

# Multimodal image integration to better explain human ventricular tachyarrhythmias

Citation for published version (APA):

Stoks, J. (2024). *Multimodal image integration to better explain human ventricular tachyarrhythmias*. [Doctoral Thesis, Maastricht University, University of Hasselt]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20240222js>

## Document status and date:

Published: 01/01/2024

## DOI:

[10.26481/dis.20240222js](https://doi.org/10.26481/dis.20240222js)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

In the studies for this doctorate thesis, I apply multimodal image integration to better explain human ventricular tachyarrhythmias (VT). The findings of this thesis improve mechanistic understanding of the electrophysiology and pathology of the human ventricles and advance the assessment of cardiac structure and function. **Chapter 1** gives a general introduction to the main topics of cardiac arrhythmogenesis and multimodal research to investigate cardiac electrophysiology and electropathology.

In **Chapter 2**, I provide a state-of-the-art review of the history, advantages and challenges, validation studies, applications, and future directions of electrocardiographic imaging (ECGI). ECGI is a noninvasive method that reconstructs electrical activity at the heart level. It provides unique anatomy-related insights into cardiac electrophysiology. Validation studies show moderate-to-good accuracy. ECGI is mainly used in research for studying disease mechanisms, identifying arrhythmogenic substrates, optimizing therapy, and for multimodal image integration, e.g., to improve the outcomes of catheter ablation or cardiac resynchronization therapy. For a more widespread clinical implementation, further maturation is required in terms of standardization, ease of use, and external validation of previous study results. In my view, ECGI's potential lies in personalized insights through integration with other modalities.

In **Chapter 3**, I address standardized visualization of ECGI and quantification of its technological uncertainties. In **Section 3.2**, I present our open-source algorithm Universal Ventricular Bullseye Visualization (UNISYS), which provides a standardized visualization of any kind of single-layer ventricular data. Being aligned with the anatomy of the heart, UNISYS aids in the (clinical) interpretation and standardization of ECGI. Furthermore, in **Section 3.3**, I identify variability in inverse reconstruction between and within systems. Electrical recovery time (RT) estimation is most variable within and between lead sets, which is caused by noisy and low-amplitude signals, as well as regions of a T-wave polarity switch. Finally, in **Section 3.4**, I investigate the impact of using a static diastolic geometry on the inverse solution by comparing epicardial potential maps and isochrones on systolic and diastolic geometries. Inverse solutions of these geometries generally agree, but local differences in recovery can result from low-amplitude epicardial T-waves.

In **Chapter 4**, I address the long-lasting controversy on what is the optimal determination of RT from the intracardiac unipolar electrogram (UEG). I show that the Wyatt method, which defines RT as the moment of steepest UEG T-wave upslope, is the most accurate to determine RT from invasive and noninvasive UEGs, based on novel and historical analyses. This unifies RT measurement (and thereby improves its accuracy) in basic and clinical settings.

In **Chapter 5**, I characterize the natural variation of cardiac electrical activation

and recovery using ECGI in 22 normal subjects. As part of these analyses, I evaluate the influence of sex, age, stability over time, and several pathologic conditions affecting cardiac activation or repolarization. I obtain novel insights in (localized) differences in activation and repolarization between individuals, sexes, and age groups. Although all subjects had a normal 12-lead ECG, their underlying epicardial activation and recovery patterns can be profoundly different. Beat-to-beat epicardial activation and recovery remain stable within a subject over minutes of time. This paves the way for further investigations into the dynamics of cardiac electrophysiology and pathologies.

In the studies for **Chapter 6**, we identify several *DPP6* missense variants associated with long-QT syndrome (LQTS) and J-wave syndrome (JWS). Through a series of translational experiments, we show that *DPP6* regulates  $I_{Na}$  and  $I_{to}$  in a reciprocal manner, and we investigate its consequences at the tissue and organ level. The variants linked to JWS lead to decreased conduction velocity in the right-ventricular outflow tract, whereas the variants linked to LQTS lead to dispersed and rather prolonged repolarization. This advanced understanding of the genetic basis of proarrhythmia and ventricular fibrillation will improve risk stratification for individuals with *DPP6* variants and potentially aid the development of targeted therapy. *DPP6* genotyping should be considered in case of (suspected) cardiac  $I_{Na} / I_{to}$  pathology without apparent other cause.

