

Generation and Uncertainty Quantification of Patient-specific Purkinje Network Models

Lucas A. Berg ¹, Rafael A. B. Queiroz ¹, Elizabeth M. Cherry ², Rodrigo W. dos Santos ¹

¹Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional,
Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

²Georgia Institute of Technology, Estados Unidos

{berg, rafael.bonfim}@ice.ufjf.br, echerry30@gatech.edu, rodrigo.weber@ufjf.edu.br

Abstract. *Cardiac Purkinje networks are a fundamental part of the conduction system and are known to initiate a variety of cardiac arrhythmias. However, patient-specific modeling of Purkinje networks remains challenging due to their high morphological complexity and lack of non-invasive image techniques to identify these structures. This thesis presents a novel method based on optimization principles for generating Purkinje networks that combine geometric and electrical accuracy in branch size, bifurcation angles, and Purkinje-ventricular-junction activation times. The results demonstrate that the new method can generate patient-specific Purkinje networks with controlled morphological metrics and specified local activation times at the Purkinje-ventricular junctions.*

Resumo. *As redes de Purkinje são uma parte fundamental do sistema de condução cardíaco e são conhecidas por iniciar uma variedade de arritmias. No entanto, a modelagem específica das redes de Purkinje de um paciente permanece desafiadora devido à alta complexidade morfológica e à falta de técnicas de imagem não invasivas para identificar estas estruturas. Esta tese tem como objetivo apresentar um novo método baseado em princípios de otimização para a geração de redes de Purkinje que combinam precisão geométrica e elétrica no tamanho do ramo, ângulos de bifurcação e ativação das Junções-Músculo-Purkinje. Os resultados demonstram que o novo método é capaz de gerar redes de Purkinje específicas de paciente com métricas morfológicas controladas e tempos de ativação especificados nas Junções-Músculo-Purkinje.*

1. Caracterização do problema e motivação da pesquisa

O sistema condução ventricular (SCV) é essencial para o funcionamento do coração, visto que é responsável pela estimulação sincronizada dos ventrículos e a manutenção do ritmo cardíaco. O SCV consiste do feixe de His, dos feixes principais esquerdo e direito e da rede de Purkinje. O sistema providencia contração do ápice até a base, juntamente com a sincronização dos ventrículos esquerdo e direito, o que possibilita a correta coordenação da atividade elétrica em todas espécies de mamíferos.

Atualmente na literatura, vários estudos implicaram a rede de Purkinje como a causa de arritmias cardíacas mortais, como a fibrilação ventricular. Modelos personalizados de eletrofisiologia cardíaca que combinam observação clínica com alta fidelidade,

conhecidos como gêmeos digitais cardíacos (GDCs), são ferramentas promissoras para adaptar terapias de precisão cardíaca. Um passo essencial para construção de GDCs depende da capacidade de modelos para replicar a sequência de ativação ventricular sob uma ampla gama de condições. No entanto, apesar do progresso recente no ramo, ainda não há uma técnica válida para extrair uma rede de Purkinje de dados clínicos, o que torna o desenvolvimento de um modelo computacional específico do paciente acoplado ao ventrículo desafiador. Desta forma, devido à sua geometria complexa, a geração manual de uma rede de Purkinje pode se tornar uma tarefa altamente exigente e demorada, tornando o desenvolvimento de métodos que possam construir redes de Purkinje de forma automática um requisito para o avanço dos estudos nessa área.

Existem uma grande variedade de métodos para geração de redes de Purkinje. Dentre as diversas classes de algoritmos disponíveis, existem os baseados em princípios de otimização, tais como o algoritmo *Constructive Optimization* (CO) [Ulysses et al. 2018]. Uma grande vantagem deste algoritmo é sua flexibilidade por permite utilizar diferentes funções custo no processo de otimização. Desta forma, é possível incluir detalhes topológicos e elétricos para construção das redes otimizadas, como por exemplo ângulos de bifurcação, localização das Junções-Músculo-Purkinje e tempos de ativação. No entanto, o algoritmo CO possui limitações, a saber: não gera redes de Purkinje em malhas biventriculares, bem como não considera a geração de redes de Purkinje paciente-específico, que são mandatórias para aplicações reais no contexto de auxiliar na tomada de decisão de profissionais de saúde.

