

# Diseño de una metodología para el desarrollo de modelos auriculares personalizados

C. Roberto, S. Rocher<sup>1</sup>, Á. Alberich<sup>2</sup>, C. Fonfría<sup>2</sup>, L. Martí-Bonmatí<sup>2</sup>, J. Saiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain

<sup>2</sup> GIBI230 del IIS, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain

## Resumen

Cuando el tejido auricular cardíaco sufre una fibrilación auricular se produce un remodelado estructural y electrofisiológico en la aurícula. Además, la presencia de fibrosis en este tejido afecta de manera significativa al patrón de conducción eléctrico y a su propagación. Para estudiar las causas de las patologías cardíacas e intentar mejorar los tratamientos, los modelos cardíacos tridimensionales (3D) están demostrando ser una herramienta muy útil, para lo cual deben representar de manera realista y detallada la anatomía cardíaca. El objetivo de este trabajo es diseñar una metodología que permita desarrollar modelos 3D auriculares personalizados que puedan ser empleados en simulaciones electrofisiológicas. Además se incluirá la modelización de las regiones de fibrosis presentes en la aurícula izquierda de los pacientes para otorgarle mayor realismo. Para ello se emplearán imágenes de tomografía axial computerizada (TAC) para obtener la anatomía del modelo e imágenes de resonancia magnética por realce tardío (DE-MRI) para detectar la fibrosis presente en la aurícula izquierda. A continuación se dividirá la malla obtenida en distintas regiones anatómicas auriculares para asignarle a cada una de ellas sus propiedades electrofisiológicas. Finalmente se definirá la orientación de las fibras musculares y se realizarán una serie de simulaciones para comprobar el funcionamiento de los modelos desarrollados. Los resultados de las simulaciones muestran la obtención de unos patrones de conducción y propagación realistas, con lo que se concluye que la metodología implementada es adecuada para el desarrollo de modelos auriculares personalizados.

## 1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia auricular sostenida más común, afectando alrededor del 2% de la población mundial [1]. Los mecanismos de generación y mantenimiento de la FA no están totalmente esclarecidos.

Cuando la fibrilación auricular tiene lugar de manera crónica, se producen una serie de cambios estructurales y electrofisiológicos en el tejido auricular. Estos cambios producen una heterogeneidad en las propiedades eléctricas del tejido auricular, por lo que se ve alterado el patrón de conducción y se favorece la aparición y el mantenimiento de reentradas [2].

Por otra parte, distintos estudios previos [3-4] han demostrado una correlación entre la existencia de fibrosis auricular y la FA. No obstante, pese a que estos y otros trabajos muestran de manera convincente dicha relación entre la fibrosis auricular y la FA, debido a la naturaleza compleja e interdependiente de los procesos de remodelación involucrados en la fibrosis, agravada por su distribución heterogénea en toda la aurícula humana, es

difícil lograr experimentalmente aislar los mecanismos únicos por los cuales la fibrosis y sus componentes contribuyen a la FA humana.

Así, un modelo computacional con representación realista de la geometría auricular y la distribución de las lesiones fibróticas presenta una poderosa herramienta para explorar cómo la remodelación fibrótica afecta a nivel de la membrana, a nivel celular y a nivel de tejido y dan lugar a un aumento de sustrato arritmogénico a nivel del corazón. Pero sólo unos pocos grupos de investigación en el mundo disponen de una metodología específica bien trabajada para el desarrollo de modelos personalizados a paciente.

En este trabajo, se diseñará una metodología para conseguir desarrollar modelos auriculares personalizados que representen de manera exacta la anatomía del paciente y la cantidad de fibrosis existente en su aurícula izquierda (AI). La decisión de modelar únicamente la fibrosis existente en la AI responde a que el 94% de los latidos ectópicos que dan lugar a la iniciación de FA se originan en las venas pulmonares (PV) y el 76% de las fuentes de FA (entre ellas los rotores eléctricos) se encuentran en la AI [5]. En la Figura 1 se muestra un esquema de la metodología implementada y utilizada para el desarrollo de los modelos auriculares personalizados.

