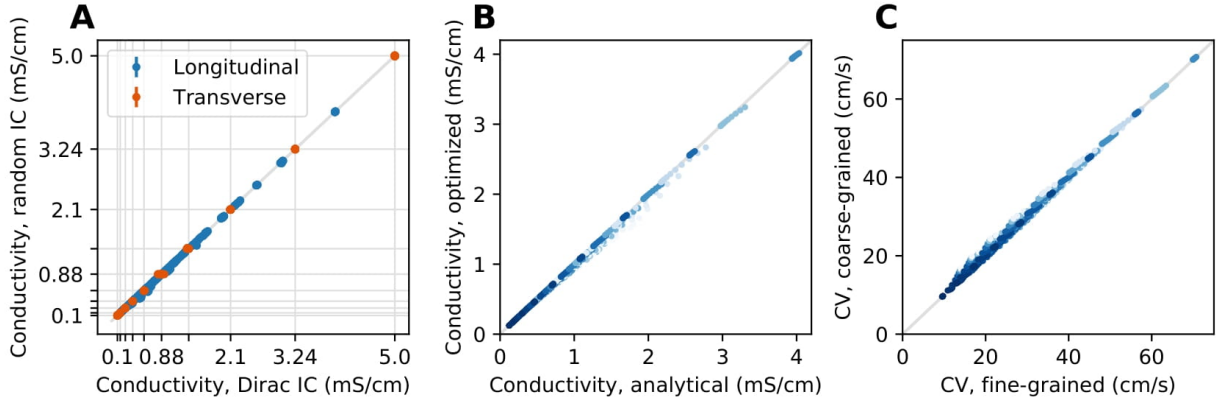
**Figure 5.2.** Cost functions in 1D and 2D for the resistor ladder configuration of Fig. 5.1. (A) Cost as a function of the equivalent conductivity parameter (logarithmic scale). The left group of parabola-like curves corresponds to the configuration  $\sigma_{1a} = 0.3$  mS/cm,  $\sigma_{1b} = 1$  mS/cm and  $\sigma_2 = 0$  (1D fiber); the right group of curves corresponds to  $\sigma_{1a} = 0.6$  mS/cm and  $\sigma_{1b} = 1.2$  mS/cm. Curves for five random initial conditions are displayed in gray for each case and their mean is shown color-coded for the simulation time  $T$ . The minimum is shown as a black dot. (B) Contour plot of the cost ( $T = 6$  ms) for the configuration  $\sigma_{1a} = 1$  mS/cm,  $\sigma_{1b} = 2$  mS/cm and  $\sigma_2 = 0.5$  mS/cm as a function of the equivalent longitudinal and transverse conductivities (logarithmic scale). Here again the costs for five initial conditions are shown in gray and their mean in green.

to the random initial conditions. Figure 5.4A shows that the two types of initial conditions gave consistent results. The estimated conductivity parameters had an RMS difference of 0.016 mS/cm and an average relative difference of 1.2%. The conductivity values for the random initial condition were averaged over 50 realizations. The 95% confidence intervals, shown as error bars, are barely visible, suggesting that the optimum was robust against the initial condition.



**Figure 5.3.** Approximation of the gradient of the cost function in 1D and 2D ( $T = 6$  ms ; conductivities of the resistor ladder configuration as in Fig. 5.2). The approximation (5.15) is shown in red and finite difference formula (step of  $10^{-4}$  in each dimension) as green curves. The crossing with the zero line (in gray) indicates the optimum. (A) Two 1D examples of configurations. (B) Longitudinal (solid lines) and transverse (dashed lines) components of the gradient in a 2D configuration as a function of the equivalent longitudinal conductivity, for three values of the equivalent transverse conductivity (downward triangles : 0.4 mS/cm ; circles : 0.5 mS/cm ; upward triangles : 0.7 mS/cm).

Equation (5.19) provides a reference value for the equivalent longitudinal conductivity. This formula based on stationary current flow can be verified numerically by injecting currents of opposite signs ( $+I_0$  and  $-I_0$ ) on the left and right borders of the tissue [160]. The slope of the resulting steady-state voltage profile is  $\beta I_0 / \sigma$ , which enables the identification of  $\sigma$ . These conductivity measurements were in good agreement (within 0.2%) with the analytical formula, thus establishing its applicability.



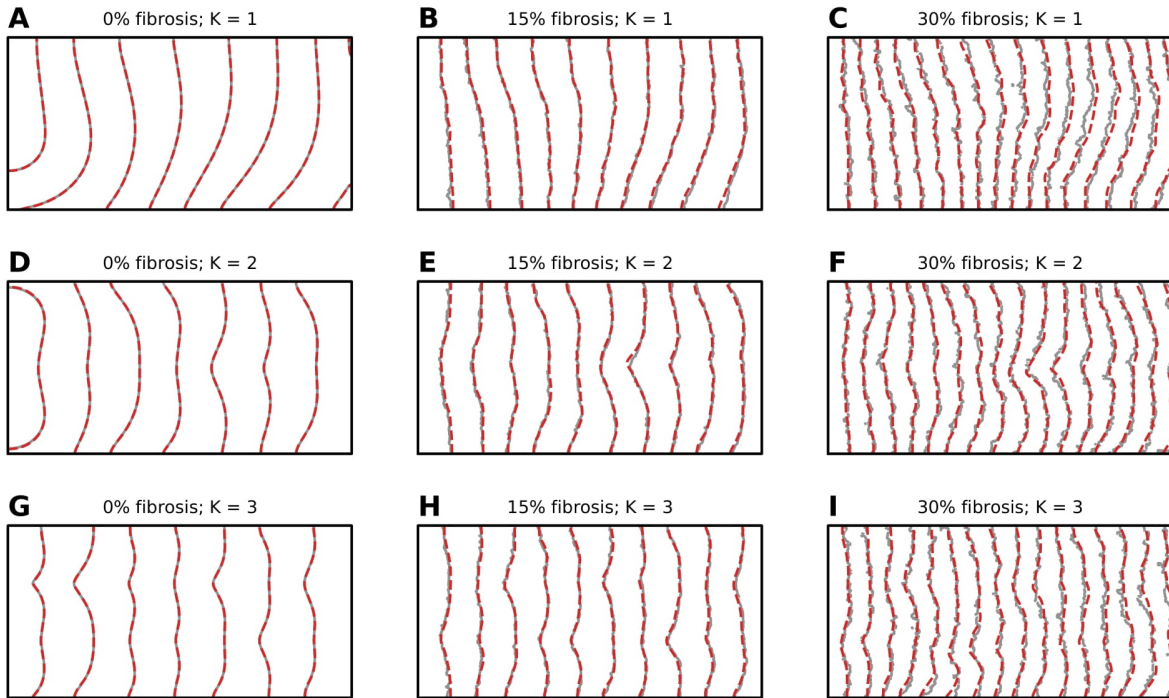
**Figure 5.4.** Validation using 450 macroscopically-uniform tissues in the resistor ladder configuration. (A) Longitudinal and transverse equivalent conductivities computed from a random initial condition (IC) versus a Dirac distribution. Error bars showing 95% confidence intervals over 50 realizations of the random initial condition are smaller than the size of the dots. The gray lines indicate the 10 values for  $\sigma_{1a}$ ,  $\sigma_{1b}$  and  $\sigma_2$ . (B) Equivalent conductivity as a function of the analytical formula (5.19). The dots are colored according to  $|\sigma_{1b} - \sigma_{1a}|$ , higher values corresponding to lighter shades of blue. (C) Conduction velocity (CV) measured in a uniform tissue using the optimized conductivities obtained in panel B as a function of the CV in the fine-grained tissue. As in panel B, color code is defined by  $|\sigma_{1b} - \sigma_{1a}|$ .

The equivalent conductivity obtained by optimization (from random initial conditions) was then compared to the analytical formula (5.19). As illustrated in Fig. 5.4B, the RMS difference was 0.039 mS/cm and the average relative difference was 1.6%. The errors were larger when  $\sigma_{1b}$  and  $\sigma_{1a}$  were significantly different, that is, when discrete effects were stronger. The RMS difference indeed decreased to 0.004 mS/cm or 0.1% when only data points with  $\sigma_{1b}/\sigma_{1a} \leq 2$  were considered. Similar outcome was observed when comparing the conduction velocity in the optimized coarse-grained model versus the fine-grained model (Fig. 5.4C). The RMS difference was 0.87 cm/s or 2.3% but decreased to 0.089 cm/s or 0.3% when  $\sigma_{1b}/\sigma_{1a} \leq 2$ . Note that the range of conductivities was broad. The space constant of the tissue was sometimes as small as 0.37 mm. Among tissues where space constants were larger than  $10 \Delta x = 1$  mm, the RMS error was 0.14 cm/s or 0.2% regardless of  $\sigma_{1b}/\sigma_{1a}$ .

### 3.3. High-dimensional optimization in heterogeneous tissues

The sine wave configuration was used to test the ability of the optimization algorithm to reproduce heterogeneous activation patterns. For wave numbers ( $K$ ) varying from 0 to 3 and fibrosis density of 0%, 15% and 30%, longitudinal propagation was simulated in the

fine-grained tissue model and the activation map was extracted. Then, an equivalent coarse-grained tissue was computed using 1 to 300 control points ( $n = 0$  to 12) and  $T = 3, 6$  or 10 ms. Optimum conductivity parameters were averaged over 50 realizations of the initial condition. Longitudinal propagation was simulated in the resulting equivalent coarse-grained tissue. Activation maps in fine-grained and coarse-grained tissues were compared in terms of RMS error. Examples of activation maps are shown in Fig. 5.5.

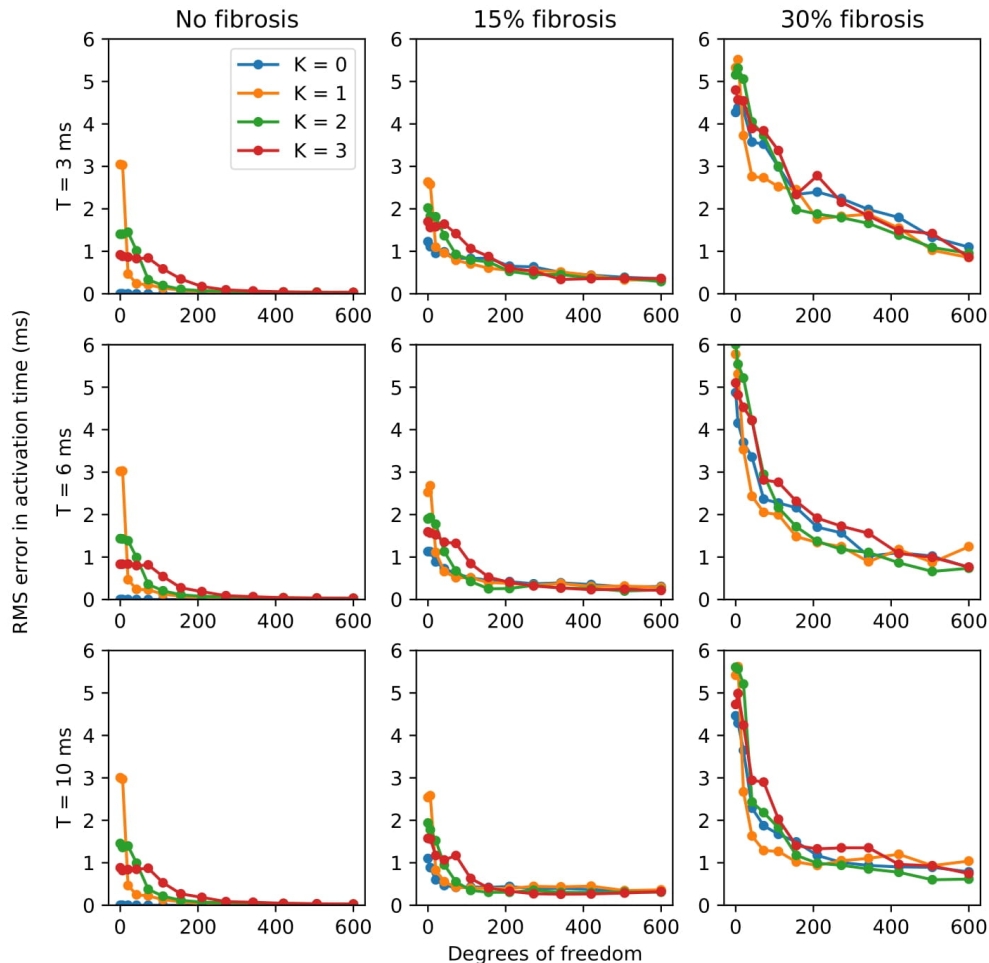


**Figure 5.5.** Comparison of isochrones in the fine-grained model (solid black curves) and in the equivalent coarse-grained model estimated using 300 control points and  $T = 10$  ms (dashed red curves). Isochrones are plotted every 10 ms. Rectangles are 5 by 2.5 cm. Each subplot title indicates the fibrosis density and the wave number ( $K$ ) of the resistor ladder configuration.

Figure 5.6 shows the RMS error on activation times as a function of parameter space dimension (degrees of freedom). The optimization algorithm converged regardless of the number of degrees of freedom, from 2 to 600. In the absence of fibrosis (first column of Fig. 5.6), a sufficiently large number of control points enabled the reproduction of the activation map with negligible error. With higher conductivity gradients, i.e. larger values of  $K$ , more control points were needed. When only a few control points were used, the results



depended on where control points were located in relation to the extrema of the conductivity field. The choice of the simulation time  $T$  had a small impact on RMS error.



**Figure 5.6.** Comparison of activation maps in the fine-grained model and in the equivalent coarse-grained model. The fine-grained sine wave configuration is characterized by a wave number ( $K$ ), fibrosis density and the number of degrees of freedom (parameter space dimension). Curves representing root-mean-square (RMS) error in activation time are color-coded according to  $K$ . Each row corresponds to a value of  $T$  and each column to a fibrosis density.

In the presence of diffuse fibrosis (second and third column of Fig. 5.6), random uncoupling (white noise) created heterogeneities at all spatial scales. Microheterogeneities ( $< 1$  mm) were filtered out by the diffusive process and were taken into account by the coarse-grained equivalent model. Macroscale heterogeneities ( $> 1$  cm) were reproduced by



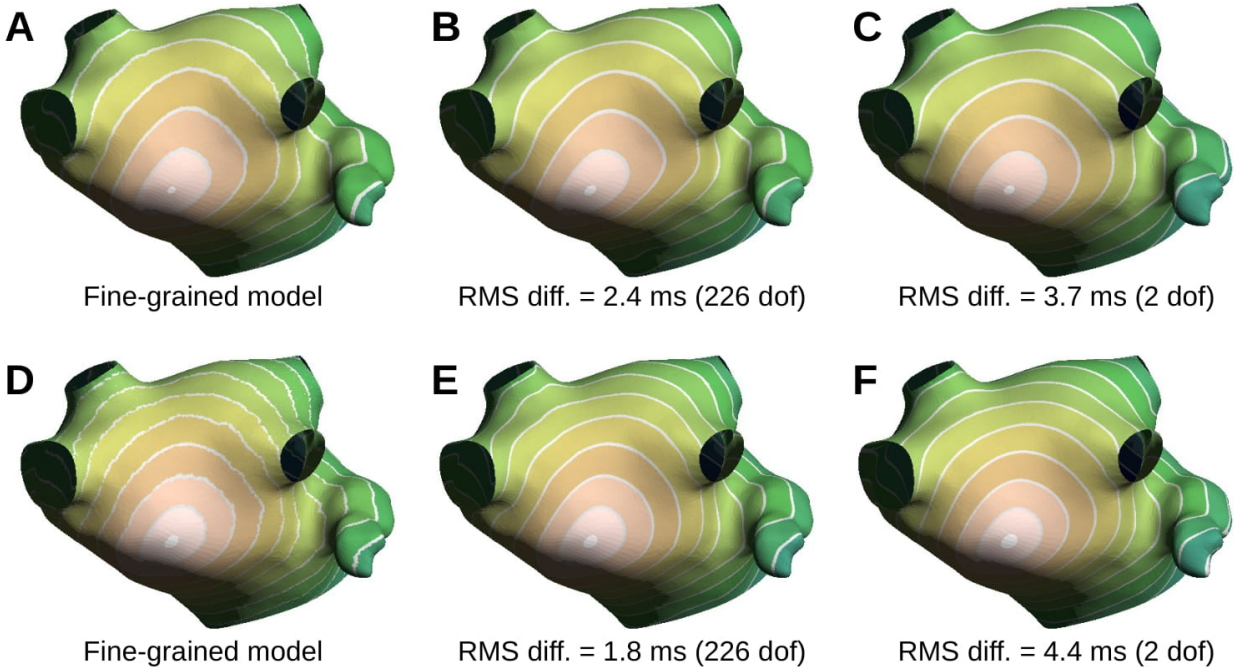
a reasonable number of control points. Intermediate scale heterogeneities, however, would require even more control points to be perfectly reproduced. This is clearly visible with 30% fibrosis : the RMS error was at best around 1 ms with 300 control points. In this case, the choice of a larger  $T$  around 10 ms seemed to give a slightly steeper decrease in RMS error, presumably because it provided more time for the diffusion current to flow around mesoscale obstacles.

