

Université de Montréal

Détection et suivi des singularités de phase par le suivi  
des fronts de dépolarisation dans un modèle informatique  
de fibrillation auriculaire

par

**Samuel Gagné**

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

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de  
Maîtrise ès sciences appliquées en génie biomédical (M. sc. A.)  
en Génie Biomédical

décembre 2019

# Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé

## Détection et suivi des singularités de phase par le suivi des fronts de dépolarisation dans un modèle informatique de fibrillation auriculaire

présenté par

**Samuel Gagné**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

*Jacques Bélair*

---

(président-rapporteur)

*Vincent Jacquemet*

---

(directeur de recherche)

*Jean Provost*

---

(membre du jury)

Mémoire accepté le :

*18 octobre 2019*

---

# Abstract

---

La fibrillation auriculaire affecte un nombre grandissant d'individus chaque année et peut mener à de graves complications telles qu'un accident vasculaire cérébral. Une approche thérapeutique est la thermo- ou cryoablation par cathéter de zones tissulaires essentielles au maintien des épisodes de fibrillation. Une des cibles proposées pour l'ablation est le centre des rotors qui maintiennent l'arythmie en créant des réentrées stables. Ces rotors sont détectés à partir de signaux de cartographie électrique ou optique ou dans des simulations à l'aide du concept de singularité de phase (SP). L'analyse de ces SP donne une description de la dynamique de la fibrillation. Le suivi dans le temps (tracking) des SP a une importance critique pour calculer la durée de vie des rotors et leur stabilité.

L'objectif du projet est donc d'améliorer les algorithmes de détection et de suivi des SP.

Nous avons développé des modèles de tissus cardiaques 2D avec des hétérogénéités dynamiques (variations battement à battement), ionique (conductance des canaux potassiques), et structurelles (fibrose). Des épisodes de fibrillation ont été simulés dans ces modèles.

Le script développé permet de suivre avec précision les SP de l'ensemble de simulations. La performance de cet algorithme varie en fonction de la complexité de la dynamique étudiée et du pas de temps utilisé pour faire le suivi. Une correction a posteriori et une simplification à partir d'un facteur de seuillage ( $\tau_{ps} = 15\text{ms}$ ) permettent de mettre en évidence les rotors permanents avec une longue durée de vie.

Cet algorithme permettra donc de faciliter les analyses de dynamique de fibrillation auriculaire en contexte de simulation sous la forme de feuillet tissulaire 2D. La méthode utilisée est aussi généralisable aux modèles 3-dimensionnels.

**Mots clés:** Fibrillation auriculaire, singularité de phase, arrythmies, phase, détection, suivi, source

# Summary

---

Atrial fibrillation affects a growing number of individuals each year. These patients are subject to severe complication such as AVCs if a treatment is not applied to their condition. One possible therapeutic approach is catheter ablation of the problematic tissue with heat or cold. This method targets fibrillation sources known as rotors. To allow for a more efficient and personalizable treatment, detection of such rotors is done through electrical or optical signal cartography. The resulting map of membrane potentials can then be used to find the center of the target rotors: phase singularities (PS). PS analysis allows a deeper understanding of AF dynamics. Moreover, tracking these reentries is essential for the evaluation of PS lifespan. The sources with longer the lifespans can be identified as stable and kept as possible candidates for ablative therapy.

The projects objective is to improve PS detection and tracking algorithms

We have developed 2D atrium models with dynamic (beat-to-beat variation), ionic (potassium channel conductance) and structural (fibrosis) heterogeneities. Episodes of atrial fibrillation were simulated for each model.

The developed method allows for precise PS tracking for the simulated cases of AF. The error rate of the method is dependent of the temporal resolution and the complexity of the fibrillation dynamics. By applying a post-processing correction method and a threshold to the lower lifespan values ( $\tau_{ps} = 15\text{ms}$ ) it is possible to highlight longer lasting rotors that could be considered permanent when the temporal resolution is sufficiently low ( $dt = 0.1\text{ms}$ ).

The result of the following project allows for easier AF dynamics analysis for simulated 2D sheet cases. The method is theoretically applicable to 3D cases if the algorithm is adapted to such models.

**Keywords:** Atrial fibrillation, phase singularity, arrhythmia, phase, detection, tracking, source, rotors, reentry

# Table des matières

---

<b>Abstract</b> .....	iii
<b>Summary</b> .....	iv
<b>Liste des tableaux</b> .....	viii
<b>Liste des figures</b> .....	ix
<b>Liste des acronymes</b> .....	xi
<b>Remerciements</b> .....	xii
<b>Chapitre 1. Introduction</b> .....	1
1.1. Problématique .....	1
1.1.1. Fibrillation Auriculaire .....	1
1.1.2. Sources de fibrillation .....	2
1.1.3. Études en modélisation .....	3
1.2. Principes de modélisation .....	4
1.2.1. Excitabilité cellulaire .....	4
1.2.2. Myocarde et canaux ioniques .....	5
1.2.3. Propagation et restitution .....	8
1.2.4. Représentation tissulaire .....	9
Théorie bidomaine .....	9
Approximation monodomaine .....	10
1.2.5. Modélisation d'une fibrillation .....	11
1.3. Méthodes d'étude de singularités de phase .....	13

1.3.1.	Survol des méthodes de détection des SP .....	13
1.3.2.	Suivi de caractéristiques .....	17
	Concept de zones complémentaires .....	17
	L'algorithme Hongrois.....	18
1.3.3.	Survol des méthodes de suivi des SP .....	20
1.4.	Objectifs.....	23
1.5.	Contributions originales.....	23
<b>Chapitre 2.</b>	<b>Article.....</b>	<b>25</b>
	Abstract.....	25
2.1.	Introduction.....	26
2.2.	Methods.....	28
2.2.1.	Discrete cell network.....	28
2.2.2.	Activation maps .....	28
2.2.3.	Wavefront detection.....	29
2.2.4.	Wavefront tracking.....	30
2.2.5.	Phase singularity tracking.....	32
2.2.6.	Ambiguous cases.....	34
2.2.7.	Graph of phase singularity trajectories .....	35
2.2.8.	Simulation protocols.....	36
2.2.9.	Analysis of simulations.....	38
2.3.	Results .....	39
2.3.1.	Simulated episodes of fibrillation .....	39
2.3.2.	Parameter selection .....	39
2.3.3.	Consistency checks.....	41
2.3.4.	Wavefront tracking.....	42
2.3.5.	Phase singularity tracking.....	42

2.3.6.	Lifespan of phase singularities.....	43
2.4.	Discussion.....	46
2.4.1.	Tracking algorithms.....	46
2.4.2.	Time resolution.....	49
2.4.3.	Graph-based analysis.....	49
2.5.	Conclusion.....	50
	Acknowledgments.....	50
<b>Chapitre 3.</b>	<b>Discussion et Conclusion.....</b>	<b>51</b>
3.1.	Discussion.....	51
3.1.1.	Rôle au laboratoire.....	51
3.1.2.	Généralisation.....	52
3.2.	Conclusion.....	53
<b>Bibliographie.....</b>		<b>54</b>

## Liste des tableaux

---

1.1	Courants ioniques définis dans le modèle LR1. ....	7
1.2	Courants ioniques définis dans le modèle RCN et CRN. ....	8
1.3	Étape 1 de l’algorithme Hongrois. ....	19
1.4	Étape 2 de l’algorithme Hongrois. ....	19
1.5	Étape 3 de l’algorithme Hongrois. ....	20
1.6	Étape 4 de l’algorithme Hongrois. ....	20
1.7	Étape 5 de l’algorithme Hongrois. ....	20
2.1	Characteristics of simulated fibrillation episodes. ....	39
2.2	Effect of the maximum propagation delay on the number of phase singularities detected in the “Wavebreaks” substrate. ....	41



## Liste des figures

---

1.1	Exemple de fibrillation. ....	2
1.2	Illustration des propriétés d'un système excitable et Réponse électrique d'un myocyte cardiaque. ....	5
1.3	Représentation schématique des modèles LR1, RCN et CRN.....	6
1.4	Visualisation du concept de jonction gap. ....	9
1.5	Séparation des trois milieux de la dynamique de contraction. ....	10
1.6	Patrons de stimulation du protocole de shock croisé. ....	12
1.7	Progression d'une simulation de FA. ....	13
1.8	Représentation de la méthode de Iyer et Gray. ....	14
1.9	Représentation de la méthode de Lee et al.....	15
1.10	Exemple de simulation de fibrillation. ....	16
1.11	Étapes de 'clustering' sur maillage triangulaire. ....	16
1.12	Interactions de suivi.....	18
1.13	Annihilation et transfère de SP au moment d'une collision de fronts. ....	22
2.1	Look-up table for identifying wavefront .....	31
2.2	Ambiguous case for the assignment problem involving a pair of phase singularities (PS). ....	34
2.3	Downsampling of phase singularity (PS) trajectory graph .....	37
2.4	Simplification of phase singularity (PS) trajectory graph.....	37
2.5	Examples of color-coded membrane potential maps and tracking for each substrate. ....	40
2.6	Normalized histograms of delays in activation time between neighboring cell units. ....	41

2.7	Fraction of one-to-many wavefront transitions as a function of the tracking time step.....	43
2.8	Error rate of phase singularity (PS) assignment in the tracking procedure as a function of the tracking time step for the four substrates. ....	44
2.9	Number of iterations for Hungarian and greedy algorithm. ....	45
2.10	Effect of phase singularity (PS) trajectory graph simplification with different values of $\tau_{ps}$ and $\Delta t = 0.1$ ms. ....	46
2.11	Phase singularity (PS) survival curves for the four substrates analyzed with $\Delta t = 0.1$ ms.....	47

## Liste des acronymes

---

2D: Deux dimensions

3D: Trois dimensions

ECG: électrocardiogramme

FA: Fibrillation auriculaire

FV: Fibrillation ventriculaire

LR1: Modèle de Luo-Rudy phase 1

PA: Potentiel d'action

CRN: Modèle de Courtemanche-Ramirez-Nattel

RCN: Modèle de Ramirez-Courtemanche-Nattel

SP: singularité de phase

JSR: Réticulum sarcoplasmique de jonction

NSR: Réticulum sarcoplasmique de réseau

RS: Réticulum sarcoplasmique

ERP: Période de réfraction effective

APD:Durée réfractaire du potentiel d'action

# Remerciements

---

Je tiens à remercier Dr. Alain Vinet et Dr Vincent Jacquemet qui ont grandement contribué à mon implication dans le domaine de l'électrophysiologie. Un merci de plus à tous ceux qui m'ont supporté durant chacune de mes années d'études et aux membres du jury qui ont prit le temps d'évaluer cette thèse.

# Chapitre 1

---

## Introduction

### 1.1. Problématique

#### 1.1.1. Fibrillation Auriculaire

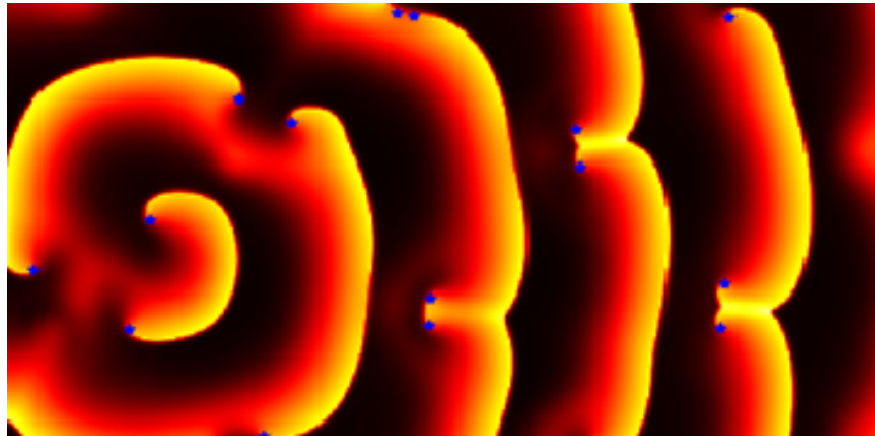
La fibrillation auriculaire (FA) est un type d'arythmie qui se manifeste par une activation désordonnée des oreillettes. Les chambres supérieures du coeur, les oreillettes, frémissent au lieu de battre efficacement ce qui empêche l'approvisionnement adéquat du sang au reste du corps. Un nombre grandissant d'individus sont touchés par cette pathologie, les maladies cardiaques étant la deuxième cause de décès au Canada en 2018, et elle passe souvent inaperçue puisque ses conséquences immédiates sont rarement aussi graves qu'une fibrillation ventriculaire (FV). Cette nature insidieuse est accompagnée d'un bon nombre de conséquences sérieuses à long terme sur la qualité de vie du patient: ACV, fatigue chronique, réduction du débit cardiaque, inconfort, faible tolérance à l'effort physique, arrêt cardiaque et possiblement la mort [1]. Il est important de diagnostiquer un individu le plus tôt possible puisqu'un cas de fibrillation auriculaire est souvent progressif. C'est-à-dire qu'un cas épisodique peut devenir permanent pour certains patients s'il persiste sans intervention. En effet, un suivi de patient s'échelonnant sur de 30 ans [2] a montré que 31% des patients ont passé d'une pathologie paroxystique/persistante vers une FA permanente. Ce cycle d'aggravement est attribué aux changements structurels des oreillettes en lien avec la FA [3].

Plusieurs traitements sont possibles en fonction de la situation du patient. Pour certains, une simple prise d'anticoagulants peut suffire comme traitement à vie et d'autres demandent

une solution plus personnalisée pour permettre de rétablir le rythme normal des contractions auriculaires. Ce type de thérapie implique la prise de drogues antiarythmiques, possiblement administrées de pair avec une ablation par cathéter des zones à problème [1].

### 1.1.2. Sources de fibrillation

Certaines sections des oreillettes (e.g. les veines pulmonaires) sont considérées comme une zone de choix à traiter dans le cas de fibrillations auriculaires paroxystique, mais un tel traitement n'atteint qu'un taux de réussite de 50% [4]. Pour permettre un traitement efficace et adapté au patient de la pathologie, il faut être en mesure de déterminer si une thérapie par ablation est nécessaire et, dans le cas où ce traitement devrait être appliqué, identifier l'emplacement des zones problématiques. Une meilleure compréhension de la dynamique de fibrillation est donc nécessaire à cette identification. Cette compréhension peut provenir d'une caractéristique d'intérêt de la dynamique à étudier: les rotors de fibrillation.



**Fig. 1.1.** Exemple de fibrillation. SP en bleu

Ces sources de fibrillation se définissent comme une onde de dépolarisation sous la forme de spirale [5] et le terme utilisé pour décrire le centre de celles-ci est singularité de phase (SP) [4]. L'étude des déplacements de ces centres permet d'obtenir la durée de vie des sources individuelles d'une fibrillation et leur position. L'information ainsi obtenue met en évidence les rotors considérés comme stables ou permanents. Ceux-ci auront comme origine

une ou plusieurs zones tissulaires arythmogènes ayant des caractéristiques de conduction qui encouragent le bris des fronts de dépolarisation. Le traitement par ablation devra donc cibler ces zones dans le but d'empêcher la segmentation de la séquence de contraction auriculaire [6]. La clé de cette analyse de durée de vie est un suivi juste des déplacements de chacune des sources présentes dans une fibrillation. Si ce suivi comporte des erreurs, les durées de vie calculées seront segmentées ce qui pourrait empêcher l'identification de rotors essentiels à la dynamique de fibrillation.

### 1.1.3. Études en modélisation

Les modèles animaux et études cliniques ont grandement contribué à la progression de la compréhension du phénomène électrophysiologique de FA, mais ceux-ci possèdent des limitations au niveau de la reproductibilité, de la résolution et de la précision des variables pouvant être mesurées. Les mécanismes intrinsèques de la progression de cette pathologie restent donc nébuleux. Les modèles informatiques de la dynamique cardiaque sont une avenue possible pour permettre des progrès dans ce domaine d'étude. Ces méthodes *in-silico* peuvent fournir une plateforme avec laquelle il est plus facile de tester des hypothèses et de valider de nouvelles approches expérimentales avant l'application sur des sujets vivants. Une bonne utilisation de telles méthodes pourrait être essentielle au bon déroulement d'études *in-vivo* et *in-vitro*. De plus, l'utilisation de modèles animaux ou de données cardiaques prises sur des sujets humains est souvent coûteuse et dépend fortement des outils de mesure utilisés pour capter les signaux. Pour ces raisons, l'étude de modèles informatiques du coeur peut représenter une alternative importante dans le développement de stratégies d'études de la dynamique de FA.

Même si l'étude suivante se concentre sur la simulation de fibrillations en 2 dimensions, la progression rapide des capacités de calcul des outils accessibles en laboratoires de modélisation permet maintenant aux simulations de prendre la forme d'organes 3D. De tels modèles permettent une reproductibilité des expériences accompagnées d'un accès à l'ensemble des variables impliquées dans la contraction du tissu à l'étude. En situation expérimentale, il est difficile d'égaliser le degré de détails permis par la modélisation puisque les données d'autres méthodes (e.g. *in-vivo* et *ex-vivo*) sont limités à des variables mesurables (e.g. signaux

électriques) et la géométrie du coeur rend certaines zones inaccessibles. Les méthodes expérimentales restent quand même pertinentes par rapport à la modélisation puisqu'elles sont appliquées en temps réel et il y a toujours la possibilité de faire un suivi a posteriori sur les mêmes patients. En effet, le temps nécessaire à la création d'une simulation tissulaire varie grandement en fonction de la complexité et des ressources informatiques disponibles et peut être jusqu'à 1000 fois plus long que l'expérience en temps réel. Cependant la modélisation est un outil puissant qui, suite à une validation exhaustive du modèle utilisé pour assurer sa pertinence par rapport à la FA humaine, permet à un laboratoire de contrôler l'ensemble des variables à leur disposition pour reproduire les conditions idéales à l'étude de la question de recherche.

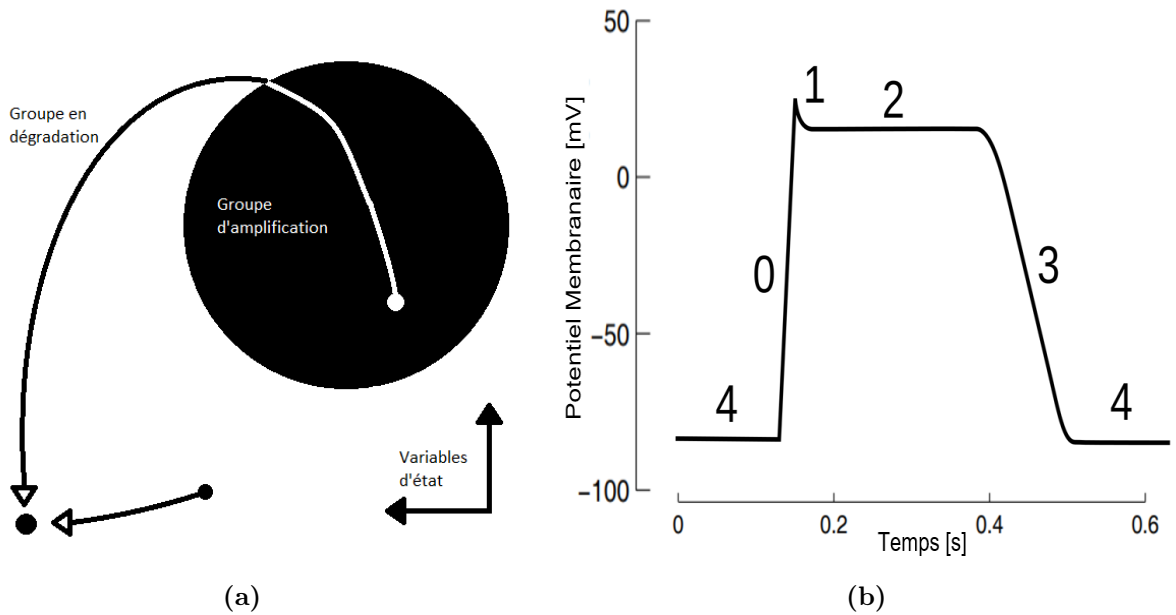
## 1.2. Principes de modélisation

### 1.2.1. Excitabilité cellulaire

La cellule cardiaque peut être représentée comme un système dynamique excitable. C'est-à-dire qu'elle possède un état global d'attraction, représenté par un état de repos, et que l'ensemble des cellules du coeur font partie d'un groupe en dégradation ou en amplification. Ces deux groupes sont délimités par un seuil au-delà duquel un potentiel d'action (PA) a lieu. Toute évolution à partir de l'ensemble en dégradation retournera vers le régime permanent sans grande variation. Inversement, une variation partant de l'ensemble d'amplification mènera à d'intenses variations avant le retour au régime permanent. Cette dynamique est illustré à la figure 1.2a [7].