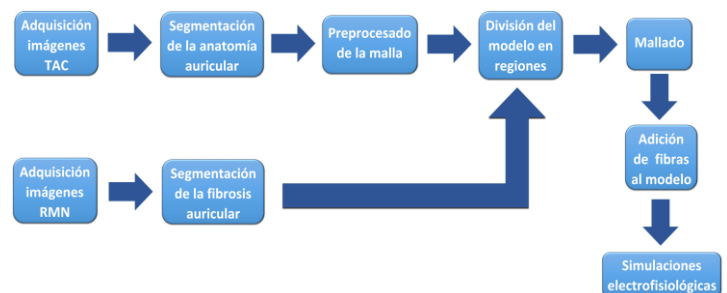


Figura 1. Esquema de la metodología implementada

## 2. Material y métodos

### 2.1. Características de las imágenes

Para la realización del estudio se emplearon imágenes de tomografía axial computerizada (TAC) y de resonancia magnética por realce tardío (DE-MRI) correspondientes a dos hombres, de 63 y 44 años de edad, alrededor de los 80 kg de peso y con diagnósticos de FA. En cuanto a las imágenes de TAC, se obtuvieron con el modelo iCT 256 de Philips, usando yodo como agente de contraste y con

unos valores de 0'9 mm de grosor de corte y de 0'4 mm de espacio entre cortes.

Por lo que respecta a las imágenes DE-MRI, se empleó un escáner de Philips de 3 Teslas y una secuencia de viabilidad 3D potenciada en T1. La adquisición tuvo lugar mediante la sincronización con el electrocardiograma del paciente, 10 minutos después de la administración intravenosa de un bolo de contraste de gadobenato dimeglumina en una dosis de 0'2 mmol/kg.

## 2.2. Segmentación de las imágenes

Para la segmentación de la anatomía auricular se empleó la estación de trabajo Philips Intellispace Portal, y se realizó una segmentación semiautomática, con un posterior ajuste manual para conseguir la anatomía deseada. Posteriormente, las segmentaciones fueron evaluadas y validadas por el radiólogo especialista.

En cuanto a las imágenes DE-MRI, en primer lugar fue necesario registrarlas con las imágenes de TAC correspondientes. La segmentación de la fibrosis presente en las imágenes DE-MRI se llevó a cabo mediante el programa Seg3D®. Para ello se empleó un umbral visual recomendado por el radiólogo especialista.

## 2.3. División de la malla anatómica de superficie en diferentes regiones anatómicas auriculares

La anatomía auricular presenta heterogeneidades en cuanto a sus características de transmisión del potencial de acción (PA), por ello fue necesario dividir toda la anatomía auricular en diferentes zonas, a fin de añadirle a cada una de ellas sus propiedades electrofisiológicas propias. Para determinar en qué regiones dividir la aurícula, se realizó una simplificación del trabajo de [6], definiendo finalmente un total de 16 regiones: Anillo de la fosa oval (FO), aurícula izquierda (AI), venas pulmonares derechas (RPV), venas pulmonares izquierdas (LPV), apéndice auricular izquierdo (LAA), válvula mitral (VM), seno coronario (CS), aurícula derecha (AD), válvula tricúspide (VT), apéndice auricular derecho (RAA), vena cava superior (SVC), vena cava inferior (IVC), nodo sinoauricular (SAN), cresta terminalis (CT), músculos pectíneos (PM) y haz de Bachmann (BB).

Para delimitar dichas regiones y estructuras auriculares, se empleó por una parte el programa Paraview® para determinar los puntos límites de la región concreta y por otra parte el programa Matlab® para realizar el etiquetado de las zonas asignando valores diferentes a cada región o estructura. El procedimiento consistió en seleccionar una serie de coordenadas límite que servían como frontera de cada una de las determinadas regiones y definir todos aquellos elementos que estuvieran comprendidos entre las coordenadas deseadas como elementos pertenecientes a la misma región. Este paso de la metodología es el único que depende de la anatomía auricular del paciente, ya que las regiones pueden ser ligeramente distintas y experimentar variaciones entre pacientes.

## 2.4. Generación de la malla volumétrica

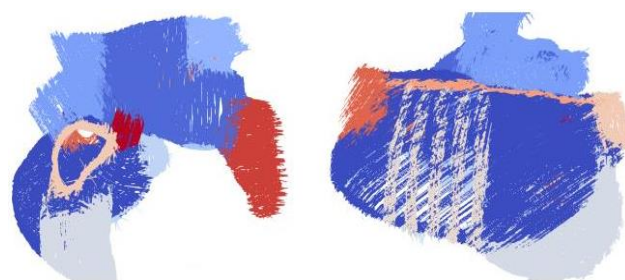
Para generar la malla volumétrica de cada paciente a partir del modelo de superficie fue necesario generar un grosor que posteriormente sería mallado. Dicho grosor representa la dualidad epicardio-endocardio auricular. No obstante, a partir de las imágenes médicas de los pacientes no es posible determinar el grosor de la pared auricular. Por ello, se escogió un grosor en base a un compromiso entre el realismo anatómico y el coste computacional. Dicho grosor fue de 0'9 mm.