In **Chapter 7**, I present a personalized noninvasive 3D model that incorporates high-resolution structural and electrical information for the management of VT. The model accurately pinpoints the VT exit site in a patient with ischemic cardiomyopathy and recurrent arrhythmia, collocates areas of structural and functional corridors and provides insights into scar transmural and endocardial voltage characteristics. This proof-of-concept study enhances our mechanistic understanding of scar-related VT and provides an advanced, noninvasive roadmap for catheter ablation.

**Chapter 8** contains a broader perspective on the findings of this thesis. Theoretical frameworks such as Coumel's triangle of arrhythmogenesis and the Circle of Reentry aid in our understanding of VT (including ventricular fibrillation) mechanisms, which are personalized and influenced by many anatomical and functional characteristics. Multimodal image integration enhances our understanding of VT, based on the combined personalized assessment of cardiac structure and function. Personalized mechanism-based approaches show promise for identifying and treating subjects at risk for sudden cardiac death (SCD), although any risk stratification model comes with inherent challenges. In the future, personalized noninvasive multimodal assessment of electrical activation/recovery on heart anatomy will likely play a larger role in the diagnostic and therapeutic management of patients with VT.





## Samenvatting

In dit proefschrift pas ik multimodale beeldintegratie toe om ventriculaire tachyarritmieën (VT) in mensen beter te verklaren. De bevindingen van dit proefschrift verbeteren het mechanistische begrip van de elektrofysiologie en pathologie van de menselijke hartkamers, evenals de beoordeling van hartstructuur en hartfunctie. **Hoofdstuk 1** geeft een algemene inleiding op de belangrijkste onderwerpen van cardiale aritmogenese en multimodaal onderzoek om de cardiale elektrofysiologie en -pathologie te onderzoeken.

In **Hoofdstuk 2** geef ik een actueel overzicht van de geschiedenis, voordelen en uitdagingen, validatiestudies, toepassingen en toekomstige ontwikkelingsrichtingen van electrocardiografische beeldvorming (*electrocardiographic imaging, ECGI*). ECGI is een techniek om elektrische activiteit op 3D hartniveau te reconstrueren. Het biedt unieke inzichten met betrekking tot de elektrofysiologie van het hart, gerelateerd aan de anatomie. Validatiestudies tonen dat ECGI een redelijke tot goede nauwkeurigheid kent. ECGI wordt voornamelijk gebruikt in onderzoek om ziektemechanismen te bestuderen, aritmogeen substraat te identificeren, therapie te optimaliseren en voor multimodale beeldintegratie, bijvoorbeeld om de uitkomsten van katheterablatie of cardiale resynchronisatietherapie te verbeteren. Voor een bredere klinische implementatie zijn verdere ontwikkelingen in standaardisatie, gebruiksgemak en externe validatie van eerdere onderzoeksresultaten vereist. In mijn optiek ligt het potentieel van ECGI in gepersonaliseerde inzichten door integratie met andere modaliteiten.

In **Hoofdstuk 3** behandel ik gestandaardiseerde visualisatie van ECGI-uitkomsten en de kwantificering van de onzekerheid die gepaard gaat met de ECGI-technologie. In **Sectie 3.2** presenteer ik ons open-source algoritme "Universal Ventricular Bullseye Visualization" (UNISYS), dat een gestandaardiseerde visualisatie biedt voor elk type enkellaagse ventriculaire gegevens. UNISYS helpt bij de (klinische) interpretatie en standaardisatie van ECGI. In **Sectie 3.3** identificeer ik variabiliteit van inverse reconstructie tussen en binnen verschillende elektrodensets. De bepaling van repolarisatietijd (RT) is het meest variabel binnen en tussen elektrodensets, wat wordt veroorzaakt door signalen met lage amplitude en ruis, evenals door regio's met een omschakeling van de T-golf polariteit. Ten slotte, in **Sectie 3.4** onderzoek ik de impact van het gebruik van een statische diastolische geometrie op de inverse reconstructie, door epicardiale potentialen en isochronen op systolische en diastolische geometrieën te vergelijken. Ik toon dat inverse reconstructies van deze geometrieën globaal gezien overeenkomen, maar dat lokale verschillen in RT kunnen voortkomen uit epicardiale T-golven met lage amplitude.