A principal motivação desta tese [Berg 2022] foi desenvolver um novo método utilizando princípios de otimização para geração de redes de Purkinje paciente-específico com precisões geométrica e elétrica. O novo método conhecido como *Shocker* é uma extensão do algoritmo CO [Ulysses et al. 2018] e considera funções custo baseadas em métricas geométricas e elétricas. As redes de Purkinje geradas são avaliadas através do acoplamento das mesmas em malhas biventriculares e da comparação do tempo de ativação obtido com os valores de referência disponíveis.

2. Objetivos e contribuições do trabalho

O objetivo geral desta tese é desenvolver um novo método de geração de redes de Purkinje paciente-específico que se baseia em princípios de otimização e com precisões geométrica e elétrica. Para avaliar e validar as redes de Purkinje geradas, modelos computacionais realísticos de malhas biventriculares foram utilizados juntamente com os mais modernos modelos celulares para células humanas de Purkinje e ventriculares. Além disso, importantes características fisiológicas do fenômeno, como o atraso característico que ocorre nas Junções-Músculo-Purkinje (JMPs), também são consideradas nas simulações. O método também é expansível e reutilizável, possibilitando a extensão de redes de Purkinje geradas por outros métodos disponíveis na literatura através da inclusão de novos ramos ou da inclusão de novas JMPs a sua estrutura.

Os objetivos específicos do trabalho são: (1) Desenvolver um método capaz de gerar automaticamente redes de Purkinje paciente-específico em qualquer superfície endocárdica com precisões morfológica e eletrofisiológica; (2) Validar as redes de Purkinje geradas com mapas eletroanatômicos e eletrocardiogramas; (3) Providenciar os métodos necessários para quantificar incertezas nos modelos de redes de Purkinje paciente-

específico gerados.

2.1. Contribuição principal do trabalho do trabalho: método *Shocker*

Nesta seção, apresentam-se alguns detalhes sobre o método *Shocker* desenvolvido e implementado computacionalmente para geração de redes de Purkinje paciente-específico. Uma explicação mais detalhada pode ser obtida na tese [Berg 2022]. A estrutura principal do método é mostrada no **Algoritmo 1**. Para gerar uma rede de Purkinje, os dados de entrada do método são: conjunto de pontos S com localização distal para os ramos terminais e a localização proximal do ramo da raiz x_{prox} , que deve estar contida dentro da superfície do endocárdio Ω_s . Além disso, o conjunto S contém a localização das JMPs ativas e uma nuvem de pontos intermediários que cobrem de maneira homogênea Ω_s .

Um parâmetro de entrada opcional que pode ser passado para o método é a topologia inicial de uma rede de Purkinje. Este recurso adicional oferece uma flexibilidade para dois cenários em particular. Primeiramente, estruturas conhecidas do SCV, como os feixes principais esquerdo e direito, podem ser construídos usando diferentes técnicas e serem utilizados como uma rede inicial. Uma segunda vantagem deste recurso é na extensão de uma rede de Purkinje já construída anteriormente. Neste cenário o usuário poderia adicionar novos ramos a topologia da rede.

A rede de Purkinje é representada no computador por uma estrutura de dados do tipo grafo, em que os nós representam os pontos sobre a superfície do endocárdio e as arestas segmentos que ligam dois pontos. A partir desta estrutura de dados, cada segmento tem acesso a seu segmento pai e filho. Um segmento é dito terminal quando não possui filhos, e uma ramo é definido como um conjunto de segmentos entre bifurcações.

Algoritmo 1: Algoritmo do método *Shocker* desenvolvido [Berg 2022].

Entrada: S, x_{prox} , [rede Purkinje inicial].
Saída: Rede de Purkinje gerada com os pontos do conjunto S .