Pour un myocyte, le régime permanent correspond aux conditions de repos de la cellule et les perturbations du système sont appliquées par les stimulations électriques dues au courant membranaire ou aux courants de stimulation externe. Lorsque la stimulation est sous le seuil d'activation, le potentiel membranaire retourne rapidement à l'état de repos ( $-80\text{mV}$ ). Dans le cas contraire, la cellule passe par 5 étapes: une dépolarisation rapide (0), une courte phase de repolarisation (1), une période stable avec une légère augmentation du potentiel (2), une seconde plus grande repolarisation de la membrane cellulaire (3) et un retour à l'état de repos (4). Durant les périodes 1, 2, 3 la cellule est dans l'impossibilité de générer de nouveaux potentiels d'action. Suite à une phase de potentiel d'action, la cellule entre dans





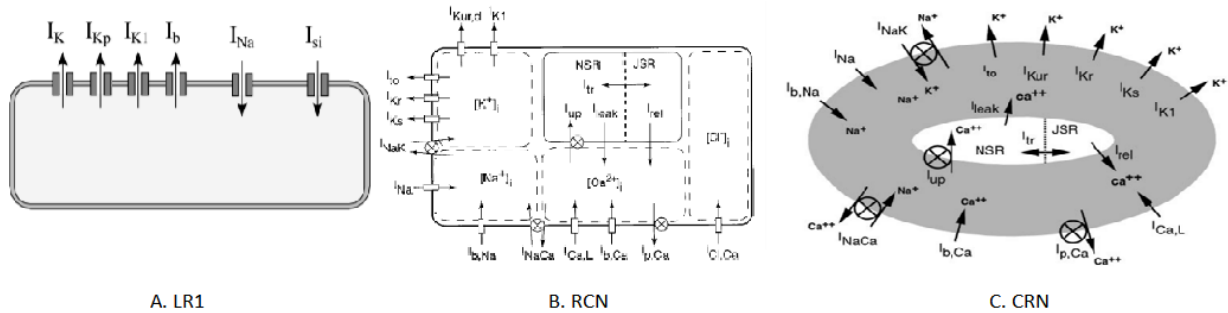
**Fig. 1.2.** (a) Illustration des propriétés d'un système excitable, (b) Réponse électrique d'un myocyte cardiaque. Les différentes phases du potentiel d'action sont numérotées

une période où une stimulation suffisamment grande est en mesure de causer un potentiel d'action (PA). Cette stimulation doit cependant posséder une plus grande amplitude que la stimulation ayant causé le potentiel d'action initial et l'amplitude nécessaire est fonction du temps écoulé depuis le dernier PA. Ces deux types de périodes réfractaires (absolue et relative) sont causés par la variabilité de l'excitabilité cellulaire durant les différentes phases du PA [8].

### 1.2.2. Myocarde et canaux ioniques

En général, la modélisation électrophysiologique commence par simuler la cellule pour ensuite progresser graduellement vers la dynamique des organes. Il est donc important de commencer par la première étape de cette modélisation: la dynamique membranaire. Le bon fonctionnement du muscle cardiaque dépend d'une séquence de contractions spécifiques des fibres musculaires. Cette contraction provient du signal du noeud sinusal qui se propage sous la forme d'un courant électrique à chacun des myocytes de l'organe. Ce potentiel cellulaire est possible grâce à un ensemble de canaux ioniques entrant et sortant de la membrane cellulaire des myocytes auriculaires [9]. Chacuns de ces canaux contribuent à la propagation de la contraction cellulaire par le transport d'un ion (e.g.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,

etc.) d'un côté de la membrane vers l'autre. L'effet sur le potentiel membranaire est obtenu avec la somme de leurs potentiels résultants.



**Fig. 1.3.** Représentation schématique des modèles LR1, RCN et CRN. (A) Le modèle de Luo-Rudy (phase 1) comporte 6 courants membranaires décrit à la table 1.1 (B) Le modèle de Ramirez et al. présente 17 courants membranaires décrit à la table 1.2 (C) Le modèle de Courtemanche et al. comporte 16 courants membranaires décrit à la table 1.2 (B) et (C) sont composés d'un milieu intracellulaire, d'un milieu extracellulaire et du réticulum sarcoplasmique subdivisé en deux (NSR et JSR). Tiré de [10] figure 1, [11] figure 1, [12] figure 1. © The American Physiological Society.

Chaque cellule excitable agit donc comme une source de courant communiquant avec ses voisins. L'effet de ces canaux peut par exemple être influencé par le voltage des cellules environnantes, la concentration de calcium ou la concentration d'acétylcholine [9]. L'effet cumulé de l'ensemble de ces canaux assure le bon déroulement du potentiel d'action cellulaire. Une formalisation de cette dynamique membranaire, par l'entremise de modèles ioniques, est donc nécessaire à la mise en place d'un modèle tissulaire 2D ou 3D de l'oreillette. Ces modèles ioniques segmentent le courant membranaire selon la loi de Kirchoff en un nombre variable de courants entrants et sortants provenant de différents éléments membranaires (canaux ioniques, pompes, tampons ioniques). Ceux-ci se basent sur une référence biologique pour décrire les éléments cellulaires impliqués dans la contraction ce qui fait varier leur pertinence par rapport à la FA humaine en fonction de la référence utilisée.

Un premier modèle pertinent au projet, comportant les échanges ioniques énumérés au tableau 1.1, est celui de Luo et Rudy (LR1). Le modèle LR1 est basé sur une étude de myocytes ventriculaires de cochons d’Inde et concentre ses efforts sur le développement d’une approximation du rôle du calcium dans la contraction [10]. Même si ce modèle n’est pas spécifique à l’être humain ou aux oreillettes, il reste intéressant puisque certaines propriétés permettent d’obtenir une dynamique de fibrillation plus instable avec de fréquents bris des fronts de propagation. Cette caractéristique du modèle permet le développement de simulations avec une dynamique de FA complexes comprenant un grand nombre de SP.

Symbol	Type de courant	Orientation
<b>Canaux Potassiques</b>		
$I_b$	Courant $K^+$ sortant de background dépendant du temps	Interne vers Externe
$I_{Kp}$	Courant $+$ sortant de plateau dépendant du temps	Interne vers Externe
$I_K$	Courant $K^+$ sortant dépendant du temps	Interne vers Externe
$I_{K1}$	Courant $K^+$ sortant dépendant du temps	Interne vers Externe
<b>Canaux Sodiques</b>		
$I_{Na}$	Courant $Na^+$ entrant rapide	Externe vers Interne
<b>Autres</b>		
$I_{si}$	Courant entrant lent	Externe vers Interne

**Tableau 1.1.** Courants ioniques définis dans le modèle LR1.

Le second modèle utilisé dans le cadre du projet, comportant les échanges ioniques énumérés au tableau 1.2, est celui de Ramirez, Nattel et Courtemanche (RCN). Ce modèle utilise les données produites par l’étude *in-vivo* des mécanismes d’arythmie auriculaire avec un modèle canin. La dynamique mise en place par les courants ioniques du modèle permet de reproduire certains effets présents lors d’une fibrillation auriculaire, tels que l’hétérogénéité de la période réfractaire cellulaire [11]. Pour permettre d’évaluer la pertinence de nos résultats, certaines situations d’ouvrages de référence ont été reproduites. Par conséquent, ce modèle ionique est nécessaire pour les développements d’une portion des ensembles de simulations de FA.

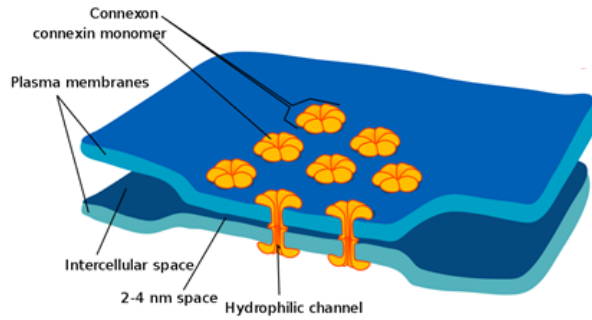
Le dernier modèle utile au développement du projet, comportant les échanges ioniques énumérés au tableau 1.2, est celui de Courtemanche-Ramirez-Nattel (CRN). Il base ses mécanismes ioniques sur l’étude de myocytes auriculaires humains ce qui en fait le modèle de choix lors de l’étude de la fibrillation auriculaire en situation de modélisation [12].

Symbol	Type de courant	Orientation
<b>Canaux Potassiques</b>		
$I_{Kr}$	Courant $K^+$ de correction à retard rapide sortant	Interne vers Externe
$I_{Kur}$	Courant $K^+$ de correction à retard ultrarapide sortant	Interne vers Externe
$I_{Ks}$	Courant $K^+$ de correction à retard lent sortant	Interne vers Externe
$I_{K1}$	Courant $K^+$ de correction entrant	Externe vers Interne
$I_{to}$	Courant transitoire $K^+$ sortant	Interne vers Externe
<b>Canaux Sodiques</b>		
$I_{Na}$	Courant $Na^+$ entrant rapide	Externe vers Interne
$I_{Na,b}$	Courant $Na^+$ entrant de background	Externe vers Interne
<b>Canaux Calciques</b>		
$I_{Ca,L}$	Courant de type L $Ca^{2+}$ entrant	Externe vers Interne
$I_{Ca,b}$	Courant $Ca^{2+}$ entrant de background	Externe vers Interne
<b>Autres Canaux*</b>		
$I_{Cl,Ca}$	Courant $Cl^-$ entrant activé par $Ca^{2+}$	Externe vers Interne
<b>Passages du RS</b>		
$I_{rel}$	Courant $Ca^{2+}$ de libération	RSJ vers Interne
$I_{tr}$	Courant $Ca^{2+}$ de transfert	RSR vers RSJ
$I_{leak}$	Courant $Ca^{2+}$ de fuite	Interne vers RSR
$I_{up}$	Courant $Ca^{2+}$ d'absorption	Interne vers RSR
<b>Échangeur d'ions</b>		
$I_{Na,Ca}$	Courant d'échange $Na^+/Ca^{2+}$	Externe vers Interne
<b>Pompes</b>		
$I_{NaK}$	Courant de pompes $Na^+-K^+$	Interne vers Externe
$I_{p,Ca}$	Courant $Ca^{2+}$ des pompes sarcolemmiques	Interne vers Externe

**Tableau 1.2.** Courants ioniques définis dans le modèle RCN et CRN. La catégorie marquée par \* est unique au modèle de Ramirez et al.

### 1.2.3. Propagation et restitution

La structure du tissu cardiaque est communément représentée comme un ensemble de fibres organisées de manière à faciliter la propagation du front de dépolarisation. Cette organisation macroscopique est aussi représentée au niveau cellulaire puisque la longueur d'un myocyte cardiaque typique est de 30-100  $\mu m$  et sa largeur est de 8-20  $\mu m$  [13]. Au moment où l'influx d'ions sodium cause une dépolarisation d'une cellule, la différence de potentiel entre cette cellule et ses voisines crée un courant passant par la jonction gap (figure 1.4). Ce courant de stimulation, s'il est supérieur au seuil d'excitation, entraîne la dépolarisation de la cellule voisine et cette propagation continue tant qu'une cellule excitable est accessible via ces jonctions. La propagation de ce potentiel d'action est donc dépendante de la dynamique de diffusion inter-cellulaire.



**Fig. 1.4.** Visualisation du concept de jonction gap.

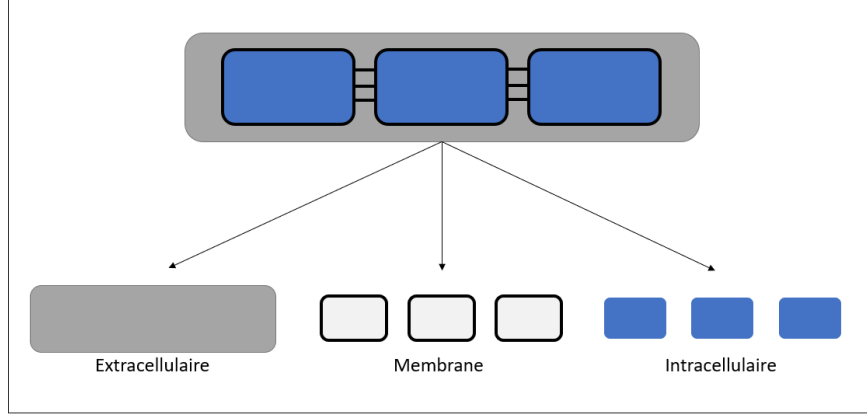
Suite à une telle dépolarisation, les cellules affectées retournent vers leur régime permanent et sont temporairement dans l'impossibilité de générer des potentiels d'action additionnels. La durée de cette période réfractaire est une caractéristique d'importance majeure pour la production de réentrées nécessaire à la fibrillation. En effet, les cellules en réfraction produisent des blocs de conduction qui peuvent encourager l'apparition de sources de fibrillation. Cependant, dans les simulations de FA, la mesure de la durée du potentiel d'action (APD) est souvent préférée [14].

#### 1.2.4. Représentation tissulaire

La section précédente a introduit le tissu cardiaque comme un ensemble de cellules connectées par des jonctions gaps. Au niveau électrique, le courant est en mesure de passer de cellule en cellule via l'entremise de ces jonctions, mais il peut aussi se transmettre du milieu extracellulaire vers l'intérieur de la cellule à travers l'ensemble de protéines membranaires de transport ionique. Par conséquent, trois milieux peuvent être mis en évidence: le milieu intracellulaire, le milieu extracellulaire et la membrane cellulaire (1.5). En fonction des besoins et des ressources disponibles, il est possible d'homogénéiser le système en utilisant la théorie bidomaine ou l'approximation monodomaine pour obtenir des résultats en simulation [15].

##### *Théorie bidomaine*

Le modèle bidomaine met en place l'équation de propagation dans un milieu continu composé d'une section intra- et extracellulaire [15][13]. En assumant un milieu intracellulaire continu, le flux de courant est décrit par l'équation suivante ( $i$  = intracellulaire,  $\rho_i$  = densité



**Fig. 1.5.** Séparation des trois milieux de la dynamique de contraction.

de charge,  $j_i$  = densité de courant,  $I_{src,i}$  = courant de source entrant):

$$\frac{\partial \rho_i}{\partial t} + \nabla \cdot j_i = I_{src,i} \quad (1.2.1)$$

Cette équation permet de remplacer les termes de densité de charge ( $\rho_i = V_m C_m \beta$ ), de densité de courant ( $j_i = -\sigma_i \nabla \phi_i$ ) et de courant de source entrant ( $I_{src,i} = -I_{ion} \beta$ ) pour obtenir le résultat suivant ( $V_m$  = potentiel membranaire,  $C_m$  = capacitance membranaire,  $\beta$  = rapport de surface-volume):

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \beta^{-1} \nabla \cdot \sigma_i \nabla \phi_i - I_{ion} \quad (1.2.2)$$

Dans le milieu extracellulaire, les charges sont positionnées de l'autre côté de la capacité ce qui rend  $\rho_i + \rho_e = 0$  et  $I_{src,i} + I_{src,e} = 0$ . L'équation de continuité extracellulaire devient donc:

$$-C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \beta^{-1} \nabla \cdot \sigma_e \nabla \phi_e + I_{ion} \quad (1.2.3)$$

Le modèle bidomaine est présenté de la manière suivante avec  $V_m = \phi_i - \phi_e$ :

$$\beta^{-1} \nabla \cdot \sigma_i \nabla \phi_i = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \quad (1.2.4)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i + \sigma_e \nabla \phi_e) = 0 \quad (1.2.5)$$

#### *Approximation monodomaine*

Dans le cas où les ratios d'anisotropie seraient égaux ( $\sigma_i = k * \sigma_e$ , où  $\sigma$  sont les conductivités interne/externe et  $k$  est une constante), il est possible de découpler les équations (1.2.4)

et (1.2.5). En effet, il suffit de combiner les deux conductivités ( $\sigma_i$  et  $\sigma_e$ ) en une conductivité générale  $\sigma$  en utilisant l'équation suivante [15]:

$$\sigma = \frac{\sigma_i}{k + 1} \quad (1.2.6)$$

En intégrant ce concept aux équations (1.2.4), l'on obtient l'équation monodomaine de propagation:

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \beta^{-1} \nabla \cdot \sigma \nabla V_m - I_{ion} \quad (1.2.7)$$

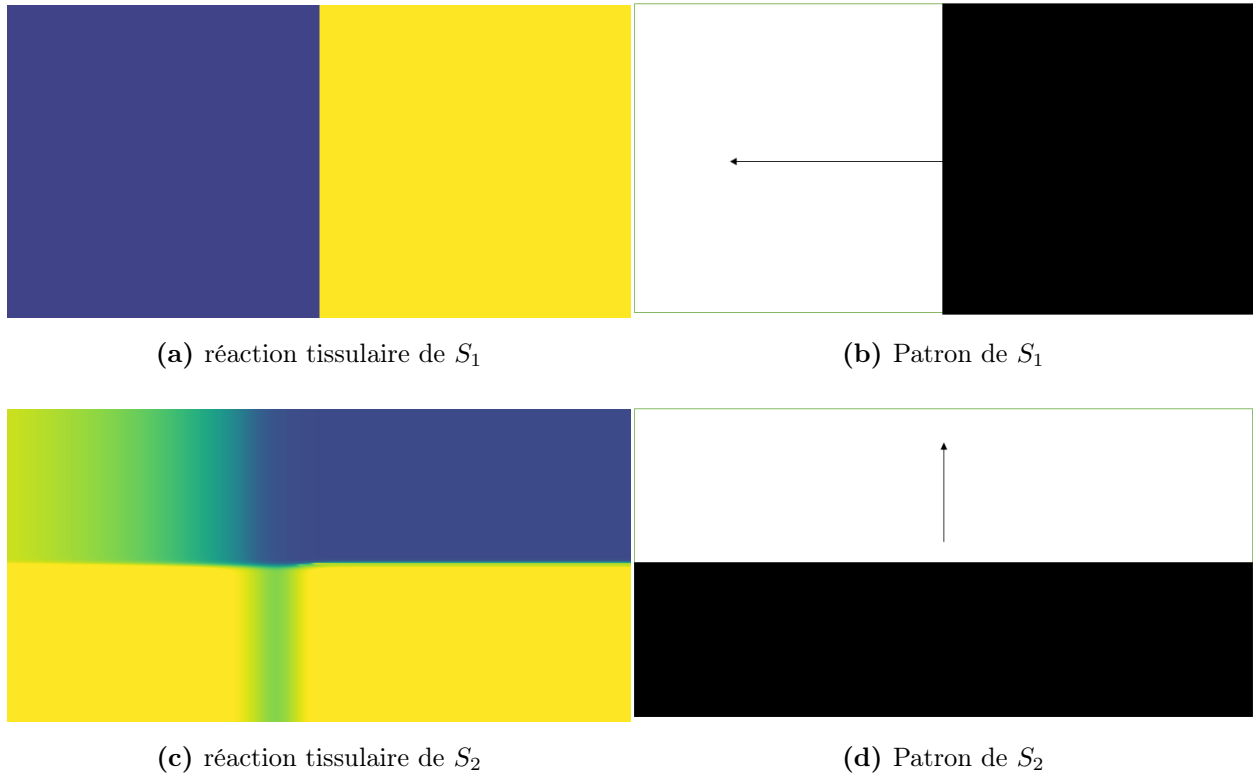
Ici  $\beta$  est le ratio surface-volume et  $\sigma$  est la conductivité efficace ou globale du tissu. Cette équation permet de simuler le tissu cardiaque lorsqu'il est joint à un modèle ionique du tissu ciblé par l'utilisateur en ajustant la valeur des courants ioniques ( $I_{ion}$ ).