Una vez se generaron los endocardios correspondientes y se unieron en una única malla, se procedió al proceso de mallado y se introdujeron elementos finitos de volumen hexaédricos irregulares con un tamaño de 0'3 mm. El mallado dio como resultado una malla volumétrica formada por 2.360.736 nodos y 1.887.131 elementos para uno de los pacientes, y otra malla formada por 2.914.102 nodos y 2.330.322 elementos para el otro.

## 2.5. Adición de la orientación de fibras musculares al modelo

La introducción de la orientación de fibras en un modelo cardíaco 3D consiste en definir una determinada dirección de propagación preferente para cada elemento de la malla volumétrica. Así, al realizar las simulaciones electrofisiológicas sobre el modelo 3D la propagación del impulso eléctrico se producirá de manera preferente en la dirección definida para cada elemento de la malla (anisotropía), emulando de esta forma el comportamiento real del tejido cardíaco.

Para llevar a cabo la asignación de la dirección de fibra a cada una de las regiones en qué se había dividido el modelo, se tuvieron en cuenta los estudios previos de [6] y [7], los cuales se basaron en datos obtenidos de estudios histológicos de aurícula humana [8]. En la Figura 2 se muestra la dirección de fibras asignada a cada una de las regiones del modelo volumétrico generado.



**Figura 2.** Direccionamiento de fibras de cada una de las regiones delimitadas para uno de los modelos del estudio. Las diferentes zonas se muestran en azul (AI), azul oscuro (AD), azul celeste (válvulas), cian (PV), blanco (RAA), rojo (LAA), granate (BB), naranja (IVC), naranja claro (CT), crema (SVC), marrón (SC), blanquecino (PM). También aparece la FO situada en el interior y el SAN, de pequeña extensión situado a continuación de la CT.

## 2.6. Simulaciones electrofisiológicas

El modelo matemático empleado para este trabajo fue el modelo iónico de Courtemanche [9] para miocitos auriculares humanos, que fue asociado a cada nodo de la malla a fin de resolver las ecuaciones correspondientes. La elección responde a que este modelo se ha usado ampliamente en la literatura y ha sido validado por numerosos estudios. [6]

Para comprobar el correcto funcionamiento de los modelos desarrollados por la metodología implementada, se realizaron un total de 4 simulaciones para cada uno de los dos modelos desarrollados. Dos simulaciones en ritmo sinusal (ritmo fisiológico cardíaco en condiciones normales), una incluyendo la región de fibrosis segmentada y otra sin incluir. Y otras dos simulaciones (una con fibrosis y otra sin fibrosis) para un ritmo con un patrón de fibrilación auricular crónica (CAF), en la que se ven modificados los canales iónicos y sus conductividades estándar.

El protocolo de dichas simulaciones correspondía a un total de 400 ms de simulación, con un estímulo de 2 ms de duración y 28 pA de intensidad aplicado sobre toda la región del SAN, zona donde se inicia el impulso eléctrico cardíaco de forma natural. Para simular la propagación del PA entre los nodos se utilizó la ecuación (1) de reacción-difusión con un modelo monodominio:

$$\nabla(D\nabla V) = Cm \frac{dV}{dt} + I_{ion} \quad (1)$$

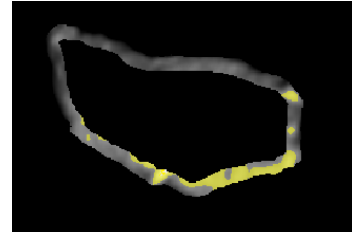
Donde  $D$  es el coeficiente de difusión,  $Cm$  es la capacidad de membrana e  $I_{ion}$  es la suma de las corrientes que pasan a través de la membrana celular.

## 3. Resultados

Una vez que la segmentación anatómica fue modificada a fin de conseguir la anatomía deseada, esta fue exportada y sometida a una serie de acciones de preprocesado. Por un lado se le realizaron una serie de cortes para delimitar los márgenes anatómicos del modelo e impedir que posteriormente el impulso eléctrico se transmitiera por dichas zonas. A continuación se realizó un proceso de suavizado y refinado de la malla.

