

Noninvasive reconstruction of cardiac electrical activity

Citation for published version (APA):

Cluitmans, M. J. M. (2016). *Noninvasive reconstruction of cardiac electrical activity: Mathematical innovation, in vivo validation and human application*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2016

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:

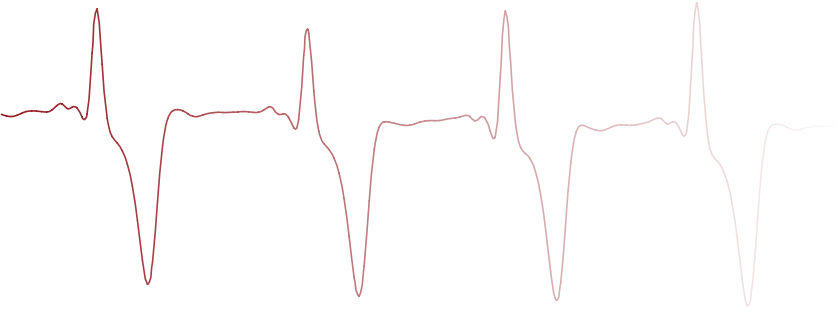
www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



8

Summary

The rhythmic contraction of the heart is governed by electrical impulses. Perturbations of the normal rhythm are called cardiac arrhythmias. If cardiac arrhythmias cause inadequate pumping of the heart, they can be life-threatening and require restoration of normal rhythm.

The electrical activity of the heart propagates as an electromagnetic field to the body surface, where it can be recorded as an electrocardiogram (ECG). The ECG is a well-established, patient-friendly, quick, reproducible, and cheap tool to determine normal cardiac activation and recovery, and diagnose cardiac arrhythmias and other conditions. However, it lacks the capacity to directly assess electrical activity at the level of the heart muscle at high spatial resolution.

Conversely, noninvasive electrocardiographic imaging (ECGI) is a technique that employs mathematical formulations to reconstruct the electrical activity directly at the level of the heart muscle, from extensive body-surface electrocardiograms and a digitized, patient-specific body and heart geometry. It uses a model of the propagation of the electromagnetic field (from the heart to the body surface) to reconstruct the electrical source of the recorded body-surface ECGs. The development, validation and application of this technique represent the main topics of this thesis. Application of ECGI consists of the following steps, as illustrated in Figure 8.1:

1. Recording of multiple body-surface ECGs for high-density mapping.
2. Imaging the patient's heart and torso to obtain the position of the electrodes relative to the heart.
3. Digitizing the patient's torso-heart geometry, and mapping the recorded body-surface potentials on the torso.
4. Noninvasive reconstruction of the potentials on the heart surface from the recorded body-surface potentials. This process is hindered by mathematical instability and requires additional constraints to obtain stable and accurate solutions.
5. Computing electrical activation and recovery of the heart (represented by isochrones) from noninvasively reconstructed potentials at the heart surface.

Chapter 2 reviews all of the above steps and discusses the methodologies that are commonly applied.

The Maastricht implementation of ECGI is described and validated in **Chapter 3**. In an animal study, invasive recordings on the heart surface were obtained, and compared to noninvasive reconstructions with ECGI. This study shows that ECGI reconstructs electrograms at the heart surface with a high median accuracy, but with considerable variability. This variation can be explained by a spatial mismatch, which is overall < 20 mm. Variability in electrogram quality is adequately addressed by a spatiotemporal approach

