



N°d'ordre NNT : xxx

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
opérée au sein de
l'INSA Lyon

École Doctorale EDA160
Électronique, Électrotechnique et Automatique (E.E.A)

Discipline de doctorat : Ingénierie pour le Vivant

Soutenue publiquement le 12/02/2019, par :
Gerardo Kenny Rumindo

**Predictive Cardiac Modelling
for the Study of Myocardial Injuries**

Devant le jury composé de :

Estefania Peña, Professeur, University of Zaragoza
Maxime Sermesant, Chargé de Recherche HDR, INRIA
Peter Bovendeerd, Assistant Professor, Eindhoven University of Technology
Denis Friboulet, Professeur des Universités, INSA-LYON

Rapporteuse
Rapporteur
Examineur
Examineur

Patrick Clarysse, Directeur de Recherche CNRS, INSA-LYON
Jacques Ohayon, Professeur des Universités, Université Grenoble-Alpes

Co-directeur de thèse
Co-directeur de thèse

Pierre Croisille, Professeur des Universités Praticien Hospitalier,
Université Jean Monnet

Invité

Département FEDORA – INSA Lyon - Ecoles Doctorales – Quinquennal 2016-2020

| SIGLE | ECOLE DOCTORALE | NOM ET COORDONNEES DU RESPONSABLE |
|------------------|--|--|
| CHIMIE | CHIMIE DE LYON http://www.edchimie-lyon.fr Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage secretariat@edchimie-lyon.fr INSA : R. GOURDON | M. Stéphane DANIELE Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon IRCELYON-UMR 5256 Équipe CDFA 2 Avenue Albert EINSTEIN 69 626 Villeurbanne CEDEX directeur@edchimie-lyon.fr |
| E.E.A. | ÉLECTRONIQUE, ÉLECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE http://edeea.ec-lyon.fr Sec. : M.C. HAVGOUDOUKIAN ecole-doctorale.eea@ec-lyon.fr | M. Gérard SCORLETTI École Centrale de Lyon 36 Avenue Guy DE COLLONGUE 69 134 Écully Tél : 04.72.18.60.97 Fax 04.78.43.37.17 gerard.scorletti@ec-lyon.fr |
| E2M2 | ÉVOLUTION, ÉCOSYSTÈME, MICROBIOLOGIE, MODÉLISATION http://e2m2.universite-lyon.fr Sec. : Sylvie ROBERJOT Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 INSA : H. CHARLES secretariat.e2m2@univ-lyon1.fr | M. Philippe NORMAND UMR 5557 Lab. d'Ecologie Microbienne Université Claude Bernard Lyon 1 Bâtiment Mendel 43, boulevard du 11 Novembre 1918 69 622 Villeurbanne CEDEX philippe.normand@univ-lyon1.fr |
| EDISS | INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTÉ http://www.ediss-lyon.fr Sec. : Sylvie ROBERJOT Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 INSA : M. LAGARDE secretariat.ediss@univ-lyon1.fr | Mme Emmanuelle CANET-SOULAS INSERM U1060, CarMeN lab, Univ. Lyon 1 Bâtiment IMBL 11 Avenue Jean CAPELLE INSA de Lyon 69 621 Villeurbanne Tél : 04.72.68.49.09 Fax : 04.72.68.49.16 emmanuelle.canet@univ-lyon1.fr |
| INFOMATHS | INFORMATIQUE ET MATHÉMATIQUES http://edinfomaths.universite-lyon.fr Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage Tél : 04.72.43.80.46 infomaths@univ-lyon1.fr | M. Luca ZAMBONI Bât. Braconnier 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69 622 Villeurbanne CEDEX Tél : 04.26.23.45.52 zamboni@maths.univ-lyon1.fr |
| Matériaux | MATÉRIAUX DE LYON http://ed34.universite-lyon.fr Sec. : Stéphanie CAUVIN Tél : 04.72.43.71.70 Bât. Direction ed.materiaux@insa-lyon.fr | M. Jean-Yves BUFFIÈRE INSA de Lyon MATEIS - Bât. Saint-Exupéry 7 Avenue Jean CAPELLE 69 621 Villeurbanne CEDEX Tél : 04.72.43.71.70 Fax : 04.72.43.85.28 jean-yves.buffiere@insa-lyon.fr |
| MEGA | MÉCANIQUE, ÉNERGÉTIQUE, GÉNIE CIVIL, ACOUSTIQUE http://edmega.universite-lyon.fr Sec. : Stéphanie CAUVIN Tél : 04.72.43.71.70 Bât. Direction mega@insa-lyon.fr | M. Jocelyn BONJOUR INSA de Lyon Laboratoire CETHIL Bâtiment Sadi-Carnot 9, rue de la Physique 69 621 Villeurbanne CEDEX jocelyn.bonjour@insa-lyon.fr |
| ScSo | ScSo* http://ed483.univ-lyon2.fr Sec. : Viviane POLSINELLI Brigitte DUBOIS INSA : J.Y. TOUSSAINT Tél : 04.78.69.72.76 viviane.polsinelli@univ-lyon2.fr | M. Christian MONTES Université Lyon 2 86 Rue Pasteur 69 365 Lyon CEDEX 07 christian.montes@univ-lyon2.fr |

*ScSo : Histoire, Géographie, Aménagement, Urbanisme, Archéologie, Science politique, Sociologie, Anthropologie

A rule of thumb

If it disagrees with experiment, it is wrong. And that simple statement is the key to science. It does not make a difference how beautiful your guess is, it does not matter how smart you are, who made the guess, or what his name is. If it disagrees with experiment, it is wrong. That is all there is to it

- Richard Feynman

Abstract

Ischemic heart disease is initiated by the constriction of the coronary arteries, causing myocardial infarction. This leads to the formation of myocardial scar tissue or infarct. The underlying mechanism of how the whole myocardium remodels and the mechanical interactions between the infarct and the healthy tissue are still not well understood. In order to better understand the mechanics of the heart under normal and pathological conditions, computational models are being increasingly used, since they are able to provide physicians with information that cannot be measured with the current clinical tools. This information can then be used to improve the diagnosis and subsequently, the treatment course of each specific patient.

The main goal of this PhD project is to develop and evaluate a model-based approach to extract novel biomechanical indices that characterize myocardial stiffness and contractility. These indices would serve to improve the assessment of the regional myocardial functional status and viability, as well as the prognosis of the functional recovery of ischemic myocardium. In this PhD report, we first introduce an approach to retrieve the biomechanical indices from normal healthy volunteer data obtained from routine cardiac cine magnetic resonance acquisitions. In turn, we investigate the prognostic value of the retrieved indices on a magnetic resonance-based longitudinal study of clinical patients with ischemic heart disease. Lastly, we test the feasibility of our proposed pipeline to estimate biomechanical indices of pathological cases by combining learning-based infarct localization algorithm and inverse dynamics finite element modelling.

Acknowledgements

First of all, I would like to warmly thank Patrick Clarysse and Jacques Ohayon for giving me the opportunity to work on a very interesting project and for having supervised me throughout my PhD. I certainly appreciated the time, patience and guidance you have provided me for the past years. I would also like to thank Pierre Croisille and the colleagues at CHU Saint Etienne, who were kind enough to provide me with clinical data and advice. My thesis would be impossible to complete without them.

My sincere thanks also to my colleagues at Creatis. In particular, I would like to thank Nicolas Duchateau for contributing significantly in the project, as well as for his valuable advice and insights. I would also like to thank Peter Bovendeerd and his PhD students at TU Eindhoven, who have kindly helped me in the initial validation of our model.

Thank you very much for those who have provided me with moral supports throughout this whole process. Thank you especially to Denis and Zara for listening to my complaints for the past three years. And a special thanks to Nina for your supports and encouragements. Special dedication also to my family back in Indonesia, who I have not seen for a surprisingly long time, yet I still very much love.

Contents

| | |
|--|-----------|
| List of Figures | 11 |
| List of Tables | 22 |
| I Manuscript in English | 26 |
| 1 Introduction | 27 |
| 1.1 Context | 27 |
| 1.2 About the heart | 28 |
| 1.2.1 Basic anatomy | 28 |
| 1.2.2 Basic physiology | 30 |
| 1.3 Ischemic heart disease | 32 |
| 1.3.1 Overview of infarct healing | 32 |
| 1.3.2 Mechanical implications of infarct | 33 |
| 1.3.3 Treatment options | 34 |
| 1.4 Diagnosis of ischemic heart disease | 35 |
| 1.4.1 Electrocardiogram | 35 |
| 1.4.2 Angiogram | 36 |
| 1.4.3 Computed tomography | 36 |
| 1.4.4 Ultrasound | 37 |
| 1.4.5 Cardiac magnetic resonance | 37 |
| 1.4.6 MR-based cardiac function assessment | 39 |
| 1.5 Image-based modelling of the heart | 44 |
| 1.5.1 Modelling of ischemic heart | 45 |
| 1.5.2 Focus: left ventricle | 45 |
| 1.6 Report outline | 45 |
| 2 Biomechanical model of the left ventricle | 47 |
| 2.1 Anatomical and structural model | 48 |
| 2.1.1 Geometry | 48 |
| 2.1.2 Residual LV stress | 49 |
| 2.1.3 Myocardial fiber model | 49 |
| 2.2 Myocardial Constitutive model | 52 |
| 2.2.1 The passive part | 53 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.2.2 | The active part | 55 |
| 2.3 | Inverse cardiac modelling | 58 |
| 2.3.1 | Cost function based on cardiac measures | 58 |
| 2.3.2 | Parameter identification | 59 |
| 2.3.3 | Model validation | 60 |
| 2.4 | Modelling ischemic myocardium | 61 |
| 2.4.1 | Infarct localization based on myocardial deformations | 62 |
| 2.5 | Comparative study of published cardiac models | 64 |
| 2.6 | Conclusion and our objectives | 65 |
| 3 | Our left ventricle model: implementation and verifications | 68 |
| 3.1 | Finite element method | 68 |
| 3.2 | LV meshed geometry | 68 |
| 3.3 | Local coordinate systems | 71 |
| 3.3.1 | Description of fiber orientations | 71 |
| 3.4 | Constitutive laws: Abaqus UMAT | 74 |
| 3.4.1 | Development | 74 |
| 3.4.2 | Material orientation | 77 |
| 3.4.3 | Validation | 78 |
| 3.5 | Boundary conditions | 79 |
| 3.6 | Simulations at end-diastole and end-systole | 81 |
| 3.7 | Verification: direct modelling VS benchmark problems | 82 |
| 3.7.1 | Benchmark problem 1: Deformation of a beam | 82 |
| 3.7.2 | Benchmark problem 2: Inflation of a ventricle | 83 |
| 3.7.3 | Benchmark problem 3: Inflation and active contraction | 83 |
| 3.7.4 | Results and Discussion | 84 |
| 3.8 | Preliminary testing of our inverse approach VS TU/e model | 85 |
| 3.8.1 | Introduction | 85 |
| 3.8.2 | Modelling approach | 87 |
| 3.8.3 | Results and Discussion | 88 |
| 3.9 | Sensitivity analysis | 88 |
| 3.9.1 | Results and Discussion | 90 |
| 3.10 | Conclusion | 91 |
| 4 | Estimation of subject-specific left ventricular stiffness and contractility based on routine cine MR data of healthy volunteers | 94 |
| 4.1 | Introduction | 94 |
| 4.2 | Subjects | 95 |
| 4.2.1 | Dataset 1: 2012 MICCAI STACOM Challenge | 96 |
| 4.2.2 | Dataset 2: Marvel cohort | 96 |
| 4.3 | Methods | 96 |
| 4.3.1 | Personalization workflow | 96 |
| 4.3.2 | LV stiffness and contractility indices | 99 |
| 4.3.3 | Model evaluation | 101 |
| 4.3.4 | Statistical analysis | 102 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4.3.5 | Effects of fiber transverse angles | 102 |
| 4.4 | Results | 103 |
| 4.4.1 | Subject-specific MR data | 103 |
| 4.4.2 | Personalization and subject-specific biomechanical indices . . . | 103 |
| 4.4.3 | Model evaluation | 104 |
| 4.4.4 | Statistical analysis | 106 |
| 4.4.5 | Effects of fiber transverse angles | 108 |
| 4.5 | Discussion | 108 |
| 4.6 | Conclusion | 112 |
| 5 | Prognostic potential of regional myocardial biomechanical indices | 114 |
| 5.1 | Introduction | 114 |
| 5.2 | Subjects | 115 |
| 5.3 | Methods | 116 |
| 5.3.1 | Personalization workflow | 116 |
| 5.3.2 | Model evaluation | 118 |
| 5.3.3 | Statistical analysis | 118 |
| 5.4 | Results | 119 |
| 5.4.1 | Subject-specific MR data | 119 |
| 5.4.2 | Personalization results | 121 |
| 5.4.3 | Statistical analysis | 121 |
| 5.5 | Discussion | 121 |
| 5.6 | Conclusion | 127 |
| 6 | Modelling of pathological LV using learning-based infarct localization and inverse dynamics approach | 129 |
| 6.1 | Introduction | 129 |
| 6.2 | Evaluation of strain parameters for infarct localization | 129 |
| 6.2.1 | Database of pathological cases | 130 |
| 6.2.2 | Strain parameters | 131 |
| 6.2.3 | Learning-based infarct localization | 132 |
| 6.2.4 | Performance evaluation | 135 |
| 6.3 | Personalized pathological LV models: a finite element study | 135 |
| 6.3.1 | Selected pathological cases | 137 |
| 6.3.2 | Personalization workflow | 137 |
| 6.4 | Results and discussion | 141 |
| 6.4.1 | Evaluation of strain parameters | 141 |
| 6.4.2 | Personalized pathological LV models | 148 |
| 6.5 | Conclusion | 153 |
| | Conclusion and perspectives | 154 |
| | General conclusion | 154 |
| | Current limitations | 155 |
| | Perspectives | 156 |

| | |
|---|------------|
| Appendices | 157 |
| Verification: direct modelling VS benchmark problems | 157 |
| Benchmark problem 1: Deformation of a beam | 157 |
| Benchmark problem 2: Inflation of a ventricle | 157 |
| Benchmark problem 3: Inflation and active contraction | 160 |
| List of communications | 160 |
| | |
| II Summary in French | 163 |
| | |
| 7 Introduction | 165 |
| 7.1 Contexte | 165 |
| 7.2 À propos du cœur | 165 |
| 7.3 Cardiopathie ischémique | 169 |
| 7.3.1 Implications mécaniques de l'infarctus | 169 |
| 7.3.2 Options de traitement | 170 |
| 7.3.3 Évaluation de la fonction cardiaque par IRM | 171 |
| 7.4 Modélisation du coeur basée sur l'image | 173 |
| 7.5 Plan du rapport | 174 |
| | |
| 8 Modèle biomécanique du ventricule gauche | 175 |
| 8.1 Modèle anatomique et structurel | 176 |
| 8.1.1 Contrainte résiduelle dans le VG | 176 |
| 8.1.2 Modèle de l'architecture fibreuse myocardique | 177 |
| 8.2 Modèle constitutif du myocarde | 178 |
| 8.2.1 La partie passive | 178 |
| 8.2.2 Tension active dépendante de l'étirement de la fibre | 180 |
| 8.2.3 Lois constitutives combinées | 180 |
| 8.3 Modélisation cardiaque inverse | 180 |
| 8.4 Modélisation du myocarde ischémique | 182 |
| 8.4.1 Localisation de l'infarctus basée sur les déformations du myocarde | 182 |
| 8.5 Étude comparative de modèles cardiaques publiés | 183 |
| 8.6 Nos objectifs | 183 |
| | |
| 9 Notre modèle du ventricule gauche: implémentation et vérifications | 186 |
| 9.1 Géométrie maillée VG | 186 |
| 9.2 Systèmes de coordonnées locales | 187 |
| 9.2.1 Description des orientations des fibres | 187 |
| 9.3 Lois constitutives : Abaqus UMAT | 188 |
| 9.4 Conditions limites | 188 |
| 9.5 Simulations en télédiastole et télésystole | 188 |
| 9.6 Vérification de modélisation directe sur des problèmes de référence . . | 189 |
| 9.6.1 Résultats et discussion | 189 |
| 9.7 Test préliminaire de notre approche inverse en comparaison au modèle de TU/e | 191 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 9.7.1 | Approche de modélisation | 192 |
| 9.7.2 | Résultats et discussion | 193 |
| 9.8 | Analyse de sensibilité | 194 |
| 9.8.1 | Résultats et discussion | 195 |
| 9.9 | Conclusion | 198 |
| 10 | Estimation de la rigidité et de la contractilité du ventricule gauche à partir de données de routines cine-IRM acquises chez des volontaires sains | 199 |
| 10.1 | Introduction | 199 |
| 10.2 | Sujets | 200 |
| 10.3 | Méthodes | 200 |
| 10.3.1 | Workflow de personnalisation de modèles | 200 |
| 10.3.2 | Indices de rigidité et de contractilité VG | 202 |
| 10.3.3 | Évaluation du modèle | 202 |
| 10.3.4 | Analyse statistique | 203 |
| 10.3.5 | Effets des angles transverses des fibres | 204 |
| 10.4 | Résultats | 204 |
| 10.4.1 | Données MR spécifiques au sujet | 204 |
| 10.4.2 | Personnalisation et indices biomécaniques spécifiques au sujet | 204 |
| 10.4.3 | Évaluation du modèle | 205 |
| 10.4.4 | Analyse statistique | 207 |
| 10.5 | Discussion | 208 |
| 10.6 | Conclusion | 212 |
| 11 | Potentiel pronostique des indices biomécaniques régionaux du myocarde | 213 |
| 11.1 | Introduction | 213 |
| 11.2 | Sujets | 214 |
| 11.3 | Méthodes | 215 |
| 11.3.1 | Workflow de personnalisation des modèles | 215 |
| 11.3.2 | Évaluation du modèle | 217 |
| 11.3.3 | Analyse statistique | 217 |
| 11.4 | Résultats | 217 |
| 11.4.1 | Données IRM spécifiques au sujet | 217 |
| 11.4.2 | Résultats de la personnalisation | 218 |
| 11.4.3 | Analyse statistique | 220 |
| 11.5 | Discussion | 220 |
| 11.6 | Conclusion | 226 |
| 12 | Modélisation de VG pathologiques combinant la localisation d’infarctus basée sur de l’apprentissage et une approche de biomécanique inverse | 227 |
| 12.1 | Introduction | 227 |
| 12.2 | Évaluation de paramètres de déformation pour la localisation de l’infarctus | 227 |

| | | |
|--------|--|------------|
| 12.2.1 | Base de données des cas pathologiques | 228 |
| 12.2.2 | Paramètres de déformation | 229 |
| 12.2.3 | Localisation d'infarctus basée sur l'apprentissage | 229 |
| 12.2.4 | Évaluation des performances | 232 |
| 12.3 | Modèles de VG pathologiques personnalisés : approche bio-mécanique inverse | 232 |
| 12.3.1 | Cas pathologiques sélectionnés | 233 |
| 12.3.2 | Workflow de personnalisation | 234 |
| 12.4 | Résultats et discussion | 237 |
| 12.4.1 | Évaluation des paramètres de déformation | 237 |
| 12.4.2 | Modèles VG pathologiques personnalisés | 242 |
| 12.5 | Conclusion | 245 |
| | Conclusion et perspectives | 247 |
| | Conclusion générale | 247 |
| | Limites actuelles | 248 |
| | Perspectives | 249 |
| | III Bibliography | 250 |

List of Figures

| | | |
|-----|--|----|
| 1.1 | Human circulatory system and heart anatomy showing the chambers, valves, pericardium and major blood valves (Image retrieved from <i>OpenStax College, Wikimedia Commons</i>) | 28 |
| 1.2 | The basic structure of a sarcomere in relaxed (above) and contracted (below) positions; consists of the thick myosin filaments and the thin actin filaments. The structure is further stabilized by a number of proteins, e.g. α -actinin and titin (Image retrieved from Richfield (2014)) | 29 |
| 1.3 | Wigger’s diagram showing the left ventricular cardiac cycle events. The point ‘a’ corresponds to atrial contraction, the point ‘c’ corresponds to the closure of mitral valve and the point ‘v’ corresponds to passive atrial filling. The wave ‘P’ corresponds to atrial depolarization, the ‘QRS’ complex corresponds to ventricular depolarization and wave ‘T’ corresponds to ventricular repolarization. The sounds labelled ‘1st’, ‘2nd’ and ‘3rd’ corresponds to the closure of the mitral valve, the closure of the aortic valve and the brief vibration due to rapid diastolic filling period, respectively (Image retrieved from <i>DanielChangMD, Wikimedia Commons</i>) | 30 |
| 1.4 | Left: LV pressure-volume loop with end-systolic and end-diastolic pressure volume relationships (ESPVR and EDPVR) curves. Dashed red lines show decreasing LV preload. Right: left ventricular (LV) pressure-volume loop for normal (blue), hypertrophic (orange), dilated (green) and restrictive (red) cardiomyopathies (CM) | 31 |
| 1.5 | Myocardial infarction caused by a blockage in the coronary arteries, leading to damage in heart muscles where blood supply is reduced (Image retrieved from <i>Blausen.com</i>) | 33 |
| 1.6 | Left: angiogram image showing blocked arteries. Middle: coronary CT angiography image showing the extent of occlusion in the coronary arteries. Right: ultrasound 4-chamber view image of the heart (Images retrieved from <i>Wikimedia Commons</i>) | 36 |
| 1.7 | Basic principles of magnetic resonance imaging | 38 |

| | | |
|------|---|----|
| 1.8 | A gradient echo pulse sequence. An initial RF pulse flips the magnetization into the transverse plane (a). In the presence of a gradient pulses throughout the region of interest, dephasing occurs (b). A refocusing gradient reverses the relative phase and an echo is formed as the spins rephase (c). Phase accrual continues until the end of the gradient pulses (d) (Image taken from Young and Prince (2013)) | 39 |
| 1.9 | Cine MR images: short axis and long axis 2-chamber and 4-chamber views | 40 |
| 1.10 | Tagging (a), DENSE (b) and feature tracking (c) techniques for myocardial strain assessment from MR images (Image retrieved from Cao et al. (2018)). Top: short axis, bottom: long axis. For the tagging image, the segmented endocardial and epicardial borders are marked yellow and green, respectively. In DENSE, the images are shown in diastole with points on myocardium depicting the 2D displacement field. In feature tracking, the endocardial and epicardial borders are marked by red and green contours, respectively, with the myocardium in yellow | 41 |
| 1.11 | Late Gadolinium enhancement image, showing areas of non-viable/scar tissue (left) and processed MR diffusion tensor image of <i>ex vivo</i> human myocardium, showing the direction of maximal diffusivity given from the orientation of the eigenvector associated with the diffusion tensor (right) (Images retrieved from Young and Prince (2013)) | 43 |
| 2.1 | General pipeline of the LV modelling approach. The dashed red diagram shows the inverse modelling part | 47 |
| 2.2 | Left: an isolated LV geometry used in this study, Mid: a biventricular geometry with the mapped fiber vectors (Talbot et al., 2013), Right: an LV geometry with papillary muscles (Wang et al., 2015) | 49 |
| 2.3 | An illustration of myofiber laminar organization in the left ventricle (LeGrice et al., 1995; Wang et al., 2015) (left). Definition of elevation (α_h) and transverse (α_t) angles with respect to left ventricle local coordinate system (right) | 50 |
| 2.4 | Experimental data of myocardial fiber angles in canine hearts (Nielsen et al., 1991; Streeter, 1979), showing transmural variation of fiber elevation angle | 51 |
| 2.5 | Left: The Hill’s three-element model; CE: contractile element, SE: series element, PE: parallel element, F: force. Right: Deformation of a thick-walled cylinder (inflation, contraction) modelled by Guccione et al. (1991, 1993) | 52 |
| 2.6 | Left: end-diastolic normalized volume (EDV) against pressure (EDP) curves for normal and pathological human hearts; ICM: ischemic cardiomyopathy, DCM: dilated cardiomyopathy, LVAD: left-ventricular assist device. Right: end-diastolic pressure-normalized volume curves of 80 <i>ex-vivo</i> human hearts superimposed with the "Klotz" curve: $EDP = A_n EDV^{B_n}$ (Images retrieved from Klotz et al. (2006)) | 58 |

| | | |
|------|---|----|
| 2.7 | Americal Heart Association (AHA) 17 segments. LAD: left anterior descending territory, LCX: left circumflex artery territory, RCA: right coronary artery territory | 64 |
| 2.8 | Our proposed pipeline of the patient-specific inverse biomechanical modelling approach | 66 |
| 3.1 | The processing of the LV geometry: from MR image segmentation to LV hexahedral volumetric mesh | 69 |
| 3.2 | Mesh convergence analysis. The green meshes show two truncated ellipsoid with different number of elements (N), while the curve shows the mesh convergence at around 3000-4000 number of elements | 70 |
| 3.3 | The truncated ellipsoid used as an idealized LV geometry is parameterized by these values: $C = 43$ mm, $h = 24$ mm, $a = 17.708$ mm and $b = 33.793$ mm | 70 |
| 3.4 | Left: description of the cylindrical and pseudoprolate LV coordinate systems. The radial basis vector is shown in red, longitudinal in blue, and circumferential in green. Right: description of the difference in radial coordinates between the two coordinate systems. The longitudinal and circumferential coordinates are essentially the same for both coordinate systems | 72 |
| 3.5 | Transmural variations of elevation (α_h) and transverse (α_t) angles used in this study (deg: degrees) | 73 |
| 3.6 | Pipeline for the UMAT development (left side) and validation against the built-in Abaqus material AMAT (right side). The accented variable denotes that they are defined in the local coordinate system or material orientation | 74 |
| 3.7 | Shear12: face in the 1-positive direction is sheared to the direction 2-positive. Grey element is the undeformed configuration, whereas the green element is the deformed configuration | 78 |
| 3.8 | One-element validation test: uniaxial extensions in the 1- (left) and 2- (right) positive directions | 79 |
| 3.9 | One-element validation test: simple shear in the 12(top), 21 (left) and 23 (right) directions | 80 |
| 3.10 | One-element validation test: time-dependent active tension in the 1- (left) and 2- (right) directions | 80 |
| 3.11 | From left to right: the LV geometry with the fixed constraint denoted by the red dots, the LV cavity incorporated within the geometry, the LV cavity represented as a hollow container meshed with quadrilateral shell elements | 81 |
| 3.12 | 2-point simulation (dashed red line) superimposed on the cardiac cycle (blue). Point a: beginning of filling, point b: end of diastole/filling, point c: end of isovolumetric contraction, point d: end of systole/ejection | 81 |
| 3.13 | Land et al. (2015) problem 1: deformation of a beam with the reference geometry and the solution (green) | 82 |

| | | |
|------|---|-----|
| 3.14 | Land et al. (2015) problem 2 (left) and 3 (right): the reference geometry and solutions for problem 2 and 3. Black nodes are used for strain calculations. For problem 3, the fiber helix angles are shown as a color bar in degrees | 83 |
| 3.15 | Land et al. (2015) problem 1: deformation of the mid-line of the beam (x 0.5 0.5) | 84 |
| 3.16 | Land et al. (2015) problem 2: Deformation of a line along the middle of the LV wall, with the dashed line showing the undeformed line . . | 85 |
| 3.17 | Land et al. (2015) problem 3: Deformation of a line along the middle of the LV wall in the z-axis, with the dashed line showing the undeformed line | 86 |
| 3.18 | Land et al. (2015) problem 3: Deformation of a line showing a twist along the axial cross-section of the LV wall. The twist is due to the active contraction in the fiber direction | 86 |
| 3.19 | Left: the pressure-volume curves of the TU/e beating heart model superimposed with the pressure-volume curve of our personalized model. Right: spatial description of the points used for strains comparisons displayed in Figure 3.20, distributed in the radial (6 points) and longitudinal (4 points) directions | 88 |
| 3.20 | Strain comparisons between the TU/e (circles connected by dashed red lines) and our personalized model (squares). The x-axis and color bar display the radial and longitudinal coordinates, whereas the y-axis shows the respective strain values being compared | 89 |
| 3.21 | End-diastolic volume (ml) of the LV cavity, with varying model parameters. The active law scaling parameter T_{max} was not observed as it was assumed that there was no active tension in the diastolic phase | 90 |
| 3.22 | Circumferential strain values (%) at the basal, mid and apical levels, with varying model input parameters | 91 |
| 3.23 | Radial strain values (%) at the basal, mid and apical levels, with varying model input parameters | 92 |
| 3.24 | Longitudinal strain values (%) at the basal, mid and apical levels, with varying model input parameters | 92 |
| 3.25 | Shear strain values (%) at the basal, mid and apical levels, with varying model input parameters | 93 |
| 4.1 | Top: short-axis, 2-chamber and 4-chamber long-axis cine images (left to right). Bottom: Feature Tracking results; boundary points, tracking mesh, estimated circumferential strain (left to right) | 97 |
| 4.2 | Meshed geometries of the left ventricles at end systole from four subjects | 97 |
| 4.3 | Shaded area: error between the "Klotz" curve (red) and the predicted curve (blue) | 100 |

| | | |
|------|---|-----|
| 4.4 | Results of passive parameters identification with intertwined loops of case #11. The color bar shows the SSE error, and the minimum cost function value was pointed by the red arrow, which is in correspondence to the simultaneous parameters identification approach: $C_0 = 0.10$ kPa and $b_f = 11.66$ | 100 |
| 4.5 | Illustration for the LV metrics. See text for the complete formula (WT: wall thickness, L: length) | 102 |
| 4.6 | Personalized results of LV model from one healthy volunteer data. Top: myofiber strain (left) and stress (right) at end-systole. Bottom: deformed midventricular contour of one LV model in yellow superimposed with the MR images at end-diastole (left) and end-systole (right) . . | 104 |
| 4.7 | Bland-Altman plots: simulated vs MRI-based measurements | 105 |
| 4.8 | Segmental circumferential strain error (Feature Tracking 'FT' - personalized simulation 'Sim') from a midventricle slice of four cases. The error is represented as a mean of circumferential strain point-to-point difference (simple subtraction, in %) for each segment | 106 |
| 4.9 | ED wall thickness (mm) calculated from the personalized models at medial (top), apical (left) and basal (right) levels for 21 subjects (8 women, 13 men). The arrows are reference values from Lang et al. (2006) (red) and Kawel et al. (2012) (black) | 107 |
| 4.10 | Left: systolic fractional thickening (%) calculated from the personalized models at basal, medial and apical levels for 21 subjects. The arrows are reference values from Ubachs et al. (2009) (red) and Rodrigues et al. (2016) (black). Right: global longitudinal strain (%) calculated from the personalized models for 21 subjects. The arrows are reference values from Mangion et al. (2016) (red), Kleijn et al. (2015) (black) and Rodrigues et al. (2016) | 107 |
| 4.11 | Comparison of radial-circumferential shear strain between Bovendeerd et al. (2009) and our 'Trans100%' model at medial (black), basal (red) and apical (blue) levels. ejec: ejection phase, ir: isovolumetric relaxation phase, fill: filling phase | 112 |
| 5.1 | Left: the user interface of CMRSegTools with the infarct segmented in purple. Right: reconstructed LV geometry colored by transitional regions of normalized infarct severity SX from healthy ($SX=0$) to infarct ($SX=1$) | 117 |
| 5.2 | Distribution of end-systolic myofiber strain (left) and myofiber stress (right) from one of the personalized pathological LV model. The middle figure shows the infarct (red), healthy (blue) and transitional regions | 121 |
| 5.3 | Bland-Altman plots: simulated vs MRI-based measurements | 122 |
| 5.4 | Comparison of D5 and M12 time points for case #11 at a midventricular slice level at end-diastole (left), end-systole (middle) and the end-systolic circumferential strains (right) | 124 |
| 5.5 | Comparison of end-systolic myofiber stress between one ischemic patient (left) and one healthy volunteer (right) | 125 |