### 1.2.5. Modélisation d'une fibrillation

En combinant les éléments présentés plus tôt (modèle ionique et équation monodomaine de propagation), nous obtenons un feuillet de myocytes auriculaires prêt à être soumis à nos expériences de suivi de singularités de phase (SP). La seule étape manquante à l'étude de la dynamique de fibrillation est l'initiation de celle-ci dans le tissu simulé. Un protocole de chocs croisés [16] est utilisé dans le but de générer une condition initiale ayant un rotor de fibrillation.

Une stimulation  $S_1$  de 30 A/cm<sup>2</sup> est premièrement appliquée à la section de gauche du tissu. Par la suite, une deuxième stimulation  $S_2$  de même amplitude est initiée sur la moitié inférieure du feuillet. Cette dernière intervention doit se faire au moment où une section du feuillet n'est plus en période réfractaire à cause du passage du front initial. La réaction du feuillet aux stimulations et les patrons de stimulations utilisés sont représentés à la figure 1.6. À partir de la source de fibrillation stable obtenue, il est possible de conserver l'état du tissu et de l'utiliser pour simuler différents ajustements arythmogènes des conditions de simulation.

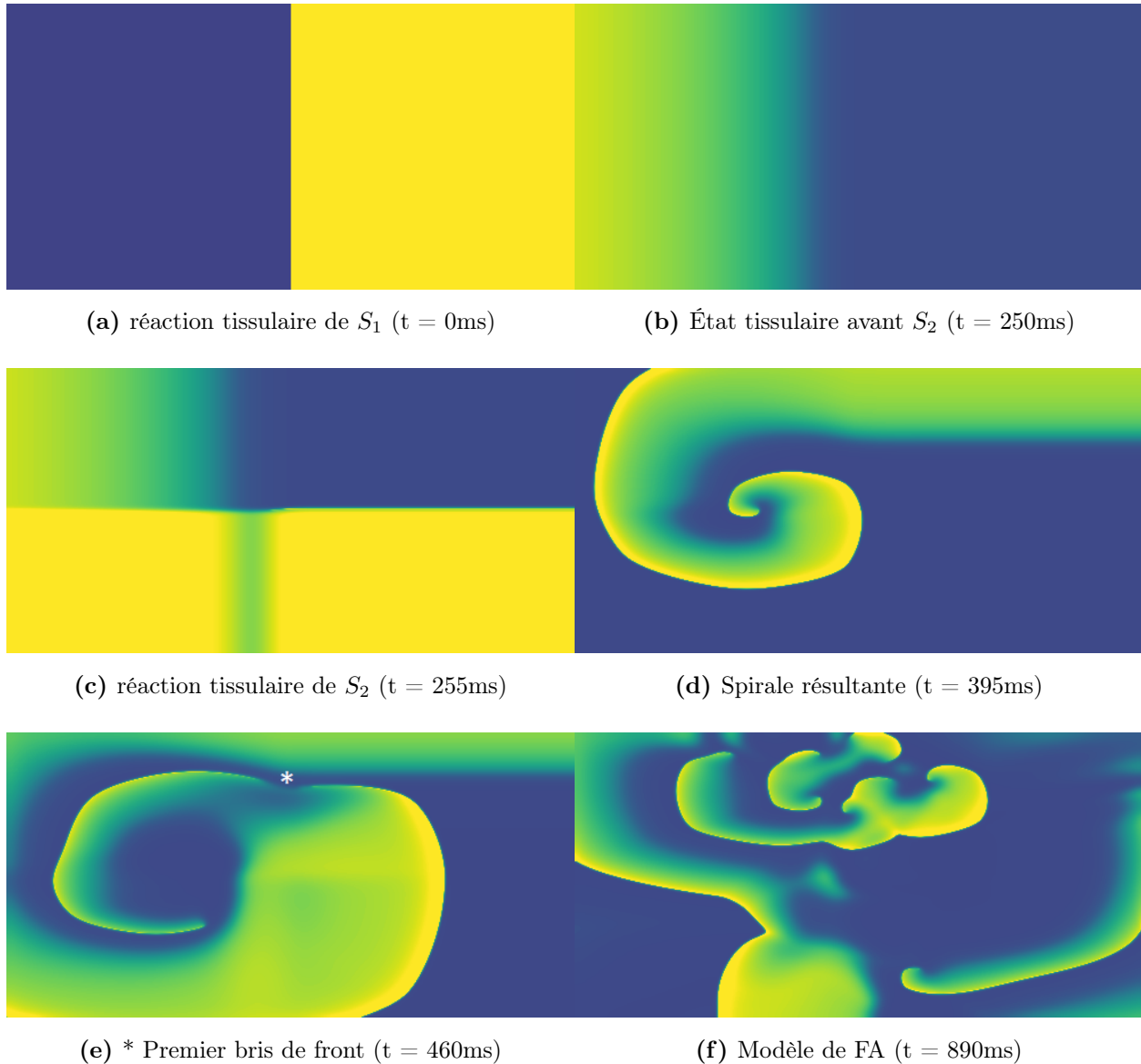
Pour permettre de passer d'une FA avec une seule source (figure 1.7e) vers une dynamique plus complexe à plusieurs SP (figure 1.7f), il est nécessaire d'encourager la création de blocs de conduction à l'intérieur du feuillet simulé. À la figure 1.7e, le bris du front est causé par la collision de celui-ci avec une section réfractaire du feuillet. Puisque les cellules sont en période de réfraction, celles-ci ne sont pas susceptibles aux changements de potentiels



**Fig. 1.6.** Patrons de stimulation du protocole de chocs croisés. (a et b) Première stimulation  $S_1$ , (c et d) Deuxième stimulation  $S_2$ . Le potentiel membranaire est coloré pour représenter les zones en dépolarisation en jaune et les zones au repos en bleu. Les patrons de stimulation soulignent les zones de stimulation en noir avec des flèches indiquant la direction prévue de propagation

membranaires de leurs voisines. Ce type de bloc de conduction est positionné différemment en fonction du "battement" du feuillet qui change quelles cellules sont en réfraction à quel moment. Une alternative aux blocs de conduction variables ("battement-à-battement") est l'ajout de zones sans conduction dans le tissu. En éliminant totalement la possibilité de générer un PA pour une portion des myocytes auriculaires, les fronts entrant en collision avec ces zones se brisent et progressent le long de ce bloc de conduction. Au niveau clinique, ce type de bloc de conduction approxime la fibrose des tissus cardiaques [17]. Finalement, un changement hétérogène de la perméabilité ionique membranaire peut entraîner un raccourcissement du PA cellulaire et permettre la création de nouvelles réentrées. Par exemple, l'ajout d'une distribution hétérogène d'acétylcholine dans un feuillet simulé agit suffisamment sur la longueur du PA, à travers une modification du courant potassique résultant de





**Fig. 1.7.** Progression d'une simulation de FA. l'acétylcholine, pour créer des bris successifs des fronts lorsque ceux-ci passent des zones à haute concentration vers les zones à faible concentration [18] (figure 1.1).

### 1.3. Méthodes d'étude de singularités de phase

#### 1.3.1. Survol des méthodes de détection des SP

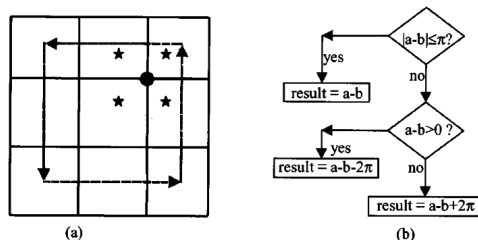
La détection de singularités de phase est un aspect majeur du projet, puisqu'un suivi juste implique une détection a priori des singularités de phases présentes dans un cas de simulation. Une connaissance des méthodes de détection traditionnelles est donc nécessaire

pour bien encadrer le contexte du projet. Le terme singularité de phase provient d’une analyse par phase de la progression temporelle du potentiel d’action. Cette analyse de phase se fait par l’entremise d’un cycle de potentiel d’action [19] et permet d’identifier les points comportant une phase indéterminée (singularités). C’est-à-dire que chaque point de la figure 1.2b est traduit en une valeur entre 0 et  $2\pi$  en fonction du moment auquel il survient dans la progression du PA. La détection appliquée par Iyer et Gray [19] commence par un calcul de phase se basant sur les mesures du potentiel membranaire à deux moments de la simulation séparés par un interval  $\tau$ . L’équation suivante permet d’obtenir l’espace de phase à partir d’une seule variable correspond à:

$$\theta(t) = \arctan2[V_m(t - \tau) - V_m^*, V_m(t) - V_m^*] \quad (1.3.1)$$

À partir de cette définition de phase, la représentation mathématique d’une singularité de phase est la suivante:

$$\oint \nabla \theta \cdot dr = \pm 2\pi \quad (1.3.2)$$

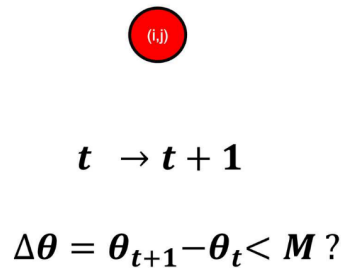


**Fig. 1.8.** Représentation de la méthode de Iyer et Gray. Tiré de [19] figure 4. © Biomedical Engineering Society.

Cette équation s’applique à chacune des cellules du tissu pour chacun des pas de temps de la simulation. Par la suite, ce plan de phase est balayé dans son ensemble par l’intégration de la phase des 8 points entourant chacun des points du plan, illustré à la figure 1.8. Cette méthode reste la plus connue.

D’autres méthodes ont tenté d’utiliser la phase d’un seul point pour réduire le coût de computation [20]. Dans les cas où la différence de phase en un seul point entre deux pas de temps est en dessous du seuil  $M$ , il est conservé comme candidat possible de SP (figure 1.9). Cette méthode est prometteuse puisque la réduction du coût de calcul

ne semble pas avoir réduit significativement la performance de la détection selon leurs résultats [20]. Cependant le calcul du plan de phase pour l'ensemble du tissu reste quand même problématique en contexte de modélisation à haute résolution puisqu'il faut choisir  $V_m^*$ .

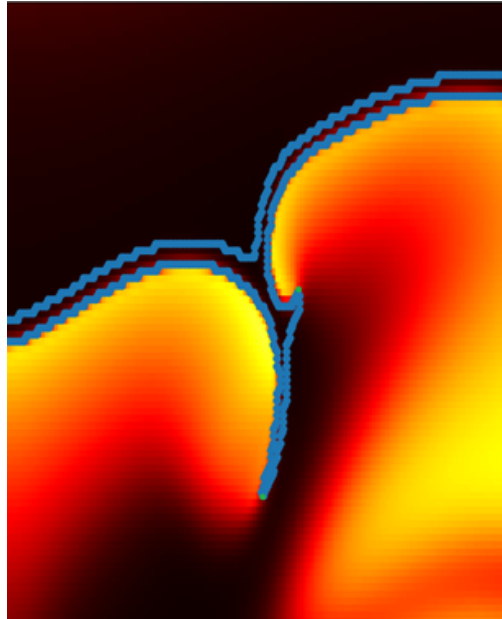


**Fig. 1.9.** Représentation de la méthode de Lee et al. Tiré de [20] figure 1B. © Lee et al.

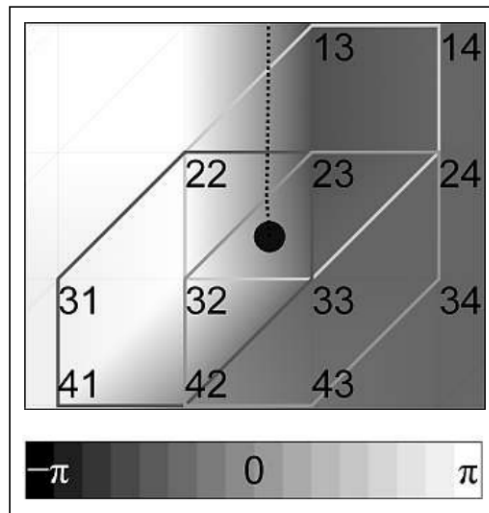
Un autre paradigme de détection de singularités de phase implique l'ajout de l'utilisation de caractéristiques géométriques à l'analyse par plan de phase [21]. En appliquant un seuil aux cartes de potentiels membranaires de -28mV, il est possible de mettre en évidence un ensemble de surfaces en dépolarisation que l'on peut considérer comme des fronts de dépolarisation (figure 1.10). Selon cette méthode, les candidats de SP peuvent seulement se retrouver sur la courbe d'un front aux endroits avec un angle suffisamment aigüe et une variation de phase correspondant à la méthode de Iyer et Gray. Finalement, les points candidats sont conservés comme SP s'ils respectent une règle d'intervalle. C'est-à-dire qu'un candidat doit avoir au minimum 7 points de distances avec tout autre candidat sur le même front. Cette technique présente des concepts intéressants mais le grand nombre de cas uniques et imprévisibles possibles en situation de fibrillation complexe limite son efficacité en raison des multiples seuils nécessaires à son application (e.g. angle, phase, potentiel, intervalle de 7 points).

Les méthodes détaillées plus haut sont applicables dans les cas où le maillage est carré, mais certaines applications exigent d'autres types de maillages pour permettre une étude efficace des géométries. Par exemple, un maillage triangulaire permet de modéliser des géométries plus complexes qu'un maillage quadrilatéral [22]. De plus, certaines méthodes de calcul applicables en modélisation cardiaque (e.g. méthodes par éléments/volumes finis) utilisent des

maillages de triangles irréguliers. De telles méthodes utilisent la même définition mathématique pour un SP (eq. 1.3.2) et comporte 3 étapes [23].



**Fig. 1.10.** Exemple de simulation de fibrillation. En bleu les fronts au delà du seuil de  $-28\text{mV}$  et en vert la singularité de phase. Les zones sombres sont au repos et les zones claires sont réfractaires



**Fig. 1.11.** Étapes de 'clustering' sur maillage triangulaire. Le noeud 32, 23 et 33 ont la même charge et la position de la SP est moyennée à partir de leurs coordonnées. Tiré de [23] figure 5. © Schattauer GmbH.

En premier lieu, il est nécessaire de faire la compilation des voisins immédiats pour chaque noeud du maillage. Cette liste est calculée une seule fois par maillage et permet d’obtenir le chemin d’intégration en chaque point. Ensuite, une charge est associée aux noeuds ayant un saut de phase qui est de  $\pm 2\pi$  sur le chemin d’intégration. Finalement, les noeuds à une distance maximale de 6 pixels possédant une charge sont moyennés pour obtenir la position approximative de la SP correspondante (figure 1.11). Avec cette approche, l’étude de surface en 3D ou de modèles avec une faible épaisseur devient possible. Cependant, le problème de coût des calculs de phase est toujours présent avec cette méthode.

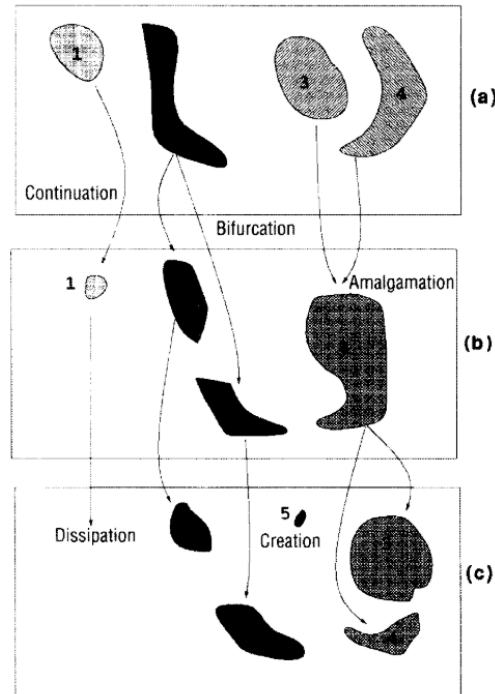
### 1.3.2. Suivi de caractéristiques

Cette section sert à l’introduction de concepts pertinents au suivi de SP détaillé à la section 1.3.3. L’équation 1.3.1 définit la SP comme une caractéristique ponctuelle. Le suivi de cette caractéristique dépend donc de la mise en relation des SP détectées à chaque moment de la simulation. Pour chaque intervalle entre  $t_n$  et  $t_{n+1}$  ( $n_{max} = T_{sim}/dt$ ), une matrice de correspondance est mise en place et permet d’établir la relation entre les SP de ces deux groupes. En fonction des définitions mises en place, il est possible d’utiliser d’autres facteurs pour optimiser ce suivi (chiralité, appartenance aux fronts de propagation, etc).

#### *Concept de zones complémentaires*

Lorsque l’objet à suivre n’est pas ponctuel (e.g. un front de dépolarisation), il est possible d’utiliser le concept d’espace complémentaire pour établir une corrélation entre l’objet au temps  $n$  et au temps  $n+1$  [24]. Dans ce cas, une zone complémentaire correspond à l’espace commun entre le même volume/surface (ou un ensemble d’éléments résultant de division/fusion) à des temps différents ( $t_n$  et  $t_{n+1}$ ). La seule exigence nécessaire à l’application de cette méthode est une haute résolution temporelle dans le but de ne pas manquer les interactions principales de la dynamique étudiée. À partir de l’application de ce concept à une comparaison de deux pas de temps, 5 différentes interactions, détaillées à la figure 1.12, peuvent être constatées. Il faut bien sûr s’assurer que le déplacement des objets d’intérêts n’est pas trop rapide sinon l’absence de zone complémentaire aura comme conséquence d’identifier faussement une création au lieu d’une continuation. L’application de ce concept à un front de dépolarisation exige donc un ajustement puisque la vitesse de conduction peut varier grandement en fonction du modèle ionique et de la conductivité ( $\sigma$ ) de la simulation.

Ce type d'approche est nécessaire pour permettre l'association de paires de SP aux fronts de propagations et l'utilisation des fronts comme facteur dans le calcul du coût d'assignation.



**Fig. 1.12.** Interactions de suivi: continuation (1), création (2), dissipation (3), division (4), collision (5). Tiré de [24] figure 2, © IEEE.

### *L'algorithme Hongrois*

En situation de suivi de SP, il faut trouver une manière systématique d'établir une association entre un ensemble de SP au temps  $t$  ( $SP_t$ ) et l'ensemble de SP au pas de temps suivant ( $SP_{t+1}$ ). Une méthode développée par Kuhn [25] permet de résoudre ce type de problème d'association à partir de l'énoncé suivant: étant donné une matrice ( $R = (r_{ij})$ )  $n$  par  $n$  de valeurs positives, comment faut-il assigner chacune des lignes aux colonnes de manière à minimiser la somme de leurs valeurs. La résolution du problème d'assignation linéaire se base sur la propriété matricielle selon laquelle une soustraction/addition à toutes les entrées d'une ligne ou colonne de la matrice ne change pas l'assignation optimale. Ce procédé suit 5 étapes:

- Étape 1: Soustraire la plus petite valeur de chaque ligne aux lignes correspondantes.
- Étape 2: Soustraire la plus petite valeur de chaque colonne aux colonnes correspondantes.
- Étape 3: Tracer un trait à travers les lignes et colonnes de manière à couvrir l'ensemble des 0 de la matrice et minimiser le nombre de traits
- Étape 4: Tester le critère d'optimisation et arrêter si vrai ( $\#traits == n$ )
- Étape 5: Prendre la plus petite valeur non-couverte par un trait et la soustraire aux lignes non-couvertes. Puis l'additionner aux colonnes couvertes. Répéter jusqu'à ce que le critère de l'étape 4 soit vraie.