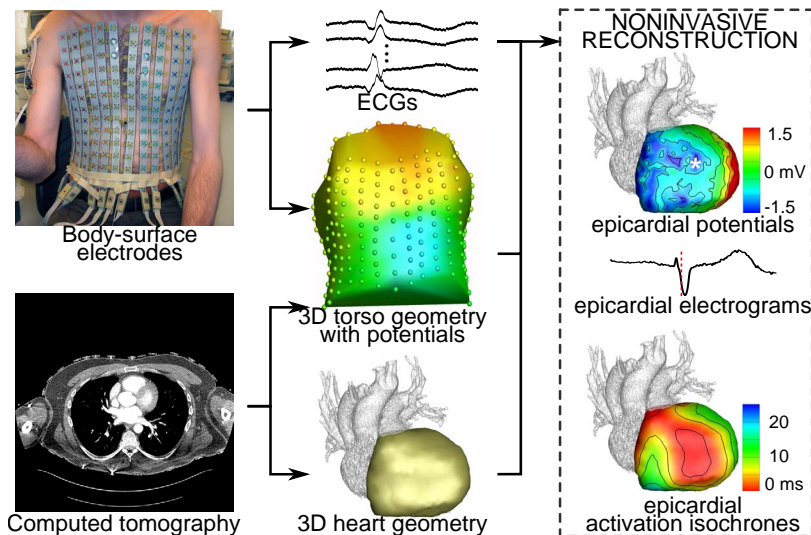


Figure 8.1: Electrocardiographic Imaging (ECGI) noninvasively reconstructs electrograms and activation and recovery isochrones on the heart surface. Body-surface ECGs are combined with a torso-heart geometry obtained with CT. By carefully reversing the physical laws of electromagnetism, epicardial potentials can be reconstructed. From these, epicardial electrograms and the sequence (depicted by isochrones) of activation and recovery are subsequently computed.

that incorporates the characteristics of neighboring electrograms as well, enabling more accurate derivation of activation and recovery times. The origin of artificially-induced beats can be determined with a median error of 10 mm, which, upon translation to a clinical setting, could potentially expedite catheter-based diagnostic evaluation and ablation of abnormal beats, as discussed later.

One of the methods introduced in Chapter 3 deals with computation of the activation and recovery times from the electrogram reconstructed at each virtual point on the heart geometry. We show that a method taking into account the electrograms of neighboring nodes results in more accurate computation of activation and recovery times. The specifics of this method are investigated in more detail in the Chapter 7.

In Chapters 4 and 5 novel cardiac source models are investigated. Cardiac source models are the representations of the electrical activity at the heart, for example, as local potentials at the heart surface. Our novel methods do not directly reconstruct potentials at the heart surface, but employ different models of the cardiac electrical activity that allow for a more efficient (sparser) representation. A sparse representation of electrical activity at the heart makes ECGI less sensitive to noise.

The physiology-based method (**Chapter 4**) is inspired by ‘physiologically-realistic’ spatial patterns of potentials on the heart surface. These patterns are simulated by computational models of the electrical activity of cardiac muscle cells. The subsequent potential patterns are then used as building blocks for the reconstruction of actual potentials on the heart surface. This novel method was compared to traditional methods and validated using the invasive data of **Chapter 3**. It recovers details of heart-surface electrograms that are lost with traditional methods, attains higher correlation coefficients and leads to improved estimation of recovery times. The best results are obtained by including approximate knowledge about the beat origin and selecting only the appropriate building blocks.

Chapter 5 describes the ‘wavelet-based method’. Wavelets are oscillations with certain mathematical properties, and can be used as building blocks for time signals. These temporal building blocks describe the reconstructed potentials more efficiently. The method pursues a sparse wavelet representation over the time course of an electrogram, and simultaneously exploits the spatial relationship between local electrograms. When compared to traditional methods, this novel method yields potentials at the heart surface with higher accuracy, and more accurate reconstruction of recovery times.

Thus, the most important improvement by these sparsity-based methods is an increased accuracy of reconstructed recovery times, which is relevant when investigating the influence of recovery abnormalities on the development of cardiac arrhythmias in patients.

After these technical and mathematical innovations, we subsequently applied ECGI for two clinical purposes: 1) investigation of patient-specific mechanisms of cardiac arrhythmias; and 2) guidance of ablation therapy in a clinical setting.