| | | |
|------|---|-----|
| 5.6 | Linear correlations between SI , CI and percentage change of EF and GCS between the two acquisition time points | 126 |
| 6.1 | Infarct generation workflow. 1) manual selection of the ventricular junction (red) and apex (black) 2) the left anterior descending coronary territory (red) 3) initial spherical/ellipsoidal geometry (blue) superimposed with the LV geometry 4) the resulting infarct region (purple) incorporated into the LV geometry | 131 |
| 6.2 | The strain parameters at end-systole for a pathological case shown in upper left with the ground truth infarct in red | 132 |
| 6.3 | Summary of the learning design used in this study | 132 |
| 6.4 | An average geometry calculated from all the 25 original LV geometries (only 8 are shown here) | 134 |
| 6.5 | The standard deviation of the interpolation of the local coordinates from the 25 original LV geometries onto the reference geometry | 134 |
| 6.6 | ROC curves from all 750 cases based on the principal strain (left). Based on these curves, we retrieved the optimal thresholds for each specific case, represented by the data points (right). A consensual threshold used for our prediction was retrieved as the median of the optimal thresholds from each individual case. Diagonal line represents theoretical performance of a random prediction | 136 |
| 6.7 | Predicted infarcts from all 750 cases based on regression results from principal strain, thresholded by the common consensual threshold (left). The method error 'd' of each strain parameter is calculated as the Euclidean distance between the predicted infarcts and an ideal infarct localization in terms of sensitivity and 1-specificity (right). Diagonal line represents theoretical performance of a random prediction | 136 |
| 6.8 | Illustration of our proposed workflow for one case | 138 |
| 6.9 | Infarct localization results of all 750 cases based on principal strain patterns using simple thresholding. In terms of sensitivity and specificity, the accuracy is inferior in comparison to the learning-based method based on principal strain shown in Figure 6.6-right | 142 |
| 6.10 | The average infarct location displayed on the reference mesh | 142 |
| 6.11 | Sum of squared difference of the principal strain patterns from the 25 healthy LV models that our database was derived from. The principal strain histograms of cases with the lowest (top, #10 vs #25) and highest (bottom, #2 vs #19) difference in principal strain distributions are shown in the right side | 144 |
| 6.12 | Infarct localization performance of the nine tested parameters. The horizontal axis depicts the infarct grade based on its severity, where the material properties are closest to the healthy myocardium in the left. The vertical axis depicts the method error 'd' of each parameter. Each point on the curve is corresponding to 25 LV geometries with the same infarct grade | 145 |

| | | |
|------|---|-----|
| 6.13 | Infarct localization performance for principal strain. No clear relation can be deduced between the prediction error and infarct volume, with red dots showing the LV geometries #1, #19 and #24 (left). However, in relation to the LV geometry from which the infarct cases were based on, LV geometries #1, #19 and #24 show consistently large error (right). The red dots show the median values, whereas the red crosses show the Q1 and Q3 values for each LV geometry | 146 |
| 6.14 | Principal strain patterns for healthy models of LV geometries #19 and #24 compared with six other cases | 147 |
| 6.15 | Ground truth and infarct localization results for one of the worst (C3, d: 1.00) and the best (C17, d: 0.04) predictions | 149 |
| 6.16 | Correlation between prediction error and the root mean square (RMS) error of point-to-point circumferential strains between the ground truth and personalized models | 152 |
| 6.17 | Problem 1: strain results. Plot of strains along the line in directions of x-, y- and z-axes. | 157 |
| 6.18 | Problem 2: apex location. The dashed line separates results for the deformed positions of the apex at the endo- and epicardium | 158 |
| 6.19 | Problem 2: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at endocardium | 158 |
| 6.20 | Problem 2: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at midwall | 159 |
| 6.21 | Problem 2: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at epicardium | 159 |
| 6.22 | Problem 3: apex location. The dashed line separates results for the deformed positions of the apex at the endo- and epicardium | 160 |
| 6.23 | Problem 3: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at endocardium | 161 |
| 6.24 | Problem 3: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at midwall | 161 |
| 6.25 | Problem 3: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at epicardium | 161 |
| 7.1 | L'appareil circulatoire humain et l'anatomie du cœur montrant les chambres, les valves, le péricarde et les principales valves sanguines (Image extraite de <i>OpenStax College, Wikimedia Commons</i>) | 166 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 7.2 | Le diagramme de Wigger montrant les événements du cycle cardiaque ventriculaire gauche. Le point 'a' correspond à la contraction auriculaire, le point 'c' à la fermeture de la valve mitrale et le point 'v' au remplissage atrial passif. L'onde 'P' correspond à la dépolarisation auriculaire, le complexe 'QRS' à la dépolarisation ventriculaire et l'onde 'T' à la repolarisation ventriculaire. Les sons "1st", "2nd" et "3rd" correspondent respectivement à la fermeture de la valve mitrale, à la fermeture de la valve aortique et à la brève vibration due au remplissage rapide diastolique (Image extraite de <i>DanielChang MD, Wikimedia Commons</i>) | 168 |
| 7.3 | Gauche : Boucle pression-volume du VG avec courbes de relation pression-volume télésystolique et télédiastolique (ESPVR et EDPVR) . Les lignes rouges en pointillés indiquent une précharge du VG décroissante. Droite : boucle pression-volume ventriculaire gauche (VG) pour les conditions normales (bleu), hypertrophiques (orange), dilatées (vert) et restrictives (rouge) | 169 |
| 7.4 | Infarctus du myocarde causé par un blocage dans les artères coronaires, entraînant des lésions dans le muscle cardiaque où l'apport sanguin est réduit (Image extraite de <i>Blausen.com</i>) | 170 |
| 7.5 | Techniques IRM de marquage tissulaire (a), DENSE (b) et de suivi de primitives (ang. Feature Tracking) (c) pour l'évaluation de la déformation myocardique à partir des images RM (Cao et al., 2018). (haut : petit axe, bas : grand axe). Pour l'image de marquage, les bords segmentées de l'endocarde et de l'épicarde sont marquées en jaune et en vert, respectivement. Dans l'image DENSE, les images sont montrées en télé-diastole avec des points sur le myocarde représentant le champ de déplacement 2D. Dans le suivi des caractéristiques, les frontières endocardique et épicaudique sont marquées par des contours rouges et verts, respectivement, avec le myocarde en jaune | 172 |
| 8.1 | Pipeline général de l'approche de modélisation du VG spécifique au sujet. Le diagramme en pointillés rouges montre la partie de modélisation inverse | 175 |
| 8.2 | Une illustration de l'organisation laminaire des myofibres dans le ventricule gauche (LeGrice et al., 1995; Wang et al., 2015) (gauche). Définition des angles d'élévation (α_h) et transversaux (α_t) par rapport au système de coordonnées locales du ventricule gauche (droite) | 177 |
| 8.3 | Notre approche de modélisation biomécanique inverse spécifique au patient | 185 |
| 9.1 | Le traitement de la géométrie VG : de la segmentation de l'IRM au maillage volumétrique hexaédrique VG | 186 |

| | | |
|------|---|-----|
| 9.2 | Simulation à 2 points (ligne rouge pointillée) superposée au cycle cardiaque (bleu). Point a : début du remplissage, point b : télédiastole/fin de remplissage, point c : fin de la contraction isovolumétrique, point d : télésystole/fin d'éjection | 189 |
| 9.3 | Land et al. (2015) Problème 1 : déformation de la ligne médiane de la barre(x 0.5 0.5) | 190 |
| 9.4 | Déformation selon une ligne médiane de la paroi du VG, la ligne en pointillés montrant la ligne non déformée. | 190 |
| 9.5 | Déformation d'une ligne médiane de la paroi VG selon l'axe des Z, la ligne en pointillés montrant la ligne non déformée | 191 |
| 9.6 | Déformation d'une ligne présentant une torsion le long de la section axiale de la paroi VG. La torsion est due à la contraction active dans le sens des fibres | 192 |
| 9.7 | Gauche : les courbes pression-volume du modèle de cœur battant TU/e superposées à la courbe pression-volume de notre modèle personnalisé. Droite : description spatiale des points utilisés pour la comparaison des déformations présentés dans la Figure 9.8, répartis selon les directions radiale (6 points) et longitudinale (4 points) | 193 |
| 9.8 | Comparaison des déformations entre le modèle TU/e (cercles reliés par des traits rouges en pointillés) et notre modèle personnalisé (carrés). L'axe des x et la barre de couleur affichent les coordonnées radiales et longitudinales, tandis que l'axe des y donne les valeurs de déformation respectives comparées. | 194 |
| 9.9 | Volume télédiastolique (ml) de la cavité du VG, avec différents paramètres du modèle. Le paramètre de mise à l'échelle de la loi active T_{max} n'a pas été étudié car on a supposé qu'il n'y avait pas de tension active pendant la phase diastolique | 195 |
| 9.10 | Valeurs de déformation circonférentielle (%) aux niveaux basal, moyen et apical, avec différents paramètres d'entrée du modèle | 196 |
| 9.11 | Valeurs de déformation radiale (%) aux niveaux basal, moyen et apical, avec différents paramètres d'entrée du modèle | 196 |
| 9.12 | Valeurs de déformation longitudinale (%) aux niveaux basal, moyen et apical, avec différents paramètres d'entrée du modèle | 197 |
| 9.13 | Valeurs de déformation en cisaillement (%) aux niveaux basal, moyen et apical, avec différents paramètres d'entrée du modèle | 197 |
| 10.1 | Haut : Images cine IRM en petit axe, et grand axe 2 et 4 cavités (de gauche à droite). Bas : Résultats du suivi de primitives: points de contours, maillage de suivi, déformation circonférentielle estimée (de gauche à droite) | 201 |
| 10.2 | Illustration des métriques du VG. Voir le texte pour les expressions (WT : épaisseur de paroi, L : longueur) | 203 |

| | | |
|------|---|-----|
| 10.3 | Résultats personnalisés du modèle de VG à partir des données d'un volontaire en bonne santé. En haut : distribution de la déformation (à gauche) et de contrainte (à droite) de la myofibre en tél-esystole. En bas : coupe mi-ventriculaire déformée d'un modèle de VG en jaune superposée aux images RM en tél-diastole (à gauche) et en tél-systole (à droite). | 205 |
| 10.4 | Graphiques de Bland-Altman : mesures simulées vs mesures basées sur l'IRM | 206 |
| 10.5 | Épaisseur de paroi tél-diastolique (mm) calculée à partir des modèles personnalisés aux niveaux médian (en haut), apical (à gauche) et basal (à droite) pour 21 sujets (8 femmes, 13 hommes). Les flèches sont des valeurs de référence issues de Lang et al. (2006) (rouge) et Kawel et al. (2012) (noir) | 207 |
| 10.6 | Gauche : Epaissement systolique (%) calculé à partir des modèles personnalisés aux niveaux basal, médian et apical pour 21 sujets. Les flèches sont des valeurs de référence issues de Ubachs et al. (2009) (rouge) et Rodrigues et al. (2016) (noir). Droite : déformation longitudinale globale (%) calculée à partir des modèles personnalisés pour 21 sujets. Les flèches sont des valeurs de référence issues de Mangion et al. (2016) (rouge), Kleijn et al. (2015) (noir) et Rodrigues et al. (2016) | 208 |
| 10.7 | Comparaison du cisaillement radial-circonférentiel entre Bovendeerd et al. (2009) et notre modèle 'Trans100%' aux niveaux médian (noir), basal (rouge) et apical (bleu). ejec : phase d'éjection, ir : phase de relaxation isovolumique, remplissage : phase de remplissage | 211 |
| 11.1 | A gauche : interface utilisateur de CMRSegTool avec l'infarctus segmenté en violet. Droite : géométrie du VG reconstruite colorée en régions de gravité de l'infarctus SX croissante de sain ($SX=0$, bleu) à totalement infarci ($SX=1$, rouge) | 215 |
| 11.2 | Cartographie de la déformation des fibres télésystolique (gauche) et de la contrainte (droite) à partir de l'un des modèles de VG pathologique personnalisés. La figure du milieu montre les régions d'infarctus (rouge), saines (bleu) et de transition. | 218 |
| 11.3 | Graphiques Bland-Altman : mesures simulées vs mesures basées sur l'IRM | 221 |
| 11.4 | Comparaison des contraintes dans la direction des fibres télésystoliques entre un patient ischémique (à gauche) et un volontaire sain (à droite) | 223 |
| 11.5 | Corrélations linéaires entre SI , CI et les variations en pourcentage de EF et GCS entre les deux temps d'acquisition sur les 16 cas restant. . | 225 |
| 12.1 | Workflow de génération d'infarctus. 1) sélection manuelle de la jonction inter-ventriculaire (rouge) et de l'apex (noir) 2) du territoire de la coronaire descendante antérieure gauche (rouge) 3) géométrie sphérique/ellipsoïdale initiale (bleu) superposée avec la géométrie du VG 4) la région d'infarctus (violet) incorporée dans la géométrie du VG | 229 |

| | | |
|------|---|-----|
| 12.2 | Ecart-type de l'interpolation des coordonnées locales sur la géométrie de référence | 231 |
| 12.3 | Courbes ROC des 750 cas prédits à partir de la déformation principale (à gauche). Sur la base de ces courbes, nous avons extrait les seuils optimaux pour chaque cas spécifique, représentés par les points de données (à droite). Un seuil consensuel utilisé pour notre prédiction a été déduit comme médiane des seuils optimaux de chaque cas individuel. La ligne diagonale représente la performance théorique d'une prédiction aléatoire | 232 |
| 12.4 | Infarctus prédit dans les 750 cas à partir de l'analys de regression sur la déformation principale après application du seuil consensuel commun (à gauche). L'erreur 'd' de chaque paramètre de déformation est calculée comme la distance euclidienne entre les infarctus prédits et une localisation idéale de l'infarctus en termes de sensibilité et de spécificité (coin supérieur gauche à droite). La ligne diagonale représente la performance théorique d'une prédiction aléatoire | 233 |
| 12.5 | Somme des différences quadratiques des déformations principales des 25 modèles de VG sains à partir desquels notre base de données a été établie. Les histogrammes des cas présentant la variabilité la plus faible (en haut, #10 vs #25) et la plus élevée (en bas, #2 vs #19) de la distribution des déformations principales sont présentés dans la partie gauche. | 238 |
| 12.6 | Performances de localisation d'infarctus des neuf paramètres de déformation testés. L'axe horizontal représente le stade de l'infarctus en fonction de sa gravité (propriétés les plus proches du myocarde sain, à gauche). L'axe vertical représente l'erreur de prédiction 'd' pour chaque paramètre. Chaque point de la courbe correspond à 25 géométries de VG avec le même degré d'infarctus. | 239 |
| 12.7 | Performance de localisation de l'infarctus de la déformation principale. Aucune relation claire ne peut être déduite entre l'erreur de prédiction et le volume de l'infarctus (à gauche). Cependant, par rapport à la géométrie du VG à partir de laquelle les cas d'infarctus étaient basés, les géométries de VG #1, #19 et #24 montrent systématiquement de grandes erreurs (droite). Les points rouges indiquent les valeurs médianes, tandis que les croix rouges indiquent les valeurs Q1 et Q3 pour chaque géométrie de VG | 240 |
| 12.8 | Corrélation entre l'erreur de prédiction et l'erreur quadratique moyenne quadratique (RMS) des déformations circonférentielles point à point entre le modèle de référence et les modèles personnalisés | 245 |

List of Tables

| | | |
|-----|---|-----|
| 2.1 | Comparative table detailing recent modelling studies: Asner et al. (2017b), Bovendeerd et al. (2009), Gao et al. (2017a), Genet et al. (2014), Lee et al. (2014), Marchesseau et al. (2013), Tang et al. (2010), Walker et al. (2005) and Xi et al. (2013). See text for further descriptions on the modelling approaches | 63 |
| 3.1 | Parameter values for the rule-based myocardial fiber arrangement based on (Rijcken et al., 1999) | 73 |
| 3.2 | Parameter values of the active tension constitutive law (Guccione et al., 1993) | 77 |
| 3.3 | Sensitivity analysis: range of parameter values tested, referring to the spatial distribution of fiber angles from Rijcken et al. (1999) | 90 |
| 4.1 | Mean and standard deviation (SD) of LV metrics across all subjects, as well as the differences between the measured and personalized simulated values | 103 |
| 4.2 | Subject-specific stiffness (SI) and contractility (CI) indices for the 21 subjects. The unit of the indices are in kPa | 103 |
| 4.3 | ED wall thickness and circumferential strains of subjects #11 and #19 compared with the remaining 11 male subjects and literature values (Kawel et al., 2012) | 110 |
| 4.4 | Effects of transverse angles on ED wall thickness, LV thickening and shear strain done on an idealized LV geometry. 'Trans100%' is our original model used in this study, 'Trans70%' and 'Trans00%' has 70% and no transverse angle in its fiber arrangement in comparison to 'Trans100%.' | 111 |
| 5.1 | Mean and standard deviation (SD) of LV metrics of the ischemic patients at 5 days (D5) and 12 months (M12) after acute MI. The column healthy volunteers lists the MR measurements of healthy volunteers from Chapter 4. ED wall thickness and systolic fractional thickening were computed at a midventricular slice. p-values<0.05 display significant difference between the patients and the healthy volunteers . . . | 119 |

| | | |
|------|---|-----|
| 5.2 | Percentage change of the global LV function and infarct size between D5 and M12, calculated as described in equation 5.3. Red colors display worsening properties, which are a percentage decrease for EF and GCS, as well as a percentage increase for V_{inf} and V_{inf}/V_{LV} | 120 |
| 5.3 | Linear regression results between changes in LV or infarct properties at 12-month follow-up and personalized biomechanical parameters obtained at baseline (D5). The observed LV or infarct properties are ejection fraction (EF), global circumferential strain (GCS), infarct volume (V_{inf}) and infarct-LV volume ratio (V_{inf}/V_{LV}). The biomechanical parameters are stiffness index (SI), contractility index (CI), midventricular fiber stretch (λ_{fib}) and midventricular shear strain (E_{rc}) . . . | 123 |
| 6.1 | Strain parameters evaluated in this study | 133 |
| 6.2 | Infarct properties of the twenty selected cases. Contractility column displays the contractility of infarct region as a percentage of the contractility of functional myocardium. Prediction error column displays the distance d of each case using principal strain, as explained in Section 6.2 | 138 |
| 6.3 | Material properties of the twenty selected cases | 139 |
| 6.4 | The principal strain statistics for the 25 healthy cases used in this study | 143 |
| 6.5 | The infarct localization performance of all strain parameters based on the mean, median, Q1 and Q3 values ($n = 750$) | 147 |
| 6.6 | Optimization results: the homogeneous passive parameters C_0 and b_f , the active parameters for healthy ($T_{max}^{healthy}$) and infarct ($T_{max}^{infarct}$) regions, and root mean square (RMS) error of point-to-point circumferential strains between the ground truth and predicted simulation data | 150 |
| 6.7 | Systolic optimization results when no partitioning of infarct is done: the homogeneous active parameter (T_{max}) and root mean square (RMS) error of point-to-point circumferential strains between the ground truth and personalized models | 151 |
| 8.1 | Tableau comparatif détaillant les études de modélisation récentes: Asner et al. (2017b), Bovendeerd et al. (2009), Gao et al. (2017a), Genet et al. (2014), Lee et al. (2014), Marchesseau et al. (2013), Tang et al. (2010), Walker et al. (2005) and Xi et al. (2013) | 184 |
| 10.1 | Moyenne et écart-type (SD) des mesures du VG pour tous les sujets, ainsi que les différences entre les valeurs mesurées (mes) et les valeurs simulées (sim) personnalisées. | 204 |
| 10.2 | Épaisseur de la paroi en télé-diastole et déformations circonférentielles télésystolique des sujets #11 et #19 par rapport aux 11 autres sujets masculins et aux valeurs de la littérature (Kawel et al., 2012) | 210 |

| | | |
|------|---|-----|
| 10.3 | Effets des angles transverses sur l'épaisseur de paroi télé-diastolique, l'épaississement du VG et le cisaillement sur une géométrie du VG idéalisée. 'Trans100%' est notre modèle original utilisé dans cette étude; 'Trans70%' et 'Trans00%' présentent respectivement 70% et aucun angle transverse dans l'arrangement de fibres par rapport à 'Trans100%' | 211 |
| 11.1 | Moyenne et écart-type (SD) des paramètres de VG des patients ischémiques à 5 jours (D5) et 12 mois (M12) après un IM aigu. La colonne 'volontaires sains' énumère les mesures IRM des volontaires sains du chapitre 4. L'épaisseur de la paroi et l'épaississement systolique ont été calculés sur une coupe mi-ventriculaire. Les valeurs $p < 0,05$ indiquent une différence significative entre les patients et les volontaires sains. . . . | 218 |
| 11.2 | Variation en pourcentage de la fonction du VG globale et de la taille de l'infarctus entre D5 et M12. Les couleurs rouges indiquent des propriétés dégradées, qui correspondent à une diminution en pourcentage pour EF et GCS, ainsi qu'une augmentation en pourcentage pour V_{inf} et V_{inf}/V_{LV} | 219 |
| 11.3 | Résultats de la régression linéaire entre les changements des caractéristiques du VG ou de l'infarctus à 12 mois de suivi et les paramètres biomécaniques personnalisés obtenus à D5. Les caractéristiques observées du VG ou de l'infarctus sont la fraction d'éjection (EF), la déformation circumférentielle globale (GCS), le volume de l'infarctus (V_{inf}) et le rapport de volumes (V_{inf}/V_{LV}). Les paramètres biomécaniques sont l'indice de rigidité (SI), l'indice de contractilité (CI), l'étirement de la fibre (λ_{fib}) et de la déformation de cisaillement à mi-ventricule (E_{rc}) . . . | 220 |
| 12.1 | Paramètres de déformation évalués dans cette étude | 230 |
| 12.2 | Propriétés de l'infarctus des vingt cas sélectionnés. La colonne Contractilité indique la contractilité de la région d'infarctus en pourcentage de la contractilité du myocarde sain. La colonne erreur de prédiction indique la distance d pour chaque cas en utilisant la déformation principale, comme expliqué dans la section 12.2. | 234 |
| 12.3 | Propriétés matérielles des vingt cas sélectionnés | 235 |
| 12.4 | Performance de localisation de l'infarctus de tous les paramètres de déformation en fonction des valeurs moyenne, médiane, Q1 et Q3 de l'erreur de prédiction ($n = 750$) | 241 |
| 12.5 | Résultats de l'optimisation: paramètres homogènes passifs C_0 et b_f , paramètres actifs pour les régions saines ($T_{max}^{healthy}$) et les régions d'infarctus ($T_{max}^{infarct}$), et erreur quadratique moyenne (RMS) des déformations circumférentielles entre la référence et la simulation | 243 |
| 12.6 | Résultats de l'optimisation systolique en l'absence de partitionnement de l'infarctus : paramètre actif homogène (T_{max}) et erreur quadratique moyenne (RMS) des déformations circumférentielles point à point entre le modèle de référence et les modèles personnalisés | 244 |

Part I

Manuscript in English

Chapter 1

Introduction

1.1 Context

Many of cardiovascular-related deaths can be prevented with early detection and better prognosis. Specifically, medical devices and imaging techniques have progressed significantly, providing non-invasive methods to better understand the cardiac function and to improve the prevention and treatment of all forms of cardiovascular diseases (Mor-Avi et al., 2011; Schwitter and Arai, 2011; Wang et al., 2015; Young and Prince, 2013). The impact of these improvements is very high, given that cardiovascular disease is the biggest cause of deaths worldwide for the past decades. According to the World Health Organization¹, around 18 million people died from cardiovascular disease in 2016, representing 31% of all global deaths.

Ischemic heart disease is one of the most common form of heart disease, accounting to 12.7% of total global mortality just in 2008 alone (Finegold et al., 2013). It is caused by the constriction of the coronary arteries by atherosclerosis, a thickening of the inner lining of the arterial walls due to deposits of fatty material. This causes reduced blood supply to the heart muscle, called myocardium, and can lead to a cardiac event called myocardial infarction (MI). In the course of several days or weeks after MI, scar tissue or infarct may form in some heart regions. During this period, the myocardium undergoes a remodelling process, which might change the cavity size, wall thickness, structural and mechanical properties, as well as the mechanical interactions between the injured myocardium and the remaining healthy myocardium (Richardson et al., 2016; Saez and Kuhl, 2016). These factors greatly contribute to the global heart function and the overall patient's condition. Current clinical practice mainly relies on the measurements of the global heart pump function to detect and predict the progression of ischemic heart disease, which provide limited information as they mostly reflect changes in heart's dimension and global motion (Burns et al., 2010; Fernandes et al., 2007; Schinkel et al., 2004). Thus, the underlying mechanisms of the remodeling process remains unclear (Gupta et al., 2000; Houser et al., 2000; Richardson et al., 2016), and better prediction on how the injured myocardium would progress in time would be an essential information for physicians (Biering-Sørensen

¹[www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

et al., 2017; Carrick et al., 2012; Choi et al., 2001; French and Kramer, 2001; Zhang et al., 2012b).

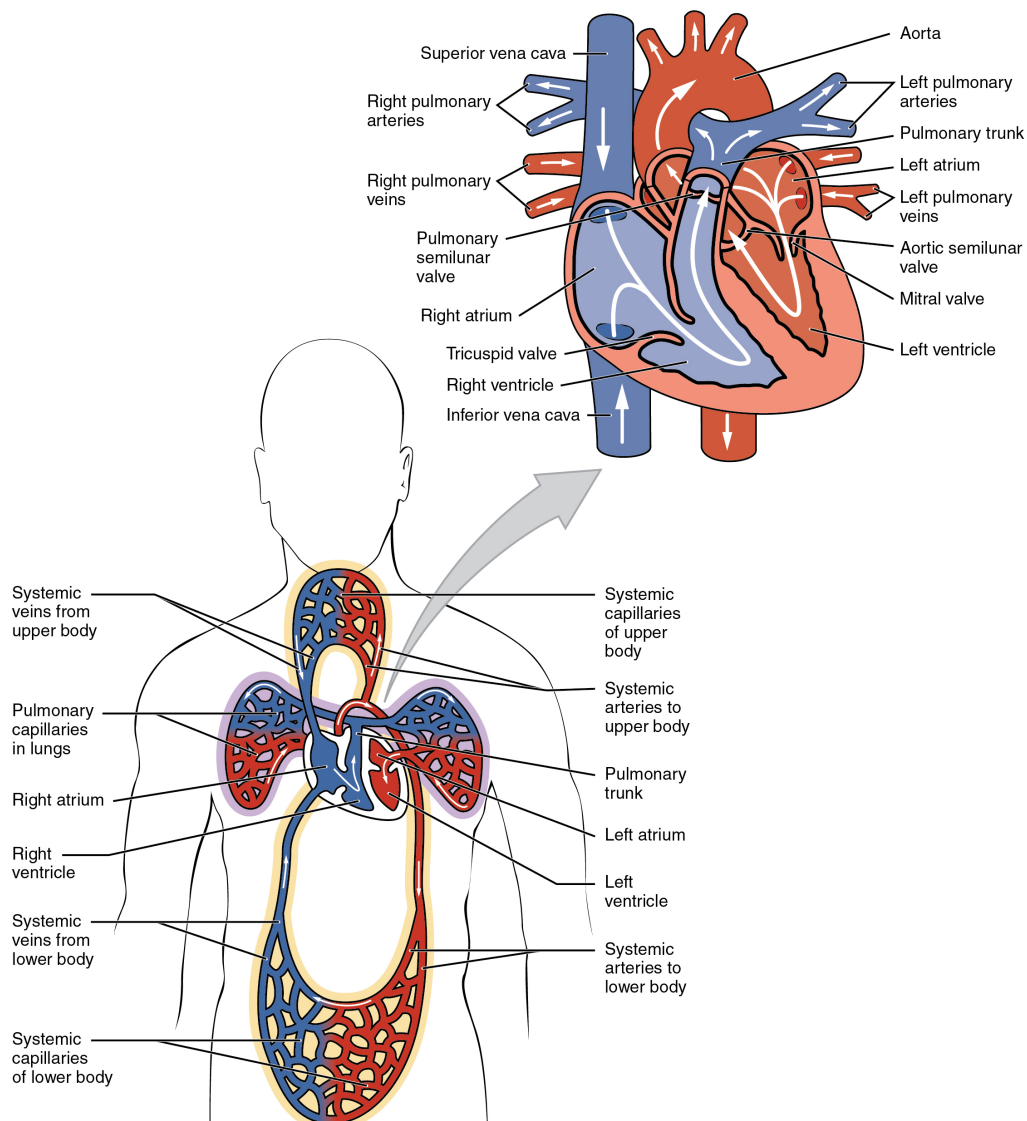


Figure 1.1: Human circulatory system and heart anatomy showing the chambers, valves, pericardium and major blood vessels (Image retrieved from *OpenStax College, Wikimedia Commons*)

1.2 About the heart

1.2.1 Basic anatomy

The heart is essentially a biological pump that distributes blood through the cardiovascular system. The heart is divided into four chambers (Figure 1.1): the left

and right atria (the upper chambers), and the left and right ventricles (the lower chambers). Oxygen-deprived blood comes to the right atrium from all over the body through the superior vena cava. Then blood flows through the tricuspid valve into the right ventricle. The right ventricle then pumps blood through the pulmonary valve and the pulmonary artery into the pulmonary system. Once oxygenated, blood comes to the left atrium through the pulmonary vein. Blood then flows through the mitral valve into the left ventricle. The left ventricle then pumps blood through the aortic valve and the aorta towards the systemic circuit. The outer part of the heart is surrounded by a fibrous layer called pericardium, where the major blood vessels to and from the heart are connected. The outer and inner surfaces of the heart is called epicardium and endocardium, respectively. The left and right ventricles are separated by the septum, which is essentially a part of the left ventricle.

