

How cardiac myofibers keep pace : mathematical modeling of adaptive myofiber reorientation and electromechanics

Citation for published version (APA):

Pluijmer, M. H. (2015). *How cardiac myofibers keep pace : mathematical modeling of adaptive myofiber reorientation and electromechanics*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20150924mp>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150924mp](https://doi.org/10.26481/dis.20150924mp)

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.

Summary

Clinical diagnosis of cardiac pathologies and treatment selection is based on statistical interpretation of data measured on the patient and using the experience and knowledge of a cardiologist. In fact, it results in a best diagnosis and treatment for an average patient. Ideally, the diagnosis and treatment selection are tailored to the patient at hand, so that success of treatment can be guaranteed. To this end, direct assessment of the myocardial tissue properties would be needed, because clinical measurements can only give indirect information about the state of the heart. However, such direct assessment would be highly invasive and a time-consuming task.

Mathematical models could assist in tailored clinical diagnosis and treatment selection by providing spatial maps of tissue properties of a particular patient. In an iterative process, model parameters have to be adjusted to obtain maximum agreement between model predicted and clinically observed cardiac function. The obtained maps of tissue properties could be used as an extra source of information by the cardiologist to arrive at a patient-specific diagnosis and treatment selection. The aim of this thesis is to contribute to the procedure of model-assisted diagnosis and treatment selection. To this purpose, a mathematical model of biventricular (BiV) electromechanics was developed and applied to a clinically relevant case.

The inverse analysis for setting the model parameters, however, introduces a risk for non-uniqueness of the solution that may be decreased by increasing the number of clinical observations (**chapter 1**). Unfortunately, methods to assess relevant information, e.g. myofiber orientation, are limited in accuracy. An alternative approach to overcome such limitations is to use knowledge on cardiac adaptation. Therefore, in the model development, we specifically focussed on determination of myofiber orientation through adaptation of myofiber orientation in response to mechanical load.

This thesis builds upon an existing model of shear-induced myofiber reorientation. We started with a simpler model of the left ventricle (LV) only, to investigate the long-term effect of initial conditions and boundary conditions at the base of the LV on myofiber reorientation (**chapter 2**). The choice of boundary conditions influenced long-term development of myofiber ori-

entation while the effect of initial setting of myofiber orientation disappeared. Besides directly comparing model-predicted and measured myofiber orientations, model results were evaluated by comparing model-computed and measured cardiac deformations. This provides a more critical test, because measurement data on myofiber orientation lack sufficient accuracy. Adaptive myofiber reorientation reduced differences between model-predicted and experimental observations of deformation.

Besides the normal LV, we also consider the LV in a mirror-imaged position of organs, i.e. *Situs Inversus Totalis* (SIT). The SIT LV has quite an abnormal myofiber orientation pattern with respect to the normal LV. As the SIT LV consists of the same type of cells as the normal LV, a similar stimulus-response relation is expected. In **chapter 3**, we used the SIT LV as an extreme test case to explore whether myofiber orientations of the SIT LV can also be predicted by shear-induced myofiber reorientation. Indeed, agreement improved after myofiber reorientation between model-predicted and measured data on deformation in the SIT LV.

Although myofiber reorientation improved agreement between computed and measured deformation patterns during a cardiac cycle, a complete match was not obtained. Therefore, we investigated in **chapter 4** whether the remaining differences were caused by limitations in the LV mechanics model. By extending the model with a physiological sequence of activation and active stress development in not only fiber but also cross-fiber direction, computed deformation patterns were found to become more physiologic.

To assist in clinical decision-making, mathematical models need to contain both a right and left ventricle. Therefore, a BiV model of cardiac mechanics was presented in **chapter 5**. The sensitivity of cardiac function to geometry and myofiber orientation was investigated. The results showed that a small average change in myofiber orientation of about 8° already led to a significant increase in cardiac pump work of about 18%. These findings indicate the importance of a thorough effort to address a realistic myofiber orientation. The model of myofiber reorientation seemed a useful approach to estimate myofiber orientation in absence of accurate patient-specific information.