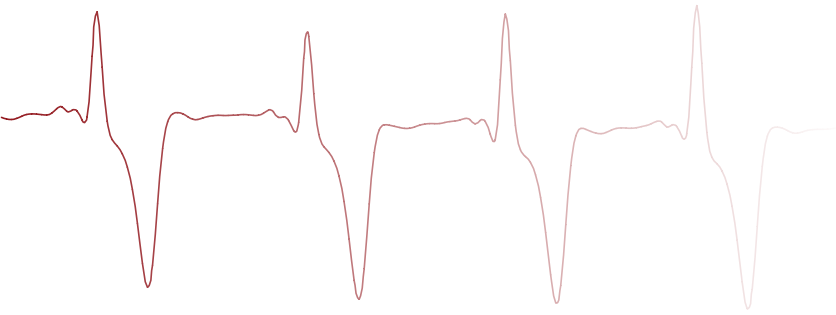
In **Chapter 6**, ECGI is applied to a clinical case to obtain new, patient-specific insights in the mechanisms that can lead to arrhythmias. In this specific patient, the presence of abnormalities in electrical recovery of the heart appears to play a role in the development of life-threatening arrhythmias. These recovery abnormalities could not be detected from the clinical ECG, but were identified using the noninvasive ECGI reconstruction. The presence of a large dispersion of recovery times (or, in other words, large variability in recovery times in a small area of tissue) can lead to functional reentry. Functional reentry is a known mechanism of arrhythmogenesis and can lead to life-threatening arrhythmias such as ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. An abnormal electrical recovery substrate may be dangerous when premature beats are present, as in this case, because this can promote functional reentry. This chapter also demonstrates the added value of a translational approach, by combining ECGI with computational modeling of the effects of genetic mutations of ion channels in cardiac muscle

cells.

Premature ventricular contractions (PVCs) are beats that do not arise from the sinus node, but from tissue that normally does not generate beats independently. These beats activate the heart slowly and asynchronously. A high burden of PVCs can necessitate treatment. Invasive ablation therapy can eliminate the tissue that generates these beats. Ablation therapy is performed by introducing a catheter in the patient's heart, localizing the culprit tissue, and subsequent silencing that tissue by applying radiofrequency energy, or high or cold temperatures. The general success rate of PVC ablation is sub-optimal, partially due to the difficulty of localizing the culprit tissue, especially when no or limited PVCs are present during the ablation procedure. In **Chapter 7**, we describe the application of ECGI to pre-procedurally predict the culprit lesion. The noninvasively reconstructed activation map of the PVC is then used during the ablation procedure to guide localization and ablation of these abnormal impulses.

Additionally, Chapter 7 puts the results obtained in this thesis in perspective. We highlight the importance of technical developments to further ECGI and improve accuracy. Amongst others, we propose to include cardiac mechanics in ECGI in future studies.

To obtain more insights in cardiac arrhythmogenesis, we propose to further investigate the relationship between recovery abnormalities and cardiac arrhythmias. Translational studies that combine computational or wet-lab studies of cellular electrophysiology, advanced image integration at tissue and organ level, and ECGI will provide considerably more knowledge than studies that focus on single aspects alone.



9

Samenvatting

De ritmische samentrekking van het hart wordt door elektrische impulsen aangestuurd. Verstoringen van dit ritme worden hartritmestoornissen genoemd. Wanneer hartritmestoornissen de pompfunctie van het hart ernstig verstoren, kan dit levensbedreigend zijn. In dat geval moet het normale ritme hersteld worden.