L'exemple détaillé aux tableaux 1.3 - 1.7 se base sur la minimisation de la distance totale parcourue de trois trajets avec un point de départ et d'arrivée prédéfini. Dans ce cas, le résultat est facilement déterminé par essai et erreur, mais cet algorithme n'est pas limité par la taille  $n$  de la matrice de coût. En effet, il y a  $n!$  possibilités d'assignement de  $n$  origines à  $n$  destinations ce qui rend rapidement inutile la méthode par force brute. Cette approche possède donc un potentiel dans le contexte du projet puisque le nombre de SP par pas de temps peut rapidement augmenter dans les dynamiques complexes avec beaucoup de bris de fronts. Il faut cependant appliquer certains ajustements pour permettre son implémentation au suivi.

Origine/Destination	Québec	Chicoutimi	Montréal
Baie Saint-Paul	<b>94</b>	150	364
Tadoussac	215	<b>136</b>	472
Alma	227	<b>58</b>	491

**Tableau 1.3.** Étape 1 de l'algorithme Hongrois.

Origine/Destination	Québec	Chicoutimi	Montréal
Baie Saint-Paul	<b>0</b>	56	<b>270</b>
Tadoussac	79	<b>0</b>	336
Alma	169	0	433

**Tableau 1.4.** Étape 2 de l'algorithme Hongrois.

Origine/Destination	Québec	Chicoutimi	Montréal
Baie Saint-Paul	<b>0</b>	<b>56</b>	<b>0</b>
Tadoussac	79	<b>0</b>	66
Alma	169	<b>0</b>	163

**Tableau 1.5.** Étape 3 de l’algorithme Hongrois. Il n’y a pas d’affectation de coût 0. Il faut passer à l’étape 4.

Origine/Destination	Québec	Chicoutimi	Montréal
Baie Saint-Paul	<b>0</b>	<b>56</b>	<b>0</b>
Tadoussac	79	<b>0</b>	<i>66</i>
Alma	169	<b>0</b>	163

**Tableau 1.6.** Étape 4 de l’algorithme Hongrois.

Origine/Destination	Québec	Chicoutimi	Montréal
Baie Saint-Paul	<i>0</i>	<b>112</b>	<b>0</b>
Tadoussac	<b>13</b>	<b>0</b>	<i>0</i>
Alma	103	<i>0</i>	97

**Tableau 1.7.** Étape 5 de l’algorithme Hongrois. Il existe une affectation de coût 0 qui est optimale (Alma - Chicoutimi, Tadoussac - Montréal, Baie Saint-Paul - Québec).

### 1.3.3. Survol des méthodes de suivi des SP

Due à sa nature ponctuelle [26], suivre une SP implique le développement d’une méthode capable de performer malgré les grands défis posés par une dynamique complexe de FA. En premier lieu, la vitesse de déplacement d’une SP peut varier grandement et est indépendante de la vitesse de conduction du tissu. En effet, une situation où deux fronts entrent en collision avec un angle suffisamment faible causera un déplacement soudain et rapide de la SP à la jonction de ces deux fronts. De plus, dans un cas comportant un grand nombre de bris des fronts de conduction (e.g. fibrose diffuse) la densité de SP à l’intérieur d’une petite zone tissulaire peut être très grande. L’existence de ces deux propriétés rend difficile l’utilisation d’un seuil de distance pour déterminer la correspondance entre les singularités de phases à deux moments de la simulation. Malgré cette réalité, certaines méthodes utilisent quand même un simple seuil comme condition de suivi des SP. Cette condition considère toute  $SP_{t+1}$  à une distance inférieure au seuil  $M$  d’une  $SP_t$  comme associée [21]. Il est aussi possible d’appliquer un seuil  $M$  au-delà duquel tout autre  $SP_{t+1}$  est considéré



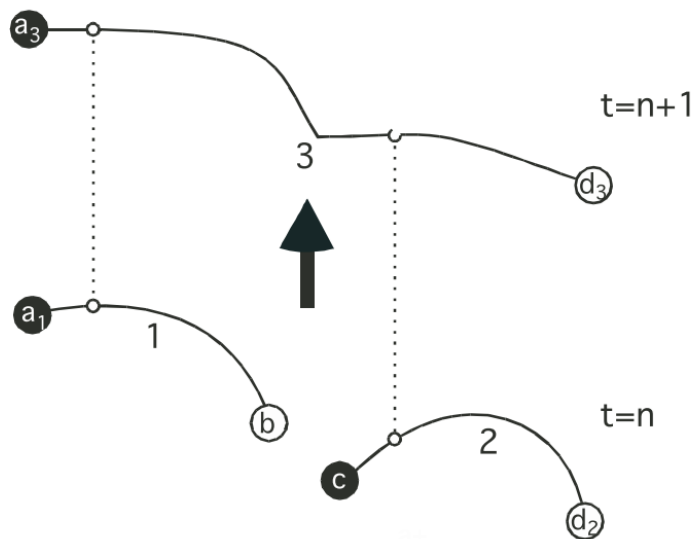
comme nouveau [27]. Un tel seuil implique la supposition d'une vitesse maximale des SP dans la simulation.

En situation *in-vivo*, la résolution disponible est limitée par la nature des électrodes (e.g. unipolaires, bipolaires) utilisées pour prendre les électrogrammes. Pour une prise de mesure impliquant l'utilisation d'électrodes bipolaires, il est difficile d'obtenir l'information spatiale nécessaire au suivi de SP en situation de FA puisque ce type d'électrode produit seulement l'information d'activation locale. Il est cependant intéressant d'utiliser de telles électrodes puisqu'elles ne sont pas affectées par les signaux électriques du champ lointain [28]. Le suivi avec ce type de mesure locale se fait donc avec un calcul de densité de SP. En mesurant le nombre de détection de SP en fonction des électrodes et du temps, une étude des résultats peut déterminer quelles zones des oreillettes présentent le plus grand nombre de sources de fibrillation. L'utilisation de cette technique permet donc d'identifier des zones candidates pour un traitement par ablation à partir d'un minimum d'information spatial.

Une autre méthode de suivi se base sur l'utilisation de ligne d'isophasse [26] à partir de cartes optiques de ventricules de porc ayant une résolution spatiale de 2mm (96x64 pixels) et temporelle de 4 ms (épisodes de 2s). Suite à une détection des SP, via l'application de l'équation (1.3.1), sur un ensemble de données à maillage triangulaire, les lignes d'isophases avec une phase de  $-\pi/2$  sont tracées pour chaque pas de temps du plan de phase. Cette valeur de phase est choisie pour le tracé des fronts de dépolarisation puisqu'elle correspond à l'augmentation rapide du potentiel au point maximum de  $\frac{dV}{dt}$  (étape 0 de la figure 1.2b). À partir de ces données, un ensemble de règles est mis en place pour le comportement commun des fronts et des SP:

- Les extrémités d'un front peuvent être connectées ensemble, au bord du tissu ou à des SP.
- Si un front est joint à 2 SP, celles-ci sont de chiralités opposées et cette chiralité ne peut pas changer.
- Dans un milieu infini, les SP se forment et disparaissent en paires de chiralités opposées.
- Une SP peut être associé à des fronts différents en fonction du moment de l'analyse.

Ces considérations permettent d'établir une correspondance entre une SP au temps  $t$  et cette même SP au temps  $t + \Delta t$ . En effet, puisque la vitesse de déplacement des fronts est limitée par la vitesse de conduction tissulaire [26], le suivi des fronts permet d'éviter les problèmes causés par la grande vitesse possible des SP. L'association d'un front au temps  $t$  avec lui-même au temps  $t+dt$  se fait avec une vérification des correspondances dans le maillage triangulaire. En fonction des résultats, il est possible de souligner la création, la disparition, la collision ou la segmentation d'un front.



**Fig. 1.13.** Annihilation et transfert de SP au moment d'une collision de fronts. Tiré de [26] figure 5, © IEEE

Tel qu'illustré à la figure 1.13, l'association des singularités de phase au temps  $t$  avec celles du temps  $t + \Delta t$  est mise en place avec trois variables: l'historique des fronts, la chiralité de SP et la distance de saut entre les deux SP candidates. Cette distance de saut est considérée comme un coût à minimiser. Ce coût correspond au nombre de pas nécessaires pour atteindre une face commune aux deux fronts à partir d'une SP source ( $a_1$  vers le point sur le front 1 de la figure 1.13) ajouté au nombre de pas nécessaires pour atteindre une SP du front résultant au temps  $n+1$  (point de connexion front 1-3 vers  $a_3$  sur la figure 1.13). La comparaison est appliquée sur l'ensemble des groupes de fronts source-résultat pour permettre de produire les trajets de suivi des SP des données analysées.

## 1.4. Objectifs

Les objectifs de l'étude sont:

- Ajuster les conditions du milieu tissulaire pour générer 4 substrats arythmogènes.
- Créer une banque de simulations 2D démontrant une dynamique de fibrillation complexe à partir de ces substrats.
- Développer un script de détection et de suivi des singularités de phase en 2D se basant sur les temps d'activation cellulaire.
- Assurer la généralisation de la méthode pour son utilisation dans des systèmes discrets à haute résolution.
- Évaluer la performance du script à partir de la base de données de simulations et des références utilisées.

Le produit final de ce projet doit être en mesure de contribuer au progrès de l'équipe de l'hôpital du Sacré-Coeur de Montréal en tant qu'outil facilitant l'analyse de la dynamique de fibrillation de leurs simulations.

## 1.5. Contributions originales

Les contributions principales de ce projet sont les suivantes:

- Un script de détection de SP basé sur les cartes d'activation tissulaire.
  - Définition des fronts et SP en fonction de segments plutôt que de points.
  - Suivi simultané des fronts et des SP
  - Association de 0 ou 2 SP à chaque front.
  - Une SP peut exister aux bordures du tissu simulé pour maintenir la condition de 2 SP par fronts.
  - Haute résolution spatiotemporelle.
- Une méthode de suivi de SP minimisant le coût d'association avec une adaptation de l'algorithme Hongrois.
  - Les SP sont définies comme une extrémité de front et identifiées/enregistrées en tant que segment.

- Le coût est une fonction de la distance au carré entre 2 SP, de leur chiralité et du front auquel elles sont associées.
- Correction des erreurs causées par la présence d'une annihilation et d'une création à l'intérieur de deux pas de temps et par la minimisation du coût lors de l'assignement.
- Une analyse des facteurs affectant le script de suivi
  - Une analyse des facteurs affectant la durée de vie des SP suivies par le script développé.
  - Une analyse de l'effet de la résolution temporelle sur le taux d'erreur du script de suivi
  - Une analyse des facteurs à prendre en compte lors du tracking (e.g. fronts, chiralité, distance au carré) et l'effet de leur présence/absence sur la performance du suivi.
  - Une analyse de l'effet de la gestion de l'erreur sur le script de suivi

# Chapitre 2

---

## Time resolution for wavefront and phase singularity tracking using activation maps in cardiac propagation models

Samuel Gagné<sup>1</sup> et Vincent Jacquemet<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>) Institut de Génie Biomédical, Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal, Montréal, Canada. Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal, Canada

Les principales contributions de Samuel Gagné et Vincent Jacquemet à cet article sont présentées:

- Mise en place des protocoles de simulation
- Construction de la base de simulation
- Développement du script de détection et de suivi
- Validation du script de détection et de suivi
- Rédaction de l'article

### Abstract

The dynamics of cardiac fibrillation can be described by the number, the trajectory, the stability and the lifespan of reentries. The core of these reentries are identified as phase singularities (PS). Accurate PS tracking is straightforward in simple uniform tissues but becomes challenging as strong anisotropy, structural heterogeneity and fibrosis are introduced. In this paper, we derive a mathematical formulation for PS tracking in two-dimensional reaction-diffusion models. The method simultaneously tracks wavefronts and PS based on activation maps at full spatio-temporal resolution. PS tracking is formulated

as a linear assignment problem solved by the Hungarian algorithm. The cost matrix incorporates information about distances between PS, chirality and wavefronts. A graph of PS trajectories is generated to represent the creations and annihilations of PS pairs. Structure-preserving graph transformations are applied to provide a simplified description at longer observation time scales. The approach is validated in 180 simulations of fibrillation in four different types of substrates featuring respectively wavebreaks, ionic heterogeneities, fibrosis and breakthrough patterns. The time step of PS tracking is studied in the range 0.1 to 10 ms. The results show the benefits of improving time resolution from 1 to 0.1 ms. The tracking error rate decreases by an order of magnitude because the occurrence of simultaneous events become less likely. As observed on PS survival curves, the graph-based analysis facilitates the identification of stable rotors despite wavefront fragmentation by fibrosis.

**Keywords:** Atrial fibrillation, phase singularity, arrhythmia, phase, detection, tracking, source, rotors, reentry.

## 2.1. Introduction

Cardiac fibrillation is observed as a complex dynamics of depolarization waves that can be described by a reaction-diffusion equation [29]. Structural and functional reentries appear to play a central role in the perpetuation of arrhythmia [30]. The core of a reentry, i.e. the tip of the spiral, is identified as a phase singularity (PS), a locus whose neighborhood includes cells in all phases of the cardiac cycle [31]. The number, the location and the stability of these PS provide a measure of dynamical complexity and highlight regions that are potentially critical for the maintenance of the arrhythmia and might be targeted for therapy [32], [33]. The technique of phase mapping is used in the clinic to monitor atrial activity through catheters during ablation procedures [34], [35].

PS trajectories can be reconstructed by tracking the position of PS over time. The shape of meandering PS trajectories in a uniform substrate characterizes the properties of membrane kinetics [36], and is notably associated with its restitution of action potential duration [37]. The stability of reentries can be quantified as the lifespan of its associated PS to reveal the presence of stable rotors [38]. The existence of such rotors is the cornerstone

of the “mother rotor hypothesis” [39] and may indicate a reentrant circuit within fibrotic regions [40]. Failure to adequately track a PS may result in a wide underestimation of its lifespan, leading to potential inaccurate clinical interpretation.

While many PS detection approaches have been proposed [19], [21], [26], [28], [41]–[45], few methodologies for PS tracking have been published in details and carefully validated. Most PS tracking methods are based on the distance between matching PS and the comparison of directions of rotation [21], [46]. The most advanced method is probably Rogers’ algorithm that combines PS tracking with wavefront tracking to improve robustness [26].

PS analysis is often used to compare computer modeling and experiments. In this paper, the focus is on simulations of reaction-diffusion models. The specificity of simulated data is that high spatial and temporal resolution is available. Since the membrane potential is accessible, activation times can be accurately determined. Deng et al. suggested that activation maps are more effective than phase maps to identify stable rotors [47]. Nevertheless, several features of fibrillatory substrate models give rise to false positive PS detection and incorrect PS tracking despite the absence of noise. In addition to the classical dynamical instability caused by beat-to-beat variation in refractoriness, heterogeneity in membrane properties induces wavebreaks and fast PS movement when hitting a refractory region. In contrast to wavefront velocity, the speed of PS trajectory is unbounded. Structural heterogeneity and fibrosis create a discrete substrate, while the theory of PS is continuous by essence [17]. These disconnections also fractionate wavefronts. Finally, three-dimensional structures may lead to breakthrough activation patterns [27], [48].

In this paper, we propose a mathematical formulation of PS tracking as an optimization problem. Extending Rogers’ algorithm [26] to the analysis of activation maps at high spatio-temporal resolution, wavefront and PS tracking are performed simultaneously. The time resolution needed for PS tracking is determined and tracking accuracy is studied during fibrillation in a large range of simulated substrates. Although results are presented for two-dimensional sheets of tissue, special attention is devoted to generalizability to a wider range of discrete systems.

## 2.2. Methods

### 2.2.1. Discrete cell network

The cardiac tissue is described here as a discrete network of cells in two dimensions. Mathematically, it can be represented as a planar graph. Vertices are cells, edges are electrical connections between two neighboring cells and faces are polygonal domains delimited by edges. Vertices are indexed by  $i \in \mathcal{V}$  and edges are indexed by  $(i,j) \in \mathcal{E}$  with  $i,j \in \mathcal{V}$ .  $\mathcal{E}$  is defined as containing unique edges so only one of  $(i,j)$  or  $(j,i)$  may be in  $\mathcal{E}$ . Two edges are adjacent if they share a common vertex. The adjacency relation will be used to identify connected sets of edges.

In a  $M$ -by- $N$  rectangular grid, there are  $MN$  vertices,  $M(N-1) + N(M-1)$  edges and  $(M-1)(N-1)$  square faces. An edge in the bulk of the tissue has 6 adjacent edges, an edge in the border has 4, and the 8 edges in the corners have 3.

### 2.2.2. Activation maps

When a simulation of electrical propagation is run on a discrete tissue, the time course of the membrane potential  $V_i(t)$  is computed for each  $i \in \mathcal{V}$ . Activation times of cell  $i$  are defined as time instants  $t_a$  such that  $V_i(t_a) = V_{th}$  (threshold crossing) and  $V'_i(t_a) > 0$  (positive slope). The parameter  $V_{th}$  is referred to as the activation threshold, and is here set to  $-40$  mV. During the simulation, such pairs  $(i, t_a)$  are written to a file each time a cell activation is detected.

Activation map analysis will be based on the following reasonable hypotheses:

- (1) Electrical excitation propagates from a cell to one its neighbor within  $\tau_d$  (maximum propagation delay); otherwise, a conduction block is considered to have occurred. This assumes that there is a minimum conduction velocity below which propagation is not possible. Typically,  $\tau_d$  is of the order of 5 to 10 ms depending on mesh resolution.
- (2) Two consecutive activations of the same cell are separated by a time interval of at least  $\tau_r$ . This minimal refractory period is assumed to be longer than the maximum propagation delay ( $\tau_r > \tau_d$ ). Generally,  $\tau_r$  is at least 30 to 50 ms.
- (3) The time resolution  $\Delta t$  of activation map analysis (wavefront tracking in particular) satisfies  $\Delta t < \tau_r - \tau_d$ . Otherwise, one may miss an entire wave.



The activation map  $A_i^t$  at time  $t$  is the time of the latest activation of each cell  $i$  prior to time  $t + \tau_d$ :

$$A_i^t = \sup\{t_a \mid t_a < t + \tau_d \text{ and } V_i(t_a) = V_{th} \text{ and } V_i'(t_a) > 0\} \quad (2.2.1)$$

with the convention that  $A_i(t) = -\infty$  if cell  $i$  has never been activated before time  $t$  or if no earlier data are available. Time dependency will be indicated by an exponent  $t$ . Activations up to time  $t + \tau_d$  are included to verify if the wavefronts are still propagating at time  $t$ . As a result, if  $A_i^t < t$  then  $A_j^t \geq A_i^t$  if the excitation propagates from  $i$  to  $j$ .

As time evolves, only a part of the activation map is updated:  $A_i^{t+\Delta t} = A_i^t$  as long as  $t + \Delta t < A_i^t + \tau_r$ . In particular, our third hypothesis  $\Delta t < \tau_r - \tau_d$  implies that

$$A_i^t \in (t - \tau_d, t + \tau_d) \implies A_i^{t+\Delta t} = A_i^t \quad . \quad (2.2.2)$$

### 2.2.3. Wavefront detection

An edge  $(i, j) \in \mathcal{E}$  is said to cross an isochrone at time  $t$ , and we write  $(i, j) \in \mathcal{I}^t$ , if and only if

$$(A_i^t < t \text{ xor } A_j^t < t) \quad \text{and} \quad |A_j^t - A_i^t| < \tau_d \quad , \quad (2.2.3)$$

where xor is the “exclusive or” logical operator. This means that one cell is behind the wavefront, the other one is in front of the wavefront, and the activation delay is small enough to assume causality.

A wavefront is a subset of  $\mathcal{I}^t$  in which all edges cross the same continuous segment of an isochrone. The edge-to-edge relation “belongs-to-the-same-wavefront” can be determined in each square face using a look-up table shown in Fig. 2.1. Up to rotational symmetry, there are 9 distinct cases (panels A to I). As with the marching square algorithms, in cases G to I, there are two possible choices of isochrone interpolation within the square. Our choice favors wavefront collisions over breakthroughs, although the global impact is very small. Also, cases G and H are relatively rare. Note that cases J and K are impossible (notations are illustrated in panel A). The first one is obvious since it would imply  $t < t_2 \leq t$ . In case K, we have  $t_3 \leq t < t_0$  and  $t_1 \leq t < t_2$ . Moreover,  $|t_0 - t_3| + |t_2 - t_1| = t_2 - t_3 + t_0 - t_1 < 2\tau_d$ . This means that at least one of the two vertical edges satisfy (2.2.3) and we are back to one of the cases G, H or I.