While variability of optimized conductivity due to random initial conditions was small in uniform tissue, macroscale heterogeneities and fibrosis increased that variability. For large numbers of degrees of freedom ( $> 300$ ), the standard deviation of optimized conductivity remained  $< 0.05$  mS/cm in the absence of fibrosis. With fibrosis, variability decreased for larger values of  $T$  (about 0.2 mS/cm for  $T = 3$  ms, 0.15 mS/cm for  $T = 6$  ms, and 0.1 mS/cm for  $T = 10$  ms). For 50 realizations, the standard error on the mean becomes 0.014 mS/cm for  $T = 10$  ms as in Fig. 5.5. Since the conduction velocity is approximately proportional to  $\sqrt{\sigma}$ , the relative uncertainty on the conduction velocity is about half the relative standard error on the mean conductivity.

The accumulated simulated time needed for each optimization was in the range  $200T$  to  $250T$  and was relatively independent from the number of degrees of freedom. For  $T = 10$  ms and assuming that monodomain simulations with membrane kinetics are twice more demanding than pure diffusion, this computational time corresponds roughly to 10 simulations of activation maps. Note that we did not attempt to fine-tune termination criteria to reduce required simulation time.

### 3.4. Activation maps in an atrial model

The proof-of-concept of an extension to a 3D monolayer model with fiber orientation is presented in Fig. 5.7. Activation maps in the models with low (panel A) and high fibrosis density (panel D) were computed after stimulation in the Bachmann’s bundle region. An equivalent uniform model was first created (panels C and F). Further local refinement of conductivities was performed using 113 control points and  $T = 6$  ms (panels B and E). These adjustments reduced the RMS error below 2.5 ms. The resulting optimized conductivities were correlated with the local fibrosis density averaged over the extent of the shape function (Fig. 5.8).



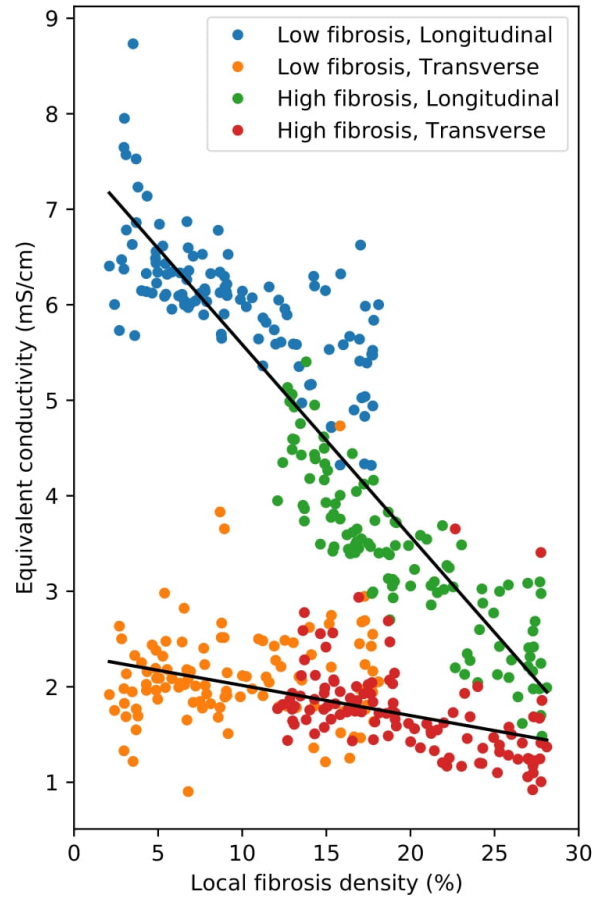
**Figure 5.7.** Examples of activation maps (posterior view) in the fine-grained atrial model and in the equivalent coarse-grained model with low (panels A–C) and high (panels D–F) fibrosis density profile. Activation times are color-coded. Isochrones are displayed as white lines every 10 ms. First column is the reference model. Second column is the equivalent model optimized with 113 control points or 226 degrees of freedom (dof). Third column is the equivalent model with uniform properties (1 control points). The root mean square (RMS) difference with respect to the reference activation map is indicated.

## 4. Discussion

We have developed an approach to derive a coarse-grained continuous model from a fine-grained discrete model of cardiac propagation. The results showed that activation maps can be reproduced in the coarse-grained model with RMS errors of the order of  $< 1$  ms in the smooth conduction models and 1–3 ms in an anisotropic atrial monolayer model or in the presence of severe fibrosis. The goal is to provide a tool for investigating the differences between discrete and continuous propagation during normal and abnormal rhythm. This tool may be used to study the limits of continuous models and identify the conditions that require a more detailed discrete propagation model.

### 4.1. Trade-offs in the design of the approach

The advantages of the method are that : (1) all conductivity parameters can be simultaneously optimized ; (2) thank to a computationally-efficient approximation of the gradient,



**Figure 5.8.** Optimized conductivity at 113 control points as a function of local fibrosis density from two atrial models (low and high fibrosis, shown in different colors). Black lines are linear regressions of longitudinal and transverse conductivities.

the optimization algorithm scales well up to at least 600 dimensions which the maximum we have tested so far ; (3) only diffusion is simulated, which reduces computational requirement per iteration ; (4) no electrical stimulation is used, which avoids issues with stimulation parameters (that are affected by conductivity) and the location of the stimulus site relative to fibrosis ; (5) the optimization procedure is not biased by a specific choice of propagation direction like when trying to match a given activation map ; (6) multiple initial conditions can be tested to quantify parameter uncertainty ; (7) controls points are used only as geometrical structure for interpolation, so there is less concern about whether two neighboring control points could interfere ; (8) random initial conditions give an equal weight to every node in the tissue, so the method uses all available information and facilitates the choice of tolerance and thresholds (a problem we had when testing the Dirac distribution as initial condition).

On the other hand, the disadvantages are that : (1) the scope of the approach is by design restricted to fitting a computer model to another one and cannot in its current form be applied to experimental data ; (2) fiber orientation is assumed to be the same in the fine-grained and in the coarse-grained model ; (3) fiber orientation needs to be well-defined so that the local coordinate system  $x_1, x_2$  makes sense ; (4) the algorithm does not use conduction velocity and activation maps as a target, but instead tries to match the diffusion process, which may not be exactly the same ; (5) it is more difficult to select a termination criterion because the error (the cost) has arbitrary unit ; (6) the procedure may have to be repeated multiple times to assess the variability caused by random initial conditions ; (7) the present proof-of-concept has only been validated in two dimensions. It is unclear whether parameter identifiability remains feasible in more complex substrates.

## 4.2. Rationale for the selection of the methods

The algorithm relies on four choices : the interpolation method (control points and shape functions), the initial condition, the initial estimate of conductivities, and the simulation time  $T$ . Simulation times between 3 and 10 ms were tested. The results were often not sensitive to that choice. In the presence of severe fibrosis, larger simulation times tended to be preferable since it reduced variability. When starting from the Dirac initial condition in 2D, a much larger  $T$  had to be used to enable diffusion over a larger part of the tissue. If the initial condition was a Dirac distribution on each control points (or any protocol involving injecting current at these points), choosing simulation time would be more delicate because of possible overlap of diffusion when the tissue is heterogeneous.

A possible extension would be to compare the membrane potential maps at multiple time instants instead of a single one at time  $T$ . Preliminary experimentation did not show significant improvement over the current method. Interpolation in a rectangular tissue is straightforward and a regular grid of control points is natural. In 3D though, finding an appropriate interpolation approach is more challenging. The risk is to have oscillations or control points whose values have a too small or too large impact on the interpolated conductivity field. The formula for the gradient also assumes that the interpolation method is a

linear combination of the shape functions, which exclude some advanced interpolation techniques. Another approach would be to use a mapping to the plane [213; 223] but then the challenge would be to preserve the distances (isometric surface parametrization).

Instead of running multiple optimizations starting from different random initial conditions, the cost function could be averaged at each iteration over multiple simulations. We have implemented and tested such feature in a subset of 2D cases. However, the cost function did not appear to be noisy (or create additional local minima) when based on a single random initial condition (Fig. 5.2), so the potential gain in smoothness did not compensate losing the opportunity to restart the optimization with the optimum of the previous run and assess the variability of the optimized parameters. This conclusion might have to be revised after deeper investigations in the atrial model.

### 4.3. Comparison with other approaches

A key difference with other works is that comparison of activation maps is not used as a target but rather as an assessment or validation tool after the fitting procedure is performed. A discrepancy might simply reflect that the fine-grained model includes microstructure that cannot be well reproduced by a continuous model, for example when the space constant becomes of the scale of these heterogeneities. This is in fact one of the objectives of our approach. Another difference is that the optimization process does not assume a specific propagation pattern. Creating an equivalent model for all possible activation maps is indeed a more complex problem. The gradient formula also gave more flexibility in the choice of a minimization algorithm.

The order of magnitude of the RMS errors obtained was in line with previous reports. For example, Moreau-Villeger et al. obtained an absolute error in depolarization times  $< 1$  ms between simulations and epicardial mapping of normal canine heart [176]. Multielectrode array mapping in patients with left bundle branch block was reproduced with an error of the order of 16 ms using an eikonal-based model with global and local estimation of conduction properties [27]. In Pezzuto et al. [200], an eikonal model was fitted to electroanatomical mapping of both the epicardial and endocardial ventricular surfaces, resulting in correlation coefficients  $> 0.8$ . Eikonal models are convenient for this task because of their computational

efficiency [188]. But clinical applications belong to another class of problems because of noise in the target activation map and sparse measurements that require regularization.

Tissue homogenization was performed here by replacing a discrete, discontinuous conductivity field with a smooth conductivity field. This is similar to the process proposed by Costa et al. [38] for 1D cables and by Gokhale et al. [85] for 2D microstructural models. Better reproduction of discrete effects in a continuous model might be achieved by altering the monodomain propagation equation. Costa et al. [39] evaluated the inclusion of a fourth spatial derivative term. Bueno-Orovio et al. [20] studied fractional spatial derivatives. Interestingly, these 1D propagation models could be extended to 3D interconnected cable models.

#### 4.4. Other limitations and possible improvements

Only monolayer geometries were considered. Multilayer models could be handled layer by layer. Inter-layer coupling would then be spatially smoothed. Extension to cubic mesh could be possible (not straightforward because of the coordinate system we used) but re-computing the diffusion matrix would be more time consuming than in cable network structures. It is more difficult to introduce microstructure in a cubic mesh of an organ-scale finite-difference model as it requires a very fine resolution. Dedicated discrete finite-element methods have been proposed for hybrid quadrilateral-triangular [37] and tetrahedral meshes [10], but they duplicate vertices and alter the structure of the original mesh, which slightly complicates the comparison between coarse- and fine-grained models. The principles of our approach would still apply to these meshes. However, the accuracy of the approximation of the gradient (5.15) would have to be reevaluated.

We assumed that coarse- and fine-grained fiber orientations were identical. A non-diagonal element of the conductivity tensor could be added to account for fibrosis-induced alteration of fiber orientation. The gradient approximation formula could be extended for that parameter, but this would increase the complexity and might impede convergence. Interestingly, there is a connection with the determination of fiber orientation using diffusion-tensor imaging. Our approach is “conceptually similar” to simulating this imaging technique in a fine-grained computer model.

Least square regression provided a good initial estimate in the absence of fibrosis. However, even a small density of fibrosis can significantly affect conduction velocity and therefore

the equivalent conductivity. An improved empirical estimate may be derived from Fig. 5.8 or from previous works on fibrosis [142; 191; 255] to accelerate convergence.

The results in the atrial geometry still have room for improvement. Abrupt rotation or even discontinuity of fiber orientation creates non-Gaussian diffusion. The density of control points was in fact lower than in the 2D case since surface area was about 8 times larger. Interpolation from irregularly spaced points in 3D can be challenging. Inverse distance weighted interpolation [235] and its generalizations are an alternative, but we found that the steep, peak-like variations in the vicinity of the control points was a source of problems.

A step-wise strategy could be designed, in which the number of control points is progressively increased to refine the conductivity estimate. One of these steps might include fixing the anisotropy ratio based on prior knowledge using a generalization of (5.17) to compute the gradient. Alternatively, as a first step, optimization could be performed in a series of patches of tissue to subdivide the problem into smaller, lower dimensional ones. In substrates with macroscopically smooth conduction properties, a regularization constraint could be added. Finally, our algorithm could also be used as either pre- or post-processing (fine-tuning stage) in combination with any other method for estimating the conductivity field.

## 5. Conclusion

We explored the construction of coarse-grained equivalent models obtained by fitting passive diffusion properties. Extensive 2D simulations and a proof-of-concept in a monolayer atrial model supported the feasibility of this technique. By design, this approach targets basic modeling research rather than clinical applications. For instance, this tool could be used for simulating arrhythmias in fine-grained and coarse-grained models starting from identical fibrillatory initial condition. Any qualitative discrepancy between the two simulations would demonstrate the role of discrete propagation in the underlying mechanism of arrhythmogenicity.

## Acknowledgements

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC grant RGPIN-2020-05252).





# Chapitre 6

---

## Discussion générale

### 1. Processus d'une étude de modélisation

Dans le contexte d'études des arythmies cardiaques, la modélisation est généralement un processus en plusieurs étapes dont les principales peuvent être les suivantes :

- (1) Description et implémentation du modèle de cinétique membranaire
- (2) Extraction des géométries dans le cas des modèles anatomiques
- (3) Formulation mathématique et implémentation du modèle de propagation
- (4) Sélection des paramètres de propagation (conductivités)
- (5) Analyse de la dynamique de conduction (cartes d'activation et potentiels extracellulaires)

Dans le cadre de mon projet de doctorat, les deux premières étapes étaient déjà réalisées. Les réalisations présentées dans cette thèse portent alors essentiellement sur les trois dernières étapes de ce processus. Dans les sections suivantes, nous allons discuter de l'importance du choix du modèle de propagation dans l'optimisation des conductivités en fonction de la nature du substrat arythmogène d'intérêt. Par la suite, nous discuterons de la façon dont les cartes d'activation et les potentiels extracellulaires peuvent être exploités pour étudier les mécanismes de remodelage endo-épicardique dans les oreillettes.

## 2. Choix du modèle de propagation

Dans le contexte de la modélisation cardiaque, le choix du modèle est fixé par compromis entre la faisabilité du modèle, sa robustesse et la nature (le degré de finesse) du mécanisme physiopathologique à explorer. Dans ce cas, il existe notamment deux critères, la dimensionnalité et la nature continue ou discrète du modèle.

Concernant le critère de dimensionnalité, des modèles à deux ou trois dimensions peuvent être utilisés selon la nature de la question traitée. De leur côté, les modèles à deux dimensions ont comme principal avantage leur simplicité et leur faible coût de calcul, leur permettant ainsi de réaliser plusieurs expérimentations dans des études exploratoires. Ces modèles manquent néanmoins de détails anatomiques de l'architecture complexe des oreillettes. Les modèles volumétriques (à trois dimensions) avec une description détaillée de l'architecture anatomique des oreillettes, une variation spatiale de l'épaisseur et une hétérogénéité dans les propriétés de conduction sont plus réalistes pour se prêter à des applications cliniques. La complexité de ces modèles tridimensionnels fait que leur coût de calcul et leur stabilité numérique peuvent devenir des limitations. Dans le cas de recherche fondamentale, les modèles à deux dimensions sont souvent un bon compromis entre fiabilité, coût de calcul et complexité. Par exemple, les conclusions obtenues dans notre étude avec un modèle de tissu auriculaire [120] furent confirmées par la suite dans notre autre étude avec un modèle anatomique des oreillettes [121].

Pour ce qui est de la nature discrète ou continue, les modèles discrets de câbles interconnectés nécessitent des résolutions spatiales élevées (10-100  $\mu\text{m}$ ) tout en ayant une stabilité et un coût de calcul numérique efficaces [273]. Ils sont bien adaptés pour étudier l'effet des mécanismes arythmogène d'ordre microscopique (microstructure, micro-hétérogénéités, etc.). Ces modèles de câbles interconnectés permettent une optimisation des conductivités endocardiques, épocardiques et transmuraux indépendamment [221; 274], ce qui permet d'étudier le remodelage endo-épiscardique discret dans ce type de modèles. En revanche, ils peuvent être mal adaptés à l'étude de l'effet de l'épaisseur de la paroi auriculaire lorsque la description des structures transmuraux est limitée [221].

Les modèles continus homogénéisés ont des résolutions spatiales moins élevées (de l'ordre de 200-330  $\mu\text{m}$ ) [77; 121; 207] et il est difficile d'y introduire des discontinuités, bien que récemment des méthodes numériques en ce sens ont été développées [10; 37]. Le compromis

entre le temps de calcul, la stabilité et la résolution de ces modèles les rend moins adaptés à l'étude de la microstructure auriculaire.