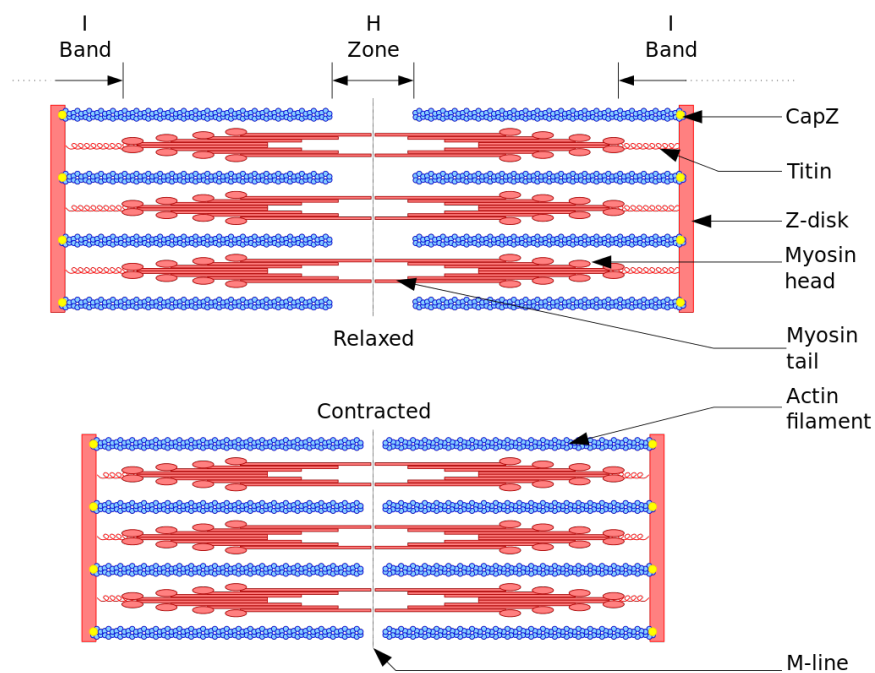


Figure 1.2: The basic structure of a sarcomere in relaxed (above) and contracted (below) positions; consists of the thick myosin filaments and the thin actin filaments. The structure is further stabilized by a number of proteins, e.g. α -actinin and titin (Image retrieved from Richfield (2014))

The wall of the ventricles is composed of the heart muscle, called the myocardium. The ventricles pump blood out by contracting in the direction of the myocardial fiber orientations. Microscopically, individual myocytes - the cardiac muscle cells - are joined together to form myofibrils. Myofibrils are then organised together to form sarcomeres, which are the contractile units of the myocardium (Figure 1.2). Sarcomeres are coupled in series through the Z-discs. A sarcomere is composed of thin filaments called actin and thick filaments called myosin. In a relaxed state, the protein tropomyosin is attached to the actin filaments, thereby blocking the formation of actin-myosin cross-bridges. During contraction, free calcium ions enter the sarcomere

and attach with troponin, allowing the myosin to bind with actin filaments to create cross-bridges. The filaments slide towards the Z-discs, leading to the shortening or contraction of the sarcomere. When the calcium ions are released, the cross-bridges unbind and the sarcomere reverts back to its rest state. This principle is called the sliding filament theory (Huxley, 1957).

1.2.2 Basic physiology

The following physiological description is focused on the left ventricle (LV) (Figure 1.3). The left ventricular cardiac cycle can be distinguished into four phases: filling (rapid inflow, diastasis, atrial systole), isovolumetric contraction, ejection and isovolumetric relaxation. The diastolic part consists of the isovolumetric relaxation and the filling phase, while the systolic part consists of the isovolumetric contraction and ejection phase.

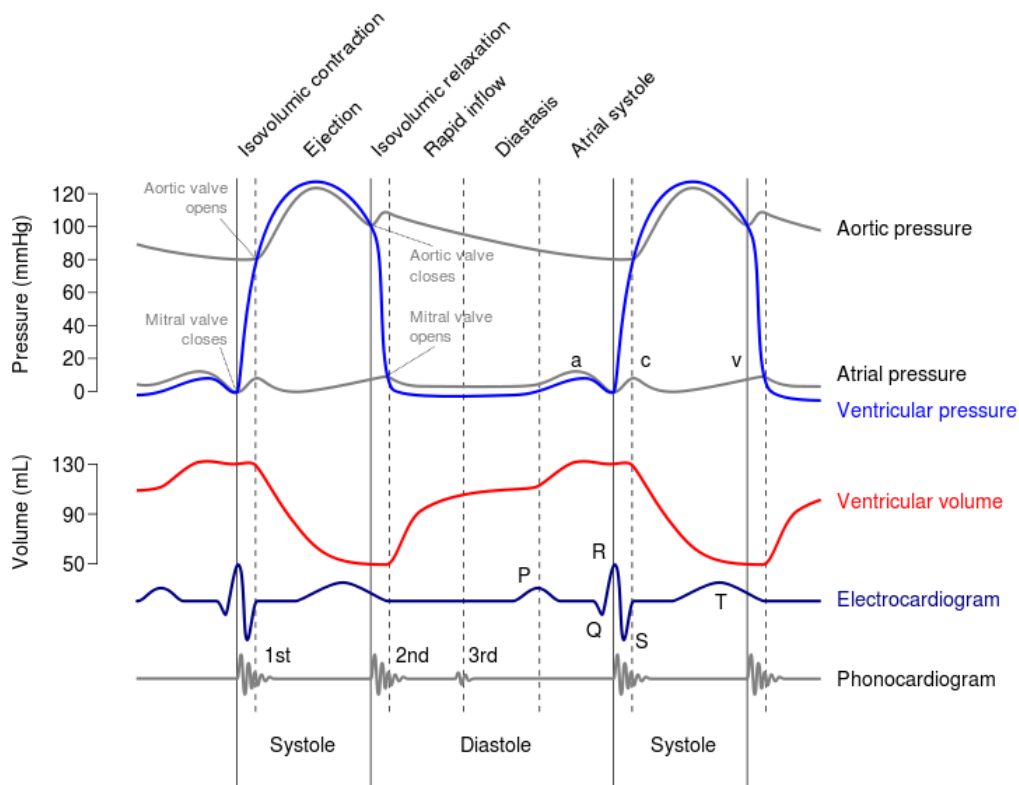


Figure 1.3: Wigger's diagram showing the left ventricular cardiac cycle events. The point 'a' corresponds to atrial contraction, the point 'c' corresponds to the closure of mitral valve and the point 'v' corresponds to passive atrial filling. The wave 'P' corresponds to atrial depolarization, the 'QRS' complex corresponds to ventricular depolarization and wave 'T' corresponds to ventricular repolarization. The sounds labelled '1st', '2nd' and '3rd' corresponds to the closure of the mitral valve, the closure of the aortic valve and the brief vibration due to rapid diastolic filling period, respectively (Image retrieved from *DanielChangMD, Wikimedia Commons*)

At the end of the LV systole, the left atrium is passively filled. As the pressure in the LV goes below the left atrial pressure, the mitral valve opens and rapid filling of the LV occurs. Towards the end of the LV diastole, atrial contraction is induced by a depolarization wave originating from the sinoatrial node. When the depolarization wave reaches the apical part of the endocardium through the Purkinje network, the depolarization wave spreads across the LV wall, inducing contraction. The LV pressure increases rapidly during this phase, but the LV volume remains constant because both the mitral and aortic valves are still closed (isovolumetric contraction). Once the LV pressure rises above the aortic pressure, the aortic valve opens and the ejection phase starts. After reaching its peak, the aortic flow declines slowly until it becomes slightly negative. This causes the aortic valve to close. The LV myocardium starts to relax, while the LV volume remains constant as both valves are closed (isovolumetric relaxation). As soon as the pressure in the relaxing LV goes below left atrial pressure, the filling phase restarts.

The pressure-volume (PV) loop is a common method to visualize the LV function, which essentially puts the LV volume and pressure in one cardiac cycle shown in Figure 1.3 in the x- and y-axis, respectively. As shown in Figure 1.4, the PV loop can be characterized by two curves: End Diastolic Pressure Volume Relationship (EDPVR) and End Systolic Pressure Volume Relationship (ESPVR). The EDPVR and ESPVR curves are highly influenced by LV preload, afterload and inotropy. In cardiac physiology, preload is related to the ED volume that stretches the LV to its greatest dimensions, afterload is related to the pressure the heart must exert to eject blood during systole, and inotropy is related to the ability of the myocardium to contract. However, it is difficult to measure independently the influence of each variable on the PV loop, as their effects are highly interdependent. The following paragraph explains these effects in more detail.

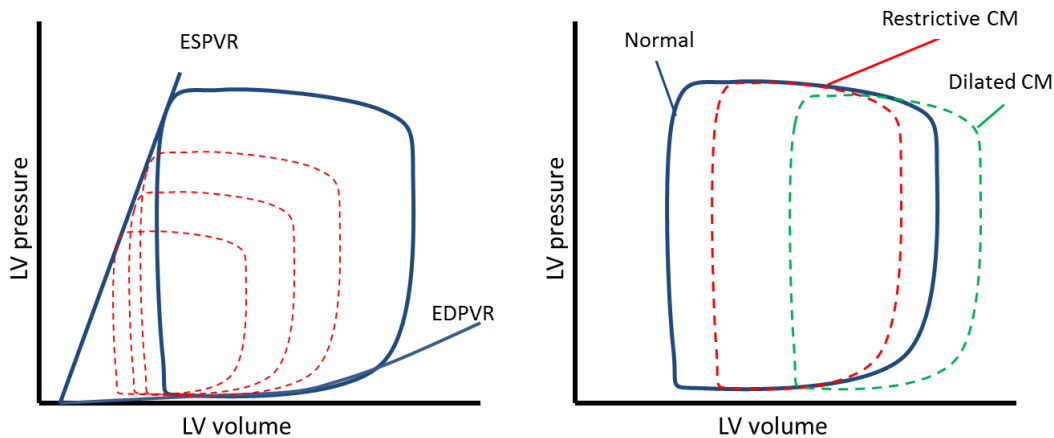


Figure 1.4: Left: LV pressure-volume loop with end-systolic and end-diastolic pressure volume relationships (ESPVR and EDPVR) curves. Dashed red lines show decreasing LV preload. Right: left ventricular (LV) pressure-volume loop for normal (blue), hypertrophic (orange), dilated (green) and restrictive (red) cardiomyopathies (CM)

Ventricular filling occurs along the EDPVR curve. The slope of the EDPVR shows the ventricular compliance (*myocardial stiffness*). Thus, changes in ventricular compliance alter the slope of the passive filling curve. The EDPVR curve might be altered by cardiomyopathies. For example, in dilated cardiomyopathy, the dilated ventricle has a higher passive compliance and therefore the slope of the filling curve is reduced. This results in lower ventricular pressures during filling at any given ventricular volume. The maximal pressure that can be developed by the ventricle at any given LV volume is defined by the ESPVR, which represents the inotropic state (*myocardial contractility*) of the ventricle. The slope and x-intercept of the ESPVR curve can be derived by virtually occluding the inferior vena cava, which reduces venous return to the heart. This decreases ventricular preload and causes the PV loop to shift to the left and get smaller over several heart beats. Decreased preload causes a reduction in LV stroke volume ($SV = V_{ED} - V_{ES}$) and cardiac output ($CO = SV \cdot HR$, HR: heart rate). Peak systolic pressure also decreases because arterial pressure falls as CO declines. Therefore, ventricular afterload is decreased along with the preload. The ESPVR is determined by the line intersecting the upper left corners of the loops (dashed red curves, Figure 1.4), which typically displays a linear relationship between the LV volume and curve. It is important to note that the pressure-volume loop cannot cross over the ESPVR line because it defines the maximal pressure that can be generated at a given inotropic state.

1.3 Ischemic heart disease

1.3.1 Overview of infarct healing

As explained previously, ischemic heart disease is caused by prolonged reduction in blood supply to the heart, which subsequently causes heart attack or myocardial infarction (MI) - Figure 1.5. After MI, scar tissue or infarcts might form in some regions of the heart. The remodeling of post-MI infarct is a dynamic process that can be divided into three main stages; inflammatory phase, fibrotic phase and remodelling phase. The following description is summarized from: Dobaczewski et al. (2010); Holmes et al. (2005); Jugdutt (2003).

The inflammatory phase of infarct healing occurs over the first week in humans. MI results in permanent death of myocytes, which is followed by a wound healing cascade where a variety of inflammatory cells including neutrophils, macrophages, and lymphocytes invade the ischemic zone. Structural remodeling of the ischemic area is initiated as inflammatory cells and dead myocytes secrete and activate matrix metalloproteinases. These proteinases degrade cell and matrix material to promote resorption of necrotic tissue, thereby disrupting the collagen fibers and struts that supported cardiomyocyte structure in the ischemic myocardial regions. In addition to producing proteinases, inflammatory cells also trigger the recruitment and activation of fibroblasts as the healing process transitions to its next stage: fibrosis.

The fibrotic phase normally lasts for several weeks and is dominated by the actions of myofibroblasts, which promotes the generation of actin filaments and the subse-

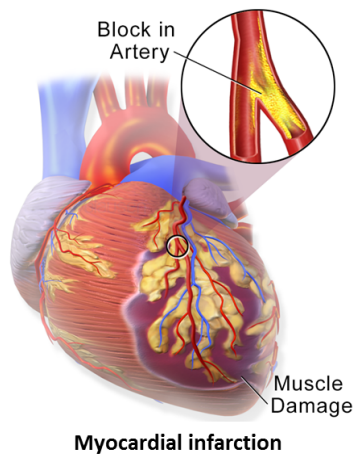


Figure 1.5: Myocardial infarction caused by a blockage in the coronary arteries, leading to damage in heart muscles where blood supply is reduced (Image retrieved from *Blausen.com*)

quent elevated contractile force. The final stage of infarct scar formation is termed the remodeling phase and could last several months in humans. During this time, the presence of myofibroblasts is reduced and the collagen content begins to stabilize. The scar matures via a steady increase in collagen crosslinking, which ultimately alters the mechanical properties across the infarcted heart regions.

1.3.2 Mechanical implications of infarct

The size, shape, and the evolving structural and mechanical properties of the infarct are essential determinants of heart failure detection and prognosis. Understanding the functional implications of specific structural features requires understanding of not only myocardial mechanical properties, but also the mechanical interactions between the infarcts and the surrounding healthy myocardium. Thus, these factors are critical determinants of heart pump function and complication risk post-MI (Richardson et al., 2016; Saez and Kuhl, 2016).

Within minutes after coronary artery occlusion, the ischemic region becomes passive and non-contractile. The passive properties of the infarct still resemble those of normal myocardium and diastolic filling remains unaffected. However, during systole the infarct stretches and bulges outward when the remaining normal myocardium is contracting. As a result, the mechanical efficiency of the heart as a pump decreases to an extent that depends strongly on the infarct size (Bogen et al., 1980; Pfeffer et al., 1991). In addition, infarcted parts of the heart become stiffer due to scar formation and collagen cross-linking (Dang et al., 2005). As the scar forms and its collagen structure evolves, changes in infarct mechanical properties interact with geometrical remodeling of both the infarct and the non-infarcted regions of the heart to govern changes in overall LV structure, as well as diastolic and systolic function as shown in Figure 1.4 (Hutchins and Bulkley, 1978; Schuster and Bulkley, 1979).

Due to the decreased contractility in the infarct region, the LV ejection volume might drop as well, which might lead to systolic heart failure (Holmes et al., 2005; Mathey et al., 1974; Parfrey et al., 1990). In addition, post-MI remodeling is characterized by infarct thinning and ventricular dilation, which are thought to be driven partially by the increase in mechanical loading following infarction. This morphological change is called dilated cardiomyopathy, which is an increase in the diameter of the left ventricle caused by compensation due to increased tissue stiffness. Dilated cardiomyopathy causes a decrease in end-systolic pressure and the slope of the ESPVR curve, while the slope of the EDPVR curve also decreases (Figure 1.4). This in turn causes a depressed stroke volume and cardiac output, which often leads to systolic heart failure.

In an early stage of ischemic heart disease, the ESPVR ejection fraction can still be normal due to the compensation mechanisms that cause an increased contractility in the healthy region of the heart, but the diastolic phase may be altered. Increased stiffness in the subendocardial part of the myocardium might also lead to restrictive cardiomyopathy, which is characterized by the inadequate filling of the ventricle, elevated diastolic pressure and reduced cardiac output (Figure 1.4) (Jean-Charles et al., 2011; Muchtar et al., 2017; Sagawa, 2011). This might lead to diastolic heart failure, which is often followed by systolic heart failure.

1.3.3 Treatment options

The immediate intervention after MI is to restore blood flow back to the heart muscles. The atherosclerosis present in the coronary arteries needs to be removed either via medications or through an interventional procedure called catheterization, which uses a long, thin, flexible tube (catheter) that is threaded through to the arteries in the heart. Firstly, a balloon is pushed through the catheter and inflated to restore blood flow in the coronary arteries. Afterwards, a mesh tube (stent) can then be used to keep the dilated artery open. Even when this procedure is done successfully, damaged muscles are still present in some heart regions due to the prolonged reduction of blood, which can lead to mechanical complications (Flachskampf et al., 2011; Richardson et al., 2016).

As mentioned previously, complications post-MI are normally caused by the increase in ventricular mechanical loading. Global and local mechanical unloading have been explored as potential therapies to attenuate both infarct and LV remodeling as well as to improve cardiac function. The current available treatments that target ventricular mechanical unloading are the left ventricular assist devices (LVADs), global/local restraint and polymer injection. LVAD is a mechanical pump that is implanted inside the chest to help a weakened heart pump blood with sufficient ejection volume (Lee et al., 2013). It is surgically implanted just below the heart, with one end attached to the left ventricle and the other into the aorta. A restraint is a passive device used to modulate post-MI remodelling (Ghanta et al., 2007). A restraint usually has a mesh structure and its purpose is to limit LV dilation. Lastly, the injection of a polymer-based material into the ventricular wall has been used as a therapy to augment ventricular wall thickness, which can reduce the end-diastole

ventricular myofiber stress (Zeng et al., 2015).

Nevertheless, the treatments mentioned above were originally developed for patients at the end-stage of heart failure. However, the extremely poor prognosis of post-infarction heart failure has motivated a number of investigators to explore the idea of mechanically unloading infarcted hearts early after MI, in order to prevent remodeling before it occurs, rather than treating it after it occurs (Clarke et al., 2013; Thiele et al., 2007). Consequently, better prognosis of ischemic heart failure would help physicians in deciding on the best treatment course for each patient. This is also the key purpose of this PhD project.

1.4 Diagnosis of ischemic heart disease

Assessing heart function can be challenging following myocardial infarction, because many cardiac parameters are changing at the same time, which among others include its electrophysiology, shape and dimensions, stiffness and contractility (Ansari et al., 2017; Flachskampf et al., 2011; Gao et al., 2017a; Saez and Kuhl, 2016; Wenk et al., 2012). Thus, it is critical to understand the information that the heart functional measures can provide and how to interpret them. Advances in computational imaging methods are essential to extract various information that can be used to assess ischemic heart disease and predict its complex progression (Wang et al., 2015; Young and Prince, 2013). In this section, we discuss several techniques used to detect and diagnose ischemic heart disease, as well as the imaging modalities commonly used in clinical practice. Specifically, we will give more focus on the techniques offered by cardiac magnetic resonance imaging to investigate LV function and the degree of disease severity.

1.4.1 Electrocardiogram

An electrocardiogram (ECG) records electrical signals as they travel through the heart, triggering atrial and ventricular contractions. An ECG can often reveal evidence of a previous myocardial infarction episode, or an ongoing one. Previous studies focused not only on cost-beneficial aspect and feasibility of this tool, but also on its prognostic and predictive values (Ansari et al., 2017; Loewe et al., 2015).

Ischemic heart disease alters myocardial repolarization. Looking at the ECG of the LV in Figure 1.3, it mainly changes the ST-segment either by showing a flattening of the T-waves, an increase in the amplitude of the T-waves, or and inverted (negative) T-wave. It needs to be noted that these T-waves alterations are not specific to myocardial ischemia. However, with careful examination of the patient's history and cardiac risk, ECG could lead to a conclusive and definitive diagnosis. In the late phase of ischemia, ECG is able to provide information on the extension, localization and time course of the ischemia. This capability is often used to give an initial classification of the severity in ischemic heart disease.

Despite its low-cost and sensitivity to cardiac disease, ECG focuses mainly on the changes in the electrophysiology of the diseased heart, which is ultimately caused by

the fact that dead myocardial tissue do not depolarize. Thus, ECG provides little to no information in regard to the biomechanical properties of the injured myocardium itself.

1.4.2 Angiogram

An angiogram is a diagnostic test that uses X-rays to take pictures of the coronary arteries. A long flexible catheter is inserted through blood stream to deliver contrast agent into the arteries. The contrast agent outlines narrow spots and blockages by emphasizing their visibilities when exposed to X-ray (Figure 1.6). Conventional angiography is the most common method for detecting the narrowing of an artery that may require immediate intervention. The procedure is efficient for patients with high risk and clear physical symptoms, as it can be used simultaneously for diagnosis and treatment in a single session due to its detailed and precise visualization. However, conventional angiography is an invasive method and exposes the patients to radiation, which makes it unsuitable for early detection. Additionally, this procedure has little to no prognostic capability, since no information regarding the properties of the injured myocardium can be retrieved (Lewis, 2017; Tavakol et al., 2012),

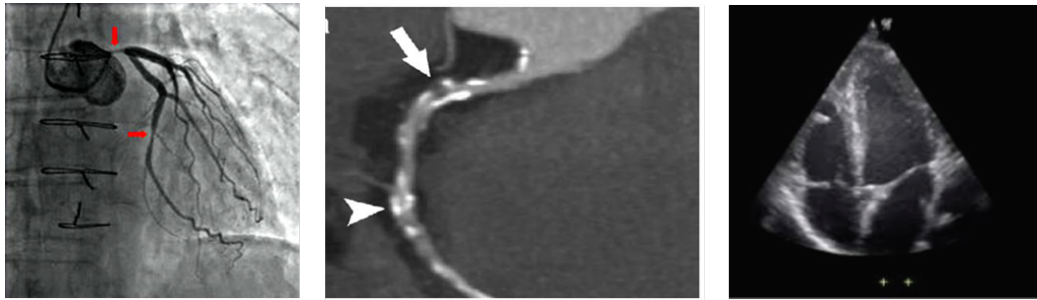


Figure 1.6: Left: angiogram image showing blocked arteries. Middle: coronary CT angiography image showing the extent of occlusion in the coronary arteries. Right: ultrasound 4-chamber view image of the heart (Images retrieved from *Wikimedia Commons*)

1.4.3 Computed tomography

Computed tomography (CT) is an imaging procedure that uses special x-ray equipment to create detailed scans of the areas inside the body. The X-ray generator and detectors are rotating about a single axis of rotation with a constant speed to acquire a set of projected images that are further used to produce slices of the human body through a reconstruction algorithm. Contrast-enhanced imaging of the coronary arteries can also be produced with CT, termed as coronary CT angiography (CCTA), as shown in Figure 1.6. The advantage of CCTA to conventional angiography is its relative non-invasive approach. It also uses imaging contrast that is injected through a vein in the arm, instead of through an invasive catheterization. CCTA is able to

detect softer plaques in the coronary arteries that might be missed by conventional angiography (Fleischmann et al., 2016; Tavakol et al., 2012).

CT offers high spatial resolution and anatomical details, which can be used to build anatomical models. Combining CT with positron emission tomography (PET) enables functional imaging that depicts the spatial distribution of metabolic and biochemical activity in the body, which can be further used to investigate the degree of severity of ischemic heart disease at a molecular level (Knaapen et al., 2010). Its main disadvantage is the radiation exposure to the patients, as well as the radiochemicals used in PET.

1.4.4 Ultrasound

Cardiac ultrasound (US) uses sound waves to produce images of the heart with lower spatial resolution in comparison to CT and MR, but higher temporal resolution. As explained previously, ischemic heart disease is characterized by stiffer, low-contracting myocardium. Due to its high temporal resolution, the physicians are able to determine parts of the myocardium that are weakly contributing to the overall motion of the heart, which might indicate it as ischemic or injured. Cardiac US is able to accurately estimate the LV global pump function, such as ejection fraction and global longitudinal strain. Due to its low cost and high accessibility, cardiac US is the first choice in examining patients with ischemic heart disease (Burns et al., 2010; Lang et al., 2006).

Analysis of regional myocardial function has also been commonly done with cardiac ultrasound images. For example, speckle tracking technique allows deformations or strains of the underlying tissues to be quantified. Tissue Doppler imaging is also capable of estimating the strain rate of the myocardium. However, the regional analysis of cardiac US is often dependent on the sonographers and the quantitative methods used (Jasaityte et al., 2013; Kleijn et al., 2015; Norum et al., 2015).

1.4.5 Cardiac magnetic resonance

Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) provides high contrast between the deforming myocardium and surrounding structures, which enable the reconstruction of an accurate anatomical model. MR offers a wide tomographic window and high spatial resolution without the disadvantage of CT's radiation. Because of its ability to reliably quantify measures such as LV EF, LV cavity volume, wall mass, and regional wall motion, cardiac MRI has become the gold standard for noninvasive quantification of global and regional *in vivo* heart function (Epstein, 2007; Schwitter and Arai, 2011).

Since all our subjects in this report were acquired via cardiac MR acquisitions, here we discuss the basic principles of MRI (Figure 1.7), including its signal generation and image formation (Kwong, 2008; Young and Prince, 2013), followed by some descriptions of the MR techniques and sequences used in our study.

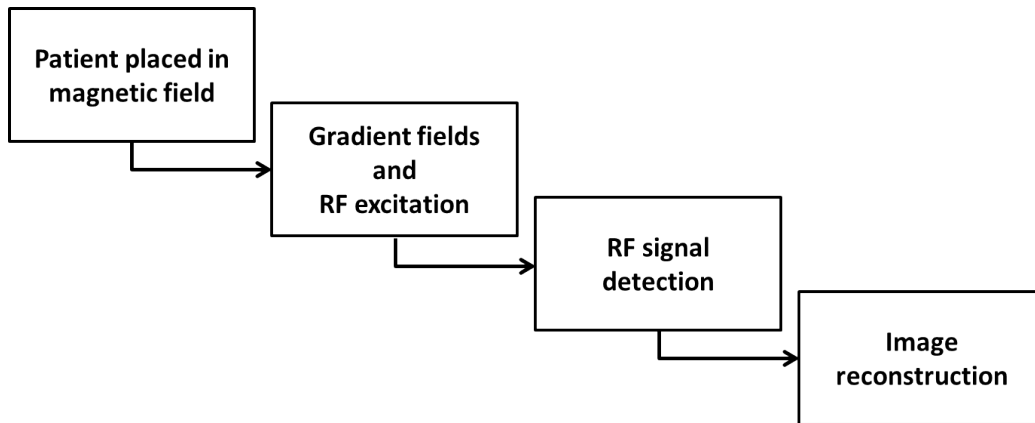


Figure 1.7: Basic principles of magnetic resonance imaging

Principles of magnetic resonance imaging

MRI is mostly based on imaging water molecules, which is abundant in physiological tissue. Hydrogen atoms are found in water and tissues, and they can be considered as a tiny magnet - with its own north and south poles - that spins along its axis. These spins are normally oriented randomly. However, when they are exposed to a strong external magnetic field, they align along (parallel) or in the opposite direction (antiparallel) to it. This behavior is termed Larmor precession, and its frequency is defined by the Larmor frequency w_v :

$$w_v = \gamma B_0 \tag{1.1}$$

where γ is the gyromagnetic ratio of a certain atom, in the case of MR imaging the Hydrogen atom, and B_0 is the external magnetic field.

The parallel orientation is slightly favored over the antiparallel orientation. This excess in the parallel orientation is what eventually yields signals that can be reconstructed into images. We denote the net magnetic moment created due to the alignment of hydrogen proton with the magnetic field as the vector M .

When a radio-frequency (RF) pulse B_{rf} , with a frequency equal to Larmor frequency, is applied perpendicular to the magnetic field B_0 , the magnetic vector M is deflected away from B_0 into the transverse plane. The strength of the magnetic field can be altered electronically from head to toe using a series of gradient electric coils, and by altering the local magnetic field by small increments, different slices of the body will resonate as different frequencies are applied. When the radiofrequency source is switched off, the magnetic vector returns to its resting state, and this causes a signal (also a radiofrequency wave) to be emitted. This signal is referred to as the *free-induction decay*. It is this signal which is used to create MR images. Receiver coils are used around the region of interest to improve the detection of the emitted signal. The received signals are then combined and processed to reconstruct cross sectional images of the objects of interest.

Multiple transmitted radiofrequency pulses can be used in MR sequences to emphasize particular tissues or abnormalities. A different emphasis occurs because dif-

ferent tissues relax at different rates when the transmitted radiofrequency pulse is switched off. The time taken for the protons to fully relax is measured in two ways, which are called the $T1$ relaxation and the $T2$ relaxation. To be more specific, $T1$ is the longitudinal relaxation time, which measures the time required for the magnetic moment M to realign itself with B_0 , while $T2$ is the transverse relaxation time, which measures the time required by the FID response signal from a given region of interest to decay. For normal myocardium in a 1.5T MR machine, $T1$ is about 800 ms and $T2$ is about 30 ms.

MR examinations are thus made up of a series of pulse sequences. Figure 1.8 displays a basic excitation and detection pulse sequence of gradient echo. Adjustment of the repetition time (TR) and echo time (TE) and spin preparation pulses can give the image a T1, T2, or proton density weighting.

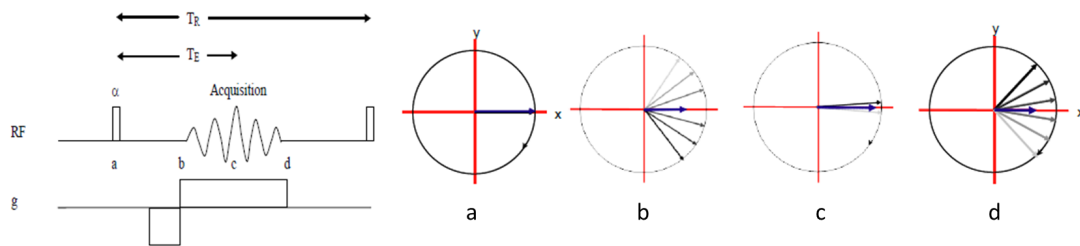


Figure 1.8: A gradient echo pulse sequence. An initial RF pulse flips the magnetization into the transverse plane (a). In the presence of a gradient pulses throughout the region of interest, dephasing occurs (b). A refocusing gradient reverses the relative phase and an echo is formed as the spins rephase (c). Phase accrual continues until the end of the gradient pulses (d) (Image taken from Young and Prince (2013))

Unlike X-ray and CT, MRI does not use radiation exposure, while still offering wider tomographic window and higher in-plane spatial resolution in comparison to US. However, MRI is costly and rather slow in its image acquisition. It is also not accessible for every patient, e.g. patients with metallic implants. The infrastructure for a MR machine requires considerable consideration as the scanner room needs to be shielded by a Faraday cage, making it unsuitable for use in smaller clinics.

1.4.6 MR-based cardiac function assessment

Global performance and regional pump function are useful parameters of cardiac disease diagnosis. Cardiac MR offers quantitative estimation of myocardial properties in all regions of the heart, which is conducted through several cardiac cycles and is based on anatomical slice images as shown in Figure 1.9. The end-diastolic phase is normally the start of the image acquisition, which is triggered by the electrocardiography-gating. MR offers common cardiac functional measurements such as cavity volumes, myocardial mass, ejection fraction, wall thickness and thickening. In the following paragraphs we discuss more advanced cardiac MR techniques to assess the cardiac function.

Deformation measurements

Cardiac motion and deformation components can be estimated from MRI displacement encoding methods. Displacement can be estimated with various techniques; SPAMM tagging using non-rigid registration, HARP method, DENSE sequence, or feature tracking technique from cine images (Figure 1.9-1.10).