- 1 $S_i, S_a \leftarrow PreProcessamento(S, x_{prox})$;
- 2 $k_{term} \leftarrow InicializacaoRaiz(S_i, l_d, x_{prox}, [rede Purkinje inicial])$;
- 3 **while** (S_i não estiver vazio) **do**
- 4 Novo ramo intermediário $\leftarrow GerarTerminal(S_i, N_i, CF_i, l_d, k_{term})$;
- 5 Avançar para o próximo ponto intermediário em S_i ;
- 6 $k_{term} \leftarrow k_{term} + 1$;
- 7 **if** ($k_{term} \% L_{rate} == 0$) **then**
- 8 Novos ramos ativos $\leftarrow TentarConexaoJMP(S_a, N_a, CF_a, L_{error}, l_d,$
 $k_{term})$;
- 9 **end**
- 10 **end**
- 11 $PosProcessamento(S_a, N_a, CF_a, L_{error}, l_d, k_{term})$;
- 12 Computar métricas e salvar topologia da rede em arquivo ;

2.2. Relevância do trabalho

Em relação às principais contribuições deste trabalho, apresentamos um novo método para gerar redes de Purkinje paciente-específico sobre qualquer superfície de endocárdio

com precisão geométrica e elétrica. Além disso, foi desenvolvida uma metodologia que permite a geração de várias redes de Purkinje que são capazes de reproduzir o mapa eletroanatômico e eletrocardiograma de um paciente. Através desta ferramenta é possível a realização de um estudo mais detalhado de quantificação de incertezas, contribuindo assim para consolidação da pesquisa no campo da medicina de precisão por meio da elaboração de modelos computacionais cada vez mais específicos para o paciente.

3. Resultados obtidos e discussões

O método *Shocker* foi avaliado utilizando três malhas biventriculares diferentes com um nível crescente de complexidade (simplificada, canina e paciente-específico) e seus resultados detalhados são reportados na tese [Berg 2022]. As redes de Purkinje geradas foram também utilizadas em simulações com o modelo monodomínio [Sundnes et al. 2006] utilizando um resolvidor paralelo de alto desempenho [Sachetto Oliveira et al. 2018] a fim de reproduzir a ativação elétrica dos ventrículos de maneira mais realística. A seguir, são apresentados alguns resultados obtidos com o método *Shocker*.

De maneira simplificada, na tese [Berg 2022], as redes de Purkinje geradas pelo método *Shocker* são comparadas e avaliadas de acordo com valores de referência considerando aspectos geométricos e elétricos, como por exemplo o ângulo de bifurcação, tamanho dos ramos, tempo mínimo e máximo de ativação das JMPs, erro quadrático médio (*RMSE*) e erro quadrático médio relativo (*RRMSE*) nas JMPs e a porcentagem de JMPs que foram conectados pela rede com um erro de tempo de ativação menor que $2ms$ ou $5ms$. Os resultados completos podem ser verificados em detalhes na tese [Berg 2022].

Os resultados para o ângulo de bifurcação e erro quadrático médio (*RMSE*) nas JMPs para as três malhas biventriculares são mostrados na Figura 1. Nesta figura, nota-se que do ponto de vista geométrico as redes de Purkinje geradas demonstram uma boa acurácia para os ângulos de bifurcação das malhas simplificada e canina em ambos os ventrículos. Isto porque, em média, a maioria das redes geradas pelo método foi capaz de se aproximar dos valores de referência que estavam disponíveis para essas duas malhas. Do ponto de vista elétrico pode-se verificar que todas as redes de Purkinje geradas obtiveram resultados satisfatórios, com valores de (*RMSE*) menores que $3ms$ para ambos os ventrículos e considerando todas as malhas biventriculares.