Finalement, pour chaque mécanisme à explorer, il faudrait un modèle approprié et optimal pour garantir la fiabilité et la précision du modèle. Celui-ci devrait être « aussi simple que possible et aussi complexe que nécessaire » [73]. Cependant, une fois que ce choix est fixé, il n'est pas toujours facile de valider si ce choix est réellement optimal en termes de précision ou de fiabilité dans l'étude d'une condition physiopathologique donnée. En ce sens, dans notre étude [123], nous avons développé un outil d'optimisation multi-paramètre qui rend possible l'étude des limites des modèles continus homogénéisés dans l'étude des mécanismes de la FA, par exemple les mécanismes de dissociation endo-épicardique où la fibrose peut induire des micro-hétérogénéités dans le tissu auriculaire. Les résultats ont montré l'efficacité de cet outil pour reproduire les cartes d'activation dans le modèle homogénéisé même en présence de fibrose diffuse sévère. Il serait néanmoins intéressant de tester cet outil en présence d'autres types de fibroses ou d'autres types de micro-anomalies cardiaques et évaluer leur effet sur la morphologie des potentiels extracellulaires. Dans ce contexte similaire à l'homogénéisation tissulaire, nos résultats sont en accord avec la littérature. Costa *et coll.* ont trouvé que dans des conditions de faible couplage des jonctions communicantes, les modèles homogénéisés ne réussissaient pas à reproduire la vitesse de conduction et les formes d'onde du potentiel d'action du modèle détaillé [38]. Dans une autre étude, les modèles continus homogénéisés se sont avérés incapables de représenter de manière adéquate le comportement réentrant associé à la fibrose dans les modèles discrets [85]. Dans cette étude, l'optimisation a été réalisée en ajustant les conductivités du modèle homogénéisé pour obtenir les vitesses de conduction du modèle discret [85], alors que dans notre approche, nous avons utilisé la comparaison de la diffusion passive du potentiel membranaire des deux modèles tandis que la comparaison des cartes d'activation a servi de validation.

### 3. Analyse des cartes d'activation

L'un des grands avantages de l'utilisation de modèles informatiques pour évaluer les mécanismes de la FA est qu'ils fournissent le temps d'activation réel de chaque nœud dans le tissu auriculaire alors qu'il doit être déduit des potentiels extracellulaires dans les études de cartographie électrique. Une alternative de la cartographie électrique est en ce sens la

cartographie optique. Elle permet d'enregistrer directement des potentiels membranaires avec une meilleure résolution spatiotemporelle [13; 59]. Cependant, en raison de la phototoxicité des agents pharmacologiques utilisés et de la nécessité d'isoler l'activité mécanique cardiaque de l'activité électrique, cette technique n'a été appliquée jusqu'à présent qu'à des études ex vivo chez l'homme [13; 59; 97].

De nombreux paramètres électrophysiologiques dépendants de l'activation locale, tels que le taux de percée, le nombre d'ondes, les singularités de phase et l'asynchronie endo-épicardique (délai), peuvent être utilisés pour caractériser la dissociation endo-épicardique à l'aide des modèles informatiques de FA. Dans ce contexte, le taux de percée est calculé à l'aide de techniques de détection basées sur les cartes de potentiels membranaires et le suivi des ondes. Dans leurs études utilisant des modèles bi-couche [79; 80], Gharaviri *et coll.* ont utilisé le suivi spatio-temporel des ondes pour caractériser les effets de la dissociation endo-épicardique sur la stabilité de la FA. Ils ont constaté que le taux de percée était plus élevé en présence d'un remodelage structurel modéré et d'épisodes soutenus de FA. Nous avons trouvé des résultats similaires dans notre étude [122], qui était principalement conçue pour tester une nouvelle méthode numérique pour introduire la dissociation des couches auriculaires dans un maillage cubique. Les détails de validation de cette méthode sont fournis dans l'annexe 1, à la fin du chapitre 4. Gharaviri *et coll.* ont utilisé la différence de temps d'activation entre les deux couches et le taux de percée d'ondes pour évaluer la dissociation endo-épicardique dans un modèle informatique tridimensionnel des oreillettes avec une fibrose épicardique. La détection des percées d'ondes a également été effectuée par le suivi spatio-temporel des ondes. Une percée d'ondes a été validée seulement si sa taille a doublé en 10 ms [77]. Nous avons étudié et validé ce critère et l'avons trouvé fiable pour éliminer les artefacts et identifier les percées d'ondes qui pourraient être observables aux résolutions inférieures utilisées dans la cartographie expérimentale. Ultimement, l'outil que nous avons conçu aiderait donc dans la comparaison des taux de percée avec les données cliniques et dans la validation des outils d'analyse des signaux cartographiques.

## 4. Applications aux potentiels extracellulaires

Le mécanisme de dissociation endo-épicardique a attiré récemment l'attention des chercheurs dans le domaine, pour son rôle potentiel dans le maintien de la FA [26; 46; 56; 77;

79; 232]. Ceci parce que les mécanismes concourant à cette dissociation tels que la fibrose endomyosiale, les percées d'ondes, le remodelage structurel, etc, peuvent jouer un rôle fondamental dans la complexité de la FA. Il devient alors prometteur de chercher à caractériser ces substrats en utilisant les potentiels extracellulaires. Comme ces derniers sont générés par les sources de courant régissant la propagation dans le tissu myocardique, leurs caractéristiques sont liées à la propagation. Ainsi donc, si nous pouvons lier ces caractéristiques au mécanisme de dissociation endo-épicardique, nous aurons lié celui-ci à la propagation et nous pourrions en tirer une certaine caractérisation des substrats de la FA en utilisant les caractéristiques usuelles de ces signaux. Ceci était la principale hypothèse de notre étude.

Dans notre étude avec un modèle de tissu auriculaire [120], nous nous sommes intéressés à une des principales caractéristiques morphologiques des électrogrammes couramment utilisées dans la compréhension de la FA ou pour guider les interventions par cathéter à savoir l'asymétrie. Elle se rapporte au ratio de la déflexion positive par rapport à la déflexion négative de l'électrogramme. Spach *et coll.* ont étudié la relation entre les morphologies des potentiels extracellulaires et la séquence d'excitation dans le muscle cardiaque canin. Ils ont constaté que les électrogrammes unipolaires monophasiques négatifs, biphasiques et monophasiques positifs étaient caractéristiques du début de l'excitation, de la conduction le long de l'axe des fibres et du bloc de conduction (fin de propagation), respectivement [240; 247]. Dans notre étude [120], nous avons obtenu des résultats similaires au regard de la séquence d'activation endo-épicardique. C'est-à-dire que lorsque l'endocarde a été activé en premier, l'électrogramme endocardique avait une asymétrie négative (prédominance des ondes S) et l'électrogramme épicardique avait une asymétrie positive. Ces résultats sont en accord avec la prédominance des ondes S dans les électrogrammes épicardiques rapportée par Houben *et coll.* chez les patients atteints de la FA [117] et par Schuessler *et coll.* dans leur étude cartographique de l'oreillette droite isolée canine [232]. Plus encore, nous avons proposé que le délai d'activation endo-épicardique affectait l'asymétrie des électrogrammes par le biais de l'orientation des sources dipolaires dans le tissu auriculaire.

À la lumière de ces conclusions de l'étude de Spach *et coll.*, Vilacastin *et coll.*, dans leur étude sur des patients ayant un flutter auriculaire, ont analysé la morphologie des électrogrammes avant et après ablation par cathéter du flutter, pour détecter le bloc bidirectionnel

de l'isthme cavotricuspidé. Ils ont trouvé que le bloc de l'isthme était significativement associé à des électrogrammes monophasiques positifs [275]. Dans un modèle informatique de FA, Jacquemet *et coll.* ont étudié l'effet de la courbure du front, de l'anisotropie et de l'hétérogénéité de conduction sur la morphologie des électrogrammes auriculaires. Ils ont trouvé que la courbure et les collisions de fronts d'onde, l'anisotropie et l'hétérogénéité de conduction [134] étaient des déterminants de l'asymétrie de l'électrogramme. Les résultats de notre étude sont en accord avec la littérature et viennent la compléter en proposant une explication du mécanisme par lequel le délai d'activation affecte la morphologie des signaux. Notre modèle pourrait aussi être utilisé pour caractériser la dissociation endo-épicardique par le fractionnement des électrogrammes unipolaires. Van der Does *et coll.* ont trouvé que les électrogrammes unipolaires étaient plus adaptés pour la détection de l'asynchronie endo-épicardique par analyse du fractionnement de la morphologie [264]. En effet, l'asynchronie endo-épicardique était traduite par le fractionnement d'électrogrammes unipolaires dans 86 pourcent des patients [264].

Ensuite, partant des conclusions de notre précédente étude [120], nous avons exploré l'effet du délai sur la morphologie des potentiels extracellulaires de surface (Ondes P) en utilisant un modèle anatomique des oreillettes. Les descripteurs de l'onde P tels que la durée, l'amplitude, l'aire sous la courbe, la force terminale, etc sont des outils non invasifs couramment utilisés en pratique clinique pour aider à la compréhension, la surveillance et la caractérisation de la FA, comme déjà discuté précédemment dans le paragraphe 2.2.3 du chapitre 1 de cette thèse. De nombreuses études ont révélé un délai d'activation endo-épicardique auriculaire [46; 56; 97; 157; 159; 232]. Cependant, la relation entre ce délai et les caractéristiques usuelles de l'onde P, ainsi que le mécanisme par lequel le délai modifie la morphologie de l'onde P ne sont pas très étudiés. De plus, plusieurs facteurs confondants comme la variabilité de la durée de l'onde P ou les hétérogénéités spatiales des propriétés de conduction, compromettent grandement l'interprétation des résultats de telles études. Le modèle utilisé dans notre étude a été conçu de manière à éliminer ces facteurs pour évaluer l'effet du délai d'activation seul sur la morphologie des ondes P. Les résultats ont montré que le délai d'activation endo-épicardique minime peut induire des altérations significatives de la morphologie des ondes P même lorsque les cartes d'activation sont similaires et que les ondes P ont la même durée. De plus, en cas de retard endo-épicardique, nous avons observé

une diminution de la contribution tangentielle (liée à la propagation longitudinale) et une augmentation de la contribution normale (liée à la propagation transmurale) de la couche en retard à l'onde P et une augmentation des contributions tangentielle et normale de l'autre couche à l'onde P [121]. Ce résultat vient confirmer l'hypothèse de l'étude précédente [120] selon laquelle le mécanisme par lequel le délai d'activation endocardique-épicardique altère la morphologie des potentiels extracellulaires est la modification dans l'orientation des sources de courant dipolaires dans le myocarde. Ces résultats contribueront au développement de prédicteurs des arythmies auriculaires.

Pour finir, soulignons que la possibilité de caractériser efficacement ce mécanisme de dissociation repose sur la capacité à acquérir simultanément des potentiels extracellulaires de qualité sur toutes les surfaces endocardique et épicardique. Les techniques d'acquisition (cartographie électrique endo-épicardique) de ces signaux sur l'humain sont limitées car nécessitant des interventions cardiaques chirurgicales et ne permettent pas d'acquérir les signaux sur toutes les zones des surfaces endocardique et épicardique des oreillettes [46; 77; 229; 264]. En outre l'acquisition des signaux électriques de faible amplitude, le bruit, la limite en fréquence des techniques et outils d'acquisition peuvent souvent compromettre l'interprétation physiopathologique de ces signaux. D'autres facteurs d'acquisition comme la taille des électrodes ou la distance inter-électrodes peuvent affecter la morphologie des signaux et compromettre leur interprétation [36]. Face à ces défis expérimentaux, les modèles informatiques s'avèrent alors une alternative prometteuse et un complément pertinent dans la compréhension et le développement de stratégies thérapeutiques et de prédicteurs de la FA. Dans cette même direction, l'apprentissage automatique a montré des applications potentielles à bien des égards [261].

## 5. Originalités et contributions

Comme nous l'avons exposé dans cette thèse, plusieurs études électrophysiologiques et par des modèles informatiques ont été déjà réalisées pour comprendre les mécanismes de la FA et développer des stratégies thérapeutiques pour celle-ci. Néanmoins, la réussite des interventions d'ablation par cathéter des substrats de la FA reste toujours un défi. Dans le contexte du mécanisme de dissociation endo-épicardique, ceci est en partie dû au fait qu'il

n'est pas possible de quantifier explicitement la contribution de chacune des couches épiscardique et endocardique aux potentiels extracellulaires. Comme les approches expérimentales utilisées ne donnent pas accès au vrai temps d'activation de chaque cellule, la modélisation devient une perspective prometteuse pour remédier à cette problématique. Le degré de finesse du modèle peut alors être guidé par la nature des conditions physiopathologiques que l'on veut explorer. L'originalité de notre approche réside alors d'une part dans sa capacité à calculer les contributions séparées de chacune des couches aux potentiels extracellulaires en ayant accès au temps d'activation de chaque cellule et d'autre part à contrôler localement le couplage entre ces couches indépendamment d'autres paramètres, ce qui n'est pas réalisable expérimentalement. Ainsi, les principales contributions suivantes sont à souligner.

- Nous avons fourni un outil d'optimisation multi-paramètre efficace qui pourrait être utilisé pour aider dans le choix de la finesse du modèle en fonction de la nature du substrat arythmogène d'intérêt.
- Nous avons dérivé un critère de validité de percée d'ondes qui faciliterait la comparaison des taux de percée avec les données cliniques et la validation des outils d'analyse des signaux cartographiques dans la caractérisation de la dissociation endo-épiscardique.
- Nous avons proposé le mécanisme par lequel le délai d'activation endocardique-épiscardique altère la morphologie des potentiels extracellulaires : la modification dans l'orientation des sources de courant dipolaires dans le myocarde. Ces résultats pourraient contribuer au développement de prédicteurs de la FA par l'analyse morphologique des potentiels extracellulaires.

L'implication scientifique est la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la FA, son évolution et son maintien en se servant des signaux bioélectriques cardiaques. Ces contributions permettront aux scientifiques de réaliser des simulations plus réalistes d'épisodes de FA et de caractériser efficacement son substrat dans des structures auriculaires remodelées où le processus de dissociation endo-épiscardique cause une complexité spatiale et temporelle du substrat, rendant ainsi la réussite des interventions d'ablation par cathéter difficile. Cliniquement, ceci permettrait de délimiter plus précisément les substrats valides de la FA responsables de l'initiation ou de la maintenance de la FA.



## 6. Perspectives

Dans nos deux premières études [120; 121], nous avons utilisé des modèles homogénéisés, en présument que la relation entre la dissociation endo-épicardique et les caractéristiques des potentiels extracellulaires n'est pas très affectée par la nature discrète de la propagation. Il serait néanmoins pertinent de valider cette hypothèse en utilisant l'outil d'optimisation développé [123] pour concevoir des modèles continus équivalents aux modèles discrets et comparer les résultats de l'effet du remodelage structural sur les potentiels extracellulaires et les cartes d'activations dans les deux modèles.

Dans les faits, quand j'ai entrepris mon projet de doctorat, le modèle de câbles interconnectés des oreillettes n'était pas encore mis sur pied dans notre laboratoire. Son développement constituait un autre projet à part entière qui a été réalisé par Ariane Saliari. J'ai été impliqué dans ce projet durant la validation du modèle bicouche de câbles interconnectés de l'oreillette gauche. La validation a été effectuée en comparant les cartes d'activation dans un modèle cubique à parois minces et épaisses avec celles du modèle de câble interconnecté. Nous avons constaté que la différence quadratique moyenne dans les temps d'activation dans le cas du modèle à parois minces était faible ( $< 2$  ms) alors que cette différence devenait plus importante dans le cas du modèle à parois épaisses ( $> 7$  ms) [221].

Dans notre étude [121], le délai d'activation est créé par une différence de conductivités dans les deux couches (remodelage uniforme). Cependant, lorsque le remodelage structural altère significativement la microstructure intra-murale du tissu auriculaire, il peut y avoir un découplage endo-épicardique discret. Une perspective inhérente est d'utiliser un modèle anatomique intégrant la microstructure pour étudier les effets du remodelage endo-épicardique local sur le taux de percée d'ondes, les micro-réentrées et la morphologie des électrogrammes auriculaires durant la fibrillation et en présence de fibrose.

## 7. Conclusion générale

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'étude d'un des mécanismes de la FA, le remodelage structural par la fibrose interstitielle ou la dissociation endocardique-épicardique. L'objectif principal de la thèse était d'étudier comment les potentiels extracellulaires simulés et les cartes d'activation à haute résolution peuvent être exploités pour caractériser le mécanisme de dissociation endo-épicardique en tant que substrat de la FA. Nos résultats

contribuent dans la caractérisation de ce substrat en utilisant les potentiels extracellulaires ou les cartes d'activation à hautes résolution simulés dans des modèles informatiques de la FA dont le degré de finesse serait déterminé par les conditions pathologiques à explorer.