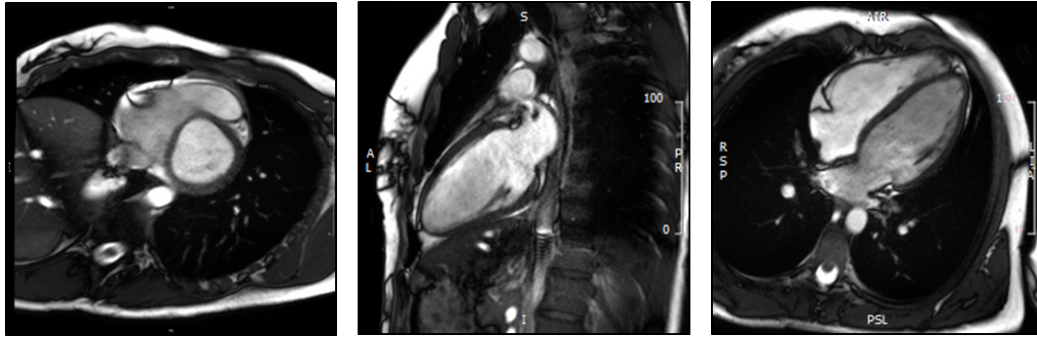


Figure 1.9: Cine MR images: short axis and long axis 2-chamber and 4-chamber views

Spatial modulation of magnetization (SPAMM) is an MR-tagging technique where RF-saturation pulses are used to place stripes or grids on the heart to follow its motion during the cardiac cycle (Dong et al., 1994; Lorenz et al., 2000; Zerhouni et al., 1988). The images obtained are typically displayed in a cine format, allowing for both visual and quantitative assessments of LV dynamics. In current practice, SPAMM is used for clinical applications where information is needed about myocardial contractility, such as in patients with myocardial ischemia where abnormalities in regional wall motion are suboptimally assessed by global quantitative measurements such as ejection fraction or end diastolic volume. A modified CSPAMM post-processing technique has been proposed to circumvent SPAMM limitation in regards to the attenuation of the tagging pattern (Ryf et al., 2002). Three sets of short-axis images (basal, mid-ventricular, and apical) are typically acquired, plus a long-axis, 4-chamber view. A rectangular grid pattern is used in the images, hence the popular term tagged images. The data is then transferred to a separate workstation for advanced post-processing. Semi-automated software is available for calculating parameters such as peak strain timing, circumferential and radial strain components, and twist angle.

Harmonic phase (HARP) algorithm is a medical image analysis technique capable of extracting and processing motion information from tagged MR sequence, without prior extraction of the tagging pattern (Fernandes et al., 2007; Moore et al., 2000). The method uses spectral peaks in the Fourier domain of tagged MRI, calculating the phase images of their inverse Fourier transforms, which are called harmonic phase images. This phase encodes the original position X at each current position x , and can be thought of as being fixed with respect to material coordinates: as the heart deforms the harmonic phase of a material point is constant. The motion of material points through time is then tracked, under the assumption that the HARP value of a fixed material point is time-invariant. The method is fast and accurate, and has been accepted as one of the most popular tagged MRI analysis methods in medical image

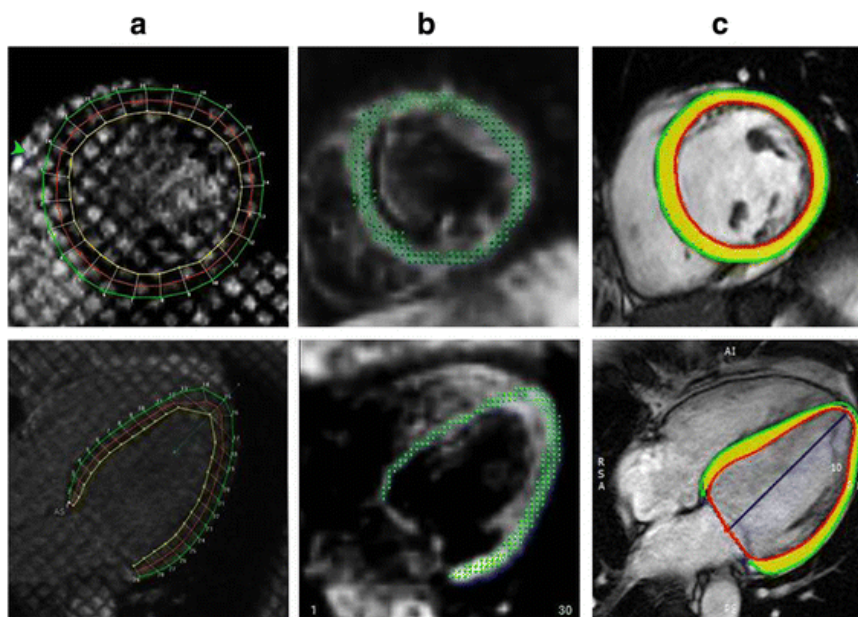


Figure 1.10: Tagging (a), DENSE (b) and feature tracking (c) techniques for myocardial strain assessment from MR images (Image retrieved from Cao et al. (2018)). Top: short axis, bottom: long axis. For the tagging image, the segmented endocardial and epicardial borders are marked yellow and green, respectively. In DENSE, the images are shown in diastole with points on myocardium depicting the 2D displacement field. In feature tracking, the endocardial and epicardial borders are marked by red and green contours, respectively, with the myocardium in yellow

processing (Osman and Prince, 2000). Arts et al. (2010) introduced the SinMod method, which was found to be more robust than HARP. The method obtained the local frequency and displacement through band-pass filtering, where the intensity distribution at each pixel is modeled by a local cosine wavefront.

While the previous techniques mainly use the grayscale information of the image, tissue displacement between two time points is also directly encoded into the phase of the MRI signal. The DENSE (displacement-encoding stimulated echo) method was developed to provide a high spatial density of displacement measurements in the myocardium via stimulated echoes (Cao et al., 2018; Hess et al., 2009). It combines the advantages of both tagging and phase velocity mapping methods, and it is capable of measuring large displacements over long periods while maintaining high spatial resolution. In an effort to quantify displacement resulting from deformation induced by external forces, the phase of each pixel was modulated according to its position rather than its velocity. This technique encodes motion over long time intervals. Aletras et al. (1999) introduced the fast-DENSE scheme to collect single-slice 2D dataset in one-breath-hold.

Feature tracking is a deformation measurement technique recently applied to MR images, developed initially for ultrasound applications (Augustine et al., 2013; Hor et al., 2010). In general, a tracking method begins by identifying a relatively small window on one image and searching for the most comparable image pattern in a window of the same size in the subsequent frame. The displacement found between the two patterns is taken as the local displacement of the tissue. Cine cardiac MR is relatively well-suited for feature tracking, due to its wide tomographic window and good contrast between the myocardium and the blood in the cavity. A limitation of feature tracking in cardiac MR is the temporal resolution, which may not be able to resolve short-lived phases of cardiac motion (Rahman et al., 2017).

In all the above-mentioned methods, or essentially with any image-based tissue displacement estimation using any modality, the slice and pixel position remains fixed whereas myocardial material points move through the image and displacement is given at each current pixel. The Lagrangian strain E can be simply calculated from the deformation gradients F from the displacement map $x(X)$ (Young and Prince, 2013):

$$E = \frac{1}{2}(F^T \cdot F - I); \quad F_{ij} = \frac{\partial x_i}{\partial X_j} \quad (1.2)$$

Tissue viability

The most commonly used contrast agents in MRI are gadolinium-based. Gadolinium increases the T1 signal. The contrast agent is injected intravenously and scans are obtained a few minutes after administration. Pathological tissues will demonstrate a delayed accumulation of contrast agent and appear brighter than surrounding tissue, which can be an indication of an ongoing ischemia. After a short delay, a second scan is carried out. In this period, the contrast medium highlights the parts of the heart muscle with ischemic tissue or infarcts. This technique, called late Gadolinium enhancement, is able to show the extent of the scarring, enabling physicians to inter-

pret whether the scarred heart muscles are still viable (Doltra et al., 2013) (Figure 1.11). Assessing the degree of scarring avoids unnecessary surgery to restore blood supply to parts of the heart that have been irreversibly damaged. In addition, it also enables more detailed observations on the structural and functional properties of the infarcted tissue (Flachskampf et al., 2011).

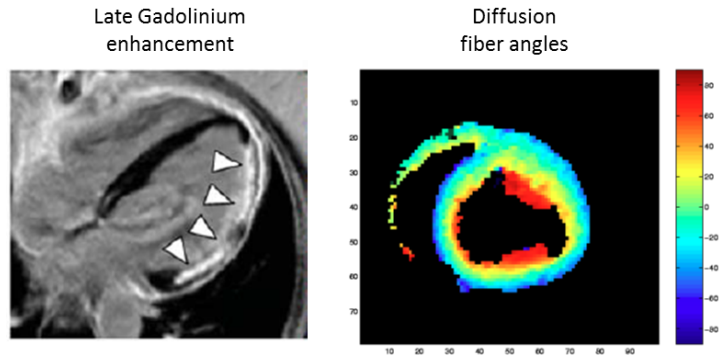


Figure 1.11: Late Gadolinium enhancement image, showing areas of non-viable/scar tissue (left) and processed MR diffusion tensor image of *ex vivo* human myocardium, showing the direction of maximal diffusivity given from the orientation of the eigenvector associated with the diffusion tensor (right) (Images retrieved from Young and Prince (2013))

Diffusion tensor imaging

Diffusion MR (diffusion tensor imaging, DTI) was initially developed to study tissues with anisotropic structural properties. Thus, it is often used to estimate myocardial fiber orientations based on the measured, preferred orientations (represented by the primary eigenvectors of the diffusion tensors) of the local self-diffusion of water molecules in myocardial tissues. Despite the fact that the *in vivo* application of DTI is hindered by lengthy acquisition times and sensitivity to motion artifact, it has shown promising results in discerning regional structural anisotropy of isolated hearts. Data sets from DT-MRI have been used to construct atlases of fiber architecture (Lombaert et al., 2012; Zhang et al., 2012a), to analyze the variability of *ex vivo* myocardial fiber orientation fields (Healy et al., 2011; Helm et al., 2005; Tseng et al., 2003), as well as to be incorporated into subject-specific models (Arevalo et al., 2008; Gurev et al., 2011). Although *ex vivo* DT-MRI is presently a popular technique for estimating fiber orientations, studies are now under way to adapt this technique to be more readily applicable for *in vivo* imaging (Toussaint et al., 2013; Wei et al., 2015). *In vivo* DT-MRI data are sparse, but a correlation between *in vivo* and *ex vivo* data has been reported (Tseng et al., 2003). With further development of this imaging technique and postprocessing tools, DT-MRI has the potential to be a clinically useful tool for characterizing myocardial tissue and quantifying myofiber orientations throughout the beating heart.

1.5 Image-based modelling of the heart

The Finite Element Method (FEM) has proven to be a universal tool for the analysis of complex structures in engineering. With recent increase in computing power, different nonlinear problems can be treated more efficiently. This includes problems within life sciences, such as the simulation of heart at systole (active contraction or ejection phase of cardiac cycle) and diastole (passive relaxation or filling phase of cardiac cycle). In order to better understand the mechanics of the heart and its disorders, computational methods are being used increasingly to investigate healthy and diseased cardiac tissue. Realistic computational simulations of the heart are able to provide information that cannot be measured clinically and may help physicians to better diagnose and treat cardiac diseases (Carrick et al., 2012; Gao et al., 2017a; Tang et al., 2010; Wang et al., 2015).

Advances in cardiac imaging have allowed the improved understanding of the cardiovascular system. Specifically, cardiac MR has enabled clear detection of myocardial wall and its motion along the cardiac cycle. This in turn has greatly contributed to the development of more accurate and complex finite element models of the heart. For instance, biomechanical models of the heart offer the quantification of intrinsic mechanical properties of the myocardium, such as stiffness and contractility, which are difficult to measure with the current clinical protocols (Gao et al., 2017a; Wang et al., 2009; Sun et al., 2009). Detailed three-dimensional deformation, stress, strain and electrical fields that can supplement conventional clinical data can also be retrieved using model-based approaches (Genet et al., 2014; Tang et al., 2010; Talbot et al., 2013).

Biomechanical heart models can be used to investigate the potential of novel post-infarction therapies and treatments *in silico*. Computational models also enable complex multi-physics and multi-scale approaches of heart structure and function (Lopez-Perez et al., 2015; Chapelle et al., 2012; Marchesseau et al., 2013; Mollero et al., 2016). This means that computational models can be used to explore the broad array of potential treatments focusing on different aspects, i.e. pharmacologic (Genet et al., 2014; Weiss et al., 2009), mechanical (Jik et al., 2018; Walker et al., 2005), and electrical modifications (Lee et al., 2018; Tobon-Gomez et al., 2013b), thereby offering preliminary test on their feasibilities. Moving forward, highly personalized heart models might provide accurate prediction of the long term effects of infarcts and ventricular remodeling of specific patient, which will be essential in tailoring the best possible decisions in the clinical setting (Arevalo et al., 2008; Gao et al., 2017b).

Ultimately, the final goal of heart modelling studies is to develop validated 3D patient-specific models that could be used efficiently in a clinical setting for the purpose of improving diagnosis and prognosis. This is the main objectives of this thesis work. In the next chapters, we will go into more details in regards to the state-of-the-art of image-based modelling of the cardiac mechanics, as well as our contributions in this area.

1.5.1 Modelling of ischemic heart

The biomechanics leading to LV adverse remodelling and heart failure remain incompletely understood (Gupta et al., 2000; Houser et al., 2000; Pieske, 2004). Modelling of diseased hearts has attracted a wide interest in recent years. In order to model an ischemic heart, it is necessary to locate the infarct or the ischemic region in the heart. Since the ischemic region of the heart is normally isolated with respect to the healthy regions, the heart geometry can then be partitioned into several compartments. Different material properties are assigned to these compartments to model the varying mechanical properties across the ischemic and healthy heart regions. Late Gadolinium enhancement MR images can be used for this purpose (Gao et al., 2017a; Genet et al., 2015; Soleimanifard et al., 2010). However, this MR sequence requires contrast injection and adds at least another 30 minutes of image acquisition process. Another common infarct localization method is by analyzing the strain/deformation patterns of the heart, since infarcted myocardium deforms noticeably less in comparison to the surrounding healthy ones (Duchateau et al., 2016; Tobon-Gomez et al., 2013a).

Most modelling studies on ischemic heart focused simply on the main mechanical characteristics of the ischemic tissue. Scar stiffnesses several times greater than that of normal myocardium, with zero to low contractility were normally implemented to model ischemic myocardium (Gao et al., 2017a,b; Genet et al., 2015).

1.5.2 Focus: left ventricle

The left ventricle has a much thicker wall than the right ventricle, which is necessary since it exerts significantly greater pressure - in the range of 100-140 mmHg - to pump blood all over our body. On the contrary, the right ventricle exerts around 15-30 mmHg pressure. Left ventricular dysfunctions often lead to catastrophic heart failure and fatal consequences (Kalam et al., 2014; Kinova et al., 2018). Due to its significant role, most modelling studies focuses specifically on the left ventricle (Wang et al., 2015; Lopez-Perez et al., 2015). In this report, we also focused our work on left ventricle models.

1.6 Report outline

This chapter emphasizes that there is a certain need to improve the diagnosis and prognosis post myocardial infarction. Model-based approaches might be useful for this purpose, and this is the main objective of the work discussed in this report. The report is outlined as follows:

- **Ch.2** describes the theoretical overview and states-of-the-art in personalized heart mechanical models
- **Ch.3** describes the implementation and verification of our model in the commercial finite-element software Abaqus. Moreover, this chapter also discusses the verifications of our modelling approach against benchmark problems and a published model

- **Ch.4** describes our work on *in vivo* estimation of subject-specific left ventricular stiffness and contractility based on routine cine MR data of healthy volunteers
- **Ch.5** describes our investigation on the prognostic potential of the biomechanical indices in a one-year longitudinal study of patients with ischemic heart disease
- **Ch.6** describes the development and application of the framework purposed to evaluate the performance of deformation-based parameters in localizing infarct

Chapter 2

Biomechanical model of the left ventricle

Advances in imaging techniques have enabled reliable quantifications of the structural and functional measures of the heart. In particular, cardiac magnetic resonance (MR) techniques have helped to promote recent progress in subject-specific computational modelling of cardiac mechanics. Many studies on subject-specific LV modeling were purposed to investigate the complex structure and the underlying mechanical mechanisms present in normal and pathological myocardium, which would be used to improve diagnoses, treatment planning and prognoses in the clinical setting.

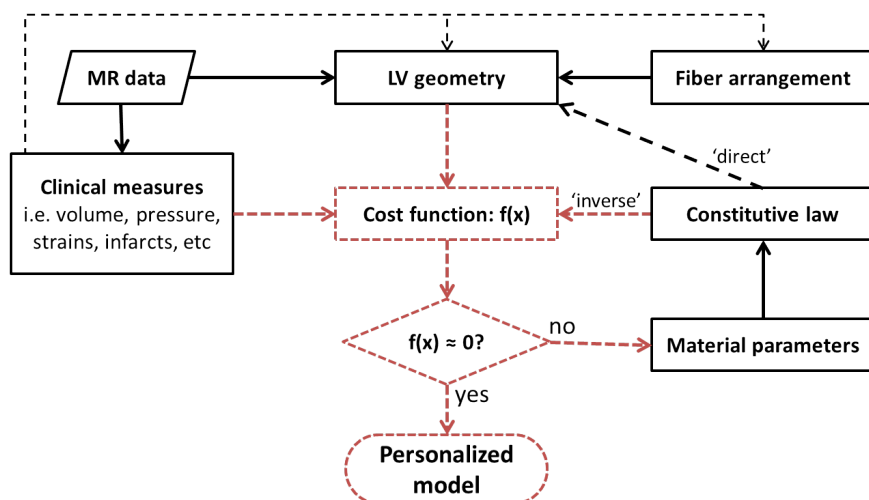


Figure 2.1: General pipeline of the LV modelling approach. The dashed red diagram shows the inverse modelling part

In this chapter, we will focus on data acquired with cardiac magnetic resonance (MR). Figure 2.1 shows a general pipeline of the subject-specific LV modelling approach that is focused on data acquired from cardiac MR. Briefly, the LV geometry is reconstructed and some relevant measures/information are extracted based on MR data. Myocardial fiber arrangement, either rule-based or extracted through MR

imaging, is incorporated into the LV geometry. In a direct modelling approach, a constitutive law with fixed material parameters values are applied to simulate the heart model. In an inverse modelling approach, the material parameters are optimized by matching the relevant clinical measures and minimizing a cost function, in order to obtain a subject-specific or personalized LV model.

Brief backgrounds and states-of-the-art relating to each component of the general pipeline are discussed in this chapter.

2.1 Anatomical and structural model

2.1.1 Geometry

The first developed 3D computational models of cardiac anatomy were simplistic models, based on ellipsoids truncated at the base level to roughly approximate the shape of the LV. This approach is still in use for specific applications in which the anatomical realism is not crucial for the purpose of the model (Bovendeerd et al., 2009; Land et al., 2015). The evolution of medical imaging technology provided the possibility of building realistic 3D cardiac models, leading to the rise of patient-specific cardiac computational modelling. Building anatomically-accurate models requires imaging techniques synchronized with the ECG and breathing in order to overcome the noise and motion artefacts due to the cardiac cycle and breathing movements (Lopez-Perez et al., 2015; Wang et al., 2015). Cardiac atlases also emerged thanks to the increasing availability of *in vivo* images. They are assembled by averaging several 3D cardiac image datasets from a population of subjects, thereby generating a mean 3D cardiac image or shape (Hoogendoorn et al., 2013; Lorenzo-Valdés et al., 2002; Ordas et al., 2007).

These models can also be constructed with various modalities, i.e. cardiac MR, CT or US. Detailed explanations on these imaging modalities have been covered in Chapter 1. Briefly, MR imaging is advantageous because it offers high spatial resolution and high contrast between the deforming myocardium and the cavity, but it is not accessible for patients with metallic implants. CT imaging offers superior spatial resolution, but it exposes the patients to radiation. In addition, both modalities are relatively costly and time-consuming. On the other hand, cardiac US offers a reasonably time- and cost-efficient cardiac imaging technique with high temporal resolution, but with lower spatial resolution. In our study, the subject-specific geometrical models were reconstructed from MR images.

Throughout the cardiac cycle, LV deformation is constrained by the presence of anatomical features, i.e. the right ventricle, valves, papillary muscles and surrounding anatomical structures. Due to the importance played by the septum and the right ventricle in the electrophysiology of the heart, studies on electromechanical heart models often included the right ventricle (Sachse et al., 2004; Marchesseau et al., 2013; Talbot et al., 2013) (Figure 2.2-middle). Asner et al. (2017b) developed data-driven boundary terms to address the missing force caused by both the filling and contraction in the right ventricle to the isolated LV model. Nevertheless, addition of

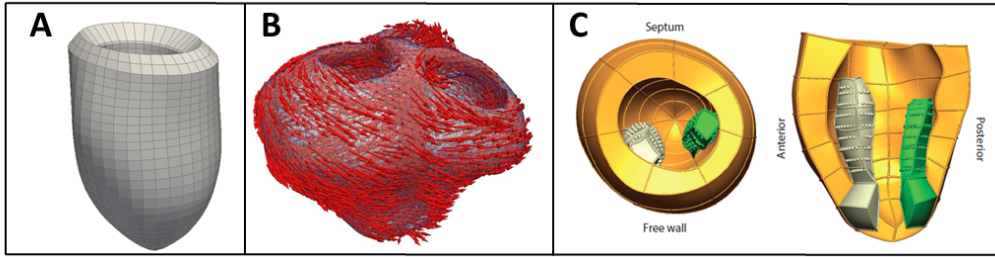


Figure 2.2: Left: an isolated LV geometry used in this study, Mid: a biventricular geometry with the mapped fiber vectors (Talbot et al., 2013), Right: an LV geometry with papillary muscles (Wang et al., 2015)

geometrical details in LV models might have limited effect on model accuracy: e.g. a study by Wang et al. (2009) found that the incorporation of valves and papillary muscles did not lead to a significantly better model.

Isolated LV models are more straightforward to segment and characterize from medical imaging data (Figure 2.2-left). As mentioned previously, the LV is often the focus of heart failure studies due to the significant consequences caused by its failure. Due to this reason, many studies commonly used isolated LV models (Gao et al., 2014a; Genet et al., 2014; Wang et al., 2016; Xi et al., 2013). Figure 2.2 shows a patient-specific left ventricle model (Rumindo et al., 2017b), a bi-ventricular model (Talbot et al., 2013) and a left ventricle model with the papillary muscles (Wang et al., 2015) built from *in vivo* MR images. In regard to modelling the details of heart geometry and structures, the decision ultimately falls to the purpose of the study itself, with additional consideration regarding the balance between computational cost and model complexity.

2.1.2 Residual LV stress

The modelling of the left ventricular requires a reference state geometry, defined as the situation where the myocardial stresses and strains are assumed to be zero. Previous studies have demonstrated that the distributions of diastolic ventricular stress were highly affected by residual stress (Guccione et al., 1991; Wang et al., 2014). However, experiments have shown that the stress-free configuration is not observable in the intact heart (Omens and Fung, 1990; Costa et al., 1997), making them very difficult to quantify and their modelling must be treated with caution. Thus, the omission of residual stress has become a common limitation among many LV modeling studies (Gao et al., 2014a; Genet et al., 2014; Wang et al., 2009).

2.1.3 Myocardial fiber model

Definition

Myocardial fiber is arranged in a laminar fashion across the myocardial wall (Figure 2.3-left). Its orientation is normally defined by a combination of elevation and trans-

verse angles, denoted as α_h and α_t , respectively. These angles are defined in the local LV coordinate system, which is composed of transmural coordinate (endocardium to epicardium), longitudinal coordinate (basal to apical level) and circumferential coordinate, as shown in Figure 2.3.

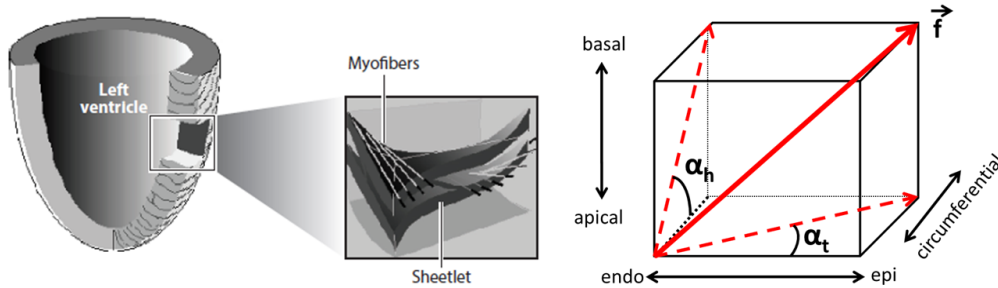


Figure 2.3: An illustration of myofiber laminar organization in the left ventricle (LeGrice et al., 1995; Wang et al., 2015) (left). Definition of elevation (α_h) and transverse (α_t) angles with respect to left ventricle local coordinate system (right)

Histological data

Our basic understanding of 3D myocardial architecture was initially based on detailed histological studies (Nielsen et al., 1991; Streeter, 1979). Figure 2.4 shows a transmural variation of myofiber elevation angle from the endocardium to epicardium. The fiber elevation angles were found to be varying from about 60° , with respect to the circumferential direction at the endocardium to about -60° at the epicardium. These studies also concluded that fiber angles did not change significantly during the transition from diastole to systole, despite the significant fractional thickening at systole. Additionally, the amount of fibers that are circumferentially oriented were found to be increasing toward the base and decreasing toward the apex of the left ventricle. Fiber elevation angles in the lateral wall of hearts in systole increased through the wall by approximately 7° near the base and 19° near the apex relative to their counterparts in diastole, indicating bending or torsion of the left ventricle during contraction.

These initial findings from canine hearts were supported by further studies on high spatial resolution images from scanning electron microscopy, confocal microscopy and polarized light microscopy in dogs (Arts et al., 2001; LeGrice et al., 1995), rats (Young et al., 1998), goats Geerts et al. (2002), human (Jouk et al., 2007) and other mammals (Healy et al., 2011). This led to further discovery of the myocardial laminar organization that enables the heart to undergo complex deformations throughout the cardiac cycle. Although these histological findings brought us essential information of the myocardial structure, their applications are limited to excised tissue sections.

Diffusion tensor MR-based data

Diffusion tensor MR (DT-MR) is able to estimate fiber orientations based on the preferred orientations of the local self-diffusion of water molecules in biological tissues.

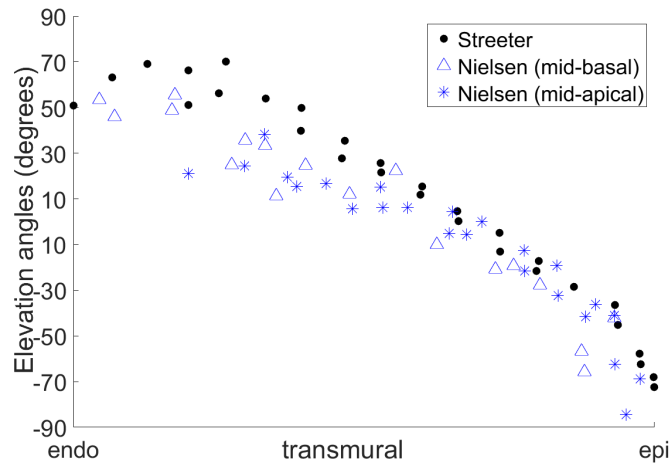


Figure 2.4: Experimental data of myocardial fiber angles in canine hearts (Nielsen et al., 1991; Streeter, 1979), showing transmural variation of fiber elevation angle

It has shown promising results in discerning regional structural anisotropy of isolated hearts. In Peyrat et al. (2007), a statistical atlas that characterizes the variability of fiber orientation was constructed using *ex vivo* DTI from nine canine hearts. A recent work has been done to create an atlas from ten *ex vivo* human hearts (Lombaert et al., 2012). These atlases have been used to predict personalized myocardial fiber orientation fields based on the transformation between the subject-specific geometries and the atlas of heart geometry (Vadakkumpadan et al., 2010).

We only found two modelling studies that utilized *ex vivo* DT-MR-derived fiber orientation to construct subject-specific electromechanical LV models of canine (Arevalo et al., 2008) and human (Gurev et al., 2011). Despite its evident potential, application of DT-MR technique in clinical setting is greatly hindered by lengthy acquisition (around 6 to 8 hours) and its high susceptibility to motion artifact, especially near the boundaries of the heart (Holmes et al., 2000). Studies are now under way to adapt this technique to be more readily applicable for *in vivo* imaging (Toussaint et al., 2013; Wei et al., 2015).

Rule-based method

Rule-based parameterization is an efficient method to define the spatial distribution of the helix (α_h) and transverse (α_t) angles. Any LV model that includes active contraction needs to consider the fiber orientation model used, as myocardial shortening occurs in the direction of the fibers. Thus, myofiber rule-based methods need to fit the histological and/or physiological descriptions of myocardial structure and behaviors. Many studies have used different rule-based methods in their studies.

- *Linear variation of elevation angle*: in accordance to the histological finding discussed above (Nielsen et al., 1991; Streeter, 1979), many studies have implemented linear transmural variation of elevation angle, without accounting for

fiber angle variation in the transverse directions (Asner et al., 2017b; Genet et al., 2014; Lee et al., 2014; Marchesseau et al., 2013)

- *Linear variation of elevation and transverse angle*: Gao et al. (2017a) uses a linear transmural variation of both the elevation and transverse angles
- *Model-based optimized rule-based method*: in our study, we used a rule-based method developed by Rijcken et al. (1999), as it is able to match the circumferential-radial shear experimental data from (Ubbink et al., 2006).

2.2 Myocardial Constitutive model

The three-element Hill muscle model represents the muscle mechanical response (Hill, 1938). The model is constituted by a contractile element (CE) and two non-linear spring elements, one in series (SE) and another in parallel (PE) - Figure 2.5. Hill's model represents muscle response with two types of non-linear elasticity, related to the resting muscle and active/contracting muscle, which are represented by PE and SE, respectively. In the physiological sense, the myocardium mainly consists of active myocytes and the surrounding cellular structure. In Hill's three element model, the active contraction from CE comes from the active myocytes bundles that form the sarcomere; PE represents the passive elasticity of the soft tissue surrounding the sarcomeres; whereas SE represents the intrinsic elasticity of the cardiac muscle bundles (Fung, 1981). The net force-length characteristics of both the active and passive elements satisfy:

$$\begin{aligned} F &= F_{PE} + F_{SE}; & F_{CE} &= F_{SE} \\ L &= L_{PE}; & L &= L_{CE} + L_{SE} \end{aligned} \quad (2.1)$$

where L is the muscle length.

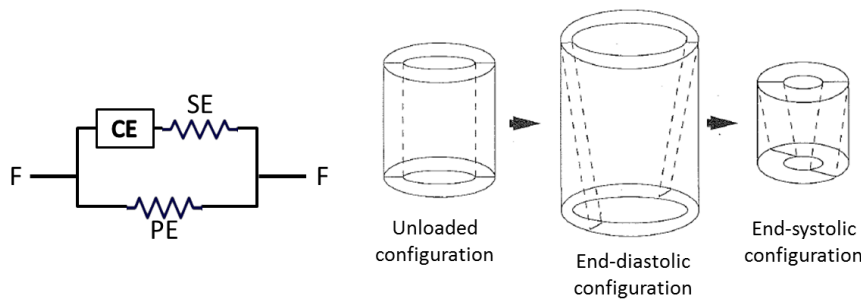


Figure 2.5: Left: The Hill's three-element model; CE: contractile element, SE: series element, PE: parallel element, F: force. Right: Deformation of a thick-walled cylinder (inflation, contraction) modelled by Guccione et al. (1991, 1993)

This simplistic model of cardiac muscle contraction provides us with the early relation between the shortening of the contractile element and the elasticity of the

muscle. Thus, the mechanical behavior of the myocardium can be modelled as a coupling of a passive and an active constitutive laws, as shown by the cylindrical model in Figure 2.5 (Guccione et al., 1993).