En cuanto a la segmentación de la fibrosis presente en las imágenes DE-MRI, el primer paso necesario fue acotar la zona de umbralización a la pared de la AI. Para ello se empleó el programa Seg3D®. En este se utilizó el algoritmo Level Set el cual, a partir de una máscara semilla creada por el usuario, va creciendo hasta adaptarse a los contornos de la anatomía deseada. Posteriormente mediante operaciones morfológicas y lógicas se consiguió aislar la pared auricular izquierda. En la Figura 3 se muestra el resultado de la umbralización aplicada a la pared para detectar la fibrosis (en amarillo).

Una vez se disponía por un lado de las mallas correspondientes a la anatomía auricular y por otro de las mallas pertenecientes a la fibrosis, se procedió a dividir el modelo en las diferentes regiones anatómicas, incluyendo la zona de fibrosis. Para ello se emplearon de manera conjunta los programas Paraview® y Matlab® mediante el



**Figura 3.** Segmentación de la fibrosis mediante el umbral utilizado con el programa Seg3D para uno de los modelos. Se observa la ROI de la pared de la AI obtenida y en amarillo la zona de fibrosis segmentada.

procedimiento comentado anteriormente. Para determinar si las divisiones realizadas eran correctas, se compararon con la división de regiones del modelo de [7] adaptado en cuanto al número de regiones, ya que este presentaba un número más elevado de regiones anatómicas.

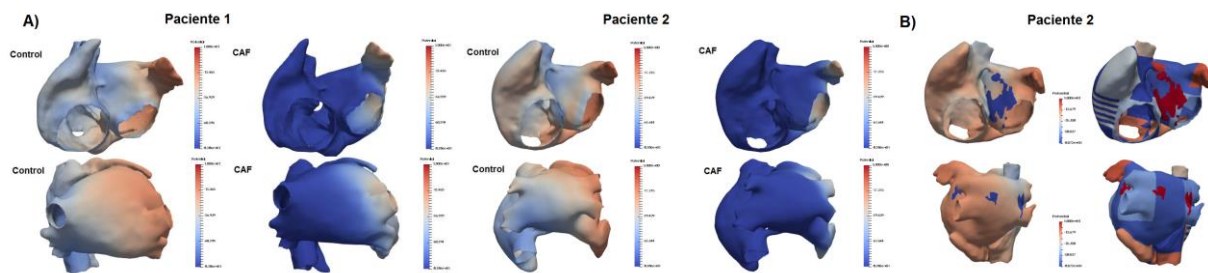
Para asignar la región de fibrosis al modelo anatómico, se empleó Matlab®. Con él, se extrajeron los centroides de las mallas de fibrosis correspondientes y posteriormente se etiquetó como fibrosis a aquellos elementos de la malla anatómica más cercanos a los centroides de la malla de fibrosis, con lo que la fibrosis quedaría definida en la malla anatómica justo en la zona sobre la que se encontraba. Para añadir más precisión a esta etapa, se realizó previamente un registro de la segmentación de fibrosis a la segmentación de la anatomía de la AI.

El siguiente paso de la metodología una vez que se realizó el correspondiente mallado, fue la adición de fibras musculares al modelo para cada una de las regiones anatómicas. Para definir el direccionamiento de las fibras se seleccionaron dos puntos a modo de vector en la dirección perpendicular a la dirección de la fibra y a su normal. Por otra parte se calculó la componente normal de cada elemento mediante Matlab®, y posteriormente se realizó el producto vectorial de ambos vectores, obteniendo el vector directriz. Para valorar la eficiencia del método empleado se realizó la comparación de los resultados obtenidos con muestras de la orientación de fibras del trabajo de [6], cuyo modelo empleado fue validado.

Finalmente se comprobó el correcto funcionamiento de los modelos desarrollados mediante una serie de simulaciones electrofisiológicas. Para comprobar si los protocolos de simulación y los patrones de propagación funcionan correctamente, lo que cabría esperar es que los casos control se despolarizaran ligeramente más rápido que los casos de CAF y se debería observar una repolarización mucho más rápida para las simulaciones CAF. En la Figura 4.A se muestra una comparativa de ambas simulaciones para cada uno de los dos modelos y en el mismo instante de tiempo.

En cuanto al impacto de la región de fibrosis en la segmentación, se definió dicha área como una zona con conductancia nula, por lo que no debería conducir el impulso eléctrico. En la Figura 4.B se observa como efectivamente en aquellas zonas donde está definida la fibrosis (en color rojo) no existe conducción del estímulo eléctrico.