Partitioning  $\mathcal{I}^t$  into wavefronts comes down to determining the equivalence classes of the relation “belongs-to-the-same-wavefront”. This can be efficiently performed using a dedicated

data structure such as weighted Quick-Union with path compression [49]. It starts with each edge in  $\mathcal{I}^t$  being its own wavefront. Then, iterating over the faces, wavefronts are merged whenever a connection is found according to Fig. 2.1. The end result is a decomposition of  $\mathcal{I}^t$  into a union of pairwise-disjoint wavefronts

$$\mathcal{I}^t = \bigcup_{k=1}^{m^t} \mathcal{F}_k^t, \quad (2.2.4)$$

where  $m^t$  is the number of wavefronts at time  $t$  and  $\mathcal{F}_k^t$  is the  $k$ -th wavefront. By construction, each edge of  $\mathcal{F}_k^t$  is connected to one or two other edges. The method guarantees that there are either zero or two edges in  $\mathcal{F}_k^t$  that are connected at exactly one edge: the extremities of the wavefront. These extremities may be a phase singularity or an anchor point on a boundary. Note the singular situation where  $\mathcal{F}_k^t$  has a single element, which means that the wavefront has length zero. In that case, the two extremities are the same edge. It represents propagation through the thinnest possible isthmus.

#### 2.2.4. Wavefront tracking

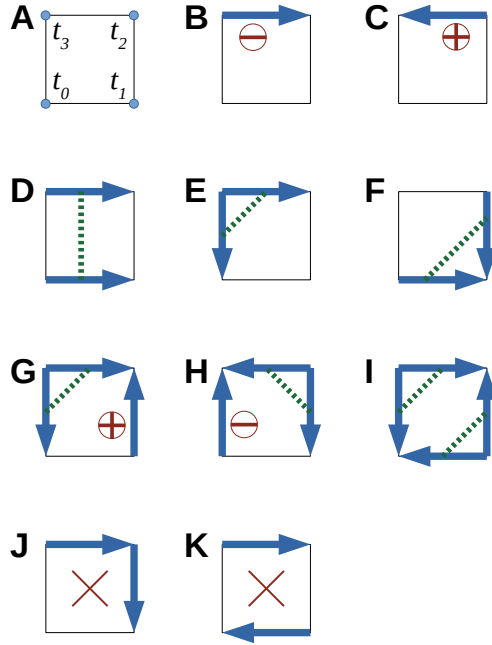
Assuming that wavefronts are detected every  $\Delta t$ , the objective is to identify the correspondence between the  $m^t$  wavefronts  $\mathcal{F}_k^t$  at time  $t$  and the  $m^{t+\Delta t}$  wavefronts  $\mathcal{F}_l^{t+\Delta t}$  at time  $t + \Delta t$ .

A  $m^t$ -by- $m^{t+\Delta t}$  matrix  $G_{kl}^t$  is constructed to encode that correspondence:  $G_{kl}^t = 1$  when  $\mathcal{F}_l^{t+\Delta t}$  results from the propagation of  $\mathcal{F}_k^t$  and  $G_{kl}^t = 0$  if these wavefronts are independent. If a row of  $G^t$  is zero, i.e.  $G_{kl}^t = 0 \forall l$ , the wavefront  $\mathcal{F}_k^t$  disappears. If a column of  $G^t$  is zero, i.e.  $G_{kl}^t = 0 \forall k$ , the wavefront  $\mathcal{F}_l^{t+\Delta t}$  is a new wavefront. In the general case, several wavefronts may simultaneously merge and/or break within  $\Delta t$  which leads to a many-to-many relationship.

If  $\mathcal{F}_k^t \cap \mathcal{F}_l^{t+\Delta t} \neq \emptyset$ , then clearly  $G_{kl}^t = 1$ . However, if the wavefront moves too fast, the intersection may be empty so that the region between the successive fronts needs to be considered. That region is defined as the wavefronts at time  $t$  and  $t + \Delta t$  plus the set of edges whose activation times fall entirely in the band from  $t$  to  $t + \Delta t$ :

$$\mathcal{R}^{t,\Delta t} = \mathcal{I}^t \cup \mathcal{I}^{t+\Delta t} \cup \{(i,j) \in \mathcal{E} \mid A_i^{t+\Delta t}, A_j^{t+\Delta t} \in [t, t + \Delta t)\} . \quad (2.2.5)$$

As a side note,  $\mathcal{I}^t$  is computed from  $A^t$  and  $\mathcal{I}^{t+\Delta t}$  from  $A^{t+\Delta t}$ . According to (2.2.2),  $\mathcal{I}^t$  would be the same if computed from  $A^{t+\Delta t}$ , which ensures consistency.



**Fig. 2.1.** Look-up table for identifying wavefronts. Arrows represent edges that cross an isochrone. Their direction indicates wavefront propagation. Dotted lines connect edges that belong to the same wavefront. The plus and minus signs show the presence of a phase singularity. (A) Vertex numbering and activation times  $t_0$  to  $t_3$  in a square face. (B)–(C) Wavefront endpoints. (D) Normal wavefront propagation. (E) Convex wavefront. (F) Concave wavefront. (G)–(H) Two independent wavefronts. (I) Wavefront collision or breakthrough. (J)–(K) Impossible cases (as emphasized by the big cross).

The region  $\mathcal{R}^{t,\Delta t}$  is decomposed into a disjoint union of connected components  $\mathcal{R}_c^{t,\Delta t}$ . The edge-to-edge relation “belongs-to-the-same-component” is defined as edges being adjacent (subsect. 2.2.1) or in the same wavefront (in Fig. 2.1D, wavefront edges are not adjacent). Connected components are identified using the same Quick-Union data structure as for wavefronts.

By definition,  $\mathcal{F}_k^t \subset \mathcal{R}^{t,\Delta t}$ . It is also true that  $\mathcal{F}_k^t \subset \mathcal{R}_c^{t,\Delta t}$  for some  $c$  by the construction of the connected components. The same holds for  $\mathcal{F}_l^{t+\Delta t}$ . If  $\text{region}(\mathcal{F})$  is defined as the unique  $c$  for which  $\mathcal{F} \subset \mathcal{R}_c^{t,\Delta t}$ , a general formula for  $G^t$  is obtained:

$$G_{kl}^t = \begin{cases} 1 & \text{if } \text{region}(\mathcal{F}_k^t) = \text{region}(\mathcal{F}_l^{t+\Delta t}) \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} . \quad (2.2.6)$$

### 2.2.5. Phase singularity tracking

Phase singularities (PS) are identified as the edges that lie at the extremities of wavefronts based on the look-up table of Fig. 2.1. By abuse of language, anchor points of wavefronts on a boundary are considered to be PS. This will make it possible to continuously track PS that intermittently hit a boundary.

At time  $t$ , the number of PS is denoted by  $n^t$ . Detected PS are indexed by  $p$  and characterized by three attributes. Their location  $\mathbf{x}_p^t$  is the midpoint of the edge at the extremity of a wavefront. Their chirality  $s_p^t$  expresses the direction of rotation (+1 or -1) and is also obtained from the look-up table of Fig. 2.1. Finally, they are part of a wavefront  $w_p^t \in \{1, \dots, m^t\}$ . The pair  $(w_p^t, s_p^t)$  uniquely identifies a PS at time  $t$ .

PS tracking is an assignment problem between the  $n^t$  PS at time  $t$  and the  $n^{t+\Delta t}$  PS at time  $t + \Delta t$ . Special cases  $n^t = 0$  or  $n^{t+\Delta t} = 0$  are straightforward but have to be handled separately. A mathematical constraint is that when a PS moves, it follows its associated wavefront and its chirality is preserved. Also, all other things being equal, shorter moves are more likely.

To specify the optimization problem, the  $n^t$  by  $n^{t+\Delta t}$  distance matrix is first defined as

$$D_{pq} = f(\|\mathbf{x}_p^t - \mathbf{x}_q^{t+\Delta t}\|) \quad \text{where} \quad f(d) = \frac{d^2}{d + \epsilon}. \quad (2.2.7)$$

We used  $\epsilon = 10^{-6}$  in units of grid step. Since  $d - \epsilon < f(d) \leq d$ , the matrix  $D$  is essentially a distance matrix. The cost matrix incorporates a penalty for mismatched wavefronts:

$$C_{pq} = D_{pq} + B \left(1 - G_{w_p^t, w_q^{t+\Delta t}}^t\right), \quad (2.2.8)$$

where the ‘‘big enough’’ number  $B = 1 + \min(n^t, n^{t+\Delta t}) \cdot \max_{p,q} D_{pq}$ . The cost will be summed over the matching pairs of PS.

The rationale for using the distance in the cost comes from the triangle inequality. Assume that two PS located at  $P_1$  and  $P_2$  at time  $t$  have to be matched with two PS located at  $Q_1$  and  $Q_2$  at time  $t + \Delta t$ . If the segments  $P_1Q_2$  and  $P_2Q_1$  intersect at  $O$ , then  $P_1Q_2 + P_2Q_1 = P_1O + OQ_2 + P_2O + OQ_1 \geq P_1Q_1 + P_2Q_2$ . In other words, two PS moving in parallel are guaranteed to give a lower cost than PS trajectories crossing each other. The inequality is strict unless the points  $P_1, P_2, Q_1, Q_2$  are aligned (since the points are on a grid, this occurs occasionally). The function  $f$  solves this indeterminacy. For instance, if  $P_1, P_2, Q_1, Q_2$  are

on a line in that order,  $P_1Q_1 + P_2Q_2 = P_1Q_2 + P_2Q_1$ , but a little bit of algebra shows that  $f(P_1Q_1) + f(P_2Q_2) < f(P_1Q_2) + f(P_2Q_1)$  unless  $P_1P_2 = 0$  or  $Q_1Q_2 = 0$  (which would mean two superimposed PS). The difference in cost is  $\mathcal{O}(\epsilon^2)$ . On the other hand, the function  $f$  has little effect in the general case where the difference is  $\mathcal{O}(1)$ .

An interesting analogy can be drawn with colloidal particle tracking [50]. If these particles undergo Brownian motion with the same diffusion coefficient, the log-likelihood of pair matching is proportional to the sum of squared distances. Cost minimization is therefore equivalent to maximum likelihood estimation (in our case with a slightly different statistical model).

For cost minimization, let us first assume that  $n^t \leq n^{t+\Delta t}$  and ignore chirality. The cost function attributes a cost to each assignment function  $f$  that maps in a one-to-one way any PS at time  $t$  to a PS at time  $t + \Delta t$ :

$$C[f] = \sum_{p=1}^{n^t} C_{p,f(p)} . \quad (2.2.9)$$

The linear assignment problem consists in finding the optimal assignment  $f_{opt} = \operatorname{argmin}_f C[f]$  that minimizes the cost. It can be efficiently solved in at most  $\mathcal{O}(n^3)$  time using the Hungarian algorithm [51]. The PS of index  $f_{opt}(p)$  is considered to be the evolution of the PS of index  $p$  if  $C_{p,f_{opt}(p)} < B$ . Otherwise, the PS of index  $p$  is said to have been annihilated. Reciprocally, a PS of index  $q$  at time  $t + \Delta t$  is said to have been created if there is no  $p$  such that  $f_{opt}(p) = q$  and  $C_{p,q} < B$ . The justification for the value of  $B$  is the following. If the assignment  $f$  has no wavefront mismatch, i.e.  $G_{w_p^t, w_{f(p)}^{t+\Delta t}} = 1 \forall p$ , then  $C[f] < B$  whatever the configuration and distance matrix. The algorithm will naturally provide the solution that minimizes the number of wavefront mismatches.

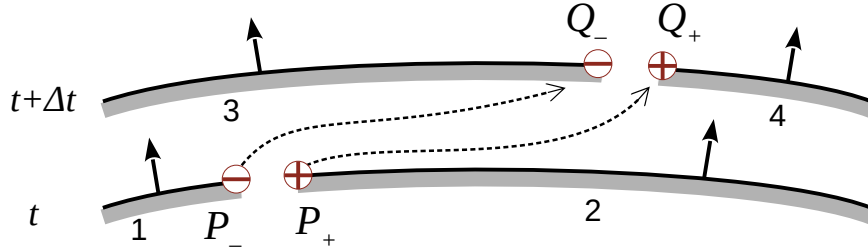
If  $n^t < n^{t+\Delta t}$ , the problem is simply solved by applying the algorithm to the transposed cost matrix. To take into account chirality, the whole optimization procedure is applied separately to the subset of PS with positive chirality at time  $t$  and  $t + \Delta t$  and then to the ones with negative chirality.

The outcome of PS tracking in the time interval  $[t, t + \Delta t]$  is: (1) a list of pairs of PS  $(p, q)$  such that  $p$  becomes  $q$  at time  $t + \Delta t$ , (2) a list of PS pairs that annihilate each other, and (3) a list of PS pairs that are created.

To compare with previous works [21], [46], we implemented an alternative strategy for cost minimization. The smallest entry in the cost matrix, i.e. the closest pair of PS at time  $t$  and  $t + \Delta t$ , is first identified. Then, PS assignment is updated accordingly and the corresponding row and column are removed from the matrix. This procedure is then applied iteratively until the matrix is empty. This will be referred to as the “greedy” algorithm. It approximates the optimal solution. Its time complexity is also  $\mathcal{O}(n^3)$ , but may be reduced to  $\mathcal{O}(n^2 \log n)$  by sorting entries.

### 2.2.6. Ambiguous cases

Ambiguity may arise when multiple events occur within the same wavefront during one single time step. The assignment algorithm always tries to match as many PS pairs as possible, which sometimes leads to plausible but unlikely assignment. In the example illustrated in Fig. 2.2, two wavefronts 1 and 2 at time  $t$  move forward and become wavefronts 3 and 4 at time  $t + \Delta t$  (thus  $G_{1,3}^t = G_{2,4}^t = 1$ ). The algorithm will predict that the PS at  $P_-$  moves to  $Q_-$  and the PS at  $P_+$  moves to  $Q_+$  whatever the distance between the two pairs of PS. Another, equivalently possible scenario would be that  $P_-$  and  $P_+$  annihilate and a pair is created at  $Q_-$  and  $Q_+$ .



**Fig. 2.2.** Ambiguous case for the assignment problem involving a pair of phase singularities (PS). Is it a long distance jump or a wavefront merging followed by a wavebreak? The wavefronts are numbered from 1 to 4. The thick arrows show the direction of wavefront propagation. At time  $t$ , there are two PS located at  $P_-$  and  $P_+$ , and, at time  $t + \Delta t$ , two PS at  $Q_-$  and  $Q_+$ . The signs  $+$  and  $-$  indicate chirality and the dashed arrows a possible PS assignment.

Although a PS can move very fast when hitting a refractory or non-propagating region, it is less likely that two close PS move very fast in parallel. Therefore, the assignment

$P_- \mapsto Q_-$  and  $P_+ \mapsto Q_+$  is turned into an annihilation and a creation when the following conditions are met: (1) two PS of opposite chirality simultaneously jump to locations further than  $\lambda_{\text{jump}}$ , i.e.  $P_-Q_- > \lambda_{\text{jump}}$  and  $P_+Q_+ > \lambda_{\text{jump}}$ , (2) the move would be valid according to the criteria of the assignment algorithm, (3) the two PS remain close enough along the way, i.e.  $(P_-P_+)^2 + (Q_-Q_+)^2 < 2\lambda_{\text{neighbor}}^2$ .

For a maximum of flexibility these operations are performed in a post-processing stage. Unless otherwise stated, the values  $\lambda_{\text{jump}} = 4$  mm and  $\lambda_{\text{neighbor}} = 2$  mm are used. The conditions are actually rarely met, but this additional step fixes a few transitions that would appear incorrect by visual inspection.

### 2.2.7. Graph of phase singularity trajectories

After PS tracking has been performed every  $\Delta t$  during the whole simulation, PS trajectories can be reconstructed. Each trajectory starts with PS creation and ends with PS annihilation. PS are created and annihilated by pairs of opposite chirality (usually not the same pair). In order to form the pairs of annihilated PS at time  $t$ , a squared distance matrix  $D_{pq}$  similar to (2.2.7) is computed, where  $p$  runs over the list of PS with positive chirality annihilated at time  $t$  and  $q$  runs over the list of PS with negative chirality annihilated at time  $t$ . The Hungarian algorithm is applied to match the pairs. The same procedure is used to find the pairs of created PS at time  $t + \Delta t$ .

An undirected (multi)graph of PS trajectories is then generated [24], [26], [52]. Each node of the graph corresponds to a PS trajectory. Two nodes are linked if they have been created or annihilated together, so each node is linked to exactly two nodes. In the practical implementation, each node contains the creation and annihilation times of the PS and the successive PS locations for each time instant.

Two methods for simplifying the graph while preserving its structure are proposed: the first downsamples the time resolution of the trajectories, and the second iteratively eliminates the trajectories with the shortest lifespans.

Downsampling will be used to estimate PS tracking accuracy as a function of time resolution. It is performed as illustrated in Fig. 2.3. Multiple time steps are reduced to one single time step. PS trajectories are followed until they reach the beginning or the end of the downsampled interval. A PS may go through ( $1 \mapsto 1'$  in Fig. 2.3) and be considered as

a simple displacement. When the path goes back to the initial time ( $3 \mapsto 4$ ) it is interpreted as an annihilation. The trajectories also have to be followed backward to identify creations ( $3' \mapsto 4'$ ). Along the way, the path may need to transiently go back in time ( $5 \mapsto 5'$ ). When downsampling by a larger factor, paths may be longer and include multiple “time travels”. Then the intermediate layers are removed (Fig. 2.3B). The precision of creation and annihilation times is reduced but the structure of the graph remain consistent.

The second graph simplification approach consists in eliminating the PS trajectory with the shortest lifespan until all lifespans are longer than a threshold  $\tau_{ps}$ , as illustrated in Fig. 2.4. The curve segment  $3 \mapsto 2$  to be eliminated has by definition a shorter lifespan than the segments  $1 \mapsto 2$  and  $3 \mapsto 4$ . These three curve segments are merged into a single chronological trajectory  $1 \mapsto 2' \mapsto 3' \mapsto 4$  that includes a jump halfway between the creation time (3) and the annihilation time (2). In the case the segments form a loop ( $5 \mapsto 6$ ), all segments are eliminated.

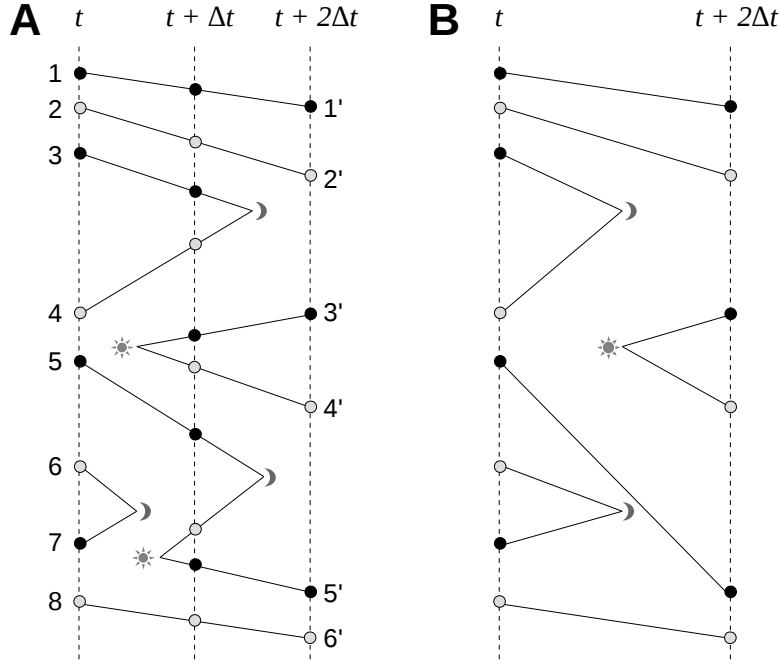
### 2.2.8. Simulation protocols

PS detection and tracking algorithms are validated and evaluated in a set of complex episodes of reentrant arrhythmias simulated using the monodomain equation in a  $5 \times 10$  cm rectangular sheet of atrial tissue with a spatial resolution of 0.02 cm. Four types of arrhythmogenic substrates (described below) are created. In each of them, a reentry is initiated by cross-shock stimulation. Simulations are run for 2500 ms with 40 different sets of parameters, providing a database of 180 episodes of arrhythmia. Activation times are computed by linear interpolation with a temporal resolution of 0.1 ms and a threshold  $V_{th} = -40$  mV. The last 2000 ms are used for the analyses.