In **chapter 6**, the model was applied to the clinical case of cardiac resynchronization therapy (CRT). This therapy aims to resynchronize abnormal activation between the right and left ventricle, and subsequently myocardial contraction to improve pump function in heart failure patients. Therefore, the ventricles are artificially stimulated by a lead positioned in the right ventricle and a lead on the LV free wall. The model with adapted myofiber orientation of **chapter 5** was combined with a model for electrical wave propagation to investigate the relation between LV lead position and cardiac function. The results showed that improvement of cardiac pump function was maximal by pacing a central location on the LV lateral wall.

In conclusion, this thesis contributed to the procedure of model-assisted diagnosis and treatment selection by developing a mathematical model of right and left ventricular electromechanics. Model-computed cardiac function turned out to be sensitive for the choice of myofiber orientation within the reported range of experimental data. The sub-model of mechanically-induced adaptation of myofiber orientation seemed a useful approach to estimate patient-specific myofiber orientation in absence of accurate experimental data. The developed model increased mechanistic insight in the relation between the site of LV pacing and the hemodynamic response in CRT.

Samenvatting

Het klinisch diagnosticeren van een hartziekte en de keuze voor een bijpassende behandeling berusten op statistische interpretatie van data gemeten bij de patiënt, waarbij de cardioloog gebruik maakt van zijn kennis en ervaring. Het resultaat van deze procedure is eigenlijk een beste diagnose en behandeling die afgestemd is op de gemiddelde patiënt. Idealiter zouden de diagnose en behandeling toegespitst worden op de patiënt in kwestie, zodat het succes van de behandeling gegarandeerd kan worden. Hiertoe zouden de weefseigenschappen van het hart direct gemeten moeten worden, aangezien klinische metingen slechts indirecte informatie over de weefseigenschappen geven. Het is echter een onbegonnen zaak om weefseigenschappen direct te meten.

Wiskundige modellen kunnen de procedure voor patiënt-specifiek diagnosticeren en behandelkeuze ondersteunen door de weefseigenschappen van de betreffende patiënt in kaart te brengen. Dit gebeurt tijdens een iteratief proces, waarbij modelparameters worden aangepast totdat de verschillen tussen cardiale functie zoals voorspeld door het model en zoals gemeten bij de patiënt zo klein mogelijk zijn. De voorspelde weefseigenschappen kunnen vervolgens dienen als een extra bron van informatie voor de cardioloog bij het stellen van de patiënt-specifieke diagnose en behandelkeuze. Het doel van dit proefschrift is dan ook het bijdragen aan de procedure van modelgestuurde diagnose en behandelkeuze. Om dit doel te bereiken is een wiskundig model van de elektromechanische eigenschappen van het hart ontwikkeld en toegepast op een klinisch relevante situatie.

Het instellen van modelparameters via de inverse analyse gaat echter gepaard met het risico dat er geen unieke oplossing bestaat. Dit risico kan verkleind worden wanneer het aantal klinische observaties toeneemt (**hoofdstuk 1**). Helaas kan echter niet alle relevante informatie, zoals spiervezeloriëntatie, met voldoende nauwkeurigheid gemeten worden. Een andere manier om toch over deze informatie te kunnen beschikken, is gebruik te maken van kennis over cardiale adaptatie. In de ontwikkeling van het model is dan ook speciaal aandacht besteed aan het bepalen van de spiervezeloriëntatie via adaptatie van de oriëntatie als gevolg van mechanische belasting.

Dit proefschrift bouwt voort op een bestaand model voor heroriëntatie van spiervezels als gevolg van afschuiving van de spiervezel ten opzichte van het omliggende weefsel. In **hoofdstuk 2** wordt een simpeler model van alleen de linker ventrikel (LV) gebruikt om uit te zoeken hoe de heroriëntatie op lange termijn wordt beïnvloed door de keuze van de beginconditie van de vezeloriëntatie en de keuze van randvoorwaarden aan de basis van de LV. Hieruit is gebleken dat de heroriëntatie wel wordt beïnvloed door de keuze van de randvoorwaarden, maar niet door de keuze van de beginconditie van de spiervezeloriëntatie. Naast het één-op-één vergelijken van de modelvoorspelde en experimenteel gemeten spiervezeloriëntatie, is ook de modelvoorspelde cardiale deformatie vergeleken met gemeten deformatie. Dit laatste wordt gezien als een kritische test voor de evaluatie van het model, omdat de spiervezeloriëntatie momenteel nog niet met voldoende nauwkeurigheid gemeten kan worden. Na heroriëntatie van spiervezels kwamen modelvoorspelde en gemeten cardiale deformatie beter overeen.