2.2.1 The passive part

Due to its complex 3D architecture, cardiac muscle exhibits anisotropic, viscoelastic mechanical behavior when subjected to various mechanical loading (Dokos et al., 2002; Yin et al., 1987). As with many other soft biological tissues, the myocardium can also be regarded as an incompressible material (Vossoughi et al., 1980). The viscoelastic aspect of the myocardium is often neglected from the point of view of mechanical modelling on the time scale of the cardiac cycle, which is short in comparison to the relaxation time of the viscoelastic response (Holzapfel and Ogden, 2009). Thus, modelling of the viscoelasticity has received little attention in the literature.

Recent studies have used various passive hyperelastic myocardial models, ranging from isotropic to orthotropic formulations. The choosing of passive myocardial behavior is highly dependent on the purpose of the study. In this section, we discuss constitutive models of passive myocardium as an incompressible, hyperelastic materials.

Isotropic model

There are different non-linear isotropic hyperelastic constitutive law, i.e. Neo-Hookean form, Yeoh form and the Mooney-Rivlin form. Specifically, several studies have developed personalized electromechanical heart models with the Mooney-Rivlin constitutive passive law (Marchesseau et al., 2013; Talbot et al., 2013), although these two studies also added passive stiffness in the fiber direction within its active law formulation. In addition, Tang et al. (2010) used a modified Mooney-Rivlin law in order to develop a patient-specific LV with fluid-structure interaction.

The Mooney–Rivlin is a hyperelastic material model (Mooney, 1940; Rivlin, 1948), where the strain energy density function (W) is a linear combination of two strain invariants calculated from the right Cauchy–Green deformation tensor \mathbf{C} , as described below.

$$W = C_1(I_1 - 3) + C_2(I_2 - 3) \quad (2.2)$$

where C_1 and C_2 are the material parameters, I_n is the n^{th} principal invariant of \mathbf{C}

$$I_1 = tr(\mathbf{C}); \quad I_2 = \frac{1}{2}[I_1^2 - tr(\mathbf{C}^2)] \quad (2.3)$$

Ultimately, myocardium is structurally complex and isotropic material model is not able to adequately mimic its mechanical response. Due to this reason, more complex anisotropic models have been introduced to represent passive myocardial mechanical behaviors. Some of the most widely-used models are discussed below.

Transversely-anisotropic model

A widely-used phenomenological hyperelastic transversely anisotropic constitutive model was proposed by Guccione et al. (1991). The model describes a unique mechanical behavior along a single preferred direction, normally in the local myocardial fiber direction, leading to four material parameters that need to be identified for subject-specific models. This transversely anisotropic model has been used in various forms in numerous studies (Bovendeerd et al., 2009; Genet et al., 2014, 2015; Lee et al., 2014; Walker et al., 2005).

The strain energy density function W of this model is shown in equation 2.4. We chose this passive constitutive law in our study, and more detailed descriptions can be found in Section 3.4.

$$\begin{aligned}
 W &= \frac{C_0}{2}(e^Q - 1) \\
 Q &= b_f E_{ff}^2 + b_t(E_{ss}^2 + E_{nn}^2 + \frac{1}{2}(E_{sn}^2 + E_{ns}^2)) \\
 &\quad + \frac{1}{2}b_{ft}(E_{fs}^2 + E_{sf}^2 + E_{fn}^2 + E_{nf}^2)
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

C_0 is the isotropic material parameter, E_{ii} are the Green strain tensor components in the ii direction, and b_{ii} are the exponential material parameters in the ii direction. The suffixes f , s and n denote the local fiber, cross-fiber and sheet-normal directions, respectively.

Orthotropic model

A shortcoming of the transversely anisotropic model is that it is a phenomenological-based model. Holzapfel and Ogden (2009) proposed a structural-based exponential constitutive model based on strain invariants (equation 2.5), which is comprised by an isotropic component and transversely anisotropic components. The eight material parameters makes it a complex inverse problem to personalized. Nevertheless, patient-specific models have been developed with the orthotropic model (Asner et al., 2017b; Gao et al., 2017a,b)

$$\begin{aligned}
 W &= \frac{a}{2b}e^{(I_1-3)} + \sum_{i=f,s}^N \frac{a_i}{2b_i} [e^{(b_i(I_{4i}-1)^2)} - 1] \\
 &\quad + \frac{a_{fs}}{2b_{fs}} [e^{b_{fs}I_{8fs}} - 1]
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

a and b are the isotropic material parameters, a_i and b_i are the exponential material parameters in the i direction and I_n is the respective n^{th} strain invariant from equation 2.3 and 2.6,

$$I_4 = a_0 \cdot (\mathbf{C}f_0); \quad I_8 = f_0(\mathbf{C}s_0) = s_0(\mathbf{C}f_0) \tag{2.6}$$

where f_0 and s_0 are the unit vectors denoting the fiber and cross-fiber directions in the reference configuration.

2.2.2 The active part

Experimental data demonstrated that the active stress generated by myocardium is dependent on time, sarcomere length and velocity of shortening of the sarcomeres (Bergel and Hunter, 1979; Fung, 1981). Mathematical formulations for muscle contraction have been developed since the early twentieth century, and the Huxley's sliding filament model (Huxley, 1957) have become the foundation of various early and recent models.

Evolution of the Huxley's sliding filament model

Figure 1.2 from Chapter 1 displays the anatomical details behind the principle of the sliding filament theory, which explains the mechanism of muscle contraction based on sliding of the myosin (thick) filaments of muscle fibers past the actin (thin) filaments. It introduced the cross-bridge theory to explain the molecular mechanism of sliding filament. Cross-bridge theory states that actin and myosin form a protein complex by the attachment of myosin head on the actin filament, thereby forming a sort of cross-bridge between the two filaments. This theory is universally accepted as the mechanism of muscle movement and many cardiac contraction models are based on the Huxley's sliding filament model.

The sliding filament theory was further evolved by the finding that myocardial contraction is driven by calcium dissociation (ter Keurs, 1983). Panerai (1980) employed Huxley's original model and incorporated length-dependent activation in a first-order kinetic equation describing Ca^{2+} -troponin C interaction. Panerai (1985) proposed a continuum model of cardiac muscle contraction by describing active fiber tension as a function of fiber strain, strain rate and time after onset of contraction.

Fiber stretch-dependent active law

Guccione et al. (1993) developed a time-varying elastance model that focused on the length-dependent calcium sensitivity, time-related scaling, and the dependence of contractile tension on the history of shortening, considering the principles of activation at the cellular level. Specifically, in the two studies (Genet et al., 2014; Walker et al., 2005), 40% of the myofiber contractile force is added in the cross-fiber direction using this active law in accordance to the experimental data (Lin and Yin, 1998), and it was found that the strain agreement against the image-based measurements improved significantly. We used this active contraction model in our study, and the detailed description can be found in Section 3.4.

Niederer et al. (2006) proposed a time-dependent model that described contractile stress by accounting for the dynamics of intracellular calcium and the maximum actin binding sites. This model addressed the sensitivity of ventricular relaxation to Ca^{2+} . Similarly as the previous law, the active tension σ_a is added to the passive part of the Cauchy stress σ_p

$$\begin{aligned}\sigma &= \sigma_a + \sigma_p \\ \sigma_a &= T_a \vec{f} \otimes \vec{f}\end{aligned}\tag{2.7}$$

where T_a is the active tension and \vec{f} is the fiber direction where the active contraction develops. T_a is defined by the following equations:

$$T_a = T_{req}C(\lambda_f, z), \quad \lambda_f = \frac{|\mathbf{F}f_0|}{|f_0|} = \sqrt{I_{4f}} \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} C(\lambda_f, z) &= \frac{T_a}{T_{req}} = (1 + \beta_0(\lambda_f - 1)) \frac{z}{z_{max}} \\ \frac{z}{z_{max}} &= \begin{cases} if \sum_{i=1}^3 Q_i \leq 0 & \frac{1+\alpha \sum_{i=1}^3 Q_i}{1-\sum_{i=1}^3 Q_i} \\ otherwise & \frac{1+(2+\alpha) \sum_{i=1}^3 Q_i}{1+\sum_{i=1}^3 Q_i} \end{cases} \\ \frac{dQ_i}{dt} &= A_i \frac{d\lambda_f}{dt} - \alpha_i Q_i \end{aligned} \quad (2.9)$$

where T_{req} is the active tension generated by the myocardium when the fiber stretch (λ_f) is equal to 1, which is the minimum tension required to meet the pumping function. \mathbf{F} is the deformation gradient tensor and $C(\lambda_f, z)$ is the effects of myofilament kinetics, where z is the available fraction of actin binding sites that is dependent on the intracellular calcium transient, z_{max} is the maximum fraction of actin binding sites, λ_0 is a scaling constant, α and Q_i ($i = 1, 2, 3$) are measures of the force-velocity relationship in 3 directions, where A_i and α_i are constants.

Similarly, Kerckhofs et al. (2003) introduced a fiber stretch-dependent active component that was added to the passive Cauchy stress. The active stress σ_a is controlled by sarcomere length l_s and contractile element length l_c as follows:

$$\sigma_a = \frac{l_s}{l_{s0}} f_{iso} f_{twitch} E_a (l_s - l_c) \quad (2.10)$$

where l_{s0} is the stress-free sarcomere length and E_a is the stiffness of the series elastic element. The f_{iso} and f_{twitch} are described as follows:

$$f_{iso} = \begin{cases} l_c \geq l_{c0} & T_0 \left(\tanh^2[a_t(l_c - l_{c0})] \right) \\ l_c < l_{c0} & 0 \end{cases} \quad (2.11)$$

$$\begin{aligned} f_{twitch} &= \begin{cases} 0 > t_a & 0 \\ 0 \leq t_a \leq t_{max} & \tanh^2\left(\frac{t_a}{\tau_r}\right) \tanh^2\left(\frac{t_{max}-t_a}{\tau_d}\right) \\ t_a > t_{max} & 0 \end{cases} \\ t_{max} &= b(l_s - l_d) \end{aligned} \quad (2.12)$$

where T_0 is the reference active stress, a_t is the scaling constant, l_{c0} is the contractile element length below which the active tension is zero, t_a is the activation time, τ_r and τ_d govern the rise and decay time of the myocardial twitch, t_{max} is twitch duration, b relates to the increase of twitch duration with sarcomere length and l_d is the sarcomere

length where twitch duration is zero. The time-dependent length of the contractile element is described as the following:

$$\frac{dl_c}{dt} = [E_a(l_s - l_c) - 1]v_0 \quad (2.13)$$

where v_0 is the unloaded shortening velocity.

In Bovendeerd et al. (2009), the above active stress law was modified to enable the addition of some percentage β of fiber stress in the cross-fiber and sheet-normal directions.

$$\sigma = \sigma_p + \sigma_a[\vec{f}\vec{f} + \beta(\vec{s}\vec{s} + \vec{n}\vec{n})] \quad (2.14)$$

where the vectors \vec{f} , \vec{s} and \vec{n} denote the fiber, cross-fiber and sheet-normal directions, respectively.

The Bestel-Clément-Sorine (BSC) (Bestel et al., 2001) electromechanical model describes an active contraction law that is consistent with the Huxley-sliding filament theory and chemically controlled from the molecular scale perspective. Chapelle et al. (2012) introduced further improvements to the energy-exchange aspect of the model, making it thermodynamically consistent, which is useful for modeling the interactions among cellular-level energetics, oxygen consumption, and tissue-level mechanical work. The law has a passive and active parts that are described as differential equations. The passive part, representing the sarcomere passive stiffness k_c (eq.2.15), is added to the isotropic response from the extracellular matrix, e.g. Mooney-Rivlin law in the study of Marchesseau et al. (2013). The contractile part σ_c controls the active stress generation and is coupled with a viscous element to represent energy loss in the sarcomeres due to friction.

$$\dot{k}_c = -(|u| + \alpha|e_c|)k_c + n_0k_0|u|_+ \quad (2.15)$$

α is a constant related to the cross-bridge release, n_0 is the reduction factor by which the maximum contraction depends on the fiber strain e_c , k_0 is the maximum myocardial stiffness. The control variable u is related to the changes in transmembrane potential, which is derived from the electrophysiology model.

$$\begin{aligned} \sigma_c &= \tau_c + \mu e_c \\ \dot{\tau}_c &= -(|u| + \alpha|e_c|)\tau_c + e_c k_c + n_0\sigma_0|u|_+ \end{aligned} \quad (2.16)$$

where μ deals with friction in the sarcomere and σ_0 is the maximum myocardial contractility.

Peña et al. (2010) also introduced a combination of passive law (W_p) and active contraction law in the fiber direction (W_a^f) in accordance to Lin and Yin (1998). They are both added as the overall strain energy density W of the myocardial model:

$$W = W_p + W_a^f \quad (2.17)$$

$$W_p = C_{1p}(e^{[C_{2p}(I_1-3)^2 + C_{3p}(I_1-3)(I_4-1) + C_{4p}(I_4-3)^2]} - 1) \quad (2.18)$$

$$W_a^f = C_{1a}(I_1 - 3)(I_4 - 1) + C_{2a}(I_1 - 3)^2 + C_{3a}(I_4 - 1)^2 + C_{4a}(I_1 - 3) + C_{5a}(I_4 - 1) \quad (2.19)$$

where I_n is the n^{th} strain invariant described in equation 2.3 and 2.6, C_{ip} and C_{ia} are the passive and active material constants, respectively. C_{5a} here is the scaling constant of the fiber contraction.

2.3 Inverse cardiac modelling

As shown in Figure 2.1, the personalization of LV model is essentially an inverse problem that involves optimization method to minimize a cost function. The cost function is typically the difference in relevant cardiac functional measures between the image-based quantifications and the model-based predictions. Once the cost function is optimized within a certain tolerance, the subject-specific constitutive parameters are identified. Ultimately, a certain error measure is calculated to determine the accuracy of the model.

2.3.1 Cost function based on cardiac measures

An ideal cost function would include comparisons of local cardiac measurements and model-based predictions for all LV deformation parameters, i.e. expansion and contraction along the circumferential, axial and radial axes; torsional and shearing deformations. However, this information comes at the expense of long imaging time. Additionally, complex and specialized post-processing techniques are required, for which the tools are not always available and need a considerable amount of time to develop and validate. Recent models were normally personalized by matching the difference in the LV cavity pressure, volume, ejection fraction and local myocardial

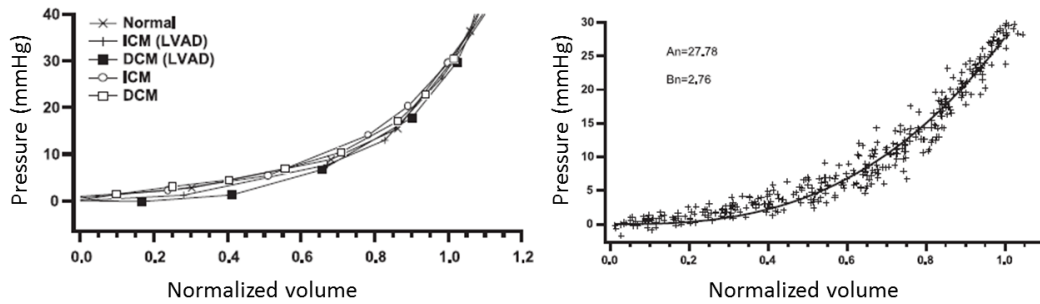


Figure 2.6: Left: end-diastolic normalized volume (EDV) against pressure (EDP) curves for normal and pathological human hearts; ICM: ischemic cardiomyopathy, DCM: dilated cardiomyopathy, LVAD: left-ventricular assist device. Right: end-diastolic pressure-normalized volume curves of 80 ex-vivo human hearts superimposed with the "Klotz" curve: $EDP = A_n EDV^{B_n}$ (Images retrieved from Klotz et al. (2006))

deformation between the image-based values and the model-based predictions (Gao et al., 2015, 2017a; Genet et al., 2014; Mollero et al., 2016; Peña et al., 2010; Wang et al., 2009; Walker et al., 2005; Xi et al., 2013).

MR-based measurements of LV volumes are fairly accurate (Foley et al., 2012). On the other hand, LV pressure measurements on human volunteers are often based on cuff pressure measurements or literature values, since catheter-based measurement poses obvious ethical issues. However, discrepancies between cuff and intraventricular pressure is well recognized (Smulyan et al., 2010).

MRI tagging techniques and DENSE sequence have enabled the ground-truth measurements of wall deformation or myocardial strain (Hess et al., 2009; Zerhouni et al., 1988). However, these techniques require additional acquisition sequences that can be costly and time-consuming. The novel feature tracking (FT) technique offers measurements of wall motion based on cine MR images, which is a routine sequence conducted in every cardiac MR acquisition. Although FT has been studied in multiple studies, it is still a long way before it can become a standard clinical care procedure (Rahman et al., 2017).

2.3.2 Parameter identification

A great challenge in personalized LV model is to identify the subject-specific constitutive material parameters. The complexity of the subject-specific parameter identification is dependent on the constitutive law. For example, the transversely anisotropic law (equation 2.4) requires identification of 4 material parameters, while the invariants-based law (equation 2.5) requires identification of 8 material parameters. Moreover, these parameters often have compounding effects. Identification of the active tension parameters add further complexity to the model personalization process.

This inverse mechanical problem has been tackled in different studies. Multi-step non-linear least square optimization is normally used to identify multiple passive parameters separately in subject-specific LV models to match the passive LV pressure, volume and myocardial strains (Gao et al., 2014a; Walker et al., 2005) and displacements (Wang et al., 2009). Genet et al. (2014) proposed a parameters identification method that was solely based on LV end-diastolic pressure-volume relationship (EDPVR) using the "Klotz" curve (Klotz et al., 2006), which formulates a volume-normalized EDPVR across the heart from different species and pathologies (Figure 2.6)

These previous studies identified the passive parameters by assuming that no active tension is present during the filling phase, thereby simplifying the inverse problem into two separate diastolic and systolic optimizations. However, Xi et al. (2013) demonstrated the importance of incorporating active relaxation when modeling the filling mechanics of the ventricles, especially in patients with diastolic dysfunction. Marchesseau et al. (2013) proposed a framework for calibrating the material parameters of a modified BCS model (Bestel et al., 2001) using subject-specific *in vivo* pressure-volume loops.

The above personalization approaches allowed robust passive material response.

However, when the passive laws have more than one parameters to be identified, the uniqueness of the solution often can not be guaranteed. Nasopoulou et al. (2017) described an energy conservation-based methodology to improve the identifiability of the passive parameters with a simplified 2-parameter transversely anisotropic constitutive law. However, this method requires accurate registration of cine MR frames in order to calculate the internal energy of the point-to-point deformation of the myocardium through the diastolic filling phase.

2.3.3 Model validation

Recent modelling studies offer advanced representations of the structure and function of normal and pathological hearts, which can be used to predict disease mechanisms, thereby improving heart disease diagnosis, prognosis and treatment. A clinical translation of these models requires thorough validation of said modelling studies. The validation needs to be done not only for the model itself, but also to the modelling platform/software, as to ensure consistent and reproducible results. Niederer et al. (2011) and Land et al. (2015) reported benchmark problems and solutions to simulate cardiac electrophysiology and mechanics, respectively. These studies are useful in verifying finite element computer codes and general modelling frameworks.

In terms of the model validation itself, matching the subject-specific passive and active material parameters with *in vivo* mechanical properties is not feasible at present. Although new methods and devices are being developed, i.e. MR elastography to measure stiffness (Kolipaka et al., 2009) and optical-based cellular contractility estimation (Lee et al., 2011b), these techniques have not been sufficiently evaluated to be the gold standards of measurements. The current models are normally validated by measuring the error difference between the measured strain and the predicted strain, as well as the difference in predicted pressure-volume relationships, which normally form the cost function to be minimized.

Different cost function or error measures have been used in recent modelling studies. They are calculated as the differences in pressure or volume values and the myocardial strains, or some combinations of it. A common error measure for myocardial strain prediction is the root mean square (RMS) error such as in (Gao et al., 2017a; Genet et al., 2015; Marchesseau et al., 2013):

$$RMS(\epsilon) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\epsilon_i - \bar{\epsilon}_i)^2}{N}} \quad (2.20)$$

where ϵ denotes the strain and N denotes the number of strain points being compared. The bar sign denotes the measured/experimental values.

Genet et al. (2014) and Gao et al. (2017a) used sum of square error (SSE) and mean square error (MSE) in their respective studies.

$$SSE(\epsilon) = \sum_{i=1}^N (\epsilon_i - \bar{\epsilon}_i)^2 \quad (2.21)$$

$$MSE(\epsilon) = \frac{\sum_{i=1}^N (\epsilon_i - \bar{\epsilon}_i)^2}{N} \quad (2.22)$$

Another common error is the relative square error (RSE) as used in Gao et al. (2017a); Genet et al. (2014), which are normally used to calculate differences in volume (V) or pressure values.

$$RSE(v) = \left(\frac{V - \bar{V}}{\bar{V}}\right)^2 \quad (2.23)$$

2.4 Modelling ischemic myocardium

Modelling of diseased hearts has attracted a wide interest in recent years. Wang et al. (2013) developed a modelling framework to investigate the changes in myocardial tissue properties due to heart failure. They concluded that the changes in LV mechanical environment lead to adverse remodelling and heart failure, and they suggested that subject-specific parameter estimation might be able to provide a better stratification of heart disease patients. Chabiniok et al. (2012) estimated myocardial contractility from *in vivo* data at three time points after acute MI, and found that the contractility in the remote regions increased 10 days after acute MI, followed by a further increase 38 days later. By simulating LV dynamics using a patient-specific clinical data (Gao et al., 2014b), it was reported that required myocardial contractility after acute-MI was much higher compared with a control heart, suggesting an increased use of the contractile reserve in the myocardial remote zone for the patient. Asner et al. (2017b) estimated peak contractility in a healthy volunteer and two patients with dilated cardiomyopathy using personalized mechanical LV models and, again paradoxically, the higher peak contractility was observed in the patients. This data suggested that the progression of post-MI myocardial remodeling might be correlated to the contractility in the remote/healthy regions of LV. This hypotheses is further supported by the findings of Gao et al. (2017a,b)

As explained previously, ischemic regions are normally modeled by increasing the passive stiffness and setting its contractility to zero. This leads to abrupt changes of mechanical properties within the healthy and infarct regions. A direct force measurements in skinned fiber preparations from infarcted sheep LVs showed that there is a smooth transition of mechanical properties between these regions (Shimkunas et al., 2014). Furthermore, Lee et al. (2011a) found that an infarct model with a linear variation within the border-zone reduced the mean square errors between the measured and the predicted strain fields. Gao et al. (2014a) defined a transition region of 10 mm distance of the infarct boundary, assuming a linear variation of stiffness and contractility. Genet et al. (2015) incorporated a linear correlation to assign transitional stiffness and contractility based on normalized image intensity of late Gadolinium enhancement images.

Modelling of ischemic heart requires knowledge of where the infarct is located. Although late Gadolinium enhancement MR can be used for this purpose, this requires an additional MR acquisition sequence, contrast injection, and is not suitable for

patients with metallic implants. In the following subsection, we discuss alternative infarct localization methods that are based on myocardial deformations.

2.4.1 Infarct localization based on myocardial deformations

Diagnosis and prognosis on ischemic myocardium requires accurate localization. Many studies have tried to locate infarcts via analysis of the myocardial deformation, which can be extracted from cardiac MR (Young and Prince, 2013) and ultrasound (Jasaityte et al., 2013). Several deformation-based parameters have been proposed to locate infarcts, such as principal strains (Lee et al., 2008) and local directional strains (circumferential, radial, longitudinal) (Götte et al., 2001). Soleimanifard et al. (2010) used fractional anisotropy (FA - equation 2.24), a formulation commonly used in diffusion tensor field, to highlight myocardial infarcts and validated their findings against late Gadolinium enhancement images.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.24)$$

$$\lambda = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$$

where λ_1 , λ_2 and λ_3 are the eigenvalues of the Green Lagrange strain tensor (equation 1.2).

Nevertheless, myocardial strain patterns are complex, since they are highly dependent on the geometry and any co-existing heart diseases (Smiseth et al., 2016). Simple thresholding or looking at global strain values are not sufficient. Thus, further processing and analysis is required to locate infarcts based on myocardial deformation.

Recent advances in machine learning have seen its applications for infarct location predictions (Sudarshan et al., 2014). A simple linear learning approach has been tested on MR sequences (Medrano-Gracia et al., 2012), while more sophisticated approaches have also been investigated, which include dictionary learning (Peressutti et al., 2015) and neighborhood approximation forests (Bleton et al., 2016). These methods were tested on a relatively small MR data set and within limited LV regions based on the American Heart Association (AHA) segments (Figure 2.7). Duchateau et al. (2016) proposed an infarct localization method that uses dimensionality reduction and regression techniques to localize infarcts from myocardial deformation locally. These supervised learning-based methods present a versatile and accurate infarct localization approaches that can be generalized to different modalities. Furthermore, recent deep learning techniques have also been applied to identify calcified plaques on CT angiograms (Wolterink et al., 2016). Deep learning technique has also been used to localize infarcts in LV (Xu et al., 2018).

Table 2.1: Comparative table detailing recent modelling studies: Asner et al. (2017b), Bovendeerd et al. (2009), Gao et al. (2017a), Genet et al. (2014), Lee et al. (2014), Marchesseau et al. (2013), Tang et al. (2010), Walker et al. (2005) and Xi et al. (2013). See text for further descriptions on the modelling approaches

| Study | Personalization? H: healthy P: pathological | Geometry | Fiber arrangement | Constitutive law | | Comments |
|---------------------------|---|------------------------|--|--|--------------------------------------|--|
| | | | | Passive | Active | |
| Asner et al. (2017) | YES (3H, 3P) | Isolated LV | α_n : linear α_t : N/A | Holzapfel & Ogden (2009) | Simple time-dependent | <ul style="list-style-type: none"> - Novel data-driven boundary energies to take into account LV's surrounding structures - Personalization based on LV surface displacement |
| Bovendeerd et al. (2009) | NO (3H) | Truncated ellipsoid LV | Rijcken et al. (1999) | Guccione et al. (1991) | Kerckhofs et al. (2003) | <ul style="list-style-type: none"> - To observe the effect of transverse fiber angles to predicted shear strain |
| Gao et al. (2017) | YES (27H, 11P) | Isolated LV | α_n : linear α_t : linear | Holzapfel & Ogden (2009) | Niederer et al. (2006) | <ul style="list-style-type: none"> - Ischemic heart model: to observe post-MI changes in contractility - Personalization based on literature pressure, measured volume & strain |
| Genet et al. (2014) | YES (5H) | Isolated LV | α_n : linear α_t : N/A | Guccione et al. (1991) | Guccione et al. (1993) | <ul style="list-style-type: none"> - To observe normal LV stress distribution for cardiac treatment - Personalization based on literature pressure, measured volume & strain |
| Marchesseau et al. (2013) | YES (8H, 3P) | Biventricular | α_n : linear α_t : N/A | Mooney (1940) & Rivlin (1948) & Bestel et al. (2001) | Bestel et al. (2001) | <ul style="list-style-type: none"> - Electromechanical model - Novel personalization using reduced order unscented Kalman Filtering based on regional volumes |
| Peña et al. (2010) | NO (24H) | Truncated ellipsoid LV | α_n : linear α_t : N/A | Lin & Yin (1998) | Lin & Yin (1998) | <ul style="list-style-type: none"> - To observe changes in myocardial contractility during human fetal growth (24-37 weeks period) - Personalization based on ejection fraction from cardiac US |
| Tang et al. (2010) | NO (1P) | Biventricular | α_n : linear α_t : N/A | Mooney (1940) & Rivlin (1948) | Time-dependent & material stiffening | <ul style="list-style-type: none"> - Fluid-Structure Interaction model - To observe a model-based approach of surgical design optimization |
| Walker et al. (2005) | YES (5P-sheeps) | Isolated LV | α_n : linear α_t : N/A | Guccione et al. (1991) | Guccione et al. (1993) | <ul style="list-style-type: none"> - To analyze the significance of active tension in the cross-fiber direction - Personalization based on measured volume & pressure |
| Xi et al. (2013) | YES (1H, 2P) | Isolated LV | α_n : linear α_t : N/A | Guccione et al. (1991) | Stretch-dependent | <ul style="list-style-type: none"> - To estimate residual active tension during diastole and characterize diastolic dysfunctions - Personalization based on diastolic cardiac deformations |

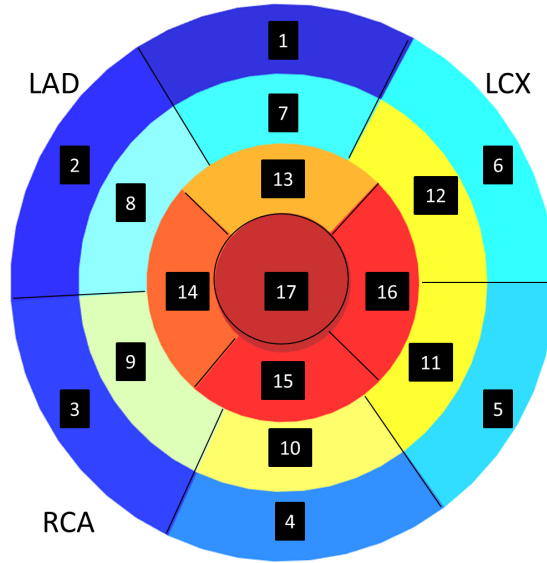


Figure 2.7: Americal Heart Association (AHA) 17 segments. LAD: left anterior descending territory, LCX: left circumflex artery territory, RCA: right coronary artery territory

2.5 Comparative study of published cardiac models

Table 2.1 displays some relevant publications in the field of cardiac mechanical modelling. It needs to be emphasized that this list is not exhaustive, but they are often referenced to in many similar studies, including in this PhD report.

Asner et al. (2017b) used an isolated LV model to validate a novel data-driven boundary conditions to account for the effects of the contraction and relaxation of the right ventricle. Nevertheless, most of the listed studies focusing on left ventricle used an isolated LV model, whereas electromechanical (EM) and fluid-structure interaction (FSI) models used biventricular geometry.

Accurate model-based prediction of shear strains is known to be difficult (Guccione et al., 1995; Nash and Hunter, 2000). It was shown that the fiber arrangement has a significant effect on the model shear strains (Usyk et al., 2000). Nevertheless, most of the studies in the table validated their models only against the common anatomical strains (circumferential, longitudinal, radial), and they used rule-based myocardial fiber orientation that only has elevation angles, without accounting for the variation in transverse angle. On the contrary, Bovendeerd et al. (2009) applied an optimized spatial distribution of myofiber elevation and transverse angles (Rijcken et al., 1999). Although they used an ideal truncated ellipsoid model and constitutive parameters from the literature, they are able to mimic similar evolution of circumferential and shear (circumferential-radial) strains from three healthy volunteers data. In addition, they also investigated a modelling approach that was first introduced by Walker et al. (2005), which was to add active tension in the cross-fiber direction. Although this approach reduced the shear strain values to the realistic range, its apex-to-base

gradient remains opposite to experimental data.