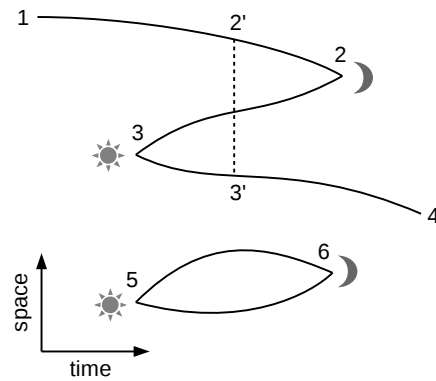
The substrates used are meant to reproduce a variety of difficulties typically encountered in PS tracking, including situations where numerical accuracy is lower due to weak coupling. The four substrates are associated with different hypothesized forms of atrial fibrillation and are referred to as “wavebreaks,” “cholinergic,” “fibrosis,” and “breakthroughs.”

The first substrate (“wavebreaks”), based on a modified Luo-Rudy model, has a steep repolarization restitution that causes spontaneous wavebreaks [53], thus providing highly complex activation patterns despite homogeneous properties. Two parameters were changed across the simulation set: the conductance of the slow inward current ( $G_{si}$ : 8 values between





**Fig. 2.3.** Downsampling of phase singularity (PS) trajectory graph: (A) before and (B) after downsampling by a factor of two. Time is horizontal and space vertical. PS at each time instant  $t$ ,  $t + \Delta t$  and  $t + 2\Delta t$  are numbered and represented as circles whose color indicates chirality. Connecting lines show PS tracking. The little sun symbolizes PS creation and the moon crescent PS annihilation.



**Fig. 2.4.** Simplification of phase singularity (PS) trajectory graph. The shortest curve segment  $3 \mapsto 2$  is replaced by  $1 \mapsto 2' \mapsto 3' \mapsto 4$ . Short loops such as  $5 \mapsto 6$  are simply removed. The little sun symbolizes PS creation and the moon crescent PS annihilation.

0.05 and 0.075 mS/cm<sup>2</sup>) and the anisotropy ratio (5 conductivity values from 0.5 to 4 mS/cm in the longitudinal direction and 0.5 mS/cm in the transverse direction).

The second substrate (“cholinergic”) reproduced the Kneller et al. canine model of atrial fibrillation [18]. A two-dimensional sinusoidal distribution of acetylcholine (ACh) concentration was introduced to create repolarization gradients that lead to both transient and stable rotors. Longitudinal/transverse conductivities were 5.8 and 1 mS/cm. The peak-to-peak length scale of the spatial distribution was 2.5 cm. The mean ACh concentration was either 0.3 or 3  $\mu$ M and the amplitude of the sine wave was varied between 0 and 100% of mean value.

The third substrate (“fibrosis”) used the Courtemanche model as modified by Gharaviri et al. [27] with a random distribution of non-conductive obstacles. Longitudinal/transverse conductivities were 4 and 1 mS/cm. The distribution was defined by a Markov random field with controllable spatial correlation (parameter  $\alpha$  in the code by Bruno Sciolla that can be downloaded at [github.com/bsciolla](https://github.com/bsciolla)) and percentage of non-conductive tissue (*prc*). Sixty realizations were generated to represent diffuse ( $\alpha = 1$ , *prc* = 50%), patchy ( $\alpha = 3$ , *prc* = 20%) or intermediate fibrosis ( $\alpha = 2$ , *prc* = 7.5%).

The fourth substrate (“breakthroughs”) reproduced the Gharaviri et al. bilayer model of atrial fibrillation [27], [54]. In contrast with the previous substrates, two layers (epicardium and endocardium) were simulated, but only the dynamics in the epicardial layer was analyzed to facilitate direct comparison with other substrates. Both layers were isotropic with a conductivity of 0.5 mS/cm. The two layers were coupled by 6, 12, 24, 48 or 96 discrete connections randomly distributed throughout the tissue. As in the original study, a reentry was first initiated in the isolated epicardial layer. Then, at 8 different time points, the connections were reintroduced to provide pathways for breakthroughs.

### 2.2.9. Analysis of simulations

The tracking algorithm is applied to each of the 180 simulations with a tracking time step of  $\Delta t = 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5$  and 10 ms and  $\tau_d = 10$  ms. The assignment constraints include chirality conservation, wavefront conservation, or both. The assignment method is either the Hungarian or the greedy algorithm. In total, there are  $180 \times 7 \times 3 \times 2 = 7560$  cases.

The reference for quantifying tracking accuracy is the Hungarian algorithm with chirality and wavefront conservation and  $\Delta t = 0.1$  ms. To compare with a tracking result at larger  $\Delta t$  values, the reference PS trajectories are down-sampled (e.g. 0.1 vs 2 ms: down-sampling by a factor of 20) following the method of Subsect. 2.2.7. Note that PS detection is not affected at all by  $\Delta t$ ; only PS tracking is.

## 2.3. Results

### 2.3.1. Simulated episodes of fibrillation

The fibrillation episodes simulated in the four substrates differ by the number and the frequency of their reentries. Table 2.1 reports these values averaged over all simulations. The number of PS includes very short lived ones as well as wavefront extremities on a boundary. It is always smaller than twice the number of wavefronts. The relative discrepancy is largest in the “Breakthroughs” substrate because more wavefronts are shaped as closed curves (breakthrough patterns). The larger number of PS in the “Fibrosis” substrate stems from wavefront fractionation caused by non-propagating obstacles. Figure 2.5 shows examples of membrane potential maps along with detected PS trajectories computed using our algorithm with  $\Delta t = 0.1$  ms,  $\tau_d = 10$  ms and  $\tau_{ps} = 10$  ms.

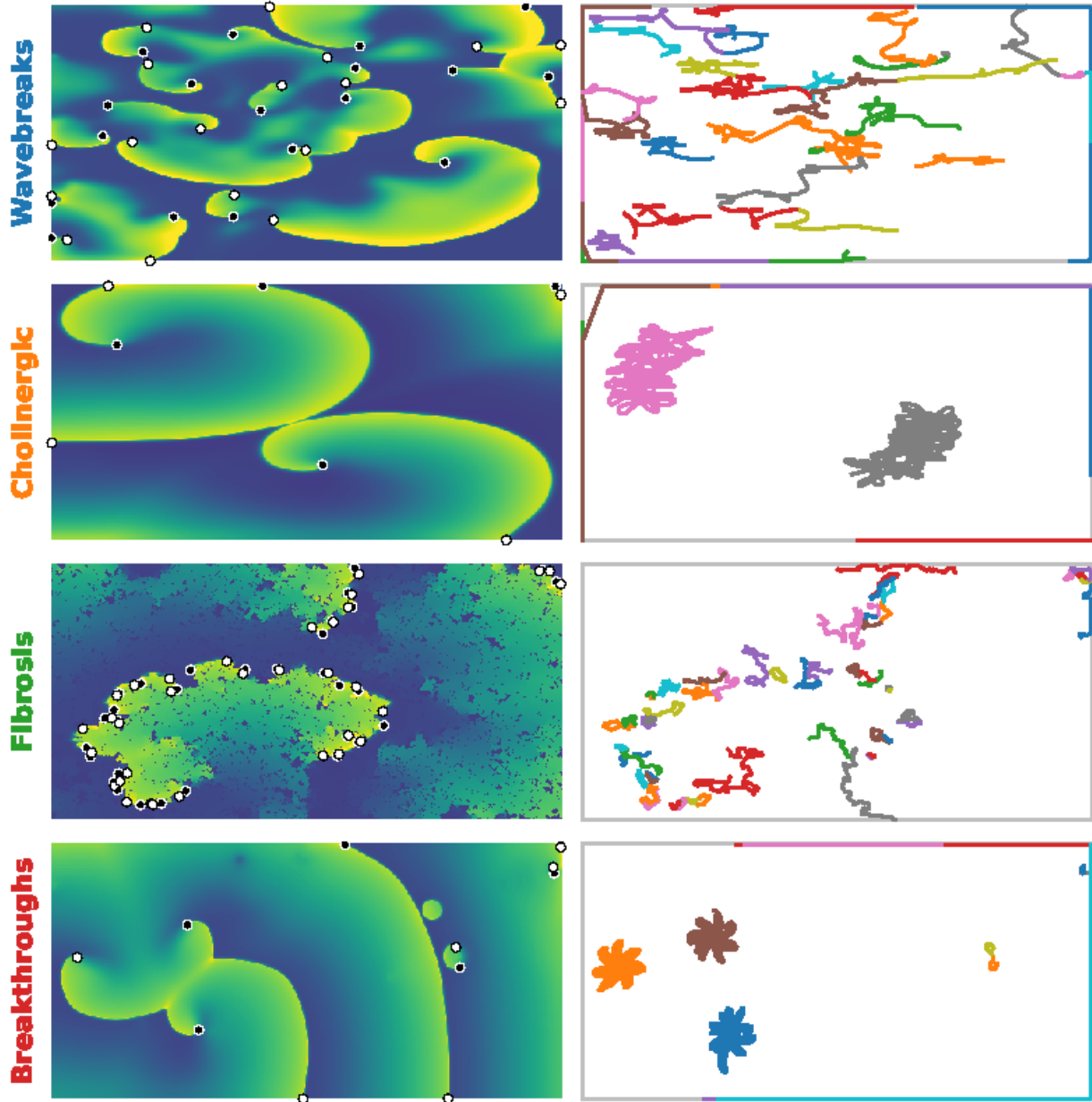
**Tableau 2.1.** Characteristics of simulated fibrillation episodes (mean  $\pm$  standard deviation).

Substrate	Wavebreaks	Cholinergic	Fibrosis	Breakthroughs
Number of cases	40	40	60	40
Cycle length (ms)	$96 \pm 46$	$99 \pm 17$	$205 \pm 33$	$189 \pm 18$
1st percentile (ms)	38	72	164	160
Number of wavefronts	$14.6 \pm 8.1$	$2.9 \pm 2.0$	$38 \pm 35$	$5.1 \pm 2.9$
Number of PS	$29 \pm 16$	$5.8 \pm 4.1$	$74 \pm 68$	$8.9 \pm 5.4$

### 2.3.2. Parameter selection

The PS tracking algorithm depends on two parameters:  $\Delta t$  and  $\tau_d$ . The tracking time step  $\Delta t$  will be varied from 0.1 to 10 ms. The maximum propagation delay  $\tau_d$  is set to 10 ms.

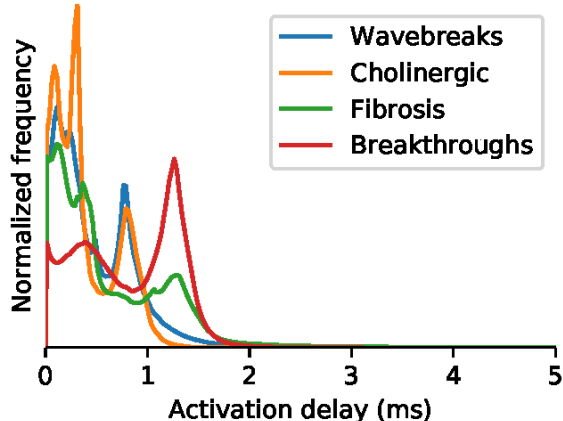
Histograms of inter-cellular activation delays are shown in Fig. 2.6. Most data points are below 2 ms which corresponds to a velocity of 10 cm/s. The value  $\tau_d = 10$  ms is well above



**Fig. 2.5.** *Left panels:* Examples of color-coded membrane potential maps for each substrate. Phase singularities (PS) are displayed as white or black circles according to their chirality. *Right panels:* Trajectory of the PS present at the time of the snapshot of the left panel.

that threshold while being well below the first percentile of cycle length (Table 2.1) which may provide an (over)estimate of  $\tau_r$ . Another argument is that the average number of detected PS in the substrate with shortest cycle length is minimal near  $\tau_d = 10$  ms (Table 2.2),

presumably due to fewer false positives. PS detection is however not very sensitive to  $\tau_d$  over a wide range from 5 to 20 ms.



**Fig. 2.6.** Normalized histograms of delays in activation time between neighboring cell units. Each histogram is accumulated over all simulations for each substrate.

**Tableau 2.2.** Effect of the maximum propagation delay  $\tau_d$  on the number of phase singularities (PS) detected in the “Wavebreaks” substrate ( $\Delta t = 0.1$  ms).

$\tau_d$	Number of PS
2 ms	$42 \pm 25$
3 ms	$31 \pm 17$
5 ms	$30 \pm 17$
10 ms	$29 \pm 16$
15 ms	$29 \pm 16$
20 ms	$30 \pm 16$

### 2.3.3. Consistency checks

After each tracking procedure, the consistency of the resulting PS trajectory graph is checked to validate that mathematically true assertions are also true in the output of the algorithm. Checks include conservation of chirality and wavefront, the number of PS per wavefront being 0 or 2, and the connectivity between PS trajectories through PS creation and annihilation. When chirality or wavefront conservation is not strictly enforced by the

algorithm, at least one inconsistency is found in 97% of the cases. In contrast, the algorithm that accounts for chirality and wavefront tracking passes all the tests in all 180 cases.

PS trajectories ( $\Delta t = 0.1$  ms) and appropriate automatic handling of ambiguous cases (Subsect. 2.2.6) were validated by visual inspection, with particular attention devoted to fast-moving PS. When  $\Delta t = 0.1$  ms, ambiguous cases are present in  $<0.06\%$  of the time steps. This percentage increases along with  $\Delta t$  and reaches about 4% in the substrate “Fibrosis” when  $\Delta t = 1$  ms, but remains  $<0.06\%$  in the other substrates. Changing  $\lambda_{\text{jump}}$  from 4 mm to 6 mm only slightly reduced the percentages. The heuristic approach to ambiguous cases appears satisfactory by visual inspection, as attested by the absence of unexplained discontinuity (i.e. not the result of post-processing as in Fig. 2.4) in PS trajectory.

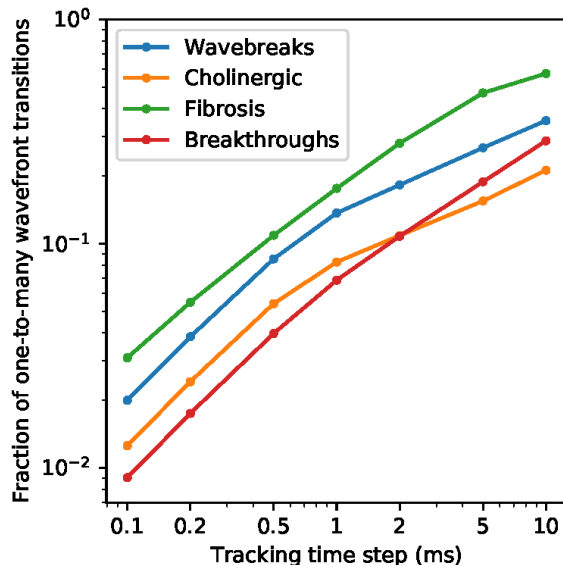
### 2.3.4. Wavefront tracking

A one-to-many wavefront transition is defined as a wavefront  $k$  at time  $t$  such that  $\sum_{l=1}^{m^{t+\Delta t}} G_{kl}^t > 1$ , i.e., a wavefront that breaks into two or more parts within a time step. The fraction of wavefronts that undergo a one-to-many transition (Fig. 2.7) reflects the difficulty of PS tracking since one-to-one wavefront transitions lead to exact PS tracking. This fraction varies from 0.9–2% with a time step of  $\Delta t = 0.1$  ms to 6–18% when  $\Delta t = 1$  ms, which illustrates the advantage of reducing  $\Delta t$ .

### 2.3.5. Phase singularity tracking

Figure 2.8 shows the error rates of PS tracking as a function of  $\Delta t$ . The complete method with the Hungarian algorithm at  $\Delta t = 0.1$  ms is used as a reference. The error rate expresses the fraction of PS assignments that differ from reference calculations. Comparison involving different time steps uses the down-sampling technique of Subsect. 2.2.7.

Error rates at  $\Delta t = 1$  ms are around 0.05% (“Cholinergic” substrate), 0.3% (“Break-throughs”), 0.5% (“Wavebreaks”) and 4.5% (“Fibrosis”). Differences in error rates between substrates reflects the complexity of the dynamics and the number of PS. Reducing  $\Delta t$  from 1 to 0.2 ms improves error rates by an order of magnitude, except in the “Cholinergic” substrate where the absolute number of errors is already small at 1 ms. Releasing the wavefront constraint significantly increases error rates, more so than releasing the chirality constraint. Membership to a wavefront indeed encodes more bits of information than chirality.

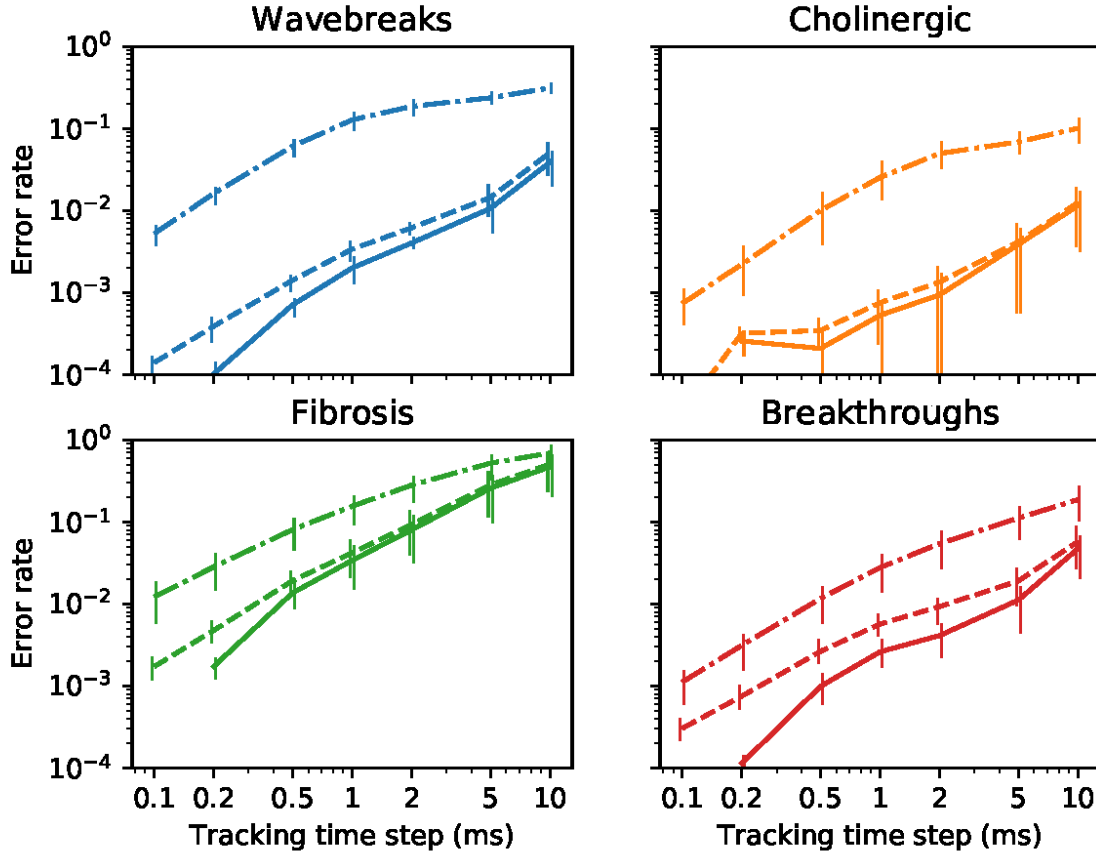


**Fig. 2.7.** Fraction of one-to-many wavefront transitions (wavefront that breaks into two or more parts within a time step) as a function of the tracking time step. The means over all wavefronts and all simulations are shown for each substrate.