Na Figura 2 são apresentadas duas redes de Purkinje geradas pelo método *Shocker* para malha biventricular de paciente-específico. Através dessa figura pode-se notar que através de pequenas mudanças no parâmetro de entrada S do **Algoritmo 1**, o método é capaz de gerar redes de Purkinje com diferentes morfologias, ao mesmo tempo que ativam as mesmas JMPs com tempos de ativação bem similares. Este resultado demonstra que podem existir várias combinações diferentes de ramos que levam a um tempo de ativação equivalente para uma mesma JMP ativa. Esta descoberta abre a possibilidade de estudar se um determinado conjunto de combinações de ramos seria mais viável para uma geometria de malha específica.

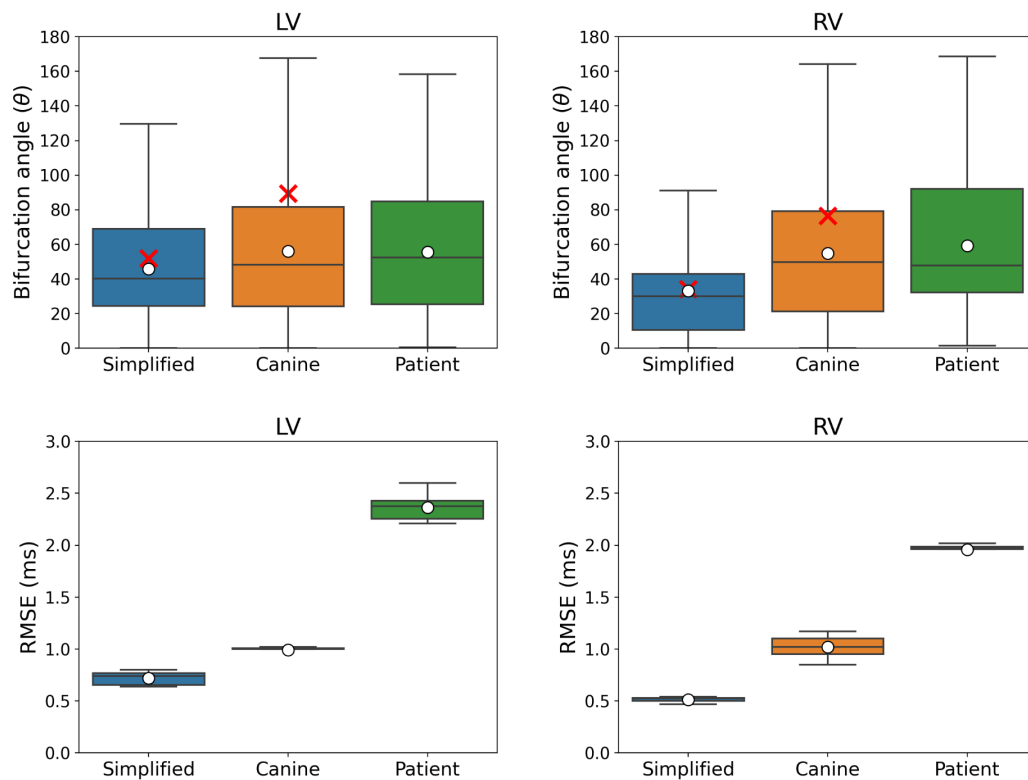


Figura 1. Resultados para os ângulos de bifurcação e erro quadrático médio (*RMSE*) para ambos os ventrículos de cada malha biventricular, em que a marcação em vermelho denota os valores de referência para os ângulos de bifurcação das malhas simplificada e canina.