Cependant, il y a encore un chemin à parcourir quant à la compréhension des mécanismes physiopathologiques et au développement des stratégies thérapeutiques efficaces de la FA. En effet, l'ultrastructure anatomique complexe des oreillettes, les variabilités anatomiques et électrophysiologiques interindividuelles des paramètres clés des mécanismes de la FA (la géométrie et l'épaisseur auriculaires, les propriétés de conduction, etc.), le degré de précision des méthodes d'investigation disponibles (électrophysiologie, cartographie électrique, etc.), le compromis entre la résolution, la robustesse et le rapport temps/puissance de calcul(efficacité) des modèles informatiques de la FA, posent encore des défis.

## Références bibliographiques

---

- [1] B. Abdi, R. C. Hendriks, A.-J. v. d. Veen, and N. M. S. de Groot. A compact matrix model for atrial electrograms for tissue conductivity estimation. *Computers in Biology and Medicine*, 107 :284–291, 2019. [[page.91](#)]
- [2] M. Allesie, J. Ausma, and U. Schotten. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular research*, 54(2) :230–246, May 2002. [[page.26](#)]
- [3] M. A. Allesie, N. M. S. de Groot, R. P. M. Houben, U. Schotten, E. Boersma, J. L. Smeets, and H. J. Crijns. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease : longitudinal dissociation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 3(6) :606–615, Dec. 2010. [[page.39](#)]
- [4] S. Alonso, R. W. d. Santos, and M. Bär. Reentry and Ectopic Pacemakers Emerge in a Three-Dimensional Model for a Slab of Cardiac Tissue with Diffuse Microfibrosis near the Percolation Threshold. *PLOS ONE*, 11(11) :e0166972, Nov. 2016. [[page.29](#)]
- [5] J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev, and S. Nattel. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. *Circulation Research*, 114(9) :1453–1468, Apr. 2014. [[page.26](#)], [[page.29](#)]
- [6] O. V. Aslanidi, M. A. Colman, J. Stott, H. Dobrzynski, M. R. Boyett, A. V. Holden, and H. Zhang. 3D virtual human atria : A computational platform for studying clinical atrial fibrillation. *Progress in biophysics and molecular biology*, 107(1) :156–168, Oct. 2011. [[page.38](#)]
- [7] J. Ausma, N. Litjens, M.-H. Lenders, H. Duimel, F. Mast, L. Wouters, F. Ramaekers, M. Allesie, and M. Borgers. Time Course of Atrial Fibrillation-induced Cellular Structural Remodeling in Atria of the Goat. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 33(12) :2083–2094, Dec. 2001. [[page.26](#)], [[page.27](#)]

- [8] J. Ausma, M. Wijffels, F. Thoné, L. Wouters, M. Allessie, and M. Borgers. Structural Changes of Atrial Myocardium due to Sustained Atrial Fibrillation in the Goat. *Circulation*, 96(9) :3157–3163, Nov. 1997. [[page.26](#)], [[page.27](#)]
- [9] K. Aytemir, B. Amasyali, G. Abali, S. Kose, A. Kilic, O. Onalan, L. Tokgozoglu, G. Kabakci, H. Ozkutlu, N. Nazli, E. Isik, and A. Oto. The signal-averaged P-wave duration is longer in hypertensive patients with history of paroxysmal atrial fibrillation as compared to those without. *International Journal of Cardiology*, 103(1) :37–40, Aug. 2005. [[page.32](#)]
- [10] G. Balaban, C. M. Costa, B. Porter, B. Halliday, C. A. Rinaldi, S. Prasad, G. Plank, T. F. Ismail, and M. J. Bishop. 3D Electrophysiological Modeling of Interstitial Fibrosis Networks and Their Role in Ventricular Arrhythmias in Non-Ischemic Cardiomyopathy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 67(11) :3125–3133, Nov. 2020. [[page.110](#)], [[page.114](#)]
- [11] R. C. Barr, M. Ramsey, and M. S. Spach. Relating epicardial to body surface potential distributions by means of transfer coefficients based on geometry measurements. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 24(1) :1–11, Jan. 1977. [[page.39](#)]
- [12] R. Beinart, S. Abbara, A. Blum, M. Ferencik, K. Heist, J. Ruskin, and M. Mansour. Left Atrial Wall Thickness Variability Measured by CT Scans in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 22(11) :1232–1236, May 2011. [[page.25](#)], [[page.41](#)]
- [13] O. Berenfeld and I. Efimov. Optical Mapping. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 11(3) :495–510, Sept. 2019. [[page.116](#)]
- [14] C. Blanche, N. Tran, F. Rigamonti, H. Burri, and M. Zimmermann. Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation. *EP Europace*, 15(2) :198–204, Aug. 2012. [[page.32](#)]
- [15] R. F. Bosch and S. Nattel. Cellular electrophysiology of atrial fibrillation. *Cardiovascular research*, 54(2) :259–269, May 2002. [[page.25](#)]
- [16] R. F. Bosch, X. Zeng, J. B. Grammer, K. Popovic, C. Mewis, and V. Kühlkamp. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovascular research*, 44(1) :121–131, Oct. 1999. [[page.26](#)]

- [17] P. M. Boyle, S. Zahid, and N. A. Trayanova. Towards personalized computational modelling of the fibrotic substrate for atrial arrhythmia. *EP Europace*, 18(suppl\_4) :iv136–iv145, Dec. 2016. [[page.26](#)], [[page.40](#)], [[page.72](#)]
- [18] P. M. Boyle, T. Zghaib, S. Zahid, R. L. Ali, D. Deng, W. H. Franceschi, J. B. Hakim, M. J. Murphy, A. Prakosa, S. L. Zimmerman, H. Ashikaga, J. E. Marine, A. Kolandavelu, S. Nazarian, D. D. Spragg, H. Calkins, and N. A. Trayanova. Computationally guided personalized targeted ablation of persistent atrial fibrillation. *Nature Biomedical Engineering*, 3(11) :870–879, Nov. 2019. [[page.91](#)]
- [19] D. A. Brody. A theoretical analysis of intracavitary blood mass influence on the heart-lead relationship. *Circulation research*, 4(6) :731–738, Nov. 1956. [[page.32](#)]
- [20] A. Bueno-Orovio, D. Kay, V. Grau, B. Rodriguez, and K. Burrage. Fractional diffusion models of cardiac electrical propagation : role of structural heterogeneity in dispersion of repolarization. *Journal of the Royal Society Interface*, 11(97) :20140352, Aug. 2014. [[page.110](#)]
- [21] G. T. Buzzard, J. J. Fox, and F. Siso-Nadal. Sharp interface and voltage conservation in the phase field method : application to cardiac electrophysiology. *SIAM J Sci Comput*, 30(2) :837–854, 2008. [[page.77](#)]
- [22] C. Cabo, A. M. Pertsov, W. T. Baxter, J. M. Davidenko, R. A. Gray, and J. Jalife. Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Circulation research*, 75(6) :1014–1028, Dec. 1994. [[page.31](#)]
- [23] C. D. Cantwell, C. H. Roney, F. S. Ng, J. H. Siggers, S. J. Sherwin, and N. S. Peters. Techniques for automated local activation time annotation and conduction velocity estimation in cardiac mapping. *Computers in biology and medicine*, 65 :229–242, Oct. 2015. [[page.31](#)]
- [24] A. Capucci, L. Cipolletta, F. Guerra, and I. Giannini. Emerging pharmacotherapies for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 23(1) :25–36, Jan. 2018. [[page.23](#)]
- [25] G. Casacang-Verzosa, B. J. Gersh, and T. S. M. Tsang. Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(1) :1–11, Jan. 2008. [[page.26](#)]

- [26] R. Chen, C. Wen, R. Fu, J. Li, and J. Wu. The effect of complex intramural microstructure caused by structural remodeling on the stability of atrial fibrillation : Insights from a three-dimensional multi-layer modeling study. *PLOS ONE*, 13(11) :e0208029, Nov. 2018. [[page.40](#)], [[page.116](#)]
- [27] P. Chinchapatnam, K. S. Rhode, M. Ginks, C. A. Rinaldi, P. Lambiase, R. Razavi, S. Arridge, and M. Sermesant. Model-Based Imaging of Cardiac Apparent Conductivity and Local Conduction Velocity for Diagnosis and Planning of Therapy. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 27(11) :1631–1642, 2008. [[page.91](#)], [[page.109](#)]
- [28] S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan, D. Singh, M. Rienstra, E. J. Benjamin, R. F. Gillum, Y.-H. Kim, J. H. McAnulty, Z.-J. Zheng, M. H. Forouzanfar, M. Naghavi, G. A. Mensah, M. Ezzati, and C. J. L. Murray. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 129(8) :837–847, Feb. 2014. [[page.23](#)]
- [29] 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. *Progress in biophysics and molecular biology*, 104(1-3) :22–48, Jan. 2011. [[page.35](#)]
- [30] L. Clerc. Directional differences of impulse spread in trabecular muscle from mammalian heart. *The Journal of physiology*, 255(2) :335–346, Feb. 1976. [[page.39](#)]
- [31] P. Colli Franzone, L. Guerri, and S. Rovida. Wavefront propagation in an activation model of the anisotropic cardiac tissue : asymptotic analysis and numerical simulations. *Journal of mathematical biology*, 28(2) :121–176, 1990. [[page.35](#)]
- [32] P. Colli-Franzone, L. Guerri, C. Viganotti, E. Macchi, S. Baruffi, S. Spaggiari, and B. Taccardi. Potential fields generated by oblique dipole layers modeling excitation wavefronts in the anisotropic myocardium. Comparison with potential fields elicited by paced dog hearts in a volume conductor. *Circulation Research*, 51(3) :330–346, 1982. [[page.60](#)]
- [33] M. A. Colman, O. V. Aslanidi, S. Kharche, M. R. Boyett, C. Garratt, J. C. Hancox, and H. Zhang. Pro-arrhythmogenic effects of atrial fibrillation-induced electrical remodelling : insights from the three-dimensional virtual human atria. *The Journal of physiology*, 591(17) :4249–4272, Sept. 2013. [[page.26](#)], [[page.34](#)], [[page.38](#)]

- [34] M. A. Colman, O. V. Aslanidi, J. Stott, A. V. Holden, and H. Zhang. Correlation Between P-Wave Morphology and Origin of Atrial Focal Tachycardia—Insights From Realistic Models of the Human Atria and Torso. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(10) :2952–2955, Oct. 2011. [[page.32](#)], [[page.34](#)]
- [35] G. Conte, A. Luca, S. Yazdani, M. L. Caputo, F. Regoli, T. Moccetti, L. Kappenberger, J.-M. Vesin, and A. Auricchio. Usefulness of P-Wave Duration and Morphologic Variability to Identify Patients Prone to Paroxysmal Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 119(2) :275–279, Jan. 2017. [[page.32](#)], [[page.57](#)]
- [36] D. D. Correa de Sa, N. Thompson, J. Stinnett-Donnelly, P. Znojkwicz, N. Habel, J. G. Müller, J. H. Bates, J. S. Buzas, and P. S. Spector. Electrogram Fractionation. *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 4(6) :909–916, Dec. 2011. [[page.119](#)]
- [37] C. M. Costa, F. O. Campos, A. J. Prassl, R. W. dos Santos, D. Sánchez-Quintana, H. Ahammer, E. Hofer, and G. Plank. An Efficient Finite Element Approach for Modeling Fibrotic Clefts in the Heart. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 61(3) :900–910, Mar. 2014. [[page.110](#)], [[page.114](#)]
- [38] C. M. Costa and R. W. dos Santos. Limitations of the homogenized cardiac Monodomain model for the case of low gap junctional coupling. In *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pages 228–231, Aug. 2010. [[page.91](#)], [[page.110](#)], [[page.115](#)]
- [39] C. M. Costa, P. A. A. Silva, and R. W. d. Santos. Mind the Gap : A Semicontinuum Model for Discrete Electrical Propagation in Cardiac Tissue. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(4) :765–774, Apr. 2016. [[page.110](#)]
- [40] Y. Coudière, J. Henry, and S. Labarthe. A two layers monodomain model of cardiac electrophysiology of the atria. *Journal of mathematical biology*, 71(6-7) :1607–1641, 2015. [[page.62](#)]
- [41] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties : insights from a mathematical model. *The American journal of physiology*, 275(1 Pt 2) :H301–H321, July 1998. [[page.34](#)], [[page.42](#)], [[page.97](#)]
- [42] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel. Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling : insights from a mathematical model. *Cardiovascular research*, 42(2) :477–489, 1999. [[page.48](#)], [[page.58](#)], [[page.86](#)]

- [43] G.-A. Dan and D. Dobrev. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation : Imminent impulses are emerging. *IJC Heart & Vasculature*, 21 :11–15, Dec. 2018. [[page.23](#)]
- [44] E. G. Daoud, P. Marcovitz, B. P. Knight, R. Goyal, K. C. Man, S. A. Strickberger, W. F. Armstrong, and F. Morady. Short-Term Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Contractile Function in Humans. *Circulation*, 99(23) :3024–3027, June 1999. [[page.26](#)]
- [45] T. Date, T. Yamane, K. Inada, S. Matsuo, Y. Kanzaki, S. Miyanaga, K. Shibayama, H. Miyazaki, K.-I. Sugimoto, I. Taniguchi, and S. Mochizuki. The Effects of Pulmonary Vein Isolation on the Morphology of P Waves : The Contribution of Pulmonary Vein Muscle Excitation to the Formation of P Waves. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 30(1), Jan. 2007. [[page.32](#)]
- [46] N. de Groot, L. v. d. Does, A. Yaksh, E. Lanteris, C. Teuwen, P. Knops, P. v. d. Woestijne, J. Bekkers, C. Kik, A. Bogers, and M. Allessie. Direct Proof of Endo-Epicardial Asynchrony of the Atrial Wall During Atrial Fibrillation in Humans. *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(5), May 2016. [[page.22](#)], [[page.27](#)], [[page.28](#)], [[page.57](#)], [[page.72](#)], [[page.90](#)], [[page.116](#)], [[page.118](#)], [[page.119](#)]
- [47] N. M. S. de Groot, R. P. M. Houben, J. L. Smeets, E. Boersma, U. Schotten, M. J. Schalijs, H. Crijns, and M. A. Allessie. Electropathological Substrate of Longstanding Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease. *Circulation*, 122(17) :1674–1682, 2010. [[page.76](#)]
- [48] S. de Jong, T. A. B. van Veen, H. V. M. van Rijen, and J. M. T. de Bakker. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 57(6) :630–638, June 2011. [[page.28](#)], [[page.29](#)]
- [49] K. Derakhchan, D. Li, M. Courtemanche, B. Smith, J. Brouillette, P. L. Pagé, and S. Nattel. Method for simultaneous epicardial and endocardial mapping of in vivo canine heart : application to atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 12(5) :548–555, May 2001. [[page.27](#)]
- [50] J. Dhamala, H. J. Arevalo, J. Sapp, M. Horacek, K. C. Wu, N. A. Trayanova, and L. Wang. Spatially Adaptive Multi-Scale Optimization for Local Parameter Estimation in Cardiac Electrophysiology. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36(9) :1966–1978, 2017. [[page.91](#)]



- [51] P. J. Diaz, Y. Rudy, and R. Plonsey. Intercalated discs as a cause for discontinuous propagation in cardiac muscle : a theoretical simulation. *Annals of biomedical engineering*, 11(3-4) :177–189, 1983. [[page.35](#)]
- [52] P. Dilaveris, V. Batchvarov, J. Gialafos, and M. Malik. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12-lead electrocardiograms. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 22(10) :1532–1538, Oct. 1999. [[page.32](#)]
- [53] D. Dobrev and S. Nattel. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *The Lancet*, 375(9721) :1212–1223, Apr. 2010. [[page.23](#)]
- [54] P. C. Dolber and M. S. Spach. Structure of canine Bachmann’s bundle related to propagation of excitation. *The American journal of physiology*, 257(5 Pt 2) :H1446–H1457, Nov. 1989. [[page.39](#)]
- [55] O. Dössel, M. W. Krueger, F. M. Weber, M. Wilhelms, and G. Seemann. Computational modeling of the human atrial anatomy and electrophysiology. *Medical & biological engineering & computing*, 50(8) :773–799, Aug. 2012. [[page.35](#)], [[page.39](#)]
- [56] J. Eckstein, B. Maesen, D. Linz, S. Zeemering, A. van Hunnik, S. Verheule, M. Allesie, and U. Schotten. Time course and mechanisms of endo-epicardial electrical dissociation during atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res*, 89(4) :816–24, 2011. [[page.22](#)], [[page.27](#)], [[page.28](#)], [[page.39](#)], [[page.46](#)], [[page.76](#)], [[page.116](#)], [[page.118](#)]
- [57] J. Eckstein, S. Verheule, N. de Groot, M. Allesie, and U. Schotten. Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria. *Progress in biophysics and molecular biology*, 97(2-3) :435–451, 2008. [[page.57](#)]
- [58] J. Eckstein, S. Zeemering, D. Linz, B. Maesen, S. Verheule, A. van Hunnik, H. Crijns, M. A. Allesie, and U. Schotten. Transmural conduction is the predominant mechanism of breakthrough during atrial fibrillation : evidence from simultaneous endo-epicardial high-density activation mapping. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 6(2) :334–341, Apr. 2013. [[page.27](#)], [[page.28](#)], [[page.76](#)]
- [59] I. R. Efimov, V. P. Nikolski, and G. Salama. Optical Imaging of the Heart. *Circulation Research*, 95(1) :21–33, July 2004. [[page.116](#)]
- [60] M. Eldar, D. G. Ohad, J. J. Goldberger, Z. Rotstein, S. Hsu, D. K. Swanson, and A. J. Greenspon. Transcutaneous multielectrode basket catheter for endocardial mapping and ablation of ventricular tachycardia in the pig. *Circulation*, 96(7) :2430–2437, Oct.