Depending on the purpose of the modelling studies, different complexity of constitutive laws can be used. The FSI model from Tang et al. (2010) used a simpler isotropic passive material since they focused on the multi-physics aspects of the heart models. Marchesseau et al. (2013) applied a combination of isotropic Mooney-Rivlin material model and additional stiffness in the fiber direction from the BSC model (Bestel et al., 2001) to simulate the surrounding collagenous connective and myofiber stiffness during active contraction, respectively. Using the orthotropic law of Holzapfel and Ogden (2009) requires identifications of 8 parameters. The non-uniqueness of the solutions were emphasized in both studies that utilized this law (Asner et al. (2017b) and Gao et al. (2017a)), which may lead to the identified parameters losing its physical meaning. On the other hand, the passive law from Guccione et al. (1993) offers an anisotropic approach with four parameters to identify. This law has been widely used for the past 25 years and simplification of the law into two parameters has been widely evaluated against clinical data (Genet et al., 2014, 2015; Nasopoulou et al., 2017; Sun et al., 2009; Walker et al., 2005). On the other hand, the active tension law requires only one parameter identification in all studies, because most of the other parameters - i.e. Ca^{2+} -related constants, time/velocity-related constants, sarcomere initial length, maximum actin binding sites - were based on findings from literature.

Xi et al. (2013) developed a personalized model in order to characterize diastolic dysfunctions by including the LV residual stress. However, ischemic heart failure is typically characterized by low contractility, and estimation of myocardial contractility requires the incorporation of subject-specific active contraction. Genet et al. (2014) predicted the LV stress distribution by personalizing material parameters of five healthy volunteers. The personalized models were validated by comparing 950 ± 170 circumferential and longitudinal strain points against measured strains from MR data. They utilized detailed MR data acquisition, i.e. 12 long-axis images and high resolution tagged images for each patient, which might not be applicable in the clinical practice. Gao et al. (2017a) also developed a personalized model based on a longitudinal study in patients with ischemic heart disease, in order to find the correlation between healthy myocardium contractility and infarct progression. They found significant correlations between the contractility of normal myocardium and the changes of relevant clinical measures 6 months post-MI. However, they based the correlation on a small data set of 11 patients and they did not investigate the correlation to the myocardial stiffness.

2.6 Conclusion and our objectives

Based on this review of recent developments and studies of cardiac mechanics models, we proposed our own approach of predictive cardiac modelling in order to address different topics for better understanding of normal and pathological cardiac mechanics.

We propose an inverse approach to obtain subject-specific biomechanical indices that are able to characterize the mechanical functional status of the left ventricle,

i.e. its stiffness and contractility (Chapter 4). The indices are retrieved from personalization of left ventricle models and the subject-specific models will be validated against relevant measurements from experimental data. The novelty of this approach will be mainly due to the simulation inputs, which are based solely on routine cardiac MR acquisition done on healthy volunteers (Figure 2.8, shaded 'MR data'), thereby assuring its practical translation to clinical setting. The proposed approach will be applied to healthy volunteers MRI data from the MARVEL cohort run by University Hospital of Saint-Etienne.

Secondly, we will scrutinize the potential prognostic values of the biomechanical indices to predict the progression of injured myocardium in patients with ischemic heart disease (Chapter 5). The indices will be retrieved from patient-specific models that are partitioned based on the information retrieved from late-Gadolinium enhancement (LGE) MR images, which enable the identification of local/regional biomechanical indices for the healthy, diseased and transitional myocardium. We will then investigate any existing correlation between the biomechanical indices and the progression of the ischemic myocardium (Figure 2.8, shaded 'prognosis of infarct progression'). We will analyze the prognostic accuracy of the biomechanical indices against a one-year longitudinal data set of 25 patients from a French multi-center cohort called CARIM.

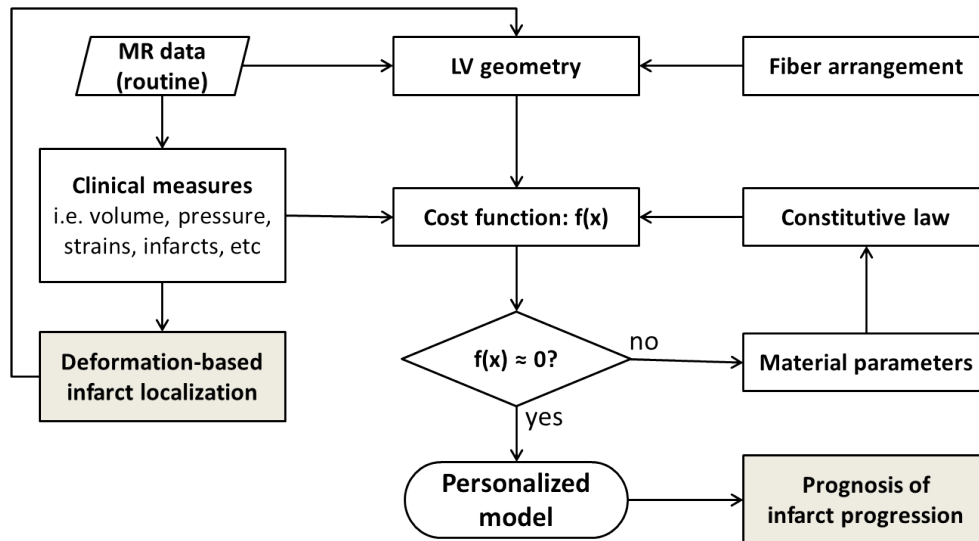


Figure 2.8: Our proposed pipeline of the patient-specific inverse biomechanical modelling approach

Lastly, we will investigate the whole proposed modelling approach, as displayed in Figure 2.8 (Chapter 6). Our pipeline essentially describes a novel prognosis method to predict infarct progression by combining deformation-based parameters and a novel learning algorithm, as well as patient-specific cardiac mechanics modelling mentioned in the previous paragraphs. We will use a large dataset of realistic synthetic pathological data in order to reach our research objectives, which are two-fold: 1) to develop a framework to test the performance of various deformation-based parameters in lo-

cating infarcts (Figure 2.8, shaded 'Deformation-based infarct localization'), and 2) to test the feasibility of the proposed pipeline in its entirety.

For the purpose of modelling and simulations, we use the finite element software Abaqus and material modelling in Fortran. The modelling framework will be extensively validated with a set of benchmark problems and preliminary performance test against a published model (Chapter 3).

Chapter 3

Our left ventricle model: implementation and verifications

The following chapter mainly covers the main components we chose for our model. Moreover, we also discuss our model implementation in the finite element software Abaqus and the verifications of our modeling approach against benchmark problems and a published model.

3.1 Finite element method

Mathematical models of cardiac mechanics consist of solving a system of ordinary and partial differential equations. The combination of the non-linear hyperelastic behavior of the myocardial tissue and the 3D LV geometry makes cardiac mechanics an extremely complex mathematical problem. In our study, we used the finite element method in order to numerically solve this problem under static condition. The mechanics of the heart muscle is described by the equilibrium equation 3.1.

$$\nabla \cdot (\mathbf{FT}) = 0 \quad (3.1)$$

where \mathbf{F} is the deformation gradient and \mathbf{T} is the second Piola-Kirchhof stress tensor, derived from the specific strain energy density discussed in Section 3.4.

To discretize the geometry, we use hexahedral finite elements because they are able to more accurately represent solid mechanics problems, particularly for nearly incompressible, large-deformation hyperelasticity, which are the behaviors encountered in myocardium (de Oliveira and Sundnes, 2016). We did not use tetrahedral elements, since they are known to have some limitations in representing materials with enforced incompressibility (Jolder et al., 2009).

3.2 LV meshed geometry

Figure 3.1 displays the workflow to obtain the subject-specific meshed geometry from MR images. Firstly, we manually segment and extract the LV geometries at the begin-

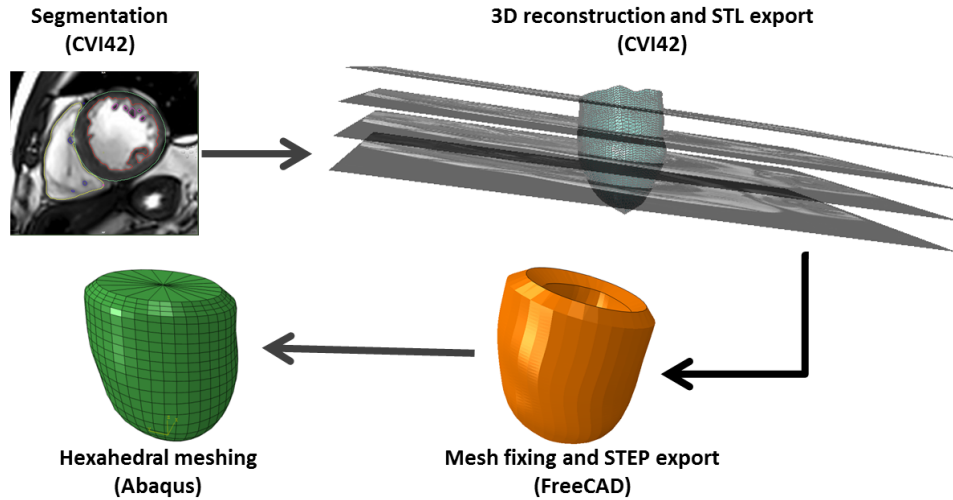


Figure 3.1: The processing of the LV geometry: from MR image segmentation to LV hexahedral volumetric mesh

ning of diastole using the cardiac image processing software CVI42¹. The software has the capability to correct for ventricular motion by combining the segmentation from short- and long-axis slices. The contours are then exported as STLs (stereolithography file format), which represent the surface geometry as triangulated surfaces. Afterwards, we imported the STLs to FreeCAD², where any fault in the triangulated surfaces can be fixed. The LV surfaces are then exported as STEP file format to be meshed with hexahedral elements in Abaqus.

For the purpose of implementation, verification and sensitivity analysis discussed in this chapter, we mainly used an ideal LV geometry, represented as a thick-walled truncated ellipsoid (Figure 3.2). The truncated ellipsoid LV geometry was made from 2 2D-ellipsoidal geometries that are rotated around its axes. The LV idealized geometry is parameterized as shown in Fig.3.3.

To determine the mesh density that is able to accurately model the mechanical behavior of the LV, we conducted a mesh convergence analysis. A truncated ellipsoid and a transversely anisotropic hyperelastic law (Guccione et al., 1991) were used for this purpose. The basal plane was fixed in all directions and a cavity volume increase of 2.5 times the initial volume was defined. The geometry was meshed with different number of elements and the maximum cavity pressures were observed as the convergence criteria. We found that the pressure values converged at around 3000-4000 number of elements, as shown in Figure 3.2. This range is used in our study to mesh the LV models.

¹Circle, Calgary, AB, Canada

²freecadweb.org

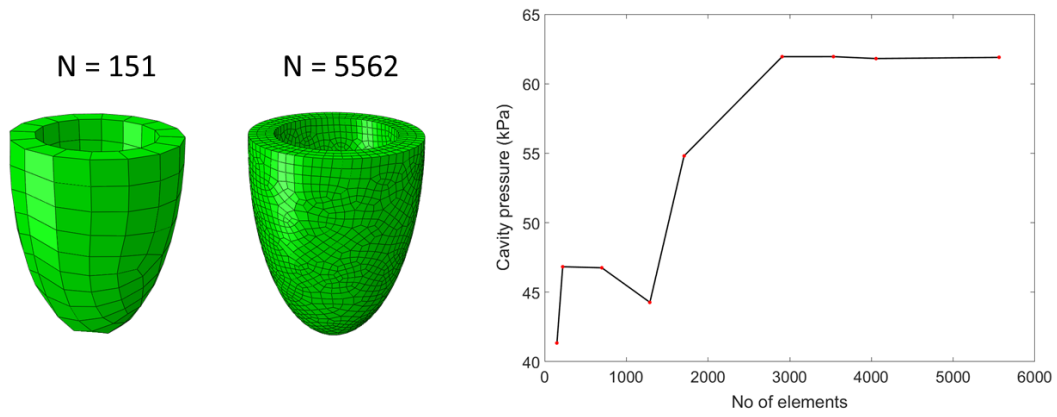


Figure 3.2: Mesh convergence analysis. The green meshes show two truncated ellipsoid with different number of elements (N), while the curve shows the mesh convergence at around 3000-4000 number of elements

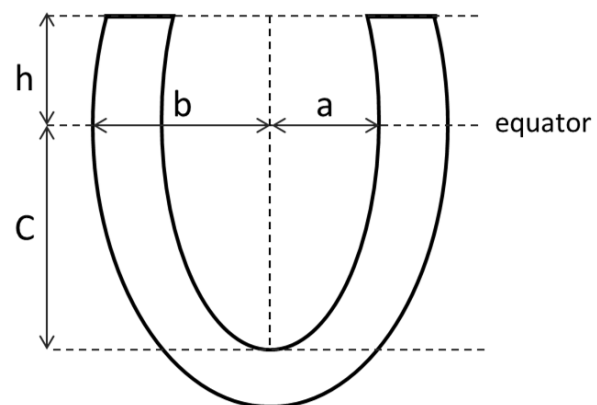


Figure 3.3: The truncated ellipsoid used as an idealized LV geometry is parameterized by these values: $C = 43$ mm, $h = 24$ mm, $a = 17.708$ mm and $b = 33.793$ mm

3.3 Local coordinate systems

We referred to four coordinate systems in our study:

- a global Cartesian coordinate system (x, y, z)
- a global cylindrical coordinate system (r, c, l)
- a local normalized pseudoprolate coordinate system (rr, cc, ll)
- a local fiber coordinate system (f, s, n)

Figure 3.4 displays the cylindrical and pseudoprolate coordinate systems. In order to assign the cylindrical coordinate system, the epicardial apex and anterior intraventricular junction need to be manually defined. The LV axis is computed as a vector between the apex and the centroid of the LV geometry, and the LV is rotated so that the LV axis is aligned with the z -axis. The epicardial apex is set as the origin ($O = [000]$). The anterior intraventricular junction is set as the reference circumferential coordinate where $c = 0$. For a point $p = [x y z]$, the cylindrical coordinates and the basis vectors are calculated according to the following equations:

$$\begin{aligned} r &= \sqrt{x^2 + y^2} \\ c &= \tan^{-1}\left(\frac{y}{x}\right) \\ z &= z \end{aligned} \tag{3.2}$$

$$\vec{r} = \begin{bmatrix} \cos(c) \\ \sin(c) \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \vec{c} = \begin{bmatrix} -\sin(c) \\ \cos(c) \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \vec{z} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \tag{3.3}$$

The pseudoprolate coordinate system is derived from the cylindrical coordinate system. The transmural coordinate rr is normalized to 0 at the endocardium and 1 at the epicardium, whereas the circumferential cc and the longitudinal ll coordinates are normalized from the cylindrical coordinates. The transmural basis vector is the distance-weighted average of the outward-pointing normal of the endocardial and epicardial surfaces closest to the query myocardial point, the circumferential basis vector is the same as the cylindrical circumferential basis vector, while the longitudinal basis vector is the cross product of the first two basis vectors. The cylindrical coordinate system is important because it is the same anatomical coordinate system used to define the myocardial strains. The pseudoprolate coordinate system is the reference for assigning the helix and transverse angles of the myocardial fiber detailed in the next section.

3.3.1 Description of fiber orientations

In our study, we chose to use the optimized rule-based method from Rijcken et al. (1999), as this rule-based method has been proven able to predict the circumferential

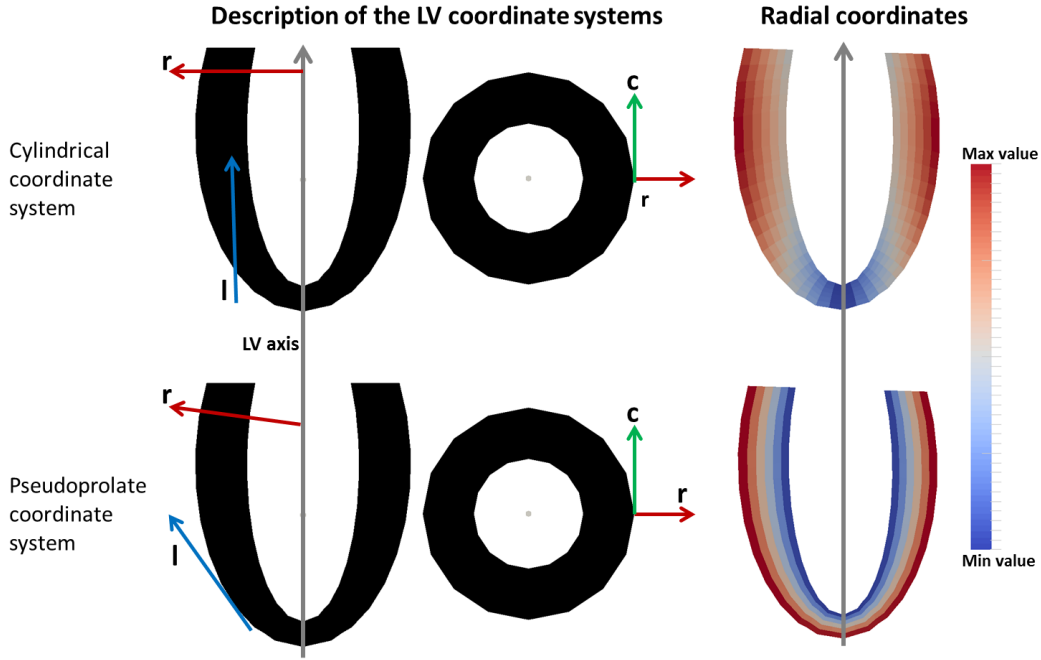


Figure 3.4: Left: description of the cylindrical and pseudoprolate LV coordinate systems. The radial basis vector is shown in red, longitudinal in blue, and circumferential in green. Right: description of the difference in radial coordinates between the two coordinate systems. The longitudinal and circumferential coordinates are essentially the same for both coordinate systems

and shear strain correctly against experimental data through the whole cardiac cycle (Bovendeerd et al., 2009). The definition of helix and transverse angles on the LV geometry is shown previously in Figure 2.3. The spatial distributions of both the elevation and transverse angles based on the optimized rule-based method are shown in Figure 3.5

To define the fiber local coordinate system, the local pseudoprolate longitudinal coordinate ll is converted to the normalized coordinate $u = +0.5$ at the base level and $u = -1$ at the apex, whereas the pseudoprolate radial coordinate rr is converted to the normalized coordinate $v = -1$ at the endocardium and $v = +1$ at the epicardium. The helix angles (α_h) and the transverse angles (α_t) are defined as follows:

$$\alpha_h(u, v) = [h_{10}L_0(v) + h_{11}L_1(v) + h_{12}L_2(v) + h_{13}L_3(v) + h_{14}L_4(v)] \cdot [1 + h_{22}L_2(u) + h_{24}L_4(u)] \quad (3.4)$$

$$\alpha_t(u, v) = (1 - v^2) \cdot [1 + t_{11}L_1(v) + t_{12}L_2(v)] \cdot [t_{21}L_1(u) + t_{23}L_3(u) + t_{25}L_5(u)] \quad (3.5)$$

where h_{ii} and t_{ii} are scaling parameters for helix and transverse angles, and L_i are normalized Legendre polynomials of order i . The scaling parameters are optimized based on Rijcken et al. (1999) and listed in Table 3.1.

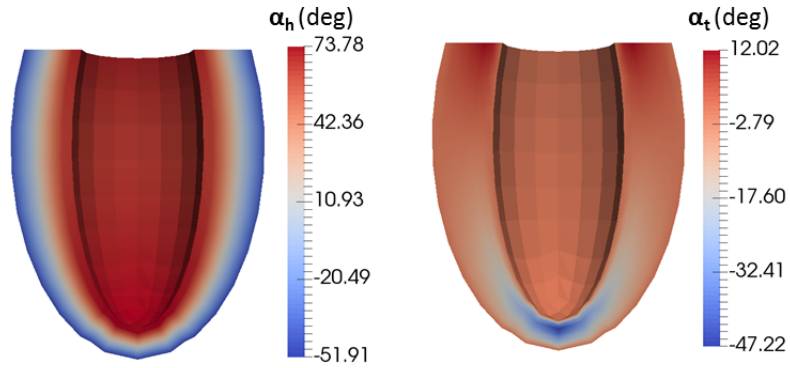


Figure 3.5: Transmural variations of elevation (α_h) and transverse (α_t) angles used in this study (deg: degrees)

Table 3.1: Parameter values for the rule-based myocardial fiber arrangement based on (Rijcken et al., 1999)

| Parameters | Values |
|------------|-------------|
| h_{10} | 0.362 rad |
| h_{11} | -1.16 rad |
| h_{12} | -0.124 rad |
| h_{13} | 0.129 rad |
| h_{14} | -0.0614 rad |
| h_{22} | 0.0984 |
| h_{24} | -0.0501 |
| t_{11} | -0.626 |
| t_{12} | 0.502 |
| t_{21} | 0.626 |
| t_{23} | 0.211 |
| t_{25} | 0.038 |

3.4 Constitutive laws: Abaqus UMAT

For our LV model, we chose to implement the transversely anisotropic passive law (Guccione et al., 1991) and the fiber stretch-dependent active law (Guccione et al., 1993) introduced in Section 2.2. The passive law was chosen due to its wide application and validations in cardiac mechanics modelling, as well as its relatively simpler personalization in comparison to the orthotropic model (Holzapfel and Ogden, 2009). The active law was chosen due to its multi-scale details by taking into account the initial and current sarcomere length, Ca^{2+} concentration and contraction time.

This section describes our implementation of the constitutive laws in the user-defined material (UMAT) feature in Abaqus, coded in FORTRAN³ programming language.

3.4.1 Development

The left-hand side of Figure 3.6 displays the workflow of the UMAT in Abaqus. Starting from the deformation gradient (\mathbf{F}) given by Abaqus for one simulation step, we need to update the Cauchy stress tensor $\boldsymbol{\sigma}$ and the Jaumann stiffness matrix \mathbb{A} . To do this, we first need to define the strain energy density function.

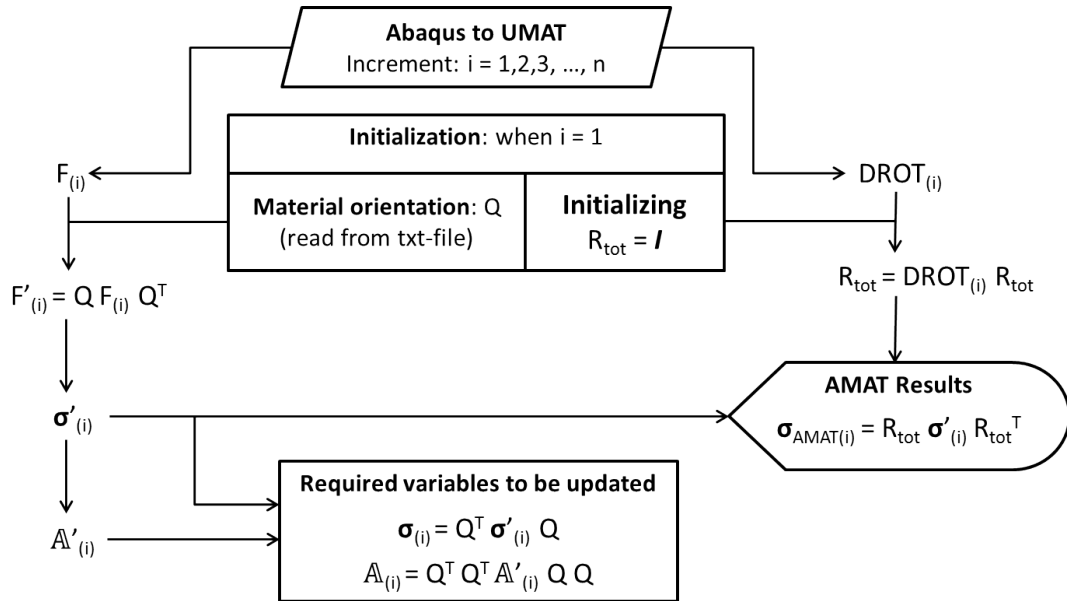


Figure 3.6: Pipeline for the UMAT development (left side) and validation against the built-in Abaqus material AMAT (right side). The accented variable denotes that they are defined in the local coordinate system or material orientation

The Abaqus UMAT requires the strain energy density to be decomposed into two parts: the deviatoric and the volumetric part: $W = W_{dev} + W_{vol}$. In this report,

³www.fortran.com

the bar sign over a variable ($\bar{\bullet}$) denotes the deviatoric part of said variable. Starting from the deformation gradient \mathbf{F} , we calculate the Green-Lagrange strain tensor \mathbf{E} :

$$\begin{aligned} J &= \det(\mathbf{F}) \\ \bar{\mathbf{F}} &= J^{-\frac{1}{3}} \mathbf{F} \\ \bar{\mathbf{C}} &= \bar{\mathbf{F}}^T \cdot \bar{\mathbf{F}} \\ \bar{\mathbf{E}} &= \frac{1}{2}(\bar{\mathbf{C}} - \mathbf{I}) \end{aligned} \tag{3.6}$$

where J is the Jacobian of the deformation gradient representing elastic dilatation, \mathbf{C} is the right Cauchy-Green deformation tensor and \mathbf{I} is the 3x3 identity matrix.

For the volumetric part of the strain energy density:

$$W_{vol} = \frac{1}{D} \left(\frac{J^2 - 1}{2} - \ln J \right) \tag{3.7}$$

To enforce the quasi-incompressibility of the myocardium, D is set fixed to 0.001 in our study, so that the tissue bulk modulus is close to that of water's. We formulated the deviatoric part of the strain energy density in the UMAT using 7 material parameters:

$$W_{dev} = \frac{C}{2} (e^{\bar{Q}} - 1) \tag{3.8}$$

$$\begin{aligned} \bar{Q} &= \bar{\mathbf{E}} : \mathbb{B} : \bar{\mathbf{E}} \\ &= \bar{E}_{ij} \mathbb{B}_{ijkl} \bar{E}_{kl} \end{aligned} \tag{3.9}$$

where C is the scaling constant, \mathbb{B} is a symmetric 4th-rank tensor consisting of six exponential parameters in the 3 local directions and 3 shear components. We then calculate the Cauchy stress tensor $\boldsymbol{\sigma}$ and the Eulerian stiffness matrix \mathbb{D} according to Simo and Hughes (1998):

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\sigma} &= \bar{\boldsymbol{\sigma}} + \frac{W_{vol}}{\partial J} \mathbf{I} \\ \boldsymbol{\sigma} &= \frac{1}{J} dev \left[\bar{\mathbf{F}} \cdot \frac{W_{dev}}{\partial \bar{\mathbf{E}}} \cdot \bar{\mathbf{F}}^T \right] + \left(\frac{1}{D} \left(J - \frac{1}{J} \right) \right) \mathbf{I} \\ dev(\bullet) &= (\bullet) - \frac{1}{3} tr(\bullet) \mathbf{I} \end{aligned} \tag{3.10}$$

$$\begin{aligned}
\mathbb{D} = & \frac{1}{J} \bar{\mathbf{F}} \bar{\mathbf{F}} \frac{\partial^2 W_{dev}}{\partial \bar{\mathbf{E}} \otimes \partial \bar{\mathbf{E}}} \bar{\mathbf{F}}^T \bar{\mathbf{F}}^T \\
& + \frac{1}{9J} [\bar{\mathbf{C}} : \frac{\partial^2 W_{dev}}{\partial \bar{\mathbf{E}} \otimes \partial \bar{\mathbf{E}}} : \bar{\mathbf{C}}] \mathbf{I} \otimes \mathbf{I} \\
& - \frac{1}{3J} \mathbf{I} \otimes [\bar{\mathbf{F}} (\frac{\partial^2 W_{dev}}{\partial \bar{\mathbf{E}} \otimes \partial \bar{\mathbf{E}}} : \bar{\mathbf{C}}) \bar{\mathbf{F}}^T] \\
& - \frac{1}{3J} [\bar{\mathbf{F}} (\frac{\partial^2 W_{dev}}{\partial \bar{\mathbf{E}} \otimes \partial \bar{\mathbf{E}}} : \bar{\mathbf{C}}) \bar{\mathbf{F}}^T] \otimes \mathbf{I} \\
& - \frac{2}{3} (\bar{\boldsymbol{\sigma}} \otimes \mathbf{I} + \mathbf{I} \otimes \bar{\boldsymbol{\sigma}}) \\
& + \frac{2}{3J} tr [\bar{\mathbf{F}} \cdot \frac{W_{dev}}{\partial \bar{\mathbf{E}}} \cdot \bar{\mathbf{F}}^T] (\mathbb{S} - \frac{1}{3} \mathbf{I} \otimes \mathbf{I}) \\
& + \frac{W_{vol}}{\partial J} (\mathbf{I} \otimes \mathbf{I} - 2\mathbb{S}) + J \frac{\partial^2 W_{vol}}{\partial J^2} \mathbf{I} \otimes \mathbf{I}
\end{aligned} \tag{3.11}$$

$$\mathbb{S}_{ijkl} = \frac{1}{2} (I_{ik} I_{jl} + I_{il} I_{jk})$$

Abaqus uses a Jaumann stiffness matrix \mathbb{A} to reach convergence in the simulation, where the material coordinates rotate with the deformation. \mathbb{A} is calculated by linking the components of the Eulerian stiffness matrix \mathbb{D} to the components of the corotational tensor of elasticity (Crisfield, 1997)

$$\mathbb{A}_{ijkl} = \mathbb{D}_{ijkl} + \frac{1}{2} (\sigma_{il} I_{jk} + \sigma_{jk} I_{il} + \sigma_{ik} I_{jl} + \sigma_{jl} I_{ik}) \tag{3.12}$$

For our model, we implemented the time-elastance active tension law from Guccione et al. (1993), which is added to the passive second Piola-Kirchhoff stress tensor \mathbf{T} as follows: $\bar{\mathbf{T}} = \bar{\mathbf{T}}_{passive} + \mathbf{T}_{active}$. $\bar{\mathbf{T}}$ is the first derivation of the deviatoric strain energy density function with respect to the Green strain tensor, which is the term $\frac{\partial W_{dev}}{\partial \bar{\mathbf{E}}}$ in equation 3.10. The active tension \mathbf{T}_{active} is dependent on time, the Ca^{2+} concentration and the stretch in the local myofiber direction as follows:

$$\mathbf{T}_{active} = T_{max} \frac{Ca_0^2}{Ca_0^2 + ECa_{50}^2} C_t \tag{3.13}$$

where T_{max} is the scaling parameter, representing the maximum active tension the tissue is able to generate. Ca_0 is the peak intracellular calcium concentration. The length-dependent calcium sensitivity (ECa_{50}^2), the time-related scaling (C_t), and the current sarcomere length (l) are given by:

$$ECa_{50} = \frac{(Ca_0)_{max}}{\sqrt{e^{B(l-l_0)} - 1}} \tag{3.14}$$

and

$$C_t = \frac{1}{2} ((1 - \cos(\omega))) \tag{3.15}$$

$$\omega = \begin{cases} 0 \leq t < t_0 & \pi \frac{t}{t_0} \\ t_0 \leq t < (t_0 + t_r) & \pi \frac{t-t_0+t_r}{t_r} \\ (t_0 + t_r) \leq t & 0 \end{cases} \quad (3.16)$$

$$t_r = ml + b \quad (3.17)$$

and

$$l = l_r \sqrt{2\bar{E}_{ff} + 1} \quad (3.18)$$

where $(Ca_0)_{max}$ is the maximum peak intracellular calcium concentration, B is a constant that governs the shape of peak isometric tension-sarcomere length relation, l_0 is the sarcomere length when no active tension develops, t_0 is the peak tension time, t_r is the duration of the relaxation, m and b are constants that govern the relation of the relaxation duration and sarcomere length, and l_r is the stress-free sarcomere length. The values of the parameters are listed in Table 3.2 in accordance to Guccione et al. (1993).