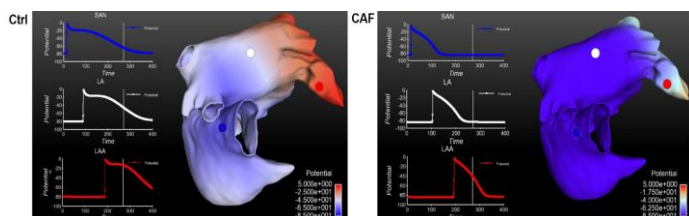




**Figura 4.** A) Comparativa de la propagación en una simulación electrofisiológica entre condiciones de control (izquierda) y condiciones CAF (derecha) en un mismo instante de tiempo (270 ms) para el paciente de 44 años (paciente 1) y para el de 63 años (paciente 2). B) Resultados obtenidos para la simulación en condiciones de control en el paciente 2 del modelo con la región de fibrosis incluida (izquierda). A la derecha de la imagen se muestran las regiones que fueron etiquetadas como fibrosis (en rojo) en el modelo volumétrico.

Efectivamente, los resultados muestran como para un mismo instante de tiempo, en condiciones de control la aurícula despolariza ligeramente más rápido y alcanza valores de PA más altos. Además, en las condiciones de CAF se aprecia claramente una repolarización más rápida, observándose como prácticamente toda la AI y toda la AD ya se encuentran en condiciones de reposo, mientras que en condiciones de control no es así. Además no se observan diferencias relevantes entre los modelos de cada paciente, por lo que la metodología implementada se considera válida con independencia de las características de cada paciente.

En la Figura 5 se puede observar la comparación de los PA en un mismo instante de tiempo y en las mismas zonas para la situación control y la situación de CAF, observándose como para el caso de CAF los potenciales presentan valores más bajos y unas pendientes de repolarización más pronunciadas, razón por la que llegan con más rapidez a la situación de reposo.



**Figura 5.** Comparativa de los potenciales de acción obtenidos en distintas zonas de la aurícula en condiciones de control y en condiciones de CAF en un mismo instante de tiempo (270 ms)

#### 4. Conclusiones

Se puede afirmar que la metodología implementada ha conseguido desarrollar correctamente una serie de modelos auriculares 3D personalizados a paciente con un elevado grado de realismo. Además, el correcto funcionamiento de los modelos generados ha sido probado mediante una serie de simulaciones electrofisiológicas que ha proporcionado resultados positivos.

Por otra parte la definición de la región de fibrosis le otorga un grado de originalidad y realismo al modelo en relación al resto de ellos presentes en la literatura.

No obstante, sigue haciendo falta cierta interacción manual para conseguir la construcción de un modelo específico anatómicamente realista y detallado.

#### Referencias

- [1] Nattel, S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 415(6868), 2002, pp.219-226.
- [2] McDowell, K., Vadakkumpadan, F., Blake, R., Blauer, J., Plank, G., MacLeod, R. and Trayanova, N. Mechanistic Inquiry into the Role of Tissue Remodeling in Fibrotic Lesions in Human Atrial Fibrillation. *Biophysical Journal*, 104(12), 2013, pp.2764-2773
- [3] Mahnkopf, C., Badger, T., Burgon, N., Daccarett, M., Haslam, T., Badger, C., McGann, C., Akoum, N., Kholmovski, E., Macleod, R. and Marrouche, N. (2010) Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*, 7(10), pp.1475-1481.
- [4] Levy, S. Factors Predisposing to the Development of Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 20(10), 1997, pp.2670-2674.
- [5] Narayan, S., Krummen, D., Shivkumar, K., Clopton, P., Rappel, W. and Miller, J. Treatment of Atrial Fibrillation by the Ablation of Localized Sources. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(7), 2012, pp.628-636.
- [6] Ferrer, A., Sebastián, R., Sánchez-Quintana, D., Rodríguez, J., Godoy, E., Martínez, L. and Saiz, J. Detailed Anatomical and Electrophysiological Models of Human Atria and Torso for the Simulation of Atrial Activation. *PLOS ONE*, 10(11), 2015, p.e0141573.
- [7] Tobón Zuluaga, C. (2010). *Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las Arritmias Auriculares y su Tratamiento Mediante Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación* (Tesis Doctoral). Universidad Politécnica de Valencia.
- [8] Ho, S. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovascular Research*, 54(2), 2002, pp.325-336.
- [9] Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties Insights from a mathematical model. *Am J Physiol*, 1998, 275:H301-H321