1997. [[page.29](#)]
- [61] T. H. Everett, E. E. Wilson, G. S. Hulley, and J. E. Olgin. Transmural characteristics of atrial fibrillation in canine models of structural and electrical atrial remodeling assessed by simultaneous epicardial and endocardial mapping. *Heart rhythm*, 7(4) :506–517, Apr. 2010. [[page.27](#)]
- [62] F. H. Fenton and E. M. Cherry. Models of cardiac cell. *Scholarpedia*, 3(8) :1868, 2008. [[page.33](#)]
- [63] A. Ferrer, R. Sebastián, D. Sánchez-Quintana, J. F. Rodríguez, E. J. Godoy, L. Martínez, and J. Saiz. Detailed Anatomical and Electrophysiological Models of Human Atria and Torso for the Simulation of Atrial Activation. *PloS one*, 10(11) :e0141573, 2015. [[page.38](#)]
- [64] C. Figuera, V. Suárez-Gutiérrez, I. Hernández-Romero, M. Rodrigo, A. Liberos, F. Atienza, M. S. Guillem, Ó. Barquero-Pérez, A. M. Climent, and F. Alonso-Atienza. Regularization techniques for ECG imaging during atrial fibrillation : a computational study. *Frontiers in physiology*, 7 :466, 2016. [[page.72](#)]
- [65] M. Fink, S. A. Niederer, E. M. Cherry, F. H. Fenton, J. T. Koivumäki, G. Seemann, R. Thul, H. Zhang, F. B. Sachse, D. Beard, and others. Cardiac cell modelling : observations from the heart of the cardiac physiome project. *Progress in biophysics and molecular biology*, 104(1-3) :2–21, 2011. [[page.33](#)]
- [66] G. Fischer, B. Tilg, R. Modre, G. J. Huiskamp, J. Fetzer, W. Rucker, and P. Wach. A bidomain model based BEM-FEM coupling formulation for anisotropic cardiac tissue. *Annals of biomedical engineering*, 28(10) :1229–1243, 2000. [[page.37](#)]
- [67] D. M. Fitzgerald, H. R. Hawthorne, G. H. Crossley, T. W. Simmons, and W. K. Haisty Jr. P wave morphology during atrial pacing along the atrioventricular ring : ECG localization of the site of origin of retrograde atrial activation. *Journal of electrocardiology*, 29(1) :1–10, 1996. [[page.57](#)]
- [68] M. R. Franz, K. Bargheer, W. Rafflenbeul, A. Haverich, and P. R. Lichtlen. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms : direct evidence for the genesis of the T wave. *Circulation*, 75(2) :379–386, 1987. [[page.26](#)]
- [69] M. R. Franz, P. L. Karasik, C. Li, J. Moubarak, and M. Chavez. Electrical remodeling of the human atrium : similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and

- atrial flutter. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(7) :1785–1792, Dec. 1997. [[page.26](#)]
- [70] P. C. Franzone, L. Guerri, M. Pennacchio, and B. Taccardi. Anisotropic mechanisms for multiphasic unipolar electrograms : simulation studies and experimental recordings. *Annals of biomedical engineering*, 28(11) :1326–1342, 2000. [[page.38](#)]
- [71] P. A. Friedman. Novel mapping techniques for cardiac electrophysiology. *Heart (British Cardiac Society)*, 87(6) :575–582, June 2002. [[page.30](#)]
- [72] S. Gagné and V. Jacquemet. Time Resolution for Wavefront and Phase Singularity Tracking Using Activation Maps in Cardiac Propagation Models. *Chaos*, 30(3) :033132, 2020. [[page.78](#)]
- [73] A. Garny, D. Noble, and P. Kohl. Dimensionality in cardiac modelling. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 87(1) :47–66, Jan. 2005. [[page.115](#)]
- [74] L. Gepstein, G. Hayam, and S. A. Ben-Haim. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*, 95(6) :1611–1622, Mar. 1997. [[page.29](#)]
- [75] D. B. Geselowitz, R. C. Barr, M. S. Spach, and W. T. Miller. The impact of adjacent isotropic fluids on electrograms from anisotropic cardiac muscle. A modeling study. *Circulation research*, 51(5) :602–613, Nov. 1982. [[page.37](#)], [[page.38](#)]
- [76] D. B. Geselowitz and W. T. Miller. A bidomain model for anisotropic cardiac muscle. *Annals of biomedical engineering*, 11(3-4) :191–206, 1983. [[page.35](#)], [[page.39](#)]
- [77] A. Gharaviri, E. Bidar, M. Potse, S. Zeemering, S. Verheule, S. Pezzuto, R. Krause, J. G. Maessen, A. Auricchio, and U. Schotten. Epicardial Fibrosis Explains Increased Endo–Epicardial Dissociation and Epicardial Breakthroughs in Human Atrial Fibrillation. *Front Physiol*, 11 :68, 2020. [[page.39](#)], [[page.76](#)], [[page.114](#)], [[page.116](#)], [[page.119](#)]
- [78] A. Gharaviri, M. Potse, S. Verheule, R. Krause, A. Auricchio, and U. Schotten. Epicardial fibrosis explains increased transmural conduction in a computer model of atrial fibrillation. In *Proc. Computing in Cardiology Conf. (CinC)*, pages 237–240, Sept. 2016. ISSN : 2325-887X. [[page.28](#)]
- [79] A. Gharaviri, S. Verheule, J. Eckstein, M. Potse, N. H. L. Kuijpers, and U. Schotten. A computer model of endo-epicardial electrical dissociation and transmural conduction during atrial fibrillation. *Europace*, 14 Suppl 5 :v10–v16, 2012. [[page.27](#)], [[page.39](#)],

- [page.43], [page.46], [page.57], [page.76], [page.77], [page.78], [page.116], [page.117]
- [80] A. Gharaviri, S. Verheule, J. Eckstein, M. Potse, P. Kuklik, N. H. Kuijpers, and U. Schotten. How disruption of endo-epicardial electrical connections enhances endo-epicardial conduction during atrial fibrillation. *EP Europace*, 19(2) :308–318, 2017. [page.116]
- [81] A. Gharaviri, S. Verheule, J. Eckstein, M. Potse, P. Kuklik, N. H. L. Kuijpers, and U. Schotten. How disruption of endo-epicardial electrical connections enhances endo-epicardial conduction during atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 19(2) :308–318, Feb. 2017. [page.27], [page.39], [page.72]
- [82] A. M. Gillinov, G. Pettersson, and T. W. Rice. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 122(6) :1239–1240, Dec. 2001. [page.25]
- [83] R. F. Gilmour and D. P. Zipes. Different electrophysiological responses of canine endocardium and epicardium to combined hyperkalemia, hypoxia, and acidosis. *Circulation research*, 46(6) :814–825, June 1980. [page.27]
- [84] T. A. Gokhale, H. Asfour, S. Verma, N. Bursac, and C. S. Henriquez. Microheterogeneity-induced conduction slowing and wavefront collisions govern macroscopic conduction behavior : A computational and experimental study. *PLOS Computational Biology*, 14(7) :e1006276, July 2018. [page.90]
- [85] T. A. Gokhale, E. Medvescek, and C. S. Henriquez. Modeling dynamics in diseased cardiac tissue : Impact of model choice. *Chaos : An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 27(9) :093909, Sept. 2017. [page.90], [page.91], [page.110], [page.115]
- [86] Y. Gong, F. Xie, K. M. Stein, A. Garfinkel, C. A. Culianu, B. B. Lerman, and D. J. Christini. Mechanism Underlying Initiation of Paroxysmal Atrial Flutter/Atrial Fibrillation by Ectopic Foci. *Circulation*, 115(16) :2094–2102, 2007. [page.43]
- [87] D. Goodman, A. B. van der Steen, and R. T. van Dam. Endocardial and epicardial activation pathways of the canine right atrium. *The American journal of physiology*, 220(1) :1–11, Jan. 1971. [page.27]

- [88] L. S. Graham and D. Kilpatrick. Estimation of the Bidomain Conductivity Parameters of Cardiac Tissue From Extracellular Potential Distributions Initiated by Point Stimulation. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(12) :3630–3648, Dec. 2010. [[page.91](#)]
- [89] E. Grandi, S. V. Pandit, N. Voigt, A. J. Workman, D. Dobrev, J. Jalife, and D. M. Bers. Human atrial action potential and Ca<sup>2+</sup> model : sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. *Circulation research*, 109(9) :1055–1066, Oct. 2011. [[page.34](#)]
- [90] S. A. Guidera and J. S. Steinberg. The signal-averaged P wave duration : a rapid and noninvasive marker of risk of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 21(7) :1645–1651, June 1993. [[page.32](#)]
- [91] R. M. Gulrajani. *Bioelectricity and biomagnetism*. New york,Wiley, 1998. [[page.36](#)]
- [92] R. M. Gulrajani. The forward and inverse problems of electrocardiography. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*, 17(5) :84–101, 122, 1998. [[page.33](#)]
- [93] P. Haemers, H. Hamdi, K. Guedj, N. Suffee, P. Farahmand, N. Popovic, P. Claus, P. Le-Prince, A. Nicoletti, J. Jalife, C. Wolke, U. Lendeckel, P. Jaïs, R. Willems, and S. N. Hatem. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *European Heart Journal*, 38(1) :53–61, Nov. 2015. [[page.26](#)]
- [94] B. Hall, V. Jeevanantham, R. Simon, J. Filippone, G. Vorobiof, and J. Daubert. Variation in left atrial transmural wall thickness at sites commonly targeted for ablation of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 17(2) :127–132, Jan. 2007. [[page.25](#)], [[page.41](#)]
- [95] P. E. Hand and C. S. Peskin. Homogenization of an electrophysiological model for a strand of cardiac myocytes with gap-junctional and electric-field coupling. *Bulletin of Mathematical Biology*, 72(6) :1408–1424, Aug. 2010. [[page.91](#)]
- [96] B. J. Hansen, T. A. Csepe, J. Zhao, A. J. Ignozzi, J. D. Hummel, and V. V. Fedorov. Maintenance of Atrial Fibrillation. *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(10), Oct. 2016. [[page.28](#)]
- [97] B. J. Hansen, J. Zhao, T. A. Csepe, B. T. Moore, N. Li, L. A. Jayne, A. Kalyanasundaram, P. Lim, A. Bratasz, K. A. Powell, O. P. Simonetti, R. S. D. Higgins, A. Kilic, P. J. Mohler, P. M. L. Janssen, R. Weiss, J. D. Hummel, and V. V. Fedorov. Atrial

- fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *European heart journal*, 36(35) :2390–2401, Sept. 2015. [[page.22](#)], [[page.27](#)], [[page.28](#)], [[page.39](#)], [[page.76](#)], [[page.90](#)], [[page.116](#)], [[page.118](#)]
- [98] B. J. Hansen, J. Zhao, and V. V. Fedorov. Fibrosis and Atrial Fibrillation : Computerized and Optical Mapping ; A View into the Human Atria at Submillimeter Resolution. *JACC. Clinical electrophysiology*, 3(6) :531–546, 2017. [[page.90](#)]
- [99] D. Harrild and C. Henriquez. A computer model of normal conduction in the human atria. *Circulation research*, 87(7) :E25–E36, Sept. 2000. [[page.38](#)]
- [100] M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Métayer, and J. Clémenty. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine*, 339(10) :659–666, Sept. 1998. [[page.23](#)]
- [101] J. He, G. Tse, P. Korantzopoulos, K. P. Letsas, S. Ali-Hasan-Al-Saegh, H. Kamel, G. Li, G. Y. H. Lip, and T. Liu. P-Wave Indices and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*, 48(8) :2066–2072, Aug. 2017. [[page.32](#)]
- [102] J. S. Healey, S. J. Connolly, M. R. Gold, C. W. Israel, I. C. Van Gelder, A. Capucci, C. P. Lau, E. Fain, S. Yang, C. Bailleul, C. A. Morillo, M. Carlson, E. Themeles, E. S. Kaufman, S. H. Hohnloser, and A. Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *The New England journal of medicine*, 366(2) :120–129, Jan. 2012. [[page.23](#)]
- [103] J. Heeringa, D. A. M. v. d. Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. v. Herpen, B. H. C. Stricker, T. Stijnen, G. Y. H. Lip, and J. C. M. Witteman. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation : the Rotterdam study. *European Heart Journal*, 27(8) :949–953, Mar. 2006. [[page.23](#)]
- [104] J. Heijman, P. Erfanian Abdoust, N. Voigt, S. Nattel, and D. Dobrev. Computational models of atrial cellular electrophysiology and calcium handling, and their role in atrial fibrillation. *The Journal of physiology*, 594(3) :537–553, Feb. 2016. [[page.25](#)], [[page.34](#)]
- [105] J. Heijman, H. Sutanto, H. J. G. M. Crijns, S. Nattel, and N. A. Trayanova. Computational models of atrial fibrillation : achievements, challenges, and perspectives for improving clinical care. *Cardiovascular Research*, 117(7) :1682–1699, June 2021.

[page.90]

- [106] C. S. Henriquez, A. L. Muzikant, and C. K. Smoak. Anisotropy, fiber curvature, and bath loading effects on activation in thin and thick cardiac tissue preparations : simulations in a three-dimensional bidomain model. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 7(5) :424–444, May 1996. [page.38]
- [107] C. S. Henriquez and A. A. Papazoglou. Using computer models to understand the roles of tissue structure and membrane dynamics in arrhythmogenesis. *Proceedings of the IEEE*, 84(3) :334–354, Mar. 1996. [page.35]
- [108] C. S. Henriquez and R. Plonsey. Effect of resistive discontinuities on waveshape and velocity in a single cardiac fibre. *Medical & biological engineering & computing*, 25(4) :428–438, July 1987. [page.35]
- [109] C. S. Henriquez and W. Ying. The Bidomain Model of Cardiac Tissue : From Microscale to Macroscale. In *Cardiac Bioelectric Therapy*, pages 401–421. Springer US, 2009. [page.38]
- [110] W. L. Henry, J. Morganroth, A. S. Pearlman, C. E. Clark, D. R. Redwood, S. B. Itscoitz, and S. E. Epstein. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation*, 53(2) :273–279, Feb. 1976. [page.26]
- [111] A. Herlin and V. Jacquemet. Eikonal-based initiation of fibrillatory activity in thin-walled cardiac propagation models. *Chaos (Woodbury, N. Y.)*, 21(4) :043136, Dec. 2011. [page.35], [page.43]
- [112] S. Higa, C.-T. Tai, Y.-J. Lin, T.-Y. Liu, P.-C. Lee, J.-L. Huang, M.-H. Hsieh, Y. Yuniadi, B.-H. Huang, S.-H. Lee, K.-C. Ueng, Y.-A. Ding, and S.-A. Chen. Focal atrial tachycardia : new insight from noncontact mapping and catheter ablation. *Circulation*, 109(1) :84–91, Jan. 2004. [page.23], [page.30]
- [113] S. Y. Ho, J. A. Cabrera, and D. Sanchez-Quintana. Left atrial anatomy revisited. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 5(1) :220–228, Feb. 2012. [page.25]
- [114] S. Y. Ho, D. Sanchez-Quintana, J. A. Cabrera, and R. H. Anderson. Anatomy of the left atrium : implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 10(11) :1525–1533, Nov. 1999. [page.25]
- [115] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*,