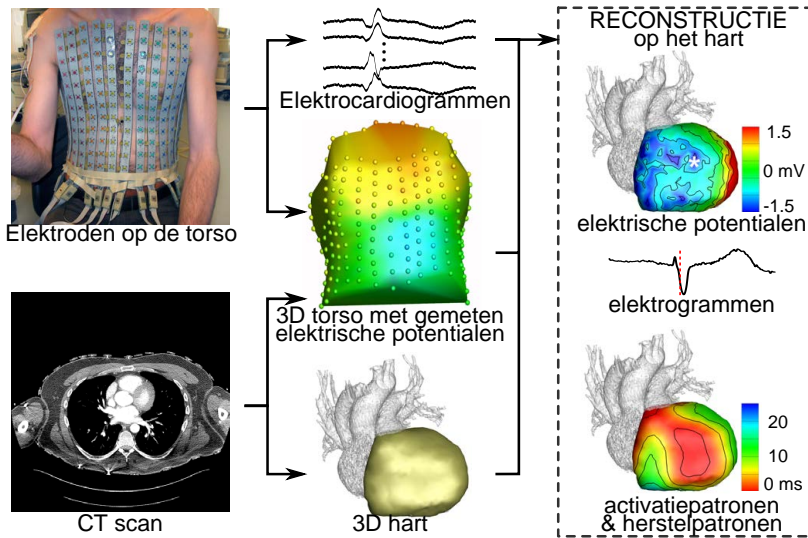
De elektrische activiteit van het hart propageert als een elektromagnetisch veld naar het lichaamsoppervlak, waar het kan worden opgenomen als een electrocardiogram (ECG), ook wel bekend als het ‘hartfilmpje’. Het ECG is een gevestigde, patiëntvriendelijke, snelle, reproduceerbare en goedkope techniek om de normale en abnormale activiteit van het hart te onderzoeken. Het ECG is echter niet in staat de elektrische activiteit in hoge resolutie op het niveau van het hart zelf zichtbaar te maken.

Dit is wel mogelijk met de eveneens niet-invasieve techniek ‘electrocardiographic imaging’ (ECGI), ofwel electrocardiografische beeldvorming. ECGI is een techniek die door middel van wiskundige beschrijvingen in staat is de elektrische activiteit van het hart direct op de hartspier te reconstrueren, gebaseerd op uitgebreide metingen van ECGs op het lichaamsoppervlak en een digitale hart-torso geometrie van de patiënt. ECGI gebruikt een fysisch model van de propagatie van het elektromagnetische veld (van het hart naar de torso) om de elektrische bron op het hart te reconstrueren die leidt tot de gemeten ECGs. De ontwikkeling, validatie en toepassing van deze techniek vormen de belangrijkste onderwerpen van dit proefschrift. Het uitvoeren van ECGI omvat de volgende stappen, zoals ook zichtbaar in Figuur 9.1:

1. Het opnemen van een groot aantal ECGs op het lichaamsoppervlak.
2. Scannen van het hart en de torso van de patiënt, om de positie van de elektroden ten opzichte van het hart te bepalen.
3. Het digitaliseren van de patiënt-specifieke hart-torso geometrie, en het koppelen van de ECGs aan de gedigitaliseerde torso.
4. Niet-invasieve reconstructie van de potentialen op het hartoppervlak, bepaald uit de gemeten potentialen op het lichaamsoppervlak. Dit proces wordt bemoeilijkt door wiskundige instabiliteit, en vereist extra selectie binnen alle mogelijke oplossingen, om zo tot een stabiel en accuraat resultaat te komen.
5. Het berekenen van de volgorde van activatie (depolarisatie) en herstel (repolarisatie) op het hartoppervlak (weergegeven door isochronen) uit de gereconstrueerde potentialen van het hart.

Hoofdstuk 2 bespreekt deze stappen en de meest gebruikte methoden.