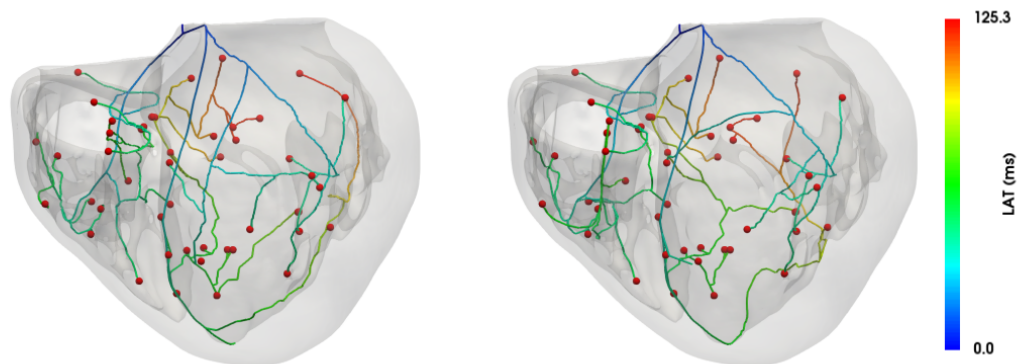


Figura 2. Comparação entre a morfologia das redes de Purkinje geradas pelo método *Shocker* para malha de paciente-específico juntamente com o tempo de ativação (*LAT*) dado em milisegundos (ms). A figura mostra a melhor (esquerda) e a pior (direita) rede de Purkinje do conjunto gerado considerando o erro no tempo de ativação das JMPs.

Por último, as melhores redes geradas para cada malha biventricular foram avaliadas através de simulações elétricas utilizando o modelo monodomínio [Berg 2022].

A partir destas simulações, pode-se concluir que os resultados obtidos neste trabalho estão de acordo com dados numéricos e experimentais da literatura, o que sugere que o método *Shocker* produz modelos confiáveis com potencial para contribuir para realização de simulações mais precisas e realistas da atividade elétrica cardíaca.

3.1. Produção científica

Os artigos publicados associados à tese [Berg 2022] são: [Ulysses et al. 2018, Berg et al. 2019, Walz et al. 2020, Lawson et al. 2020, Berg and dos Santos 2020, Pouranbarani et al. 2020, Pouranbarani et al. 2021].

Referências

- Berg, L. and dos Santos, R. (2020). A comparison between different purkinje network generation methods. *Revista Mundi Engenharia, Tecnologia e Gestão*, 5(2):1–11.
- Berg, L., dos Santos, R., and Cherry, E. (2019). A study of the electrical propagation in purkinje fibers. In *International Conference on Computational Science*, pages 74–86. Springer, Cham.
- Berg, L. A. (2022). *Generation and Uncertainty Quantification of Patient-specific Purkinje network models*. PhD thesis, Universidade Federal de Juiz de Fora.
- Lawson, B., Oliveira, R., Berg, L., Silva, P., Burrage, K., and dos Santos, R. (2020). Variability in electrophysiological properties and conducting obstacles controls re-entry risk in heterogeneous ischaemic tissue. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 378(2173):1–20.
- Pouranbarani, E., Berg, L., Oliveira, R., dos Santos, R., and Nygren, A. (2020). Improved accuracy of cardiac tissue-level simulations by considering membrane resistance as a cellular-level optimization objective. In *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 2487–2490. IEEE.
- Pouranbarani, E., Berg, L., Oliveira, R., dos Santos, R., and Nygren, A. (2021). Calibration of single-cell model parameters based on membrane resistance improves the accuracy of cardiac tissue simulations. *Journal of Computational Science*, 53(101375).
- Sachetto Oliveira, R., Martins Rocha, B., Burgarelli, D., Meira Jr, W., Constantinides, C., and Weber dos Santos, R. (2018). Performance evaluation of GPU parallelization, space-time adaptive algorithms, and their combination for simulating cardiac electrophysiology. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 34(2):e2913.
- Sundnes, J., Nielsen, B. F., Mardal, K. A., Cai, X., Lines, G. T., and Tveito, A. (2006). On the computational complexity of the bidomain and the monodomain models of electrophysiology. *Annals of biomedical engineering*, 34(7):1088–1097.
- Ulysses, J. N., Berg, L. A., Cherry, E. M., Liu, B. R., dos Santos, R. W., de Barros, B. G., Rocha, B. M., and de Queiroz, R. A. (2018). An optimization-based algorithm for the construction of cardiac Purkinje network models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 65(12):2760–2768.
- Walz, T., Azzolin, L., Chleilat, E., Berg, L., and Arevalo, H. (2020). Potential roles of purkinje fibers in ischemia-induced arrhythmias. In *2020 Computing in Cardiology*, pages 1–4. IEEE.