- 117(4) :500–544, 1952. [[page.33](#)]
- [116] F. Holmqvist, P. G. Platonov, S. McNitt, S. Polonsky, J. Carlson, W. Zareba, A. J. Moss, and M. I. Investigators. Abnormal P-wave morphology is a predictor of atrial fibrillation development and cardiac death in MADIT II patients. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 15(1) :63–72, Jan. 2010. [[page.32](#)]
- [117] R. P. M. Houben, N. M. S. de Groot, J. L. R. M. Smeets, A. E. Becker, F. W. Lindemans, and M. A. Allessie. S-wave predominance of epicardial electrograms during atrial fibrillation in humans : indirect evidence for a role of the thin subepicardial layer. *Heart Rhythm*, 1(6) :639–47, 2004. [[page.31](#)], [[page.46](#)], [[page.57](#)], [[page.117](#)]
- [118] M. L. Hubbard and C. S. Henriquez. Increased interstitial loading reduces the effect of microstructural variations in cardiac tissue. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 298(4) :H1209–H1218, 2010. [[page.90](#)], [[page.91](#)]
- [119] M. L. Hubbard and C. S. Henriquez. Microscopic variations in interstitial and intracellular structure modulate the distribution of conduction delays and block in cardiac tissue with source–load mismatch. *EP Europace*, 14(suppl\_5) :v3–v9, Nov. 2012. [[page.90](#)], [[page.96](#)]
- [120] E. Irakoze, C. H. R. Gowda, and V. Jacquemet. Asymmetry of unipolar electrograms in a thin tissue with epicardial-endocardial activation delay. In *2017 Computing in Cardiology (CinC)*, pages 1–4. IEEE, 2017. [[page.57](#)], [[page.59](#)], [[page.62](#)], [[page.69](#)], [[page.114](#)], [[page.117](#)], [[page.118](#)], [[page.119](#)], [[page.121](#)]
- [121] É. Irakoze and V. Jacquemet. Simulated P wave morphology in the presence of endo-epicardial activation delay. *Europace*, 20(suppl<sub>3</sub>) :iii16–iii25, Nov. 2018. [[page.32](#)], [[page.42](#)], [[page.77](#)], [[page.114](#)], [[page.119](#)], [[page.121](#)]
- [122] É. Irakoze and V. Jacquemet. Breakthrough Wave Detection in a 3D Computer Model of Atrial Endo-Epicardial Dissociation. In *2020 Computing in Cardiology*, pages 1–4, 2020. [[page.116](#)]
- [123] É. Irakoze and V. Jacquemet. Multiparameter optimization of nonuniform passive diffusion properties for creating coarse-grained equivalent models of cardiac propagation. *Computers in Biology and Medicine*, 138 :104863, Nov. 2021. [[page.115](#)], [[page.121](#)]



- [124] V. Iyer, R. Mazhari, and R. L. Winslow. A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte. *Biophysical journal*, 87(3) :1507–1525, Sept. 2004. [[page.34](#)]
- [125] V. Jacquemet. Pacemaker activity resulting from the coupling with nonexcitable cells. *Physical Review E*, 74(1), July 2006. [[page.29](#)], [[page.57](#)]
- [126] V. Jacquemet. An eikonal approach for the initiation of reentrant cardiac propagation in reaction-diffusion models. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 57(9) :2090–2098, Sept. 2010. [[page.35](#)], [[page.43](#)]
- [127] V. Jacquemet. Modeling left and right atrial contributions to the ECG : A dipole-current source approach. *Computers in biology and medicine*, 65 :192–199, Oct. 2015. [[page.37](#)], [[page.39](#)], [[page.41](#)], [[page.42](#)], [[page.58](#)], [[page.60](#)], [[page.67](#)]
- [128] V. Jacquemet. Lessons from computer simulations of ablation of atrial fibrillation. *The Journal of physiology*, 594(9) :2417–2430, May 2016. [[page.24](#)]
- [129] V. Jacquemet. Equivalent dipole sources to estimate the influence of extracellular myocardial anisotropy in thin-walled cardiac forward models. *Mathematical Biosciences*, 286 :31–38, 2017. [[page.73](#)]
- [130] V. Jacquemet and C. S. Henriquez. Finite volume stiffness matrix for solving anisotropic cardiac propagation in 2-D and 3-D unstructured meshes. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 52(8) :1490–1492, Aug. 2005. [[page.37](#)]
- [131] V. Jacquemet and C. S. Henriquez. Modelling cardiac fibroblasts : interactions with myocytes and their impact on impulse propagation. *EP Europace*, 9(suppl\_6) :vi29–vi37, Nov. 2007. [[page.29](#)]
- [132] V. Jacquemet and C. S. Henriquez. Loading effect of fibroblast-myocyte coupling on resting potential, impulse propagation, and repolarization : insights from a microstructure model. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 294(5) :H2040–H2052, May 2008. [[page.29](#)]
- [133] V. Jacquemet and C. S. Henriquez. Genesis of complex fractionated atrial electrograms in zones of slow conduction : a computer model of microfibrosis. *Heart rhythm*, 6(6) :803–810, June 2009. [[page.31](#)], [[page.90](#)]

- [134] V. Jacquemet, N. Virag, Z. Ihara, L. Dang, O. Blanc, S. Zozor, J.-M. Vesin, L. Kapfenberger, and C. Henriquez. Study of unipolar electrogram morphology in a computer model of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 14(10 Suppl) :S172–S179, Oct. 2003. [[page.31](#)], [[page.38](#)], [[page.46](#)], [[page.48](#)], [[page.118](#)]
- [135] A. S. Jadidi, H. Cochet, A. J. Shah, S. J. Kim, E. Duncan, S. Miyazaki, M. Serme-sant, H. Lehrmann, M. Lederlin, N. Linton, A. Forclaz, I. Nault, L. Rivard, M. Wright, X. Liu, D. Scherr, S. B. Wilton, L. Roten, P. Pascale, N. Derval, F. Sacher, S. Knecht, C. Keyl, M. Hocini, M. Montaudon, F. Laurent, M. Haïssaguerre, and P. Jaïs. Inverse Relationship Between Fractionated Electrograms and Atrial Fibrosis in Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(9) :802–812, Aug. 2013. [[page.31](#)]
- [136] A. S. Jadidi, E. Duncan, S. Miyazaki, N. Lellouche, A. J. Shah, A. Forclaz, I. Nault, M. Wright, L. Rivard, X. Liu, D. Scherr, S. B. Wilton, F. Sacher, N. Derval, S. Knecht, S. J. Kim, M. Hocini, S. Narayan, M. Haïssaguerre, and P. Jaïs. Functional Nature of Electrogram Fractionation Demonstrated by Left Atrial High-Density Mapping. *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(1) :32–42, Feb. 2012. [[page.31](#)]
- [137] C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins, J. E. Cigarroa, J. C. Cleveland, J. B. Conti, P. T. Ellinor, M. D. Ezekowitz, M. E. Field, K. T. Murray, R. L. Sacco, W. G. Stevenson, P. J. Tchou, C. M. Tracy, and C. W. Yancy. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(21) :e1–e76, Dec. 2014. [[page.21](#)]
- [138] K. J. Jenkins, E. P. Walsh, S. D. Colan, D. M. Bergau, J. P. Saul, and J. E. Lock. Multi-polar endocardial mapping of the right atrium during cardiac catheterization : description of a new technique. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(4) :1105–1110, Oct. 1993. [[page.29](#)]
- [139] B. M. Johnston and P. R. Johnston. Approaches for determining cardiac bidomain conductivity values : progress and challenges. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 58(12) :2919–2935, Dec. 2020. [[page.91](#)]

- [140] F. Jousset, A. Maguy, S. Rohr, and J. P. Kucera. Myofibroblasts Electrotonically Coupled to Cardiomyocytes Alter Conduction : Insights at the Cellular Level from a Detailed In silico Tissue Structure Model. *Frontiers in Physiology*, 7 :496, Oct. 2016. [[page.90](#)]
- [141] T. Kawara, R. Derksen, J. R. de Groot, R. Coronel, S. Tasserou, A. C. Linnenbank, R. N. Hauer, H. Kirkels, M. J. Janse, and J. M. de Bakker. Activation delay after premature stimulation in chronically diseased human myocardium relates to the architecture of interstitial fibrosis. *Circulation*, 104(25) :3069–3075, Dec. 2001. [[page.90](#)]
- [142] I. V. Kazbanov, K. H. W. J. ten Tusscher, and A. V. Panfilov. Effects of Heterogeneous Diffuse Fibrosis on Arrhythmia Dynamics and Mechanism. *Scientific Reports*, 6(1) :20835, Feb. 2016. [[page.111](#)]
- [143] J. P. Keener. Direct activation and defibrillation of cardiac tissue. *Journal of theoretical biology*, 178(3) :313–324, Feb. 1996. [[page.35](#)]
- [144] J. P. Keener and A. V. Panfilov. A biophysical model for defibrillation of cardiac tissue. *Biophysical journal*, 71(3) :1335–1345, Sept. 1996. [[page.35](#)]
- [145] S. Kharche, I. Adeniran, J. Stott, P. Law, M. R. Boyett, J. C. Hancox, and H. Zhang. Pro-arrhythmogenic effects of the S140G KCNQ1 mutation in human atrial fibrillation - insights from modelling. *The Journal of physiology*, 590(18) :4501–4514, Sept. 2012. [[page.34](#)]
- [146] E.-J. Kim, X. Yin, J. D. Fontes, J. W. Magnani, S. A. Lubitz, D. D. McManus, S. Seshadri, R. S. Vasan, P. T. Ellinor, M. G. Larson, E. J. Benjamin, and M. Rienstra. Atrial fibrillation without comorbidities : Prevalence, incidence and prognosis (from the Framingham Heart Study). *American Heart Journal*, 177 :138–144, July 2016. [[page.23](#)]
- [147] S. Kirubakaran, R. A. Chowdhury, M. C. S. Hall, P. M. Patel, C. J. Garratt, and N. S. Peters. Fractionation of electrograms is caused by colocalized conduction block and connexin disorganization in the absence of fibrosis as AF becomes persistent in the goat model. *Heart rhythm*, 12(2) :397–408, Feb. 2015. [[page.31](#)]
- [148] P. M. Kistler, K. C. Roberts-Thomson, H. M. Haqqani, S. P. Fynn, S. Singarayar, J. K. Vohra, J. B. Morton, P. B. Sparks, and J. M. Kalman. P-Wave Morphology in Focal Atrial Tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(5) :1010–1017,

- Sept. 2006. [[page.32](#)], [[page.57](#)]
- [149] J. Kneller, J. Kalifa, R. Zou, A. V. Zaitsev, M. Warren, O. Berenfeld, E. J. Vigmond, L. J. Leon, S. Nattel, and J. Jalife. Mechanisms of Atrial Fibrillation Termination by Pure Sodium Channel Blockade in an Ionically-Realistic Mathematical Model. *Circulation Research*, 96(5) :e35–e47, 2005. [[page.43](#)]
- [150] J. T. Koivumäki, T. Korhonen, and P. Tavi. Impact of sarcoplasmic reticulum calcium release on calcium dynamics and action potential morphology in human atrial myocytes : a computational study. *PLoS computational biology*, 7(1) :e1001067, Jan. 2011. [[page.34](#)]
- [151] K. T. Konings, C. J. Kirchhof, J. R. Smeets, H. J. Wellens, O. C. Penn, and M. A. Allesie. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 89(4) :1665–1680, Apr. 1994. [[page.22](#)], [[page.30](#)], [[page.31](#)]
- [152] K. T. S. Konings, J. L. R. M. Smeets, O. C. Penn, H. J. J. Wellens, and M. A. Allesie. Configuration of Unipolar Atrial Electrograms During Electrically Induced Atrial Fibrillation in Humans. *Circulation*, 95(5) :1231–1241, Mar. 1997. [[page.31](#)]
- [153] M. W. Krueger, V. Schmidt, C. Tobón, F. M. Weber, C. Lorenz, D. U. J. Keller, H. Barschdorf, M. Burdumy, P. Neher, G. Plank, K. Rhode, G. Seemann, D. Sanchez-Quintana, J. Saiz, R. Razavi, and O. Dössel. Modeling Atrial Fiber Orientation in Patient-Specific Geometries : A Semi-automatic Rule-Based Approach. In *Functional Imaging and Modeling of the Heart*, pages 223–232. Springer Berlin Heidelberg, 2011. [[page.38](#)], [[page.58](#)]
- [154] M. W. Krueger, W. H. Schulze, K. S. Rhode, R. Razavi, G. Seemann, and O. Dössel. Towards personalized clinical in-silico modeling of atrial anatomy and electrophysiology. *Medical & biological engineering & computing*, 51(11) :1251–1260, 2013. [[page.72](#)]
- [155] M. W. Krueger, G. Seemann, K. Rhode, D. U. Keller, C. Schilling, A. Arujuna, J. Gill, M. D. O’Neill, R. Razavi, and O. Dössel. Personalization of atrial anatomy and electrophysiology as a basis for clinical modeling of radio-frequency ablation of atrial fibrillation. *IEEE transactions on medical imaging*, 32(1) :73–84, 2012. [[page.34](#)], [[page.38](#)], [[page.72](#)]
- [156] A. K. A. Kumar, A. Drahi, and V. Jacquemet. Fitting local repolarization parameters in cardiac reaction-diffusion models in the presence of electrotonic coupling. *Computers*

- in biology and medicine*, 81 :55–63, 2017. [[page.59](#)]
- [157] S. Labarthe, J. Bayer, Y. Coudière, J. Henry, H. Cochet, P. Jaïs, and E. Vigmond. A bilayer model of human atria : mathematical background, construction, and assessment. *Europace*, 16(suppl\_4) :iv21–iv29, 2014. [[page.39](#)], [[page.46](#)], [[page.57](#)], [[page.118](#)]
- [158] B. A. J. Lawson, R. W. d. Santos, I. W. Turner, A. Bueno-Orovio, P. Burrage, and K. Burrage. Homogenisation for the monodomain model in the presence of microscopic fibrotic structures. *arXiv :2012.05527 [physics]*, Dec. 2020. [[page.91](#)]
- [159] R. Lemery, D. Birnie, A. S. Tang, M. Green, M. Gollob, M. Hendry, and E. Lau. Normal atrial activation and voltage during sinus rhythm in the human heart : an endocardial and epicardial mapping study in patients with a history of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 18(4) :402–408, 2007. [[page.57](#)], [[page.118](#)]
- [160] G. A. Levin. On the theory of measurement of anisotropic electrical resistivity by flux transformer method. *Journal of Applied Physics*, 81(2) :714–718, Jan. 1997. [[page.101](#)]
- [161] T. W. Lim, G. Wu, D. L. Ross, and S. P. Thomas. P-wave Measurements and Electrical Reconnection of the Posterior Left Atrium after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology*, 33(11) :1324–1334, 2010. [[page.57](#)]
- [162] S. H. Litovsky and C. Antzelevitch. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circulation research*, 62(1) :116–126, 1988. [[page.26](#)]
- [163] D.-W. Liu, G. A. Gintant, and C. Antzelevitch. Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle. *Circulation research*, 72(3) :671–687, 1993. [[page.26](#)]
- [164] C.-h. Luo and Y. Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circulation research*, 68(6) :1501–1526, 1991. [[page.34](#)], [[page.83](#)]
- [165] C. H. Luo and Y. Rudy. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circulation research*, 74(6) :1071–1096, June 1994. [[page.34](#)]

- [166] J. W. Magnani, L. Zhu, F. Lopez, M. J. Pencina, S. K. Agarwal, E. Z. Soliman, E. J. Benjamin, and A. Alonso. P- wave indices and atrial fibrillation : Cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Heart Journal*, 169(1) :53–61.e1, Jan. 2015. [[page.22](#)], [[page.32](#)], [[page.57](#)]
- [167] M. M. Maleckar, J. L. Greenstein, W. R. Giles, and N. A. Trayanova. Electrotonic Coupling between Human Atrial Myocytes and Fibroblasts Alters Myocyte Excitability and Repolarization. *Biophysical Journal*, 97(8) :2179–2190, Oct. 2009. [[page.29](#)]
- [168] M. M. Maleckar, J. L. Greenstein, W. R. Giles, and N. A. Trayanova. K<sup>+</sup> current changes account for the rate dependence of the action potential in the human atrial myocyte. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 297(4) :H1398–H1410, Oct. 2009. [[page.34](#)]
- [169] N. F. Marrouche, D. Wilber, G. Hindricks, P. Jais, N. Akoum, F. Marchlinski, E. Kholmovski, N. Burgon, N. Hu, L. Mont, and others. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation : the DECAAF study. *Jama*, 311(5) :498–506, 2014. [[page.72](#)]
- [170] B. Martin, S. Mohammad, B. Martin, H. Gerhard, H. Wilhelm, and B. Gunter. The interpretation of cardiac electrograms. In S. Mohammad, B. Martin, and B. Günter, editors, *Cardiac mapping*, pages 11–34. Blackwell Publishing, Inc., second edition, 2003. [[page.31](#)]
- [171] F. H. Martini, J. L. Nath, and E. F. Bartholomew. *Fundamentals of Anatomy & Physiology*. Benjamin Cummings, 9th edition, 2012. [[page.24](#)]
- [172] S. Massé, K. Magtibay, N. Jackson, J. Asta, M. Kusha, B. Zhang, R. Balachandran, M. Radisic, D. C. Deno, and K. Nanthakumar. Resolving Myocardial Activation With Novel Omnipolar Electrograms. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 9(7) :e004107, July 2016. [[page.30](#)]
- [173] K. S. McDowell, S. Zahid, F. Vadakkumpadan, J. Blauer, R. S. MacLeod, and N. A. Trayanova. Virtual Electrophysiological Study of Atrial Fibrillation in Fibrotic Remodeling. *PLOS ONE*, 10(2) :e0117110, Feb. 2015. [[page.29](#)], [[page.40](#)]
- [174] W. T. Miller and D. B. Geselowitz. Simulation studies of the electrocardiogram. I. The normal heart. *Circulation research*, 43(2) :301–315, Aug. 1978. [[page.35](#)]