The Hungarian algorithm used for PS pair assignment consists of at most  $n$  iterations, each of which runs in  $\mathcal{O}(n^2)$  time, where  $n$  is the number of PS. If taking the closest admissible PS is an optimal solution, the loop halts after one iteration. Figure 2.9A shows the average number of iterations as a function of the tracking time step  $\Delta t$ . When  $\Delta t = 0.1$  ms, only one iteration is needed 87% of the time. With larger time steps, the use of the Hungarian algorithm is necessary, particularly when the dynamics is complex (“Fibrosis” substrate). When PS tracking is compared at the same  $\Delta t$  between the Hungarian and the greedy assignment algorithm, the difference in terms of PS assignment is negligible or even zero at  $\Delta t = 0.1$  ms. This near-perfect correspondence may be seen as an indication that  $\Delta t$  is small enough. The difference increases to 0.1–2% when  $\Delta t = 1$  ms.

### 2.3.6. Lifespan of phase singularities

The lifespan of a PS is the time interval between its creation and annihilation. The time scale at which a reentry is observed influences lifespans. The PS graph simplification method of Subsect. 2.2.7 enables discarding short-lived PS (lifespan  $< \tau_{ps}$ ) and reconnect PS trajectories, thus prolonging the lifespan of remaining PS. An example is shown in Fig. 2.10.

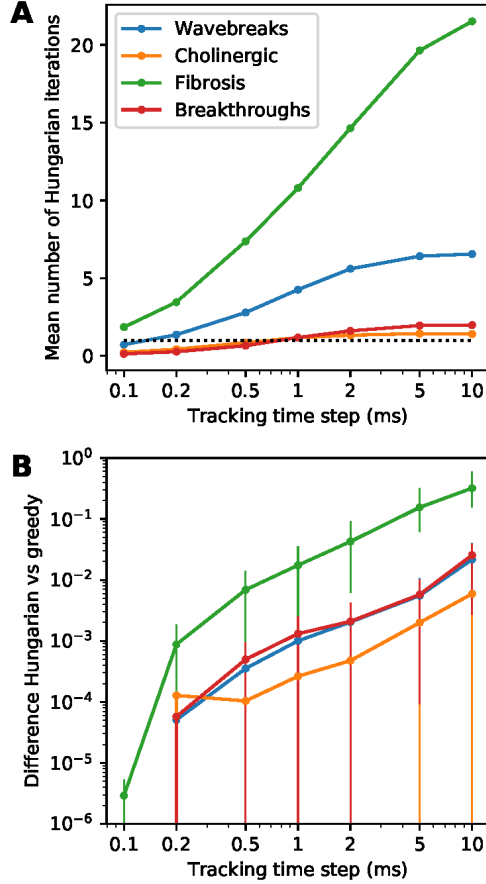


**Fig. 2.8.** Error rate of phase singularity (PS) assignment in the tracking procedure as a function of the tracking time step for the four substrates. Error bars represent inter-quartile intervals. *Solid lines*: PS tracking with the Hungarian algorithm taking into account chirality and wavefronts. Its outcome at  $\Delta t = 0.1$  ms is used as a reference for computing error rates, so that data point is absent on the graph. *Dashed lines*: PS tracking without taking into account chirality. *Dash-dotted lines*: PS tracking without taking into account wavefronts.

Micro-conduction blocks and micro-scale non-propagating obstacles fragment the wavefronts and create a multitude of PS (panels A and B). Through an increase of the observation time scale  $\tau_{ps}$  (panels C to F), PS trajectories are recombined, revealing a stable reentry that lasts the entire simulation (pink meandering trajectory). This provides a macro-scale description of the dynamics comprising much fewer PS trajectories.

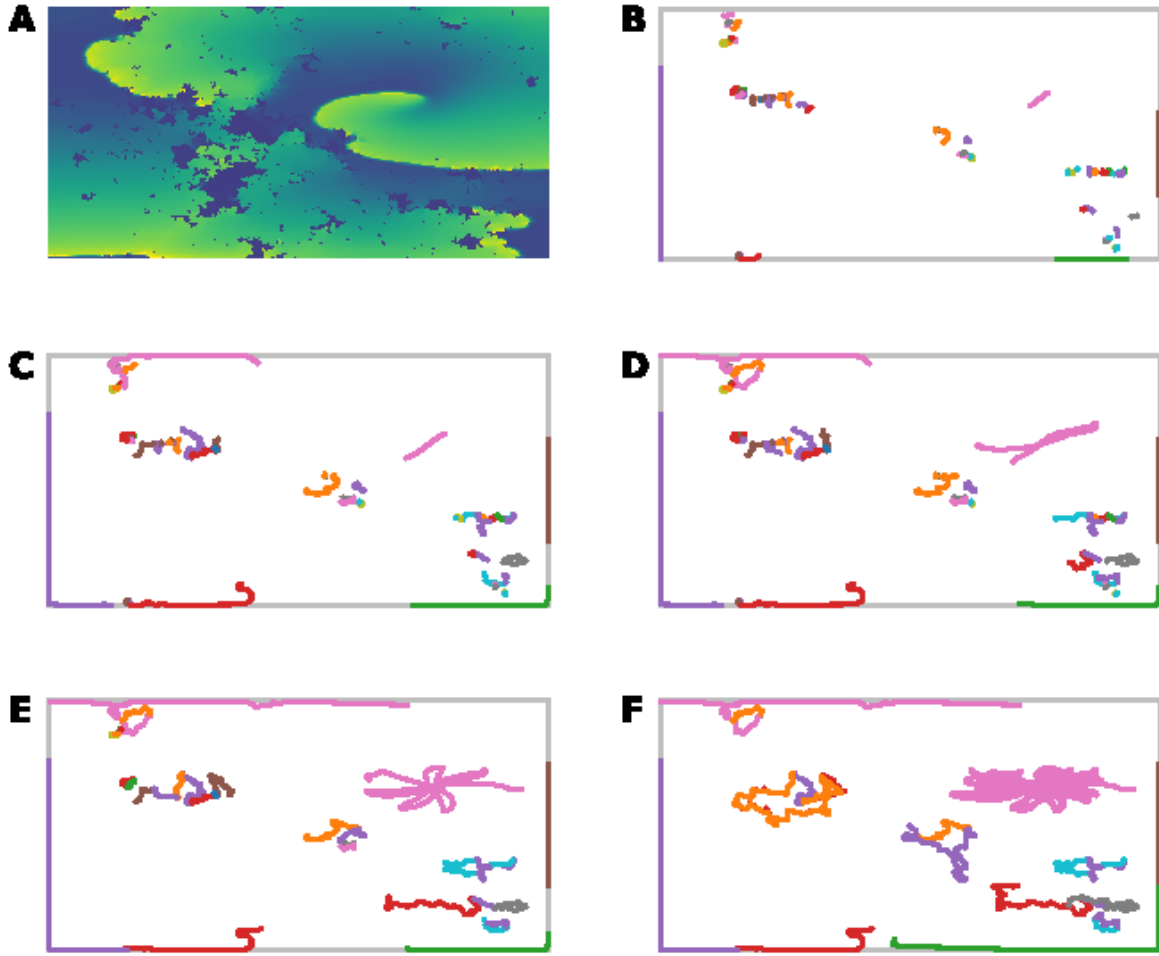
The distribution of lifespans can be represented by a histogram [18]. To improve resolution, PS lifespans are here accumulated over all simulations of each substrate to build





**Fig. 2.9.** (A) Mean number of iterations needed by the Hungarian algorithm for the phase singularity (PS) assignment problem. Each curve corresponds to a different substrate. The dotted horizontal line has an ordinate of 1. (B) Mean relative differences (error rates) in PS tracking using the Hungarian algorithm vs the greedy algorithm. Color code is the same as panel A. Error bars represent first and third quartiles. Some data points at  $\Delta t = 0.1$  ms are not visible since the difference is zero.

survival curves showing the fraction of PS whose lifespan is longer than a given time. Without PS graph simplification, most PS are short-lived. The larger the value of  $\tau_{ps}$ , the longer the lifespans. When  $\tau_{ps} > 5$  ms in the “Cholinergic” and “Fibrosis” substrates, survival curve analysis successfully identifies stable rotors (lifespan as large as the time window of analysis) whose existence is easily checked by visual inspection. In contrast, the two other substrates do not feature stable reentries, as known from previous works [27], [53].

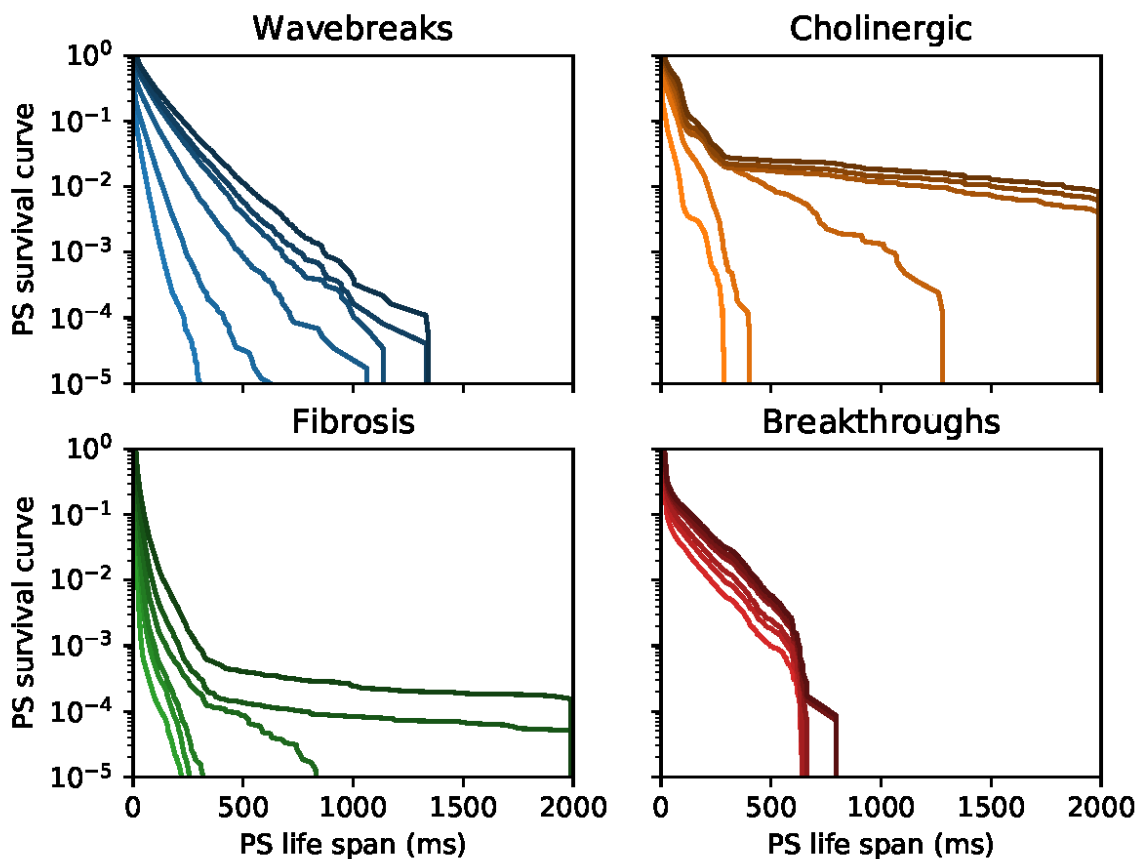


**Fig. 2.10.** Effect of phase singularity (PS) trajectory graph simplification with different values of  $\tau_{ps}$  and  $\Delta t = 0.1$  ms. (A) Membrane potential map in a tissue with islands of non-conducting tissue. (B) Trajectories of PS present at time  $t = 2045$  ms with no graph simplification. (C) Same PS trajectories after graph simplification with  $\tau_{ps} = 2$  ms, (D)  $\tau_{ps} = 4$  ms, (E)  $\tau_{ps} = 10$  ms, (F)  $\tau_{ps} = 20$  ms.

## 2.4. Discussion

### 2.4.1. Tracking algorithms

We have developed a PS tracking algorithm that extends Rogers' method to address the challenges of analyzing at high resolution the fibrillation dynamics in heterogeneous mathematical models of arrhythmogenic substrates. While most PS detection methods rely



**Fig. 2.11.** Phase singularity (PS) survival curves for the four substrates analyzed with  $\Delta t = 0.1$  ms. The six curves from light to dark color in each graph correspond to increasing values of the PS trajectory graph simplification parameter  $\tau_{ps}$ , namely 0, 1, 2, 5, 8 and 12 ms.

on phase signals in order to apply the same methodology to both simulated and experimental signals, our approach uses activation times derived from membrane potentials, deliberately focusing our attention on simulations. The advantage is that by calculating activation times during the simulation, the reduced output size enables high spatial and temporal resolution (0.2 mm and 0.1 ms) which may be needed to track complex reentries in fibrotic tissue.

The mathematical formulation is edge-based rather than vertex-based. This approach is required to guarantee that each wavefront has exactly 0 or 2 extremities or PS. The edges of two distinct wavefronts  $\mathcal{F}_k^t$  and  $\mathcal{F}_l^t$  may indeed share a common vertex (at the exact time when two wavefronts collide), which would make it difficult to differentiate the wavefronts using a vertex-based strategy. Moreover, an isochrone (wavefront) intersects each edge at

most once. This avoids the need to give a thickness to wavefronts [55], [56] and enables the analysis of micro-reentries.

The proposed wavefront tracking procedure is applicable to any discrete tissue (unstructured mesh, 3D mesh) as long as edge-to-edge neighborhood can be defined. The specificity of rectangular grid is only exploited for PS detection. The look-up table would actually be valid for any quadrilateral structured grid. Its adaptation to a triangular mesh would be straightforward since only 5 triangle cases are possible (the equivalent of cases A, B, C, E, F in Fig. 2.1). Generalization to the detection of filament in 3D would require additional work, notably for defining the distance between filaments.

The PS tracking algorithm is designed to use the distance between PS in successive time steps only as a last resort. In contrast to Zou et al. [21], no maximal distance constraint is imposed on PS assignment. Wavefront identification and chirality matching ensures that PS in isolated wavefronts are always correctly tracked. However, multiple wavebreaks and merging occurring within a single time step necessitate additional distance-based criteria for PS tracking. This is particularly true when a wavefront is near conduction block over a significant extent, leading to fractionation of the wavefront into many short ones. Our strategy in this case is to keep all detected PS and simplify the graph of PS trajectories at the post-processing stage.

The formulation of PS assignment as an optimization problem facilitates the integration of knowledge-based terms in the cost function. The details of the cost function are motivated by the necessity to avoid ties (PS move by discrete steps on a grid). The Hungarian algorithm provides a computationally efficient solver that is not, in practical situations, significantly more complex than the greedy algorithm (which is similar to previous works [21], [46]) since only a few iterations are performed. The problem is of course alleviated by reducing the time step. At  $\Delta t = 0.1$  ms, the outputs of the Hungarian and greedy assignment algorithms become the same (Fig. 2.9), which may be used as criterion to determine whether  $\Delta t$  is small enough.

Despite their rarity in practical situations, ambiguous cases (Subsect. 2.2.6) are unavoidable. Heuristic criteria have to be used to differentiate between a parallel fast move of two PS and the simultaneous creation and annihilation of two pairs of PS. Our approach is to keep

the continuity of PS trajectories and possibly break them afterwards in a post-processing stage if jumps are deemed not physiologically plausible.

### 2.4.2. Time resolution

Using high temporal resolution ( $\Delta t < 1$  ms) for PS tracking has several benefits. It reduces the likelihood of seemingly simultaneous events. One-to-many relationships in wavefront tracking are less frequent (Fig. 2.7), so exact PS tracking (relying only on wavefront and chirality) is more likely. This is particularly helpful in the “Fibrosis” substrate, where a wavefront may collide with multiple distinct obstacles at the same time. The distance travelled by PS in a single time step is also shorter which facilitates PS tracking and decreases the number of iterations needed by the Hungarian algorithm. As a result, error rates are significantly improved in complex fibrillation dynamics (Fig. 2.8).

The cost of higher temporal resolution is some additional computational load, roughly inversely proportional to  $\Delta t$ . The main contributor to computations is wavefront tracking (notably, connected component identification) as its complexity is of the order of the number of cell units in the tissue. On the other hand, the output file size of activation times does not depend on  $\Delta t$ . Instead, the algorithm makes better use of available information.

### 2.4.3. Graph-based analysis

The analysis of PS trajectories through graphs [26], [45] provides a compact synthetic description of the dynamics. An appealing feature of this approach is the ability to apply transformations that preserve the integrity of the structure, e.g., the connectivity to two other PS trajectories through the creation and annihilation events. We propose three such transformations. The first fixes the ambiguous cases. The second is the temporal down-sampling that is critical for comparing PS tracking at different  $\Delta t$ . The third is the simplification procedure that iteratively eliminates PS trajectories with very short lifespan, resulting in the identification of stable reentries despite wavefront fragmentation and fibrosis.

Other graph-based transformations may be defined. For example, functional and structural reentries could be differentiated, as well as wavefront extremities anchored to a boundary. Another avenue is to coarsen the spatial resolution [57]–[59].

## 2.5. Conclusion

Although straightforward PS tracking methods typically work well on most simple fibrillation models, analyzing dynamics in more complex tissue substrates incorporating strong anisotropy, ionic and structural heterogeneities and fibrosis remains challenging. Instead of filtering or down-sampling the data in an attempt to reduce false positives, we used activation maps with high spatio-temporal resolution to enable tracking micro-scale wavefront propagation during simulated fibrillation. The results show that decreasing tracking time steps below 1 ms has clear benefits in terms of PS tracking accuracy.

## Acknowledgments

This work was supported by funding from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (RGPIN-2015-05658), and Fonds de Recherche du Québec – Santé.

# Chapitre 3

---

## Discussion et Conclusion

### 3.1. Discussion

Tel que mentionné dans la discussion de l'article, le projet s'est concrétisé sous la forme d'un algorithme de détection et de suivi de singularités de phase (SP) basé sur une identification par segments des fronts obtenus à partir des cartes d'activations tissulaires. L'analyse et la validation de la performance de cet outil ont confirmé qu'une résolution temporelle de 0.1 ms est idéale lorsqu'elle est utilisée avec une correction à posteriori des erreurs observables visuellement. De plus, tous les objectifs mis en place à la section 1.4 ont été atteints.

#### 3.1.1. Rôle au laboratoire

Dans le contexte du laboratoire avec lequel j'ai travaillé, le projet était une contribution nécessaire à l'amélioration des capacités d'analyses de simulations de mes collègues. Un objectif majeur de l'équipe est de permettre la simulation 3D d'un modèle auriculaire basé sur une discrétisation de l'espace par cables pour représenter la fibre cardiaque [60]. Un tel modèle requiert que la méthode utilisée en 2D soit généralisable en 3D et applicable à la géométrie par cables. En théorie, grâce à l'attention particulière portée au maintien de cette généralisabilité, notre méthode de suivi resterait applicable dans ce contexte suite à une adaptation du script d'application au modèles qui ne sont pas des feuillets 2D. Cette possibilité permet de fournir dans un future proche un outil capable de donner la position en tout point des SP et leur progression dans le cadre d'une simulation beaucoup plus réaliste qu'un feuillet. Cependant, un certain nombre de modifications devront être appliquées au suivi avant de permettre son application à des modèles 3D. En effet, lorsque

le tissu étudié possède une dimension additionnelle, les SP aussi gagne en dimensionnalité et deviennent des filaments au lieu de points. Une conversion des points suivis en filaments devra donc être mise en place pour réellement permettre une migration complète de la méthode.