Table 3.2: Parameter values of the active tension constitutive law (Guccione et al., 1993)

| Parameters | Values |
|----------------|-------------------|
| Ca_0 | 4.35 μM |
| $(Ca_0)_{max}$ | 4.35 μM |
| B | 4.75 $/\mu m$ |
| l_0 | 1.58 μm |
| t_0 | 0.1 s |
| m | 1.0489 s/ μm |
| b | -1.429 s |
| l_r | 1.85 μm |

3.4.2 Material orientation

In Abaqus, only one coordinate system is used for any simulation. A user-defined material orientation can be introduced using the **orientation* feature. However, when the **orientation* is used to define the material coordinate system, this coordinate system is used for all purposes instead of the global Cartesian one. In addition, **orientation* coordinate system is also rotated to the loaded/deformed frame, and all the result variables are displayed in this rotating frame. When the **orientation* is not used, the simulation is done in the reference/unloaded global Cartesian frame. This understanding is essential to correctly develop and validate material model with preferred directions in UMAT. We do not use **orientation* to define the material orientation in our study. Instead, the UMAT reads the material coordinate system from an external text file. Thus, all the simulation results are displayed in the reference/unloaded frame.

The right-hand side of Figure 3.6 displays how we compared our UMAT with the available built-in material model of the transversely anisotropic hyperelastic law in Abaqus (AMAT). In the AMAT simulation, we defined the material coordinate system using the **orientation*. In order to compare our UMAT with AMAT, we also calculated the Cauchy stress results in the rotating frame. Abaqus provides us with a rotation matrix that transforms the rotating frame from the previous increment to the current increment $DROT = F_i.F_{i-1}$. Thus, by integrating DROT over the time increments, we could find the total rotation R_{tot} from the reference/unloaded frame to the final loaded/deformed frame.

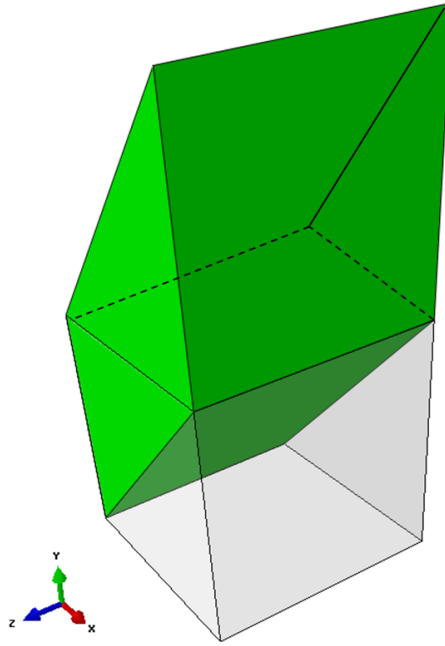


Figure 3.7: Shear12: face in the 1-positive direction is sheared to the direction 2-positive. Grey element is the undeformed configuration, whereas the green element is the deformed configuration

3.4.3 Validation

The validation of the developed UMAT is done with one hexahedral element simulations, comparing the analytical, UMAT and AMAT solutions. Since the material is transversely anisotropic, only 2 uniaxial and 3 simple shear tests were done. The material direction was defined as:

- Direction 1 is in the x-positive direction
- Direction 2 is in the y-positive direction
- Direction 3 is in the z-positive direction

The uniaxial tests were pure extension in direction 1 and direction 2. The 3 shear tests were: Shear12 (faces in the direction 1-positive was sheared to direction 2), Shear21 (faces in the direction 2-positive was sheared to direction 1), and Shear23 (faces in the direction 2-positive was sheared to direction 3). The Figure 3.7 shows the configuration of Shear12.

Figure 3.8 shows the uniaxial validation results. The material orientation did not matter for the uniaxial tests. However, the displayed simple shear results were dependent on the coordinate system they are displayed. Figure 3.9 shows the simple shear validation results with 2 results from the developed UMAT; one ('UMAT') is displayed on the reference/unloaded frame and is identical with the exact solution, while the other ('UMAT rotated') is displayed in the loaded/deformed material material coordinate system and is identical with the AMAT solutions. Moreover, Figure 3.10 displays the one-element validation tests for the active tension implementation against the exact/analytical solutions.

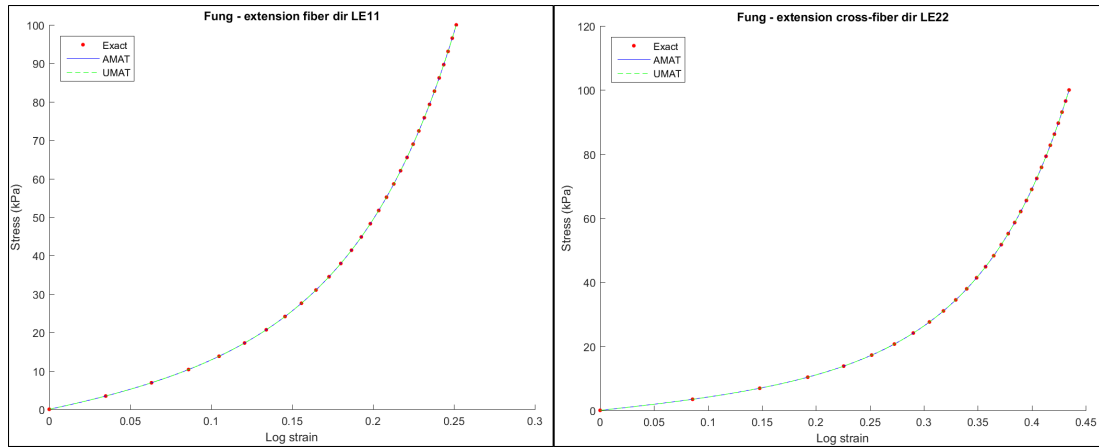


Figure 3.8: One-element validation test: uniaxial extensions in the 1- (left) and 2- (right) positive directions

3.5 Boundary conditions

In reality, the motion of the LV is constrained by the surrounding structures in the chest cavity, i.e. the right ventricle, atria, pericardium and lungs. As explained in the previous chapter, Asner et al. (2017b) developed a data-driven boundary conditions to take into account the kinematic effects of the surrounding structures. However, this method requires motion tracking analysis that is able to follow the deformation of specific myocardial tissues based on cine and tagged MR images, which in itself is a very difficult problem. For simplicity, in our model we constrained the basal plane to be fixed in all directions (Figure 3.11).

We used the 'cavity feature' in Abaqus to apply volume changes in the endocardium, where the LV cavity is simulated as a closed container meshed with quadrilateral shell elements (Figure 3.11). The epicardium is free to deform. Furthermore,

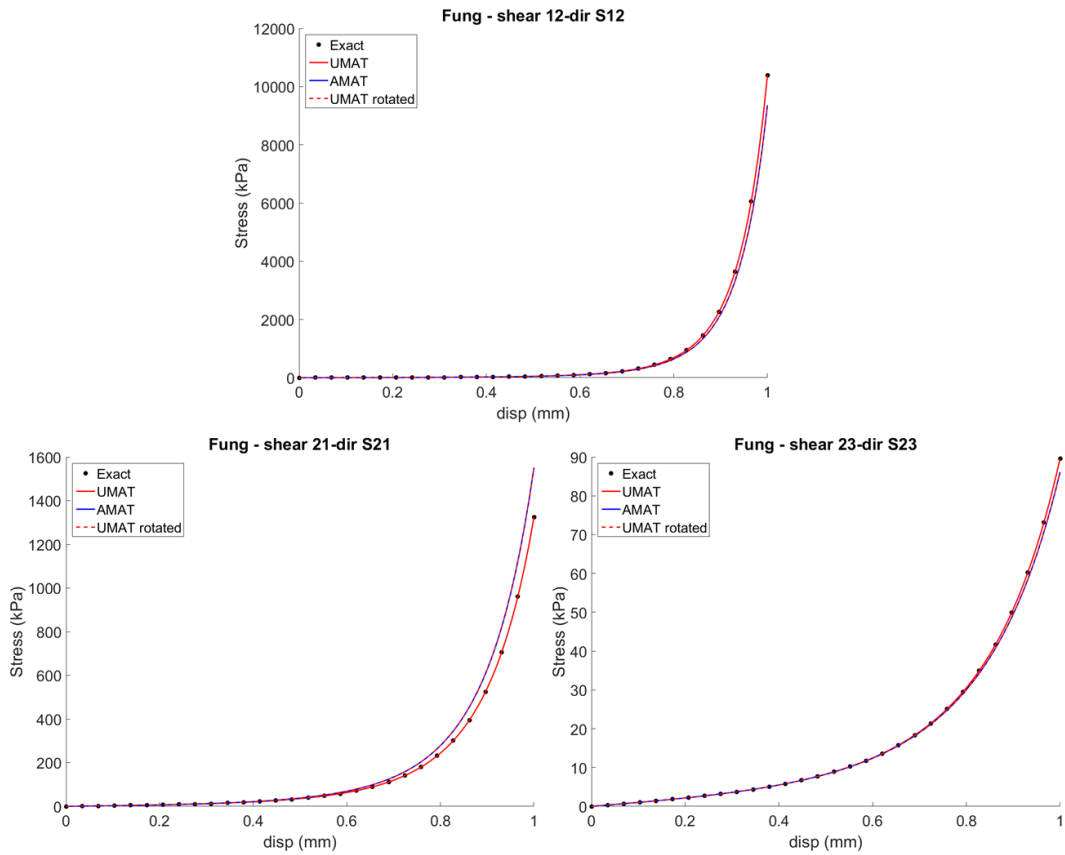


Figure 3.9: One-element validation test: simple shear in the 12(top), 21 (left) and 23 (right) directions

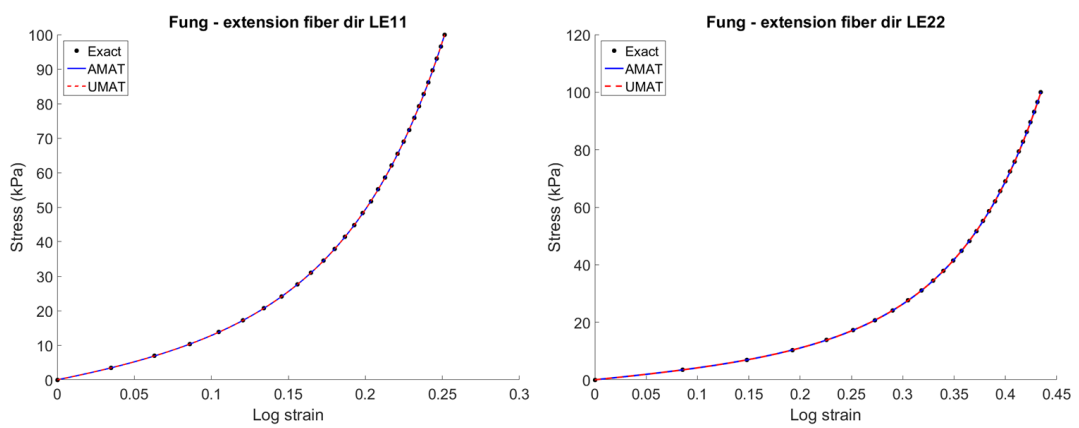


Figure 3.10: One-element validation test: time-dependent active tension in the 1- (left) and 2- (right) directions

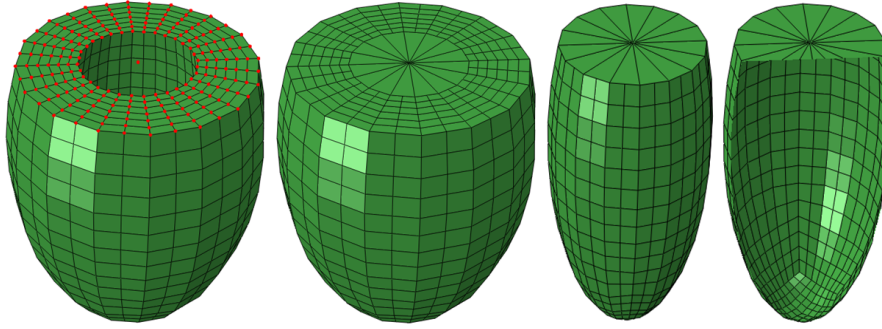


Figure 3.11: From left to right: the LV geometry with the fixed constraint denoted by the red dots, the LV cavity incorporated within the geometry, the LV cavity represented as a hollow container meshed with quadrilateral shell elements

we did not take into account the cardiac electrophysiology in our model. Thus, the active contraction is triggered homogeneously across the LV.

3.6 Simulations at end-diastole and end-systole

We applied the 2-point simulation approach introduced by Sun et al. (2009), which is very suitable to be used to personalize model in the clinical setting due to its computationally efficient formulation. Thus, for the dynamic changes related to volume-pressure and strain, we only simulated 2 time points in the cardiac cycle: the end-diastolic (end-filling) and end-systolic (end-ejection) phases.

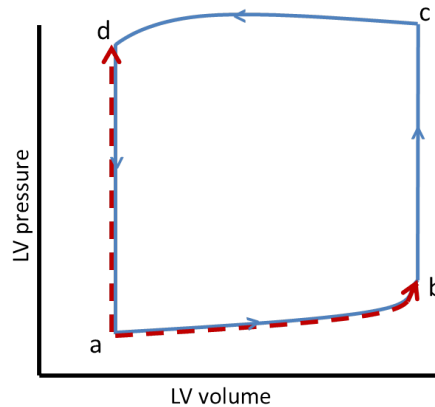


Figure 3.12: 2-point simulation (dashed red line) superimposed on the cardiac cycle (blue). Point a: beginning of filling, point b: end of diastole/filling, point c: end of isovolumetric contraction, point d: end of systole/ejection

Figure 3.12 describes this approach. Briefly, starting from the beginning of the filling phase, the first simulation point is done by prescribing a volume change to simulate the filling phase ($a \rightarrow b$). Afterwards, starting again from the beginning

of the filling phase, the second simulation point is done by prescribing zero volume change ($a \rightarrow d$). The deformation gradient of the end-diastolic (\mathbf{F}_{ED}) phase is equal to the deformation gradient from point a to b , while the deformation gradient of the end-systolic (\mathbf{F}_{ES}) phase is calculated as in equation 3.19, with respect to the reference geometry at the beginning of the filling phase (*ref*).

$$\begin{aligned}\mathbf{F}_{ED}^{ref} &= \mathbf{F}_{a \rightarrow b} \\ \mathbf{F}_{ES}^{ref} &= \mathbf{F}_{a \rightarrow d} = \mathbf{F}_{a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d}\end{aligned}\tag{3.19}$$

Normally the end-systolic measures are computed with respect to the end-diastole condition in the clinical setting, which can be computed in this 2-point simulation approach as shown in equation 3.20.

$$\begin{aligned}\mathbf{F}_{ES} &= \mathbf{F}_{b \rightarrow c \rightarrow d} \\ &= \mathbf{F}_{a \rightarrow d} \cdot \mathbf{F}_{b \rightarrow a} \\ &= \mathbf{F}_{ES}^{ref} \cdot (\mathbf{F}_{ED}^{ref})^{-1}\end{aligned}\tag{3.20}$$

3.7 Verification: direct modelling VS benchmark problems

Land et al. (2015) provides three benchmark problems to aid in the verification of cardiac mechanics software. The results from 11 cardiac mechanics groups were found to be consistent and serve as the ground truth solutions for the benchmark problems. This section demonstrates the verification of our implementation in Abaqus against the three benchmark problems.

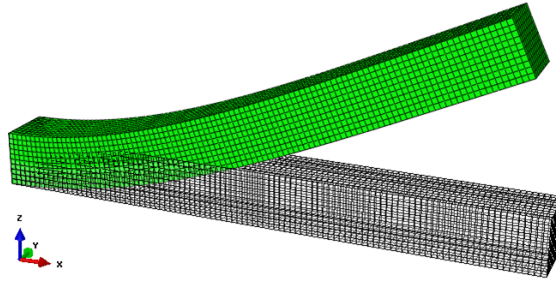


Figure 3.13: Land et al. (2015) problem 1: deformation of a beam with the reference geometry and the solution (green)

3.7.1 Benchmark problem 1: Deformation of a beam

The first problem is the simulation of a deforming beam (Figure 3.13), which tests pressure-type forces that change directions along with the deformed surface orientation and the transversely anisotropic constitutive law. The problem is summarized as follows:

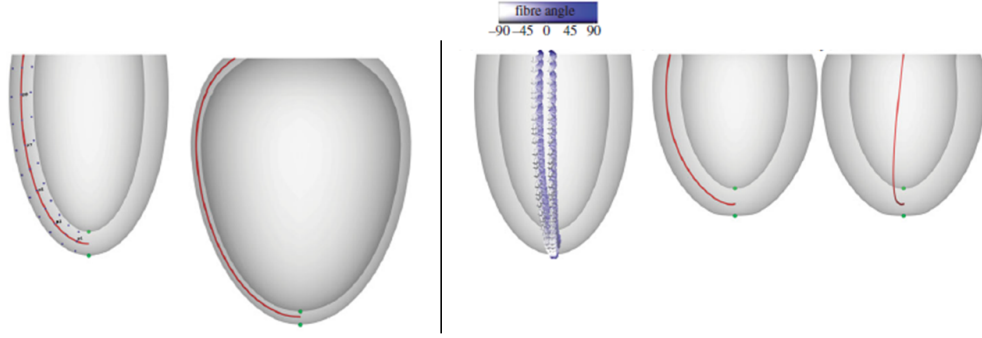


Figure 3.14: Land et al. (2015) problem 2 (left) and 3 (right): the reference geometry and solutions for problem 2 and 3. Black nodes are used for strain calculations. For problem 3, the fiber helix angles are shown as a color bar in degrees

- *Geometry*: the underformed geometry is in the region $x \in [0, 10], y \in [0, 1], z \in [0, 1]mm$
- *Constitutive parameters*: transversely anisotropic (equation 2.4), $C_0 = 2$ kPa, $b_f = 8, b_t = 2, b_{fs} = 4$
- *Fiber direction*: constant along the long axis, i.e. $(1, 0, 0)$
- *Boundary conditions*: the face at origin ($x = 0$) is fixed in all directions
- *Load conditions*: 0.004 kPa pressure is applied to the bottom face ($z = 0$)

3.7.2 Benchmark problem 2: Inflation of a ventricle

The second problem is the inflations of a truncated ellipsoid with isotropic material properties. The problem presents a deformation pattern similar to cardiac inflation. Figure 3.14 displays the geometries and the line and nodes used for comparison.

- *Geometry*: the undefined geometry is defined using the parametrization for a truncated ellipsoid
- *Constitutive parameters*: isotropic (equation 2.4), $C_0 = 10$ kPa and $b_f = b_t = b_{fs} = 1$
- *Boundary conditions*: the base plane is fixed in all directions
- *Load conditions*: 10 kPa pressure is applied to the endocardial surface

3.7.3 Benchmark problem 3: Inflation and active contraction

The third problem is the inflation and active contraction of an ellipsoid with transversely anisotropic material properties. The problem tests the construction of complex fiber arrangements and active contraction implementation. Figure 3.14 displays the

geometries and the line and nodes used for comparison. The geometry and basal boundary conditions are the same with problem 2.

- *Fiber angles* used in this benchmark problem range from -90° at the epicardium to $+90^\circ$ at the endocardium for the helix angle, with 0° transverse angle.
- *Constitutive parameters*: transversely anisotropic (equation 2.4), $C_0 = 2$ kPa, $b_f = 8$, $b_t = 2$, $b_{fs} = 4$
- *Active contraction*: the active stress is formulated as a constant stress in the fiber direction, added to the passive second Piola-Kirchhoff stress: $\mathbf{T} = \mathbf{T}_{passive} + T_{active} \vec{f} \vec{f}^T$, where $T_{active} = 60$ kPa and \vec{f} is the unit vector in the fiber direction
- *Load conditions*: 15 kPa pressure is applied to the endocardial surface

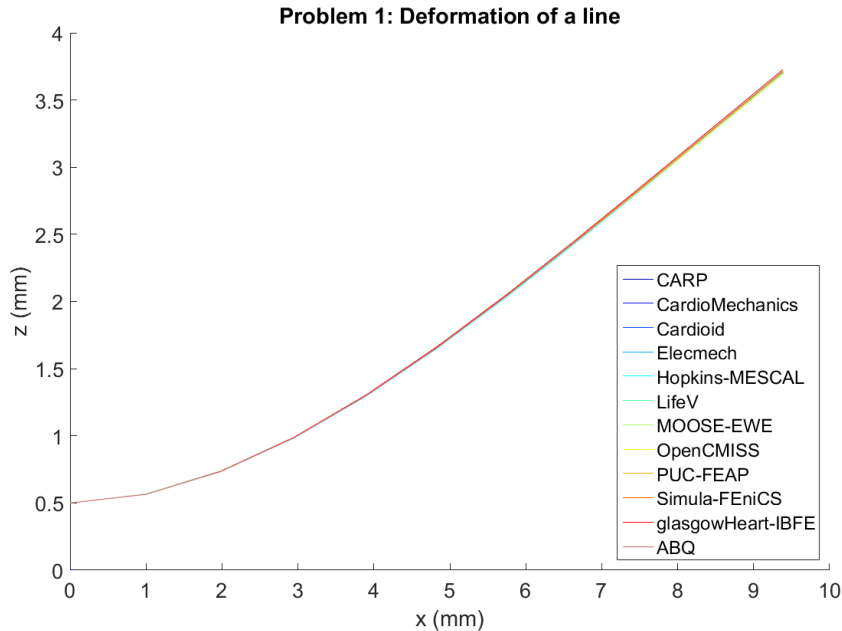


Figure 3.15: Land et al. (2015) problem 1: deformation of the mid-line of the beam (x 0.5 0.5)

3.7.4 Results and Discussion

Some comparison results from our model ('ABQ') with the benchmark results are shown. A more detailed comparison can be found in Appendix 6.5, i.e. strain results in x , y , z -directions and apex locations for problem 2 and 3. Figure 3.15 shows our result ('ABQ') in comparison to the benchmark results from the other groups. Figure 3.16 shows the comparisons for the line deformation in the z -axis for problem 2. For problem 3, Figure 3.17 shows the comparisons for the line deformation in the z -axis, while Figure 3.18 shows the comparisons for the line deformation in the y -axis, which

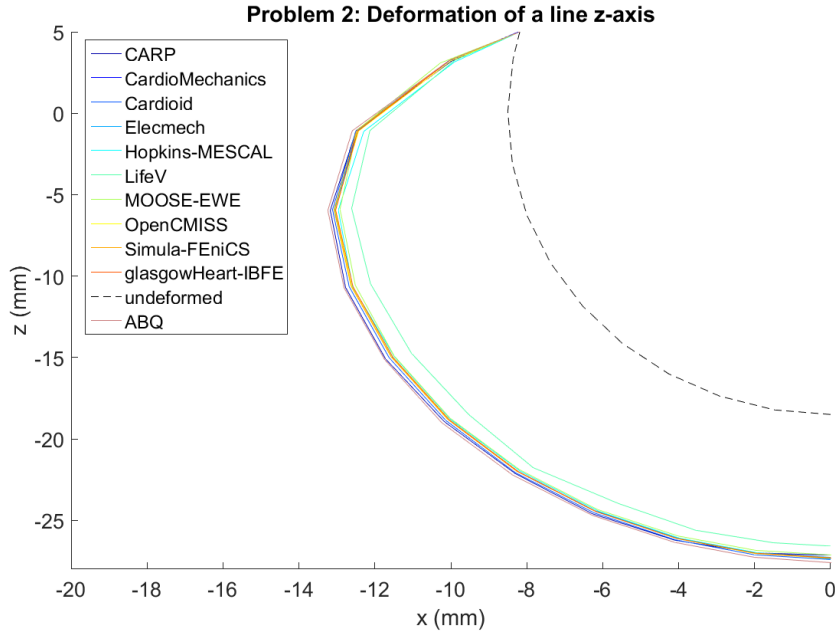


Figure 3.16: Land et al. (2015) problem 2: Deformation of a line along the middle of the LV wall, with the dashed line showing the undeformed line

was mainly a twisting caused by active tension in the fiber direction. Overall, our user-defined UMAT implementation in Abaqus provided very similar results with the solutions presented in (Land et al., 2015).

3.8 Preliminary testing of our inverse approach VS TU/e model

3.8.1 Introduction

Bovendeerd et al. (2009) from the Technological University of Eindhoven argued that most LV models were able to correctly predict circumferential, longitudinal and radial strains, but they could not predict the shear strain (radial-circumferential) with sufficient accuracy. To address this problem, they tested a beating heart model with the optimized spatial distribution of fiber angles (Rijcken et al., 1999). They evaluated the circumferential and shear strain of the model against healthy volunteers' strain data extracted from tagged MR images. The results showed that this model was able to reproduce strain values at basal, midventricle and apex level through the whole cardiac cycle.

To verify the performance of our proposed inverse modelling approach, we tried to personalize the LV model by considering their model outcomes as our simulation inputs, as explained in the following section.

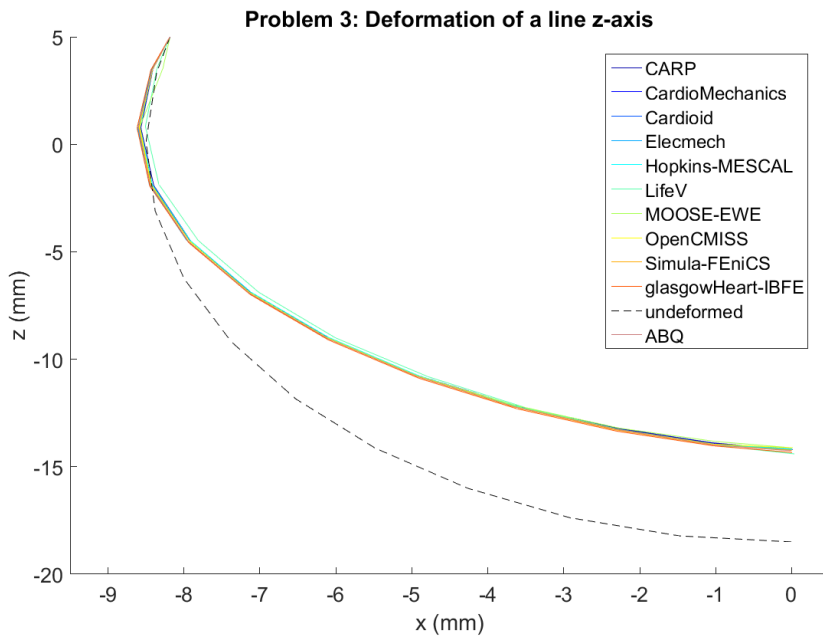


Figure 3.17: Land et al. (2015) problem 3: Deformation of a line along the middle of the LV wall in the z-axis, with the dashed line showing the undeformed line

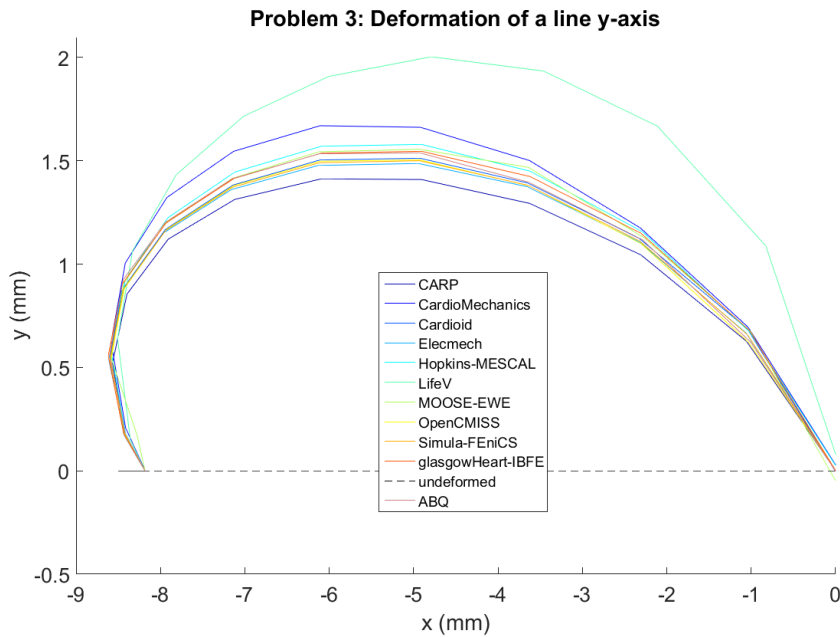


Figure 3.18: Land et al. (2015) problem 3: Deformation of a line showing a twist along the axial cross-section of the LV wall. The twist is due to the active contraction in the fiber direction

3.8.2 Modelling approach

Geometry and fiber arrangement

The geometry and fiber arrangement used for both models were the truncated ellipsoid as shown in Figure 3.11 and the rule-based fiber orientation discussed in Section 3.3.1.

Constitutive law

The TU/e model used the same passive law as the one described in Section 3.4, but used a slightly different active law that is still dependent on the time and changes in sarcomere length ((Kerckhofs et al., 2003), Table 2.1). In our model, we used the passive and active law described in Section 3.4.

Boundary conditions

The epicardial surface was traction free, whereas the endocardial surface was subject to a uniform LV pressure. The basal plane is kept fixed, but deformations in the radial direction are allowed. We applied the same boundary conditions on the basal plane in our model. In addition, the TU/e model uses Windkessel lumped-parameter model of the circulatory system, which defines the LV cavity pressures and volumes during the cycle. In contrast, our model applied pre-defined cavity volume changes to simulate the hemodynamic boundary conditions.

Personalization

Figure 3.19 shows the pressure-volume (PV) curves of the TU/e model, where it shows an iterative simulation of the cardiac cycle starting from the unloaded reference (TU/e 1st) cycle until a stable PV-loop is obtained (TU/e 10th). However, this approach is computationally expensive and is very difficult to personalize. On the other hand, our model uses the 2-point simulation approach explained in the previous section to obtain the deformation gradients at end-diastolic (ED) and end-systolic (ES) phases, which correspond to the end-filling and end-ejection phase, respectively. We only utilized the volume and pressure values at end-filling and end-ejection as the cost function of our personalization approach. Thus, this verification also served as a preliminary evaluation of the 2-point model personalization approach we used in our study.

Strain points

We compared the circumferential, radial, longitudinal and shear (radial-circumferential) strains between our model and the TU/e model at the stable cycle (TU/e 10th). Since the strain points were not computed at exactly the same locations due to differences in meshes and integration points, we pre-defined some sets of points in the radial and longitudinal directions to compare the strains between the two models, as shown in Figure 3.19-right. Comparisons in the radial directions were done with six sets

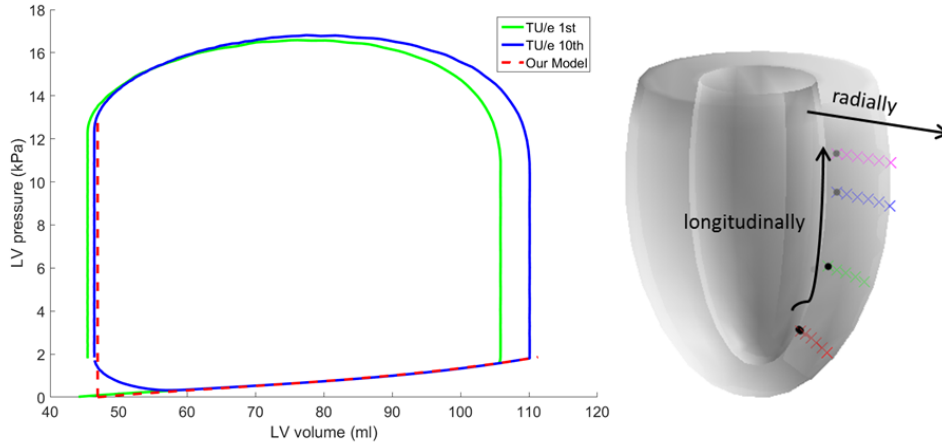


Figure 3.19: Left: the pressure-volume curves of the TU/e beating heart model superimposed with the pressure-volume curve of our personalized model. Right: spatial description of the points used for strains comparisons displayed in Figure 3.20, distributed in the radial (6 points) and longitudinal (4 points) directions

of points, whereas in the longitudinal directions we used four sets of points. We compared the strains at the end-systolic (end-ejection) phase only.