- [175] G. K. Moe, W. C. Rheinboldt, and J. A. Abildskov. A computer model of atrial fibrillation. *American Heart Journal*, 67(2) :200–220, 1964. [[page.34](#)]
- [176] V. Moreau-Villeger, H. Delingette, M. Sermesant, H. Ashikaga, E. McVeigh, and N. Ayache. Building maps of local apparent conductivity of the epicardium with a 2-D electrophysiological model of the heart. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(8) :1457–1466, Aug. 2006. [[page.91](#)], [[page.109](#)]
- [177] R. Morgan, M. A. Colman, H. Chubb, G. Seemann, and O. V. Aslanidi. Slow Conduction in the Border Zones of Patchy Fibrosis Stabilizes the Drivers for Atrial Fibrillation : Insights from Multi-Scale Human Atrial Modeling. *Frontiers in Physiology*, 7, Oct. 2016. [[page.29](#)], [[page.40](#)]
- [178] C. A. Morillo, G. J. Klein, D. L. Jones, and C. M. Guiraudon. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*, 91(5) :1588–1595, Mar. 1995. [[page.26](#)]
- [179] K. Nademanee, E. Lockwood, N. Oketani, and B. Gidney. Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *Journal of Cardiology*, 55(1) :1–12, Jan. 2010. [[page.23](#)]
- [180] K. Nademanee, J. McKenzie, E. Kosar, M. Schwab, B. Sunsaneewitayakul, T. Vasavakul, C. Khunnawat, and T. Ngarmukos. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation : mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(11) :2044–2053, June 2004. [[page.22](#)], [[page.23](#)], [[page.30](#)], [[page.31](#)]
- [181] K. Nademanee, M. Schwab, J. Porath, and A. Abbo. How to perform electrogram-guided atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*, 3(8) :981–984, Aug. 2006. [[page.31](#)]
- [182] S. M. Narayan, M. Wright, N. Derval, A. Jadidi, A. Forclaz, I. Nault, S. Miyazaki, F. F. Sacher, P. Bordachar, J. Clémenty, P. Jaïs, M. Haïssaguerre, and M. Hocini. Classifying fractionated electrograms in human atrial fibrillation using monophasic action potentials and activation mapping : Evidence for localized drivers, rate acceleration, and nonlocal signal etiologies. *Heart Rhythm*, 8(2) :244–253, Feb. 2011. [[page.22](#)], [[page.30](#)], [[page.31](#)]
- [183] S. Nattel. Experimental evidence for proarrhythmic mechanisms of antiarrhythmic drugs. *Cardiovascular research*, 37(3) :567–577, Mar. 1998. [[page.23](#)]



- [184] S. Nattel. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 415(6868) :219–226, 2002. [[page.25](#)]
- [185] S. Nattel. How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence :in silicofindings, clinical observations, and experimental data. *Cardiovascular Research*, 110(3) :295–297, Apr. 2016. [[page.26](#)], [[page.29](#)]
- [186] S. Nattel, A. Shiroshita-Takeshita, B. J. J. M. Brundel, and L. Rivard. Mechanisms of Atrial Fibrillation : Lessons From Animal Models. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 48(1) :9–28, July 2005. [[page.25](#)]
- [187] G. Ndrepepa, E. B. Caref, H. Yin, N. el Sherif, and M. Restivo. Activation time determination by high-resolution unipolar and bipolar extracellular electrograms in the canine heart. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 6(3) :174–188, Mar. 1995. [[page.30](#)]
- [188] A. Neic, F. O. Campos, A. J. Prassl, S. A. Niederer, M. J. Bishop, E. J. Vigmond, and G. Plank. Efficient computation of electrograms and ECGs in human whole heart simulations using a reaction-eikonal model. *Journal of Computational Physics*, 346 :191–211, Oct. 2017. [[page.91](#)], [[page.110](#)]
- [189] J. C. Neu and W. Krassowska. Homogenization of syncytial tissues. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 21(2) :137–199, 1993. [[page.91](#)]
- [190] H.-R. Neuberger, U. Schotten, Y. Blaauw, D. Vollmann, S. Eijsbouts, A. v. Hunnik, and M. Allessie. Chronic Atrial Dilation, Electrical Remodeling, and Atrial Fibrillation in the Goat. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(3) :644–653, Feb. 2006. [[page.27](#)]
- [191] T. Nezhlobinsky, O. Solovyova, and A. V. Panfilov. Anisotropic conduction in the myocardium due to fibrosis : the effect of texture on wave propagation. *Scientific Reports*, 10(1) :764, Jan. 2020. [[page.111](#)]
- [192] F. S. Ng, F. Guerrero, V. Luther, M. Sikkell, and P. B. Lim. Microreentrant left atrial tachycardia circuit mapped with an ultra-high-density mapping system. *HeartRhythm Case Reports*, 3(4) :224–228, Apr. 2017. [[page.90](#)]
- [193] S. A. Niederer, J. Lumens, and N. A. Trayanova. Computational models in cardiology. *Nature Reviews Cardiology*, 16(2) :100–111, Feb. 2019. [[page.90](#)]



- [194] J. B. Nielsen, J. T. Köhl, A. Pietersen, C. Graff, B. Lind, J. J. Struijk, M. S. Olesen, M. F. Sinner, T. N. Bachmann, S. Haunsø, and others. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation : Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*, 12(9) :1887–1895, 2015. [[page.58](#)]
- [195] A. Nygren, C. Fiset, L. Firek, J. Clark, D. Lindblad, R. Clark, and W. Giles. Mathematical model of an adult human atrial cell : the role of K<sup>+</sup> currents in repolarization. *Circulation research*, 82(1) :63–81, 1998. [[page.34](#)]
- [196] Y. Okumura, I. Watanabe, K. Ohkubo, S. Ashino, M. Kofune, K. Hashimoto, A. Shindo, H. Sugimura, T. Nakai, Y. Kasamaki, and others. Prediction of the efficacy of pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation by the signal-averaged P-wave duration. *Pacing and clinical electrophysiology*, 30(3) :304–313, 2007. [[page.57](#)]
- [197] S. V. Pandit, O. Berenfeld, J. M. B. Anumonwo, R. M. Zaritski, J. Kneller, S. Nattel, and J. Jalife. Ionic determinants of functional reentry in a 2-D model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation. *Biophysical journal*, 88(6) :3806–3821, June 2005. [[page.34](#)]
- [198] C. Pappone, H. Oral, V. Santinelli, G. Vicedomini, C. C. Lang, F. Manguso, L. Torracca, S. Benussi, O. Alfieri, R. Hong, W. Lau, K. Hirata, N. Shikuma, B. Hall, and F. Morady. Atrio-Esophageal Fistula as a Complication of Percutaneous Transcatheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 109(22) :2724–2726, June 2004. [[page.25](#)]
- [199] R. Pathak, D. H. Lau, R. Mahajan, and P. Sanders. Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium : Clinical and Therapeutic Implications for Atrial Fibrillation. *Journal of atrial fibrillation*, 6(4) :986, Dec. 2013. [[page.26](#)]
- [200] S. Pezzuto, F. W. Prinzen, M. Potse, F. Maffessanti, F. Regoli, M. L. Caputo, G. Conte, R. Krause, and A. Auricchio. Reconstruction of three-dimensional biventricular activation based on the 12-lead electrocardiogram via patient-specific modelling. *EP Europace*, 23(4) :640–647, Apr. 2021. [[page.91](#)], [[page.109](#)]
- [201] P. G. Platonov. P-wave Morphology : Underlying Mechanisms and Clinical Implications. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 17(3) :161–169, July 2012. [[page.32](#)]
- [202] P. G. Platonov, V. Ivanov, H. S. Yen, and L. Mitrofanova. Left Atrial Posterior Wall Thickness in Patients with and without Atrial Fibrillation : Data from 298 Consecutive

- Autopsies. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 19(7) :689–692, 2008. [[page.58](#)]
- [203] R. Plonsey and R. Barr. The four-electrode resistivity technique as applied to cardiac muscle. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 29(7) :541–546, July 1982. [[page.35](#)]
- [204] R. Plonsey and R. C. Barr. Current flow patterns in two-dimensional anisotropic bisyncytia with normal and extreme conductivities. *Biophysical journal*, 45(3) :557–571, Mar. 1984. [[page.35](#)]
- [205] M. Potse, B. Dubé, and A. Vinet. Cardiac anisotropy in boundary-element models for the electrocardiogram. *Medical & biological engineering & computing*, 47(7) :719–729, July 2009. [[page.37](#)], [[page.73](#)]
- [206] M. Potse, B. Dubé, J. Richer, A. Vinet, and R. M. Gulrajani. A comparison of mono-domain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 53(12 Pt 1) :2425–2435, Dec. 2006. [[page.37](#)], [[page.38](#)]
- [207] M. Potse, T. A. Lankveld, S. Zeemering, P. C. Dagnelie, C. D. Stehouwer, R. M. Henry, A. C. Linnenbank, N. H. Kuijpers, and U. Schotten. P-wave complexity in normal subjects and computer models. *Journal of electrocardiology*, 49(4) :545–553, 2016. [[page.73](#)], [[page.114](#)]
- [208] L. Priebe and D. J. Beuckelmann. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circulation research*, 82(11) :1206–1223, June 1998. [[page.34](#)]
- [209] A. Pullan, K. Tomlinson, and P. Hunter. A Finite Element Method for an Eikonal Equation Model of Myocardial Excitation Wavefront Propagation. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 63(1) :324–350, 2002. [[page.35](#)]
- [210] B. B. Punske, Q. Ni, R. L. Lux, R. S. MacLeod, P. R. Ershler, T. J. Dustman, M. J. Allison, and B. Taccardi. Spatial methods of epicardial activation time determination in normal hearts. *Annals of biomedical engineering*, 31(7) :781–792, 2003. [[page.31](#)]
- [211] C. H. Roney, J. D. Bayer, S. Zahid, M. Meo, P. M. Boyle, N. A. Trayanova, M. Haïssaguerre, R. Dubois, H. Cochet, and E. J. Vigmond. Modelling methodology of atrial fibrosis affects rotor dynamics and electrograms. *EP Europace*, 18(suppl\_4) :iv146–iv155, Dec. 2016. [[page.40](#)]

- [212] C. H. Roney, F. S. Ng, M. T. Debney, C. Eichhorn, A. Nachiappan, R. A. Chowdhury, N. A. Qureshi, C. D. Cantwell, J. H. Tweedy, S. A. Niederer, N. S. Peters, and E. J. Vigmond. Determinants of new wavefront locations in cholinergic atrial fibrillation. *Europace*, 20(suppl 3) :iii3–iii15, 2018. [[page.76](#)]
- [213] C. H. Roney, A. Pashaei, M. Meo, R. Dubois, P. M. Boyle, N. A. Trayanova, H. Cochet, S. A. Niederer, and E. J. Vigmond. Universal atrial coordinates applied to visualisation, registration and construction of patient specific meshes. *Medical image analysis*, 55 :65–75, 2019. [[page.109](#)]
- [214] C. H. Roney, S. E. Williams, H. Cochet, R. K. Mukherjee, L. O’Neill, I. Sim, J. Whitaker, O. Razeghi, G. J. Klein, E. J. Vigmond, M. O’Neill, and S. A. Niederer. Patient-specific simulations predict efficacy of ablation of interatrial connections for treatment of persistent atrial fibrillation. *EP Europace*, 20(suppl\_3) :iii55–iii68, Nov. 2018. [[page.91](#)]
- [215] T. Rostock, M. Rotter, P. Sanders, Y. Takahashi, P. Jaïs, M. Hocini, L.-F. Hsu, F. Sacher, J. Clémenty, and M. Haïssaguerre. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart rhythm*, 3(1) :27–34, Jan. 2006. [[page.22](#)], [[page.30](#)], [[page.31](#)]
- [216] B. J. Roth. How the anisotropy of the intracellular and extracellular conductivities influences stimulation of cardiac muscle. *Journal of mathematical biology*, 30(6) :633–646, 1992. [[page.36](#)]
- [217] Y. Rudy and W. L. Quan. A model study of the effects of the discrete cellular structure on electrical propagation in cardiac tissue. *Circulation research*, 61(6) :815–823, Dec. 1987. [[page.35](#)]
- [218] F. B. Sachse, R. Frech, C. D. Werner, and O. Dossel. A model based approach to assignment of myocardial fibre orientation. In *Proc. Computers in Cardiology 1999. Vol.26 (Cat. No.99CH37004)*, pages 145–148, Sept. 1999. ISSN : 0276-6547. [[page.38](#)]
- [219] M. Saha, G. Conte, M. L. Caputo, F. Regoli, R. Krause, A. Auricchio, and V. Jacquemet. Changes in P-wave morphology after pulmonary vein isolation : insights from computer simulations. *EP Europace*, 18(suppl 4) :iv23–iv34, Dec. 2016. [[page.32](#)], [[page.41](#)], [[page.58](#)], [[page.61](#)]

- [220] A. Salah, S. Zhou, Q. Liu, and H. Yan. P-Wave Indices to Predict Atrial Fibrillation Recurrences Post Pulmonary Vein Isolation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2013. [[page.32](#)]
- [221] A. Saliani, É. Irakoze, and V. Jacquemet. Simulation of diffuse and stringy fibrosis in a bilayer interconnected cable model of the left atrium. *EP Europace*, 23(Supplement\_1) :i169–i177, Mar. 2021. [[page.98](#)], [[page.114](#)], [[page.121](#)]
- [222] A. Saliani and V. Jacquemet. Diffuse and Stringy Fibrosis in a Bilayer Interconnected Cable Model of the Left Atrium. In *2020 Computing in Cardiology*, pages 1–4, Sept. 2020. [[page.98](#)]
- [223] A. Saliani, A. Tsikhanovich, and V. Jacquemet. Visualization of interpolated atrial fiber orientation using evenly-spaced streamlines. *Computers in Biology and Medicine*, 111 :103349, 2019. [[page.98](#)], [[page.109](#)]
- [224] D. Sanchez-Quintana, J. A. Cabrera, V. Climent, J. Farré, M. C. d. Mendonça, and S. Y. Ho. Anatomic Relations Between the Esophagus and Left Atrium and Relevance for Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 112(10) :1400–1405, Sept. 2005. [[page.25](#)]
- [225] L. Sandrini, L. Faes, F. Ravelli, R. Antolini, and G. Nollo. Morphology-based measurement of activation time in human atrial fibrillation. In *Proc. Computers in Cardiology*, pages 593–596, Sept. 2002. ISSN : 0276-6547. [[page.31](#)]
- [226] A. J. Sanfilippo, V. M. Abascal, M. Sheehan, L. B. Oertel, P. Harrigan, R. A. Hughes, and A. E. Weyman. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*, 82(3) :792–797, Sept. 1990. [[page.26](#)]
- [227] D. Scherr, P. Khairy, S. Miyazaki, V. Aurillac-Lavignolle, P. Pascale, S. B. Wilton, K. Ramoul, Y. Komatsu, L. Roten, A. Jadidi, N. Linton, M. Pedersen, M. Daly, M. O’Neill, S. Knecht, R. Weerasooriya, T. Rostock, M. Manninger, H. Cochet, A. J. Shah, S. Yeim, A. Denis, N. Derval, M. Hocini, F. Sacher, M. Haissaguerre, and P. Jais. Five-Year Outcome of Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Using Termination of Atrial Fibrillation as a Procedural Endpoint. *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 8(1) :18–24, Feb. 2015. [[page.23](#)]
- [228] C. Schmidt, F. Wiedmann, N. Voigt, X.-B. Zhou, J. Heijman, S. Lang, V. Albert, S. Kallenberger, A. Ruhparwar, G. Szabó, K. Kallenbach, M. Karck, M. Borggrefe,