Naast de normale LV, wordt ook de LV in *situs inversus totalis* (SIT) beschouwd. Bij deze aandoening is de positie van de organen links-rechts gespiegeld. De SIT LV heeft een essentieel andere spiervezeloriëntatie vergeleken met de normale LV. Omdat de SIT LV wel uit hetzelfde type cellen bestaat als in de normale LV, is een vergelijkbare stimulus-respons relatie te verwachten. In **hoofdstuk 3** is de SIT LV gebruikt als extreme proef om uit te zoeken of spiervezeloriëntatie ook in de SIT LV voorspeld kon worden door het algoritme voor heroriëntatie. Ook in de SIT LV leidde adaptieve heroriëntatie van de spiervezels tot een betere overeenstemming van modelvoorspelde en gemeten deformatie.

Hoewel na heroriëntatie van de spiervezels de overeenstemming tussen berekende en gemeten deformatiepatronen verbeterde, bleven er verschillen bestaan. In **hoofdstuk 4** is daarom onderzocht of de overgebleven verschillen worden veroorzaakt door beperkingen in het LV mechanicamodel. Hiertoe werd het model uitgebreid met een fysiologische opeenvolging van activatie en met de ontwikkeling van actieve spanning in niet alleen de spiervezelrichting maar ook in de richtingen loodrecht hierop. Met deze toevoegingen werden de overeenkomsten tussen modelvoorspelde en gemeten deformatiepatronen weer een stukje beter.

Voor het gebruik van wiskundige modellen ter ondersteuning van de klinische besluitvorming, dienen deze modellen te bestaan uit zowel een LV als een rechter ventrikel (RV). In **hoofdstuk 5** wordt het biventriculaire (BiV) mechanicamodel gepresenteerd. In dit hoofdstuk is onderzocht hoe gevoelig de berekende cardiale functie was voor geometrie en spiervezeloriëntatie. De resultaten lieten zien dat een gemiddelde verandering in vezeloriëntatie van slechts 8° leidde tot een toename van 18% in de pompfunctie van het hart. Deze bevinding geeft aan hoe belangrijk is het om spiervezeloriëntatie met

hoge nauwkeurigheid te kunnen meten. Het model voor spiervezelheroriëntatie lijkt een nuttig alternatief te zijn voor het schatten van spiervezeloriëntatie bij afwezigheid van voldoende nauwkeurige patiënt-specifieke informatie.

Hoofdstuk 6 beschrijft de toepassing van het model voor de klinische situatie tijdens cardiale resynchronizatie therapie (CRT). Deze therapie heeft als doel abnormale ventriculaire impulsgeleiding bij patiënten met hartfalen te corrigeren, zodat de pompfunctie verbetert. De ventrikels worden kunstmatig gestimuleerd door een elektrode in de RV en een elektrode op de vrije wand van de LV. Om dit te simuleren is het model met geadapteerde spiervezeloriëntatie uit **hoofdstuk 5** gecombineerd met een model voor elektrische impulsgeleiding. Dit gecombineerde model is gebruikt om de relatie tussen positie van de LV elektrode en cardiale functie te onderzoeken. Hieruit bleek dat de toename van LV pompfunctie maximaal was wanneer de LV gestimuleerd werd vanaf een centrale positie op de LV laterale wand.

Tot slot kan er geconcludeerd worden dat het onderzoek zoals gepresenteerd in dit proefschrift bijdraagt aan de procedure voor modelgestuurde diagnose en behandelkeuze door het ontwikkelen van een wiskundig model van RV en LV elektromechanica (**hoofdstuk 7**). De modelvoorspelde cardiale functie bleek erg gevoelig voor de keuze van spiervezeloriëntatie binnen de gerapporteerde spreiding op experimentele data. Het algoritme voor mechanischgestuurde adaptatie van spiervezeloriëntatie bleek een nuttige, alternatieve methode voor het afschatten van patiënt-specifieke vezeloriëntatie bij afwezigheid van nauwkeurige experimentele data. Met behulp van het ontwikkelde model werd mechanistisch inzicht verkregen in de relatie tussen de locatie van stimulatie op de vrije wand van de LV en de verandering van hemodynamische functie tijdens CRT.