In **Hoofdstuk 3** wordt beschreven hoe ECGI in Maastricht is opgebouwd en gevalideerd. Invasieve metingen op het hartoppervlak werden verricht in een dierstudie, en vergeleken met niet-invasieve reconstructies van ECGI. Deze studie toont aan dat ECGI



Figuur 9.1: Electrocardiographic Imaging (ECGI) reconstrueert elektrogrammen en patronen van elektrische activatie en herstel direct op het hartoppervlak. ECGs gemeten op het lichaamsoppervlak worden gecombineerd met een torso-hart geometrie uit een CT scan. Door vervolgens gecontroleerd de fysische wetten van elektromagnetisme om te keren, kan men potentialen op het hartoppervlak reconstrueren. Hieruit kan vervolgens de volgorde van elektrische activatie (depolarisatie) en herstel (repolarisatie) van het hart berekend worden, en middels isochronen afgebeeld worden.

electrogrammen reconstrueert op het hartoppervlak met een hoge gemiddelde nauwkeurigheid, maar met een aanzienlijke variabiliteit. Deze variabiliteit kan verklaard worden door een verschuiving van de gereconstrueerde elektrogrammen ten opzichte van de gemeten elektrogrammen; deze verplaatsing is in het algemeen kleiner dan 20 mm. Wanneer men de elektrische depolarisatie- en repolarisatietijden uit deze elektrogrammen bepaalt, kan de variabiliteit in elektrogramkwaliteit goed aangepakt worden door informatie over naburige elektrogrammen mee te nemen. Dit leidt tot een accurate bepaling van de activatie- en herstelpatronen. Verder blijkt dat de origine van een hartslag met een mediane fout van 10 mm bepaald kan worden. Wanneer men dit vertaalt naar de klinische praktijk, zou dit kunnen betekenen dat katheter-gebaseerde diagnostiek en therapie hiermee gestuurd zou kunnen worden, zoals we later zullen beschrijven.

In **Hoofdstukken 4 en 5** worden nieuwe 'bronmodellen' voor de elektrische activiteit van het hart onderzocht. Bronmodellen zijn een representatie van de elektrische bron in het hart, die op het lichaamsoppervlak tot de ECG metingen leidt. In het tot nog toe beschreven bronmodel vormen de potentialen op het hartoppervlak de bron van de potentialen op het lichaamsoppervlak. De nieuwe bronmodellen reconstrueren niet di-

rect hartpotentialen, maar gebruiken andere voorstellingen die tot een meer efficiënte ('spaarzame') representatie leiden. Een efficiënte representatie van elektrische hartactiviteit zorgt ervoor dat de ECGI reconstructie minder gevoelig is voor de invloed van ruis.

De 'physiology-based regularization' methode (**Hoofdstuk 4**) is gebaseerd op realistische patronen van potentiaalverdelingen op het hart. Deze potentiaalverdelingen zijn gesimuleerd met computermodellen van de elektrische activiteit van hartspiercellen. De meest voorkomende potentiaalverdelingen uit de simulaties werden vervolgens gebruikt als bouwstenen voor de reconstructie van de daadwerkelijke potentialen. Deze nieuwe methode werd vergeleken met traditionele methodes en gevalideerd in de invasieve data van Hoofdstuk 3. De methode blijkt in staat om meer detail te behouden in de gereconstrueerde electrogrammen dan traditionele methoden, en met name tijden van elektrische repolarisatie beter te bepalen. De beste resultaten worden behaald wanneer men informatie heeft over de mogelijke origine van de hartslag, en de bouwstenen daarop selecteert.

Hoofdstuk 5 beschrijft de 'wavelet-based method'. Wavelets zijn oscillaties met bepaalde wiskundige kenmerken, en kunnen gebruikt worden als bouwstenen voor tijdsignalen. De nieuwe methode beschrijft de temporele karakteristieken van electrogrammen door middel van wavelets, en maakt tegelijkertijd gebruik van de ruimtelijke relatie tussen de potentialen. In deze gecombineerde spatiële-temporele methode wordt een efficiënte representatie in zowel ruimte als tijd nagestreefd. In vergelijking met traditionele methoden levert deze nieuwe methode potentialen met hogere nauwkeurigheid, die vooral tot een betere berekening van repolarisatietijden leidt.