- P. Biliczki, J. R. Ehrlich, I. Baczkó, P. Lugenbiel, P. A. Schweizer, B. C. Donner, H. A. Katus, D. Dobrev, and D. Thomas. Upregulation of K(2P)3.1 K<sup>+</sup> Current Causes Action Potential Shortening in Patients With Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation*, 132(2) :82–92, July 2015. [[page.34](#)]
- [229] C. Schmitt, B. Zrenner, M. Schneider, M. Karch, G. Ndrepepa, I. Deisenhofer, S. Weybrock, J. Schreieck, and A. Schömig. Clinical experience with a novel multielectrode basket catheter in right atrial tachycardias. *Circulation*, 99(18) :2414–2422, May 1999. [[page.29](#)], [[page.119](#)]
- [230] R. B. Schnabel, X. Yin, P. Gona, M. G. Larson, A. S. Beiser, D. D. McManus, C. Newton-Cheh, S. A. Lubitz, J. W. Magnani, P. T. Ellinor, S. Seshadri, P. A. Wolf, R. S. Vasan, E. J. Benjamin, and D. Levy. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study : a cohort study. *The Lancet*, 386(9989) :154–162, July 2015. [[page.23](#)]
- [231] U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, and A. Goette. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation : A Translational Appraisal. *Physiological Reviews*, 91(1) :265–325, Jan. 2011. [[page.57](#)]
- [232] R. B. Schuessler, T. Kawamoto, D. E. Hand, M. Mitsuno, B. I. Bromberg, J. L. Cox, and J. P. Boineau. Simultaneous epicardial and endocardial activation sequence mapping in the isolated canine right atrium. *Circulation*, 88(1) :250–63, 1993. [[page.22](#)], [[page.27](#)], [[page.28](#)], [[page.46](#)], [[page.57](#)], [[page.72](#)], [[page.117](#)], [[page.118](#)]
- [233] G. Seemann, C. Höper, F. B. Sachse, O. Dössel, A. V. Holden, and H. Zhang. Heterogeneous three-dimensional anatomical and electrophysiological model of human atria. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, 364(1843) :1465–1481, June 2006. [[page.34](#)], [[page.35](#)], [[page.37](#)], [[page.38](#)]
- [234] M. Sermesant and R. Razavi. Personalized Computational Models of the Heart for Cardiac Resynchronization Therapy. In R. C. Kerckhoffs, editor, *Patient-Specific Modeling of the Cardiovascular System : Technology-Driven Personalized Medicine*, pages 167–182. Springer, New York, NY, 2010. [[page.91](#)]
- [235] D. Shepard. A Two-Dimensional Interpolation Function for Irregularly-Spaced Data. In *Proceedings of the 1968 23rd ACM National Conference*, ACM '68, pages 517–524, New York, NY, USA, 1968. Association for Computing Machinery. [[page.111](#)]

- [236] S. M. Shors, A. V. Sahakian, H. J. Sih, and S. Swiryn. A method for determining high-resolution activation time delays in unipolar cardiac mapping. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43(12) :1192–1196, Dec. 1996. [[page.31](#)]
- [237] H. D. Simms and D. B. Geselowitz. Computation of heart surface potentials using the surface source model. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 6(7) :522–531, July 1995. [[page.37](#)]
- [238] J.-S. Song, J. Wi, H.-J. Lee, M. Hwang, B. Lim, T.-H. Kim, J.-S. Uhm, B. Joung, M.-H. Lee, J.-W. Seo, and H.-N. Pak. Role of atrial wall thickness in wave-dynamics of atrial fibrillation. *PLOS ONE*, 12(8) :e0182174, Aug. 2017. [[page.25](#)], [[page.41](#)], [[page.58](#)], [[page.73](#)]
- [239] B. Sonmez, E. Demirsoy, N. Yagan, M. Unal, H. Arbatli, D. Sener, T. Baran, and F. Ilkova. A fatal complication due to radiofrequency ablation for atrial fibrillation : atrio-esophageal fistula. *The Annals of thoracic surgery*, 76(1) :281–283, July 2003. [[page.25](#)]
- [240] M. S. Spach, R. C. Barr, G. S. Serwer, E. A. Johnson, and J. M. Kootsey. Collision of Excitation Waves in the Dog Purkinje System : EXTRACELLULAR IDENTIFICATION. *Circulation Research*, 29(5) :499–511, Nov. 1971. [[page.117](#)]
- [241] M. S. Spach and J. P. Boineau. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections : a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 20(2 Pt 2) :397–413, Feb. 1997. [[page.26](#)], [[page.27](#)]
- [242] M. S. Spach and P. C. Dolber. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circulation research*, 58(3) :356–371, Mar. 1986. [[page.27](#)], [[page.31](#)]
- [243] M. S. Spach and J. F. Heidlage. The Stochastic Nature of Cardiac Propagation at a Microscopic Level. *Circulation Research*, 76(3) :366–380, Mar. 1995. [[page.35](#)], [[page.90](#)]
- [244] M. S. Spach, J. F. Heidlage, P. C. Dolber, and R. C. Barr. Electrophysiological effects of remodeling cardiac gap junctions and cell size : experimental and model studies of normal cardiac growth. *Circulation research*, 86(3) :302–311, Feb. 2000. [[page.26](#)]

- [245] M. S. Spach and J. M. Kootsey. Relating the sodium current and conductance to the shape of transmembrane and extracellular potentials by simulation : effects of propagation boundaries. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 32(10) :743–755, Oct. 1985. [[page.31](#)]
- [246] M. S. Spach, W. T. Miller, D. B. Geselowitz, R. C. Barr, J. M. Kootsey, and E. A. Johnson. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circulation Research*, 48(1) :39–54, Jan. 1981. [[page.35](#)], [[page.90](#)]
- [247] M. S. Spach, W. T. Miller, E. Miller-Jones, R. B. Warren, and R. C. Barr. Extracellular potentials related to intracellular action potentials during impulse conduction in anisotropic canine cardiac muscle. *Circulation research*, 45(2) :188–204, Aug. 1979. [[page.38](#)], [[page.117](#)]
- [248] B. M. Steinhaus. Estimating cardiac transmembrane activation and recovery times from unipolar and bipolar extracellular electrograms : a simulation study. *Circulation research*, 64(3) :449–462, Mar. 1989. [[page.31](#)]
- [249] M. K. Stiles, B. John, C. X. Wong, P. Kuklik, A. G. Brooks, D. H. Lau, H. Dimitri, K. C. Roberts-Thomson, L. Wilson, P. De Sciscio, G. D. Young, and P. Sanders. Paroxysmal Lone Atrial Fibrillation Is Associated With an Abnormal Atrial Substrate. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(14) :1182–1191, 2009. [[page.32](#)]
- [250] K. Suenari, Y. Nakano, Y. Hirai, H. Ogi, N. Oda, Y. Makita, S. Ueda, K. Kajihara, T. Tokuyama, C. Motoda, M. Fujiwara, K. Chayama, and Y. Kihara. Left atrial thickness under the catheter ablation lines in patients with paroxysmal atrial fibrillation : insights from 64-slice multidetector computed tomography. *Heart and Vessels*, 28(3) :360–368, Apr. 2012. [[page.25](#)], [[page.41](#)]
- [251] H. Sun, R. Gaspo, N. Leblanc, and S. Nattel. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation*, 98(7) :719–727, Aug. 1998. [[page.26](#)]
- [252] D. Sánchez-Quintana, J. R. López-Mínguez, G. Pizarro, M. Murillo, and J. A. Cabrera. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Current cardiology reviews*, 8(4) :310–326, Nov. 2012. [[page.25](#)]



- [253] C. W. Tang, M. M. Scheinman, G. F. Van Hare, L. M. Epstein, A. P. Fitzpatrick, R. J. Lee, and M. D. Lesh. Use of P wave configuration during atrial tachycardia to predict site of origin. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(5) :1315–1324, Nov. 1995. [[page.32](#)], [[page.57](#)]
- [254] K. H. W. J. ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, and A. V. Panfilov. A model for human ventricular tissue. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 286(4) :H1573–H1589, Apr. 2004. [[page.34](#)]
- [255] K. H. W. J. Ten Tusscher and A. V. Panfilov. Influence of diffuse fibrosis on wave propagation in human ventricular tissue. *EP Europace*, 9(suppl\_6) :vi38–vi45, Nov. 2007. [[page.111](#)]
- [256] V. L. Thijssen, J. Ausma, G. S. Liu, M. A. Allesie, G. J. van Eys, and M. Borgers. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 9(1) :17–28, 2000. [[page.26](#)]
- [257] C. Torp-Pedersen, M. Moller, P. E. Bloch-Thomsen, L. Kober, E. Sandoe, K. Egstrup, E. Agner, J. Carlsen, J. Videbaek, B. Marchant, and A. J. Camm. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *The New England journal of medicine*, 341(12) :857–865, Sept. 1999. [[page.23](#)]
- [258] J. V. Tranquillo, D. O. Burwell, and C. S. Henriquez. Analytical model of extracellular potentials in a tissue slab with a finite bath. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 52(2) :334–338, Feb. 2005. [[page.38](#)]
- [259] N. Trayanova, G. Plank, and B. Rodríguez. What have we learned from mathematical models of defibrillation and postshock arrhythmogenesis? Application of bidomain simulations. *Heart rhythm*, 3(10) :1232–1235, Oct. 2006. [[page.38](#)]
- [260] N. A. Trayanova. Mathematical Approaches to Understanding and Imaging Atrial Fibrillation : Significance for Mechanisms and Management. *Circulation Research*, 114(9) :1516–1531, Apr. 2014. [[page.22](#)], [[page.38](#)]
- [261] N. A. Trayanova, D. M. Popescu, and J. K. Shade. Machine Learning in Arrhythmia and Electrophysiology. *Circulation Research*, 128(4) :544–566, Feb. 2021. [[page.119](#)]



- [262] L. Tung. *A bi-domain model for describing ischemic myocardial d-c potentials*. PhD Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 1978. [[page.35](#)]
- [263] P. M. van Dam, T. F. Oostendorp, and A. van Oosterom. Application of the fastest route algorithm in the interactive simulation of the effect of local ischemia on the ECG. *Medical & biological engineering & computing*, 47(1) :11–20, 2009. [[page.62](#)]
- [264] L. J. M. E. van der Does, R. Starreveld, R. K. Kharbanda, P. Knops, C. Kik, A. J. J. C. Bogers, and N. M. S. de Groot. Detection of Endo-epicardial Asynchrony in the Atrial Wall Using One-Sided Unipolar and Bipolar Electrograms. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, Mar. 2021. [[page.118](#)], [[page.119](#)]
- [265] A. van Oosterom and V. Jacquemet. Genesis of the P wave : atrial signals as generated by the equivalent double layer source model. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 7 Suppl 2 :21–29, Sept. 2005. [[page.39](#)], [[page.42](#)]
- [266] M. S. van Schie, A. Heida, Y. J. H. J. Taverne, A. J. J. C. Bogers, and N. M. S. de Groot. Identification of local atrial conduction heterogeneities using high-density conduction velocity estimation. *EP Europace*, May 2021. [[page.91](#)]
- [267] S. Verheule, J. Eckstein, D. Linz, B. Maesen, E. Bidar, A. Gharaviri, and U. Schotten. Role of endo-epicardial dissociation of electrical activity and transmural conduction in the development of persistent atrial fibrillation. *Progress in biophysics and molecular biology*, 115(2-3) :173–185, Aug. 2014. [[page.27](#)], [[page.28](#)], [[page.39](#)], [[page.57](#)]
- [268] S. Verheule and U. Schotten. Electrophysiological Consequences of Cardiac Fibrosis. *Cells*, 10(11) :3220, Nov. 2021. [[page.29](#)]
- [269] S. Verheule, E. Tuyls, A. Gharaviri, S. Hulsmans, A. van Hunnik, M. Kuiper, J. Serroyen, S. Zeemering, N. H. L. Kuijpers, and U. Schotten. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomysial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 6(1) :202–211, Feb. 2013. [[page.26](#)], [[page.27](#)], [[page.28](#)], [[page.29](#)], [[page.39](#)], [[page.57](#)], [[page.76](#)]
- [270] A. Verma, C.-y. Jiang, T. R. Betts, J. Chen, I. Deisenhofer, R. Mantovan, L. Macle, C. A. Morillo, W. Haverkamp, R. Weerasooriya, J.-P. Albenque, S. Nardi, E. Menardi, P. Novak, and P. Sanders. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial

- Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 372(19) :1812–1822, 2015. [[page.32](#)]
- [271] B. Verma, T. Oesterlein, A. Loewe, A. Luik, C. Schmitt, and O. Dössel. Regional conduction velocity calculation from clinical multichannel electrograms in human atria. *Computers in Biology and Medicine*, 92 :188–196, Jan. 2018. [[page.91](#)]
- [272] E. J. Vigmond, F. Aguel, and N. A. Trayanova. Computational techniques for solving the bidomain equations in three dimensions. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 49(11) :1260–1269, Nov. 2002. [[page.37](#)], [[page.39](#)]
- [273] E. J. Vigmond, C. Clements, D. M. McQueen, and C. S. Peskin. Effect of bundle branch block on cardiac output : A whole heart simulation study. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 97(2) :520–542, June 2008. [[page.114](#)]
- [274] E. J. Vigmond, R. Ruckdeschel, and N. Trayanova. Reentry in a Morphologically Realistic Atrial Model. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12(9) :1046–1054, 2001. [[page.114](#)]
- [275] J. Villacastin, J. Almendral, A. Arenal, N. P. Castellano, S. Gonzalez, M. Ortiz, J. Garcia, B. Vallbona, J. Moreno, J. F. Portales, and E. G. Torrecilla. Usefulness of unipolar electrograms to detect isthmus block after radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *Circulation*, 102(25) :3080–5, 2000. [[page.31](#)], [[page.46](#)], [[page.118](#)]
- [276] N. Virag, V. Jacquemet, C. S. Henriquez, S. Zozor, O. Blanc, J.-M. Vesin, E. Pruvot, and L. Kappenberger. Study of atrial arrhythmias in a computer model based on magnetic resonance images of human atria. *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, 12(3) :754–763, Sept. 2002. [[page.37](#)], [[page.43](#)]
- [277] N. Virag, V. Jacquemet, and L. Kappenberger. Modeling of Atrial Fibrillation. In *Cardiac Mapping*, pages 131–139. Wiley-Blackwell, Dec. 2012. [[page.33](#)]
- [278] N. Voigt, J. Heijman, A. Trausch, E. Mintert-Jancke, L. Pott, U. Ravens, and D. Dobrev. Impaired  $\text{Na}^+$ -dependent regulation of acetylcholine-activated inward-rectifier  $\text{K}^+$  current modulates action potential rate dependence in patients with chronic atrial fibrillation. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 61 :142–152, Aug. 2013. [[page.34](#)]
- [279] A. L. Waldo, A. J. Camm, H. deRuyter, P. L. Friedman, D. J. MacNeil, J. F. Pauls, B. Pitt, C. M. Pratt, P. J. Schwartz, and E. P. Veltri. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet (London, England)*,

- 348(9019) :7–12, July 1996. [[page.23](#)]
- [280] Z. Wang, B. Fermini, and S. Nattel. Repolarization differences between guinea pig atrial endocardium and epicardium : evidence for a role of Ito. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 260(5) :H1501–H1506, 1991. [[page.27](#)]
- [281] F. M. Weber, C. Schilling, G. Seemann, A. Luik, C. Schmitt, C. Lorenz, and O. Dössel. Wave-direction and conduction-velocity analysis from intracardiac electrograms—a single-shot technique. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 57(10) :2394–2401, Oct. 2010. [[page.91](#)]
- [282] J. Whitaker, R. Rajani, H. Chubb, M. Gabrawi, M. Varela, M. Wright, S. Niederer, and M. D. O’Neill. The role of myocardial wall thickness in atrial arrhythmogenesis. *Ep Europace*, 18(12) :1758–1772, 2016. [[page.25](#)], [[page.58](#)]
- [283] J. Wi, H.-J. Lee, J.-S. Uhm, J.-Y. Kim, H.-N. Pak, M. Lee, Y. J. Kim, and B. Joung. Complex Fractionated Atrial Electrograms Related to Left Atrial Wall Thickness. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 25(11) :1141–1149, July 2014. [[page.25](#)]
- [284] M. C. Wijffels, C. J. Kirchhof, R. Dorland, and M. A. Allessie. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92(7) :1954–1968, Oct. 1995. [[page.26](#)]
- [285] M. Yamazaki, S. Mironov, C. Taravant, J. Brec, L. M. Vaquero, K. Bandaru, U. M. R. Avula, H. Honjo, I. Kodama, O. Berenfeld, and J. Kalifa. Heterogeneous atrial wall thickness and stretch promote scroll waves anchoring during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 94(1) :48–57, Jan. 2012. [[page.25](#)]
- [286] C. Yuksel. Sample elimination for generating Poisson disk sample sets. In *Computer Graphics Forum*, volume 34, pages 25–32. Wiley Online Library, 2015. Issue : 2. [[page.98](#)]
- [287] J. Zhao, B. J. Hansen, Y. Wang, T. A. Csepe, L. V. Sul, A. Tang, Y. Yuan, N. Li, A. Bratasz, K. A. Powell, A. Kilic, P. J. Mohler, P. M. L. Janssen, R. Weiss, O. P. Simonetti, J. D. Hummel, and V. V. Fedorov. Three-dimensional Integrated Functional, Structural, and Computational Mapping to Define the Structural “Fingerprints” of Heart-Specific Atrial Fibrillation Drivers in Human Heart Ex Vivo. *Journal of the American Heart Association*, 6(8), Aug. 2017. [[page.26](#)], [[page.40](#)]

- [288] Z. Zhou, Q. Jin, L. Yu, L. Wu, and B. He. Noninvasive imaging of human atrial activation during atrial flutter and normal rhythm from body surface potential maps. *PloS one*, 11(10) :e0163445, 2016. [[page.72](#)]