Le second projet pouvant possiblement profiter du développement de cet outil consiste en l'étude des différences de conductivités entre l'épicarde et l'endocarde [61]. Bien que l'extrapolation de SP ponctuelles en filaments de SP n'est pas implémentée, l'application indépendante de l'algorithme à ces deux couches sans prendre en compte le tissu intermédiaire permettrait la comparaison des trajectoires de chacune lors de l'analyse de la dynamique de FA. L'information additionnelle rendue disponible par cette utilisation pourrait permettre des nouveaux développements au niveau de l'étude de la dynamique de conduction entre l'extérieur et l'intérieur des oreillettes.

### 3.1.2. Généralisation

La méthode développée permet l'adaptation de ses concepts à des situations de simulation de FA 3D. Cette généralisation est possible à travers un ensemble de caractéristiques de l'algorithme indépendantes de l'application du suivi à des feuillets tissulaires. En premier lieu, le calcul de temps d'activation cellulaire, nécessaire aux premières étapes de la méthode, est indépendant de la géométrie et ne nécessite aucun changement au processus de simulation. Ensuite, la définition de front de propagation, mise en place à la section 2.3, ne dépend que des temps d'activation et du délai d'activation maximal ( $\tau_d$ ) ce qui rend cette formulation indépendante de la dimension. Il faut cependant prendre en compte la multitude de couches impliquée dans la construction d'un tel modèle. Cette approche multicouche nécessite le suivi des fronts lorsqu'ils passent d'une couche à l'autre. Le substrat 'Breakthroughs' présenté dans l'article est un exemple de base d'une telle situation. Pour permettre l'adaptation de la méthode au modèle auriculaire par câble mentionné précédemment, il faudra donc analyser simultanément la dynamique des deux couches, incluant le passage des fronts de propagation vers d'autres couches, au lieu d'étudier leur dynamique de manière indépendante comme nous l'avons fait pour l'évaluation de la performance du script. Malgré ce défi, le suivi de ces fronts, présenté à la section 2.4, se fait en fonction du concept de région complémentaire. Il est donc possible, avec un ajustement



des scripts et une formalisation du voyage d'un front entre les couches, d'appliquer l'essentiel de la méthode à un milieu 3D.

Au niveau des SP, la méthodologie ponctuelle mise en place pour un suivi de celles-ci en fonction de l'appartenance à un front, de la chiralité et de la distance par assignation avec l'algorithme Hongrois est encore possible en situation de simulation 3D multicouche. Cependant, une étape supplémentaire serait nécessaire pour rassembler les SP ponctuelles en filaments unidimensionnels traversant l'épaisseur du tissu. En effet, l'ajout d'une dimension au modèle ajoute aussi une dimension aux fronts (feuille 2D de propagation) et aux SP (filaments centraux des rotors). De plus, les critères nécessaires à la distinction entre deux SP adjacentes indépendantes et deux SP adjacentes faisant partie du même filament ne sont pas simples à mettre en place dû à la complexité des dynamiques intratissulaires possibles.

### 3.2. Conclusion

Pour conclure, la méthode mise en place dans le cadre de ce projet permet la détection et le suivi de SP en contexte de simulation 2D à partir de cartes d'activations cellulaires. Cet algorithme définit les SP et les fronts selon un système de segments et le suivi de ces deux éléments se fait de manière simultanée. Chaque front peut strictement comporter 2 SP ou aucune et les SP sont en mesure d'exister aux bordures du tissu pour maintenir cette condition. L'association des SP entre deux pas de temps se fait par la minimisation du coût avec une adaptation de l'algorithme Hongrois. Ce coût est fonction de l'appartenance aux fronts, de la distance et de la chiralité des SP et celles-ci sont définies comme l'extrémité de front. L'ajout d'une correction en postprocessing permet d'obtenir un résultat visuellement satisfaisant et l'utilisation d'une haute résolution temporelle permet de minimiser la perte d'information due à la transition d'un front vers plusieurs. Suite à une simplification des trajets de SP en fonction d'un seuil de durée de vie minimale, il est possible de mettre en évidence les rotors pouvant être considérés comme permanent et ce même pour des simulations avec une dynamique complexe de FA (e.g. substrat 'Fibrosis'). L'algorithme produit est donc un outil potentiel pour l'analyse de dynamique fibrillatoire en situation 2D. Cette utilité pourrait s'étendre à l'application aux modèles 3D à cause de la nature des définitions utilisées qui ne sont pas spécifiques aux modèles de feuillets.

## Bibliographie

---

- [1] M. Cohen and G. V. Naccarelli, “Pathophysiology and disease progression of atrial fibrillation: Importance of achieving and maintaining sinus rhythm,” *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 19, no. 8, pp. 885–890, 2008, ISSN: 10453873. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01134.x.
- [2] A. Jahangir, V. Lee, P. A. Friedman, J. M. Trusty, D. O. Hodge, S. L. Kopecky, D. L. Packer, S. C. Hammill, W. K. Shen, and B. J. Gersh, “Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: A 30-year follow-up study,” *Circulation*, vol. 115, no. 24, pp. 3050–3056, 2007, ISSN: 00097322. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644484.
- [3] S. Hatem, “Électrophysiologie De La Fibrillation Atriale,” *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, vol. 5, no. 2, pp. 119–124, 2013, ISSN: 18786480. DOI: 10.1016/S1878-6480(13)70885-1. [Online]. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S1878-6480\(13\)70885-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1878-6480(13)70885-1).
- [4] J. R. Edgerton, J. H. McClelland, D. Duke, M. W. Gerdisch, B. M. Steinberg, S. H. Bronleewe, S. L. Prince, M. A. Herbert, S. Hoffman, and M. J. Mack, “Minimally invasive surgical ablation of atrial fibrillation: Six-month results,” *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 138, no. 1, pp. 109–114, 2009, ISSN: 00225223. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.080. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.09.080>.
- [5] A. A. Schricker, G. G. Lalani, D. E. Krummen, and S. M. Narayan, “Rotors as Drivers of Atrial Fibrillation and Targets for Ablation,” *Current Cardiology Reports*, vol. 16, no. 8, 2014, ISSN: 15343170. DOI: 10.1007/s11886-014-0509-0.

- [6] S. Nattel, B. Burstein, and D. Dobrev, “Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation,” *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 1, no. 1, pp. 62–73, 2008, ISSN: 1941-3149. DOI: 10.1161/circep.107.754564.
- [7] A. Longtin and D. R. Chialvo, “Stochastic and Deterministic Resonances for Excitable Systems,” *Phys. Rev. Lett.*, no. 1, pp. 7–10, 1998.
- [8] P. J. Hunter, P. A. M. Naughton, and D Noble, “Analytical models of propagation in excitable cells,” *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 30, no. 2, pp. 99–144, 1975.
- [9] H. Reuter, “Ion channels in cardiac cell membranes,” *Annual Review of Physiology*, vol. 46, pp. 473–484, 1984.
- [10] C.-H. Luo and Y. Rudy, “A Model of the Ventricular Cardiac Action Potential,” *Circulation Research*, vol. 68, pp. 1501–1526, 1994.
- [11] R. J. Ramirez, S. Nattel, and M. Courtemanche, “Mathematical analysis of canine atrial action potentials : rate , regional factors , and electrical remodeling,” *American Journal of Physiology*, vol. 279, no. 4, pp. 1767–1785, 2000.
- [12] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel, “Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties : insights from a mathematical model Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties : insights from a mathematical model,” *American Journal of Physiology*, vol. 275, no. 1, pp. 301–321, 1998.
- [13] C. Henriquez and A. Papazoglou, “Using computer models to understand the roles of tissue structure and membrane dynamics in arrhythmogenesis,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 84, no. 3, pp. 334–354, 1996.
- [14] F. Xie, Z. Qu, A. Garfinkel, J. N. Weiss, Z. Qu, A. Garfinkel, and N James, “Electrical refractory period restitution and spiral wave reentry in simulated cardiac tissue,” *Am. J. Physiol. (Heart. Circ. Physiol.)*, vol. 283, pp. 448–460, 2003.
- [15] M Potse, B Dub, J Richer, A Vinet, and R. M. Gulrajani, “A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 53, no. 12, pp. 2425–2435, 2006. [Online]. Available: <http://www.oalib.com/references/5686521>.
- [16] L. J. Leon, F. A. Roberge, and A. Vinet, “Simulation of two-dimensional anisotropic cardiac reentry: Effects of the wavelength on the reentry characteristics,” *Annals of*

- Biomedical Engineering*, vol. 22, no. 6, pp. 592–609, 1994, ISSN: 00906964. DOI: 10.1007/BF02368286.
- [17] M. Saha, C. Roney, J. Bayer, M. Meo, and E. Vigmond, “Wavelength and Fibrosis Affect Phase Singularity Locations During Atrial Fibrillation,” *Frontiers in physiology*, pp. 1–18, 2018, ISSN: 1664-042X. DOI: 10.3389/fphys.2018.01207.
- [18] J. Kneller, R. Zou, E. J. Vigmond, Z. Wang, L. J. Leon, and S. Nattel, “Cholinergic Atrial Fibrillation in a Computer Model of a Realistic Ionic Properties,” *Circulation*, no. 90, pp. 73–87, 2002. DOI: 10.1161/01.RES.0000019783.88094.BA.
- [19] A. N. Iyer and R. A. Gray, “Experimentalist’s approach to accurate localization of phase singularities during reentry,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 29, no. 1, pp. 47–59, 2001, ISSN: 00906964. DOI: 10.1114/1.1335538.
- [20] Y. S. Lee, J. S. Song, M. Hwang, B. Lim, B. Joung, and H. N. Pak, “A new efficient method for detecting phase singularity in cardiac fibrillation,” *PLoS ONE*, vol. 11, no. 12, pp. 1–14, 2016, ISSN: 19326203. DOI: 10.1371/journal.pone.0167567.
- [21] R. Zou, J. Kneller, L. J. Leon, and S. Nattel, “Development of a computer algorithm for the detection of phase singularities and initial application to analyze simulations of atrial fibrillation,” *Chaos*, vol. 12, no. 3, pp. 764–778, 2002, ISSN: 10541500. DOI: 10.1063/1.1497505.
- [22] J. Y. Wu and R. Lee, “The advantages of triangular and tetrahedral edge elements for electromagnetic modeling with the finite-element method,” *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, vol. 45, no. 9, pp. 1431–1437, 1997, ISSN: 0018926X. DOI: 10.1109/8.623133.
- [23] L. J. Rantner, L. Wieser, M. C. Stühlinger, F. Hintringer, B. Tilg, and G. Fischer, “Detection of phase singularities in triangular meshes,” *Methods of Information in Medicine*, vol. 46, no. 6, pp. 646–654, 2007, ISSN: 00261270. DOI: 10.3414/ME0427.
- [24] R. Samtaney, D. Silver, N. Zabusky, and J. Cao, “Visualizing Features and Tracking Their Evolution,” *Computer*, vol. 27, no. 7, pp. 20–27, 1994, ISSN: 00189162. DOI: 10.1109/2.299407.
- [25] H. Kuhn, “The hungarian method for the assignment problem,” *Naval Research Logistics Quarterly*, no. 2, pp. 83–97, 1955, ISSN: 09594973. DOI: 10.1097/00001813-199806000-00001.

- [26] J. M. Rogers, “Combined Phase Singularity and Wavefront Analysis for Optical Maps of Ventricular Fibrillation,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 1, pp. 56–65, 2004, ISSN: 00189294. DOI: 10.1109/TBME.2003.820341.
- [27] 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*, vol. 14, no. SUPPL. 5, pp. 10–16, 2012, ISSN: 10995129. DOI: 10.1093/europace/eus270.
- [28] C. H. Roney, C. D. Cantwell, N. A. Qureshi, R. A. Chowdhury, E. Dupont, P. B. Lim, E. J. Vigmond, J. H. Tweedy, F. S. Ng, and N. S. Peters, “Rotor Tracking Using Phase of Electrograms Recorded During Atrial Fibrillation,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 45, no. 4, pp. 910–923, 2017, ISSN: 15739686. DOI: 10.1007/s10439-016-1766-4.
- [29] R. A. Gray, A. M. Pertsov, and J. Jalife, “Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation,” *Nature*, vol. 392, no. 6671, pp. 75–8, 1998.
- [30] F. H. Fenton, E. M. Cherry, H. M. Hastings, and S. J. Evans, “Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity,” eng, *Chaos (Woodbury, N. Y.)*, vol. 12, no. 3, pp. 852–892, Sep. 2002, ISSN: 1089-7682. DOI: 10.1063/1.1504242.
- [31] A. T. Winfree, *The Geometry of Biological Time*, ser. Interdisciplinary Applied Mathematics. Springer New York, 2001, ISBN: 9780387989921. [Online]. Available: <https://books.google.ca/books?id=5YktgBuog1AC>.
- [32] V. Swarup, T. Baykaner, A. Rostamian, J. P. Daubert, J. Hummel, D. E. Krummen, R. Trikha, J. M. Miller, G. F. Tomassoni, and S. M. Narayan, “Stability of rotors and focal sources for human atrial fibrillation: Focal impulse and rotor mapping (firm) of af sources and fibrillatory conduction,” *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 25, no. 12, pp. 1284–92, 2014.
- [33] S. M. Narayan, T. Baykaner, P. Clopton, A. Schricker, G. G. Lalani, D. E. Krummen, K. Shivkumar, and J. M. Miller, “Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: Extended follow-up of the confirm trial (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation),” *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no. 17, pp. 1761–8, 2014.
- [34] R. H. Clayton and M. P. Nash, “Analysis of cardiac fibrillation using phase mapping,” *Card Electrophysiol Clin*, vol. 7, no. 1, pp. 49–58, 2015.

- [35] K. Umapathy, K. Nair, S. Masse, S. Krishnan, J. Rogers, M. P. Nash, and K. Nanthakumar, “Phase mapping of cardiac fibrillation,” *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 3, no. 1, pp. 105–14, 2010.
- [36] R. A. Gray, J. P. Wikswo, and N. F. Otani, “Origin choice and petal loss in the flower garden of spiral wave tip trajectories,” *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, vol. 19, no. 3, p. 033 118, Sep. 2009, ISSN: 1089-7682. DOI: 10.1063/1.3204256.
- [37] Z. Qu, J. N. Weiss, and A. Garfinkel, “Cardiac electrical restitution properties and stability of reentrant spiral waves: A simulation study,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 276, no. 1, H269–H283, 1999.
- [38] 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,” *Circ Res*, vol. 96, no. 5, e35–47, 2005.
- [39] S. Nattel, F. Xiong, and M. Aguilar, “Demystifying rotors and their place in clinical translation of atrial fibrillation mechanisms,” *Nat Rev Cardiol*, 2017.
- [40] 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. Kolandaivelu, S. Nazarian, D. D. Spragg, H. Calkins, and N. A. Trayanova, “Computationally guided personalized targeted ablation of persistent atrial fibrillation,” eng, *Nature Biomedical Engineering*, Aug. 2019, ISSN: 2157-846X. DOI: 10.1038/s41551-019-0437-9.
- [41] S. Puwal, B. J. Roth, and S. Kruk, “Automating phase singularity localization in mathematical models of cardiac tissue dynamics,” *Math Med Biol*, vol. 22, no. 4, pp. 335–46, 2005.
- [42] M.-A. Bray and J. P. Wikswo, “Considerations in phase plane analysis for nonstationary reentrant cardiac behavior,” *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 65, no. 5 Pt 1, p. 051 902, 2002.
- [43] M. A. Bray, S. F. Lin, R. R. Aliev, B. J. Roth, and J. P. Wikswo, “Experimental and theoretical analysis of phase singularity dynamics in cardiac tissue,” *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 12, no. 6, pp. 716–22, 2001.

- [44] T.-C. Li, D.-B. Pan, K. Zhou, R. Jiang, C. Jiang, B. Zheng, and H. Zhang, “Jacobian-determinant method of identifying phase singularity during reentry,” *Physical Review E*, vol. 98, no. 6, p. 062405, 2018.
- [45] N. Vandersickel, E. Van Nieuwenhuysse, N. Van Cleemput, J. Goedgebeur, M. E. Haddad, J. D. Neve, A. Demolder, T. Strisciuglio, M. Duytschaever, and A. V. Panfilov, “Directed networks as a novel way to describe and analyze cardiac excitation: Directed graph mapping,” *bioRxiv*, 2019. DOI: 10.1101/596288. eprint: <https://www.biorxiv.org/content/early/2019/04/17/596288.full.pdf>. [Online]. Available: <https://www.biorxiv.org/content/early/2019/04/17/596288>.
- [46] L. Dang, “An investigation into therapies for atrial arrhythmias using a biophysical model of the human atria,” PhD thesis, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Switzerland, 2005. [Online]. Available: DOI:10.5075/epfl-thesis-3391.
- [47] D. Deng, M. J. Murphy, J. B. Hakim, W. H. Franceschi, S. Zahid, F. Pashakhanloo, N. A. Trayanova, and P. M. Boyle, “Sensitivity of reentrant driver localization to electrophysiological parameter variability in image-based computational models of persistent atrial fibrillation sustained by a fibrotic substrate,” eng, *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, vol. 27, no. 9, p. 093932, Sep. 2017, ISSN: 1089-7682. DOI: 10.1063/1.5003340.
- [48] N. M. de Groot and M. A. Allesie, “Pathophysiology of atrial fibrillation: Focal patterns of activation,” *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*, Aug. 2019, ISSN: 1540-8159. DOI: 10.1111/pace.13777.
- [49] R Sedgewick and K Wayne, *Algorithms (4th edn)*. Reading, MA: Addison-Wesley, 2011.
- [50] J. C. Crocker and D. G. Grier, “Methods of digital video microscopy for colloidal studies,” *Journal of colloid and interface science*, vol. 179, no. 1, pp. 298–310, 1996.
- [51] J. Munkres, “Algorithms for the assignment and transportation problems,” *Journal of the society for industrial and applied mathematics*, vol. 5, no. 1, pp. 32–38, 1957.
- [52] R. H. Clayton and A. V. Holden, “A method to quantify the dynamics and complexity of re-entry in computational models of ventricular fibrillation,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 47, no. 2, pp. 225–238, Jan. 2002, ISSN: 0031-9155. DOI: 10.1088/0031-9155/47/2/304.

- [53] 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*, vol. 12, no. 3, pp. 754–763, 2002.
- [54] 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,” *Europace*, vol. 19, no. 2, pp. 308–318, 2017, ISSN: 15322092. DOI: 10.1093/europace/euv445.
- [55] M. J. Bishop and G. Plank, “The role of fine-scale anatomical structure in the dynamics of reentry in computational models of the rabbit ventricles,” *The Journal of Physiology*, vol. 590, no. 18, pp. 4515–4535, Sep. 2012, ISSN: 1469-7793. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.229062.
- [56] 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*, vol. 20, no. suppl\_3, pp. iii3–iii15, Nov. 2018, ISSN: 1532-2092. DOI: 10.1093/europace/euy235.
- [57] W.-J. Rappel and S. M. Narayan, “Theoretical considerations for mapping activation in human cardiac fibrillation,” *Chaos*, vol. 23, no. 2, p. 023113, 2013.
- [58] V. Jacquemet, “A statistical model of false negative and false positive detection of phase singularities,” *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 27, no. 10, p. 103124, 2017.
- [59] C. H. Roney, C. D. Cantwell, J. D. Bayer, N. A. Qureshi, P. B. Lim, J. H. Tweedy, P. Kanagaratnam, N. S. Peters, E. J. Vigmond, and F. S. Ng, “Spatial resolution requirements for accurate identification of drivers of atrial fibrillation,” *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 10, no. 5, e004899, 2017.
- [60] A. Saliiani, A. Tsikhanovich, and V. Jacquemet, “Visualization of interpolated atrial fiber orientation using evenly-spaced streamlines,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 111, no. June, p. 103349, 2019, ISSN: 18790534. DOI: 10.1016/j.combiomed.2019.103349. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.103349>.



- [61] E. Irakoze and V. Jacquemet, “Simulated P wave morphology in the presence of endo-epicardial activation delay,” *Europace*, vol. 20, pp. III16–III25, 2018, issn: 15322092. DOI: 10.1093/europace/euy229.