Zo is de belangrijkste verbetering die bereikt wordt met deze twee nieuwe bronmodellen een nauwkeurigere bepaling van de repolarisatietijden. Dit is relevant voor onderzoek naar de invloed van repolarisatieafwijkingen op de ontwikkeling van hartritme stoornissen van patiënten.

Na deze technische en wiskundige innovaties hebben we vervolgens ECGI toegepast voor twee klinische doeleinden: 1) onderzoek naar de patiënt-specifieke mechanismen van hartritme stoornissen; en 2) het sturen van ablatietherapie in de kliniek.

In **Hoofdstuk 6** wordt ECGI toegepast in een klinische casus om nieuwe, patiënt-specifieke inzichten te verkrijgen in de mechanismen die leiden tot hartritme stoornissen. In deze specifieke patiënt lijkt de aanwezigheid van afwijkingen in het elektrisch herstel een rol te spelen bij de ontwikkeling van een levensbedreigende ritme stoornis. Deze repolarisatieafwijkingen waren niet zichtbaar op het klinische ECG, maar konden worden geïdentificeerd met ECGI. De aanwezigheid van grote variabiliteit in repolarisatietijden in een klein gebied van weefsel kan leiden tot functionele re-entry. Een re-entry ritme stoornis is een situatie waarbij de elektrische activatie van het hart niet uitdooft, maar

in cirkelachtige patronen kan blijven doorgaan. Dit kan leiden tot levensbedreigende ritmestoornissen, bijvoorbeeld ventriculaire tachycardie en ventrikelfibrillatie. De aanwezigheid van repolarisatieafwijkingen is mogelijk van extra belang wanneer er premature hartslagen zijn, zoals bij deze patiënt ook het geval was, aangezien dit waarschijnlijk sneller tot functionele re-entry leidt. Dit hoofdstuk toont ook de toegevoegde waarde van een translationele benadering, door het combineren van ECGI met computationele modellen van de effecten van genetische mutaties van ionkanalen in hartspiercellen.

Premature ventriculaire contracties (PVC's) zijn hartslagen die niet uit het normale geleidingsstelsel van het hart komen, maar ontstaan in weefsel dat normaal niet tot spontane hartslagen leidt. Doordat het normale geleidingsstelsel niet betrokken is, is de activatie van het hart langzaam en asynchroon. Wanneer men veel PVC's vertoont, kan een behandeling noodzakelijk zijn. Invasieve ablatietherapie kan het weefsel dat PVC's genereert elektrisch uitschakelen. Ablatie wordt uitgevoerd door het inbrengen van een katheter in het hart van de patiënt, waarna het PVC-genererend weefsel wordt gelokaliseerd en vervolgens wordt uitgeschakeld door toepassing van radiofrequente energie of zeer hoge of lage temperaturen. Het succespercentage van PVC ablatie is niet optimaal, mede doordat het moeilijk kan zijn om het slechte weefsel te lokaliseren, vooral wanneer er geen of weinig PVC's tijdens de procedure aanwezig zijn. In **Hoofdstuk 7**, beschrijven we de toepassing van ECGI om vóór de ablatieprocedure al de locatie van de PVC te bepalen, om zo de ablatie te kunnen sturen.

Daarnaast plaatst Hoofdstuk 7 de resultaten die in dit proefschrift werden behaald in perspectief. We benadrukken het belang van verdere technische ontwikkelingen om tot nauwkeurigere resultaten te komen, zoals bijvoorbeeld het meenemen van de beweging van het hart in de ECGI procedure.

Om meer inzicht te krijgen in hartritmestoornissen, stellen we daarnaast voor om de relatie tussen repolarisatieafwijkingen en ritmestoornissen verder te onderzoeken. Het is hierbij van belang om deze studies translationeel uit te voeren, middels computationele modellen of levende cellen om de cellulaire elektrofysiologie te onderzoeken, en te combineren met geavanceerde integratie met beeldvorming op weefselniveau, en met ECGI. Deze integratieve combinatie van technieken zal ons meer kennis brengen dan de individuele technieken op zich.