In **Hoofdstuk 4** behandel ik de langdurige controversie over wat de optimale bepaling van de RT is vanuit het intracardiale unipolaire elektrogram (UEG). Ik toon aan dat de Wyatt-methode, die RT definieert als het moment van de

maximale afgeleide van de T-golf, de meest nauwkeurige is om RT te bepalen uit invasieve en niet-invasieve UEG's, gebaseerd op nieuwe en historische analyses. Dit verenigt de meting van RT (en verbetert daarmee de nauwkeurigheid) in onderzoeks- en klinisch verband.

In **Hoofdstuk 5** karakteriseer ik de natuurlijke variatie in elektrische activatie en herstel in het hart met behulp van ECGI bij 22 normale proefpersonen. Als onderdeel van deze analyses evalueer ik de invloed van geslacht, leeftijd, stabiliteit over tijd en verschillende pathologische aandoeningen die van invloed zijn op de epicardiale activatie of het herstel. Ik verkrijg nieuwe inzichten in (gelokaliseerde) verschillen in activatie en herstel tussen individuen, geslachten en leeftijdsgroepen. Hoewel alle proefpersonen een normaal 12-kanaals ECG hebben, ton ik aan dat hun onderliggende epicardiale activatie- en herstelpatronen sterk kunnen verschillen. Epicardiale activatie en herstel bleven stabiel binnen een proefpersoon gedurende enkele minuten. Dit opent de weg voor verder onderzoek naar de dynamiek van de cardiale elektrofysiologie en pathologieën.

In **Hoofdstuk 6** identificeren we verschillende *DPP6* missense varianten die geassocieerd zijn met het lange-QT-syndroom (LQTS) en het J-golf-syndroom (JWS). Door middel van een reeks translationele experimenten tonen we aan dat *DPP6*  $I_{Na}$  en  $I_{to}$  wederkerig reguleert, en we hebben de gevolgen hiervan op weefsel- en orgaaniveau onderzocht. De varianten die aan JWS zijn gekoppeld, leiden tot een verminderde geleidingssnelheid in de uitstroombaan van het rechterventrikel, terwijl de varianten die aan LQTS zijn gekoppeld, leiden tot verspreide en verlengde repolarisatie. Dit geavanceerde begrip van de genetische basis van pro-aritmie en ventrikelfibrilleren zal de risicostratificatie voor personen met *DPP6*-varianten verbeteren en mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van gerichte therapie. *DPP6*-genotypering moet worden overwogen in geval van (vermoedelijke) cardiale  $I_{Na}/I_{to}$ -pathologie zonder duidelijke andere oorzaak.

In **Hoofdstuk 7** presenteer ik een gepersonaliseerd niet-invasief 3D-model dat hoge-resolutie structurele en elektrische informatie samenbrengt voor de behandeling van VT. Het model lokaliseert nauwkeurig de oorsprong van VT in een patiënt met ischemische cardiomyopathie en recidiverende kamerritmestoornissen, identificeert structurele en functionele gebieden waar de VT doorheen kan propageren, en verschaft inzichten in de transmuraliteit van littekenweefsel en endocardiale voltages. Deze proof-of-concept studie verbetert ons mechanistisch begrip van infarctgerelateerde VT en biedt een geavanceerde, noninvasieve routekaart voor katheterablatie.

**Hoofdstuk 8** biedt een bredere kijk op de bevindingen van dit proefschrift. Theoretische kaders zoals Coumel's driehoek van aritmogenese en de Cirkel van Re-entry dragen bij aan ons begrip van VT-mechanismen (waaronder ventrikelfibrilleren), die worden beïnvloed door vele anatomische en functionele

kenmerken. Multimodale beeldintegratie versterkt ons begrip van VT, omdat hiermee de gepersonaliseerde beoordeling van de cardiale structuur en functie worden gecombineerd. Gepersonaliseerde mechanisme-gebaseerde benaderingen voor het identificeren en behandelen van personen met een risico op plotselinge hartdood (SCD) zijn beloftevol, hoewel elk risicostratificatiemodel inherente uitdagingen met zich meebrengt. In de toekomst zal gepersonaliseerde noninvasieve multimodale beoordeling van elektrische activatie/elektrisch herstel op de hartanatomie waarschijnlijk een grotere rol spelen in de diagnostiek en therapeutische behandeling van patiënten met VT.