3.8.3 Results and Discussion

Figure 3.19 shows the superimposed PV curve resulting from our personalized models and the stable cycle from the TU/e model (TU/e 10th). Our personalization managed to reach similar values of end-filling and end-ejection PV values. Figure 3.20 show the comparison results for circumferential, radial, longitudinal and shear (radial-circumferential) strains. The x-axis and the color bar display the normalized local radial and longitudinal coordinates, which describe the spatial location of the query points for both models. The normalized radial coordinate goes from 0 at the endocardium to 1 at the epicardium, while the normalized longitudinal coordinate goes from 0 at the apex to 1 at the basal level. The y-axis displays the strain values.

In general, the distributions of the circumferential, radial, longitudinal and shear strains were very similar between the two models. It needs to be emphasized that our personalization approach assumed the geometry with the lowest volume as the zero-stress geometry and that we used different meshed geometry than the TU/e model, which was a close representation of our approach when it was applied to clinical data. Ultimately, this verification proved that the 2-point simulation approach is sufficiently accurate for our model personalization purposes.

3.9 Sensitivity analysis

In this section, we studied the sensitivity of the model parameters. The results are shown for an ideal geometry of truncated ellipsoid, with a fixed boundary condition

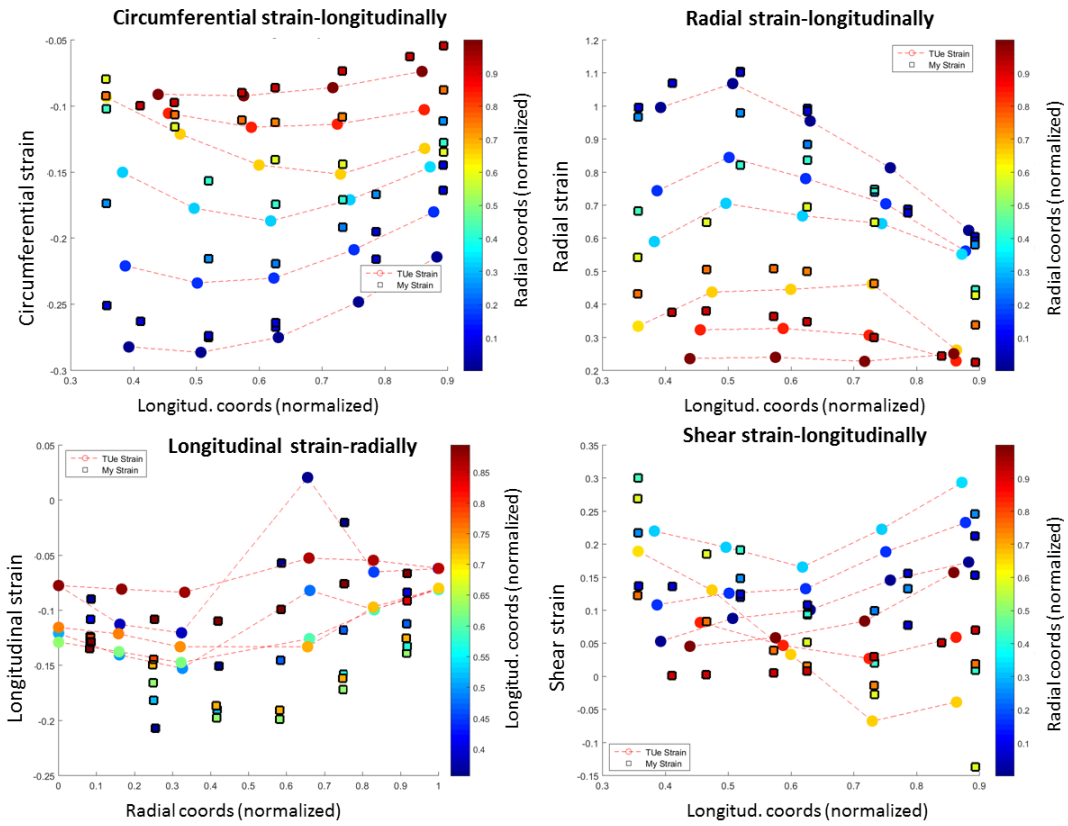


Figure 3.20: Strain comparisons between the TU/e (circles connected by dashed red lines) and our personalized model (squares). The x-axis and color bar display the radial and longitudinal coordinates, whereas the y-axis shows the respective strain values being compared

at the basal plane (Figure 3.11). We conducted the sensitivity analysis by changing one parameter at a time with respect to the reference simulation. The reference simulation has the parameter values as obtained from the comparison with the TU/e model described in Section 3.8. The variations of the parameters are shown in Table 3.3, with 6 model parameters to be studied, leading to 26 simulations. We observed the sensitivity of the 6 model parameters on the following result parameters: the end-diastolic volume, systolic circumferential (E_{cc}), radial (E_{rr}), longitudinal (E_{ll}) and shear (E_{rc}) strains. The average strain results are divided into 3 longitudinal levels; basal, midventricular and apical.

| Parameter | Notation | Ref value | Tested values |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Linear stiffness | C_0 (kPa) | 0.74 | 0.51 - 0.85 |
| Exponential stiffness | b_f | 7.08 | 4.95 - 8.14 |
| Active tension | T_{max} (kPa) | 45.38 | 31.77 - 52.19 |
| LV pressure | P (kPa) | 0.91 | 0.63 - 1.04 |
| Helix angle | α_h ($^\circ$) | (Rijcken et al., 1999) | $k \cdot \alpha_h^{Ref}$ |
| Transverse angle | α_t ($^\circ$) | (Rijcken et al., 1999) | $k \cdot \alpha_t^{Ref}$ |
| | | | $k = [0.70, 0.85, 1.15, 1.30]$ |

Table 3.3: Sensitivity analysis: range of parameter values tested, referring to the spatial distribution of fiber angles from Rijcken et al. (1999)

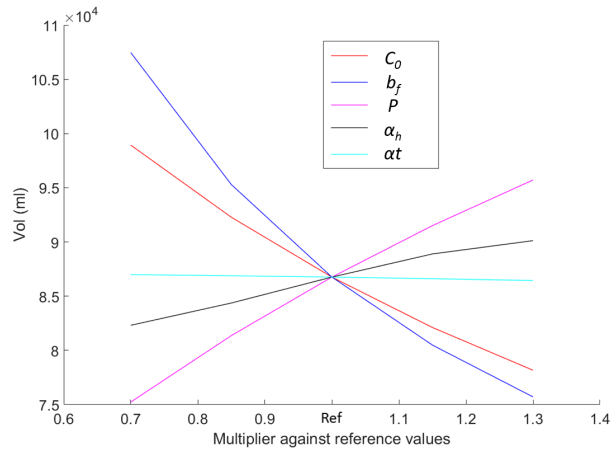


Figure 3.21: End-diastolic volume (ml) of the LV cavity, with varying model parameters. The active law scaling parameter T_{max} was not observed as it was assumed that there was no active tension in the diastolic phase

3.9.1 Results and Discussion

The sensitivity of the end-diastolic (ED) volume to different input parameters is shown in Figure 3.21, whereas for the different strains they are shown in Figure 3.22-3.25. The y-axis displays the values of each result parameters. The x-axis displays

the variation of each model input parameters, ranging from 0.7 to 1.3 times of the reference values.

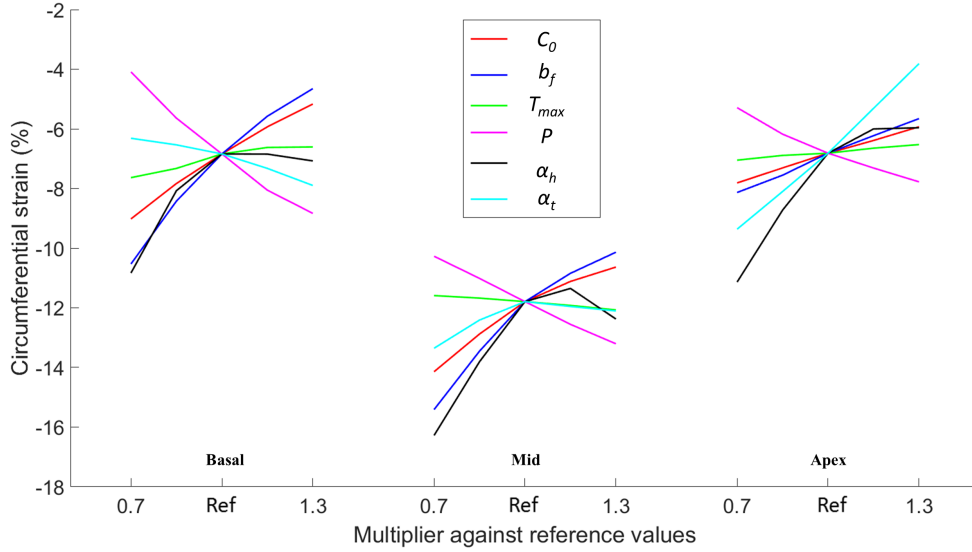


Figure 3.22: Circumferential strain values (%) at the basal, mid and apical levels, with varying model input parameters

C_0 , b_f , T_{max} and P demonstrated influences in the model as physiologically expected. Both stiffness parameters (C_0 and b_f) have negative correlations with the ED volume and strains, while P has positive correlations with all the observed output parameters. In general, the active parameter T_{max} shows a positive correlation with E_{rr} , which correspond well to how the LV is expected to contract. On the other hand, the relation between T_{max} and E_{cc} or E_{ll} are less obvious, as it varied depending on the positions being observed. α_t has no significant influence on the ED volume, while α_h has a slightly positive influence on the ED volume. This is most possibly due to the fact that as α_h increases, the directional stiffness b_f would be arranged more in a longitudinal direction, thereby reducing the stiffness in the circumferential direction, resulting in volume increase. This reasoning agrees with the observed strain results, where E_{cc} decreases as α_h increases and E_{ll} increases as α_h increases. On the other hand, α_t has the biggest influence on E_{rc} , which supports the finding of Bovendeerd et al. (2009).

In conclusion, this sensitivity analysis enables us to estimate the most influential input parameters for each output parameter. This information will help us to go forward with our LV model, especially for the investigations that include clinical data. For example, we would be able to play with the most sensitive model input parameters to better match the clinical strain measures.

3.10 Conclusion

In this chapter, we described the essential components of the LV model used in our study, as well as the extensive verifications of our implementations using the

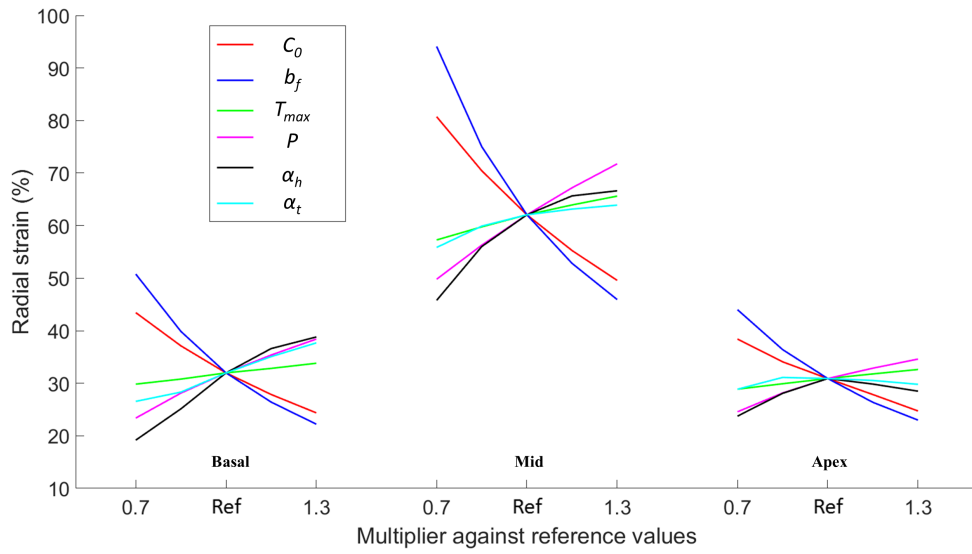


Figure 3.23: Radial strain values (%) at the basal, mid and apical levels, with varying model input parameters

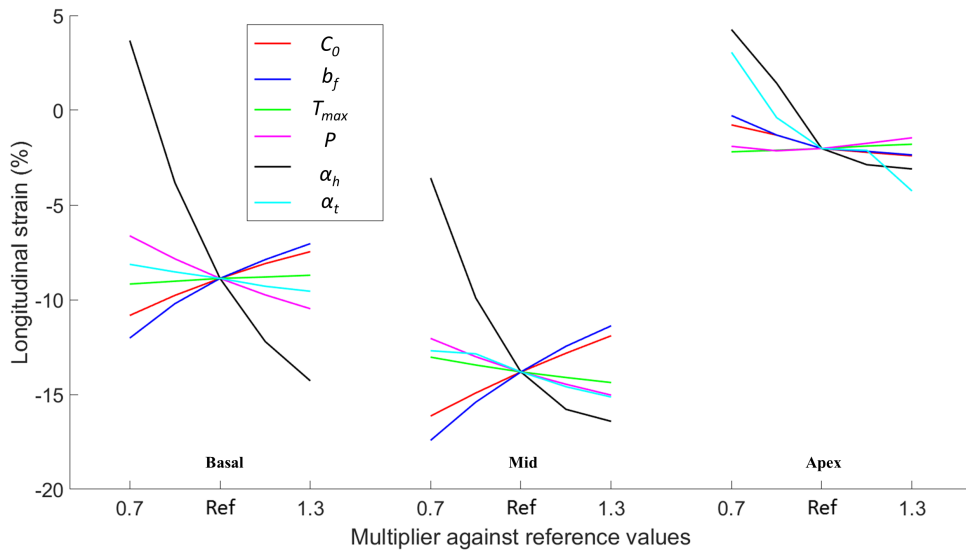


Figure 3.24: Longitudinal strain values (%) at the basal, mid and apical levels, with varying model input parameters

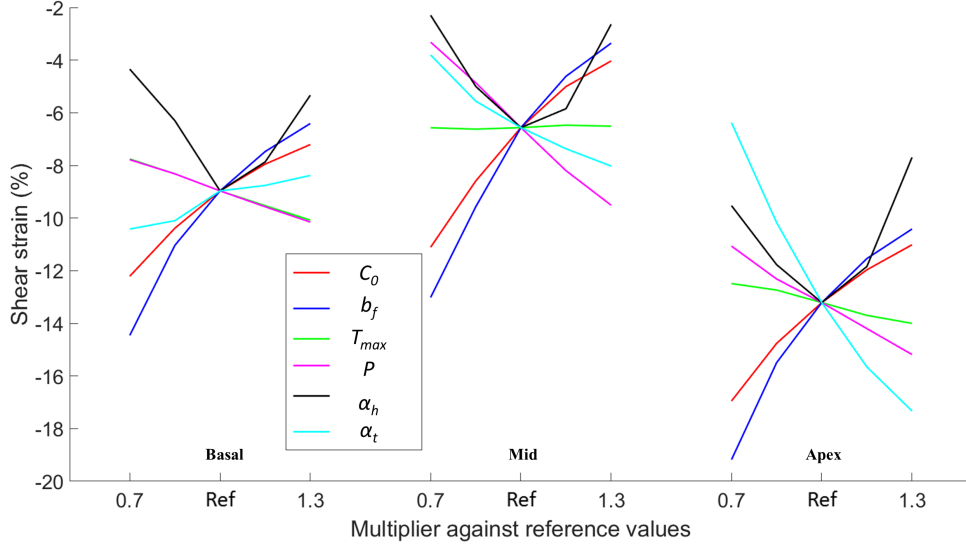


Figure 3.25: Shear strain values (%) at the basal, mid and apical levels, with varying model input parameters

finite-element software Abaqus. The modelling approach discussed in this chapter could be explored further in various ways. For example, the fiber orientation can be based on a registered human atlas built from DT-MRI (Lombaert et al., 2012) or even from *ex vivo* diffusion-tensor imaging data (Gurev et al., 2011). Alternative boundary conditions could also be used, such as the data-driven boundary energies (Asner et al., 2017b), the immersed boundary condition (Gao et al., 2014b) or the Windkessel-based lumped-parameter hemodynamic boundary condition (Bovendeerd et al., 2009). Furthermore, different passive and active constitutive laws can be applied to depending on the main purpose of the modelling framework.

Ultimately, we have verified that our computationally-efficient inverse modelling framework is able to personalize LV model with sufficient accuracy when used to personalize our model against a published LV model. In the next chapter, we describe the validation of our proposed model against real MR data from healthy volunteers.

Chapter 4

Estimation of subject-specific left ventricular stiffness and contractility based on routine cine MR data of healthy volunteers

4.1 Introduction

Ischemic heart disease occurs due to the constriction of the coronary arteries, causing reduced supply of blood and oxygen to the heart muscles. This eventually leads to myocardial functional impairment and scarring (Richardson et al., 2016; Saez and Kuhl, 2016). In clinical practice, the initial diagnosis for ischemia is conducted by observing the electrocardiogram and angiogram results. While they are useful to detect abnormalities, they provide no information about the properties of the impaired myocardium (Ansari et al., 2017; Lewis, 2017; Loewe et al., 2015). Using echocardiography or cardiac magnetic resonance (MR), the global left ventricle (LV) pump functions, such as the ejection fraction (EF) or global longitudinal strain (GLS), can be subsequently assessed (Jasaityte et al., 2013; Kalam et al., 2014). However, these parameters provide limited information as they mostly reflect changes in LV dimension and global LV motion (Burns et al., 2010; Fernandes et al., 2007; Schinkel et al., 2004). In many cases, ischemic patients would still exhibit a normal or mildly-abnormal measurements of these parameters (Delgado et al., 2009; Mizuguchi et al., 2010; Norum et al., 2015). Thus, certain parameters that are able to reflect the intrinsic biomechanical properties of the myocardium would be valuable to better assess the severity of the injured myocardium.

Biomechanical parameters, such as stiffness and contractility, relate more directly to the passive and active mechanical properties of the myocardium, respectively. Furthermore, post-infarction myocardial remodeling modifies the mechanical properties of the healing infarct and its interactions with the remaining non-infarcted myocardium Richardson et al. (2016), making stiffness and contractility good parameters to predict and decide on the best clinical course of ischemic patients. Unfortu-

nately, clinicians normally lack information on the normal and pathological range of these biomechanical parameters, since direct measurement of these indices are very challenging in clinical practice, if not impossible. Mechanical model capable of predicting subject-specific stiffness and contractility would be a useful tool to assess the condition of an ischemic patient. However, before performing any measurement on ischemic hearts, it is necessary to first establish the range of normal LV stiffness and contractility.

A great challenge in personalized heart modeling is the determination of subject-specific constitutive material parameters. Previous studies have tried to solve this inverse problem by fitting their models with available clinical measurements, i.e. displacement, strain, pressure-volume curve. Some studies have personalized the diastolic mechanical parameters of the myocardium (Gao et al., 2015; Wang et al., 2009; Xi et al., 2013), which only relates to myocardial stiffness. Estimation of myocardial contractility requires the incorporation of subject-specific active contraction. Genet et al. (2014) proposed a personalization method to construct a reference left ventricular stress map that may be used to predict the effects of treatments or devices purposed to normalize pathological ventricular wall stress. This study managed to find a normal range of myocardial contractility, but it was limited to five healthy subjects who underwent extensive cardiac MR acquisitions, i.e. 12 long-axis acquisitions, as well as short- and long axis tagged images. This idealistic MR acquisition is time-consuming, costly, and not suitable for every individual.

To address this issue, we aim to estimate the left ventricular stiffness and contractility of 21 healthy subjects based on cardiac cine MR acquisition, which is commonly done in clinical practice. These biomechanical parameters are quantified by personalized finite element (FE) mechanical model of the LV. The models were validated individually through comparison against measured strains calculated from Feature Tracking on cine MR images. The models were further evaluated through comparisons against common clinical measurements, i.e. end-diastole wall thickness, systolic fractional thickening and global longitudinal strain. The main goal of this study is to propose an initial step toward estimating and verifying subject-specific left ventricular stiffness and contractility based on clinical routine acquisition. A secondary goal is to establish a reference range of normal human left ventricular myocardial stiffness and contractility.

The content of this chapter is an extension of our previous work (Rumindo et al., 2017a). The main extension is the greater number of cases that we present here, as well as more detailed discussions regarding our results including statistical analysis, effects of myofiber transverse angles and shear strain comparisons.

4.2 Subjects

Two cardiac MR datasets of healthy volunteers were used in this study.

4.2.1 Dataset 1: 2012 MICCAI STACOM Challenge

The first dataset (n=11) is the open-source MR data of healthy volunteers available within the context of the 2012's MICCAI STACOM Challenge (Tobon-Gomez et al., 2013a), which consists of two female and nine male subjects. The MICCAI images have an in-plane pixel size of 1.25 mm and a slice thickness of 8 mm. The age of these subjects were not available, but the present study did not focus on this aspect.

4.2.2 Dataset 2: Marvel cohort

The second dataset was obtained as a part of the MARVEL cohort¹ run by CHU Saint-Etienne (n=10). In total, the MARVEL dataset consists of four men and six women of age 28.3 ± 11.6 year. The MARVEL study (ID RCB 2016-A00913-48) was approved by the local ethical committee (URB #6/052) and is registered at ClinicalTrials.gov with clinical trial registration identifier NCT03064503. All patients provided written informed consent. The MARVEL dataset has an in-plane pixel size of 0.55 mm and a slice thickness of 7 mm.

Both datasets contain series of short-axis and 2 long-axis (2-chamber and 4-chamber) cine MR images, which were the only MR sequence used in this study. The two datasets undergo the same processing and data extraction, as explained in the following Section 4.3.1.

4.3 Methods

4.3.1 Personalization workflow

Processing of MR data

LV endocardium and epicardium segmentation at end-systole (ES) and end-diastole (ED) phases was performed using the cardiovascular post-processing software CVI42, as displayed in Figure 3.1 in the previous section. Briefly, the segmentation was performed on the short-axis, the 2-chamber and 4-chamber long-axis images (Figure 4.1-top). The segmented contours were exported as STL files, which represent the LV as triangulated surfaces. The ES and ED volumes of each subject were computed from the segmented endocardial surfaces. Since the ES geometry was used as the initial state of the simulation, the STL files of the ES geometry were converted into STEP files using FreeCAD, so that the LV wall could be meshed with hexahedral elements in the commercial FE software ABAQUS (Figure 4.2). The mesh for each model consists of 3744.7 ± 449.7 C3D8R elements (reduced-integrated hexahedron) and 4521.2 ± 539.3 vertices. We verified our chosen mesh density via a mesh convergence analysis as shown in Figure 3.2.

The ES strains for each subject were computed using the Feature Tracking (FT) technique available in CVI42 (Figure 4.1-bottom). The ES strains were calculated with respect to ED. Only the short-axis slices with clear endocardium and epicardium

¹clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03064503

boundaries were taken into account for the strain computation. The CVI42 software provides a possibility to evaluate the tracking by visually observing the deviations of the tracking mesh from the segmented contours. In case of insufficient tracking, segmentations were done on the intermediary phases and the strains were recalculated until the tracking was considered sufficiently accurate.

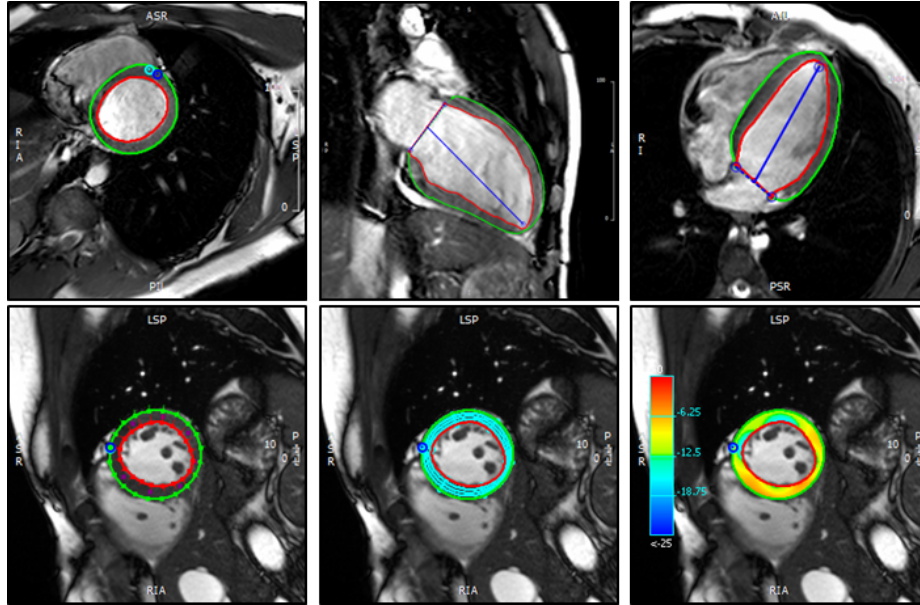


Figure 4.1: Top: short-axis, 2-chamber and 4-chamber long-axis cine images (left to right). Bottom: Feature Tracking results; boundary points, tracking mesh, estimated circumferential strain (left to right)

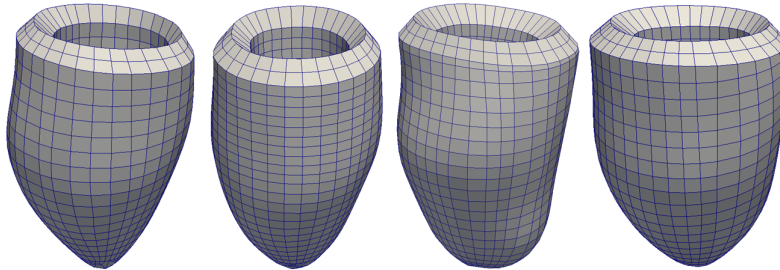


Figure 4.2: Meshed geometries of the left ventricles at end systole from four subjects

LV myocardial model

LV myocardium is modelled with the components as mentioned in Chapter 3. Figure 3.5 illustrates the fiber arrangement of the LV myocardium, which is based on the rule-based method described in Section 3.3.1 (Rijcken et al., 1999). Myocardial passive mechanical behavior was modeled by transversely anisotropic hyperelastic material (Guccione et al., 1991), while active behavior was defined by a stretch-dependent active force law (Guccione et al., 1993). These constitutive models have been described

in detail in the previous section 3.4, including the meaning of each parameter and its values. Here we copied the general equations of the two constitutive models below for easier reading of this section. Equation 4.1 describes the transversely anisotropic passive constitutive law with four parameters: C_0 , b_f , b_t and b_{ft} , while equation 4.2 describes the active force law with one parameter T_{max} . We implemented the chosen myocardial model in the user material (UMAT) subroutine of Abaqus/Standard implicit finite-element software.

$$\begin{aligned}
W &= \frac{C_0}{2}(e^Q - 1) \\
Q &= b_f E_{ff}^2 + b_t (E_{ss}^2 + E_{nn}^2 + \frac{1}{2}(E_{sn}^2 + E_{ns}^2)) \\
&\quad + \frac{1}{2} b_{ft} (E_{fs}^2 + E_{sf}^2 + E_{fn}^2 + E_{nf}^2)
\end{aligned} \tag{4.1}$$

$$\begin{aligned}
\bar{\mathbf{T}} &= \bar{\mathbf{T}}_{passive} + \mathbf{T}_{active} \\
\mathbf{T}_{active} &= T_{max} \frac{Ca_0^2}{Ca_0^2 + ECa_{50}^2} C_t
\end{aligned} \tag{4.2}$$

Boundary conditions and simulation setting

Fixed constraint were defined at the base to suppress rigid body motion. The epicardium was boundary-free, but a prescribed volume change was applied on the LV cavity using the Abaqus 'cavity feature'. Volume change was the preferred mechanical loading because volume measurement of each subject was readily available from the images (Figure 3.11). Quasi-incompressibility is enforced in the volumetric passive behavior by setting the bulk modulus to be close to that of water (Holzapfel, 2000).

Subject-specific parameter identification

Simplification of the 4-parameter transversely anisotropic passive law is based on the studies by Guccione et al. (1991). They found that the ratio of b_f to b_t to b_{ft} can be fixed at 1.0 to 0.4 to 0.7 in order to match well with the experimental myocardial strain data of intact hearts (equation 4.3). This finding has also been utilized and evaluated in several modelling studies, by keeping this ratio for the exponential passive parameters (Genet et al., 2014; Nasopoulou et al., 2017; Wenk et al., 2012). This approach limits the material parameters identification into three parameters in total; C_0 and b_f for the passive law, and T_{max} for the active law.

$$b_t = 0.4b_f; \quad b_{ft} = 0.7b_f \tag{4.3}$$

We identified the passive and active parameters separately using a 2-point simulation approach (Sun et al., 2009) explained in previous section 3.6. The passive parameters C_0 and b_f were identified so that the distance to the end diastolic pressure volume relationship curve predicted from the formulation by Klotz et al. (2006)

was minimized. Klotz et al. (2006) found that volume-normalized end-diastolic pressure volume relationships (EDPVR) have a common shape across different etiology and species, which allows the prediction of the EDPVR curve of an individual subject. Once the passive parameters C_0 and b_f were identified for each subject, the active tension parameter T_{max} was subsequently identified by matching the resulting simulated ES pressure with a normal reference of ES pressure. Since no subject-specific pressure information was available, normal ED and ES pressure values of 9 mmHg and 120 mmHg were used, respectively, as in Gao et al. (2017a); Genet et al. (2014).

In order to identify the two passive parameters, we present here the two identification approaches:

- 1) A simultaneous identification of the two parameters
- 2) An identification with two intertwined loops (Genet et al., 2014) by utilizing two optimization loops: one loop to optimize b_f against the "Klotz" curve while C_0 is kept constant and a second loop to optimize C_0 for a given b_f . This method is more computationally expensive as it resembles a brute-force technique

For both approaches, we used the *fminsearch* method available in MATLAB. The *fminsearch* is a derivative-free optimization based on the Nelder-Mead simplex method (Lagarias et al., 1998).

Firstly, we personalized two cases using both identification approaches, then we compared the minimized cost function values. The cost function (f_{cost}) value was essentially the sum of square error (SSE, equation 2.21) between the "Klotz" curve pressure P_{klotz} and the predicted pressure P_{sim} for the same normalized volume values i , as shown in Figure 4.3 and the equation below.

$$f_{cost} = \sum_{i=1}^N (P_{klotz}^i - P_{sim}^i)^2 \quad (4.4)$$

We found that both approaches converged to the same parameter values, assuming that the initialized values for the optimization problem were set to $C_0 = 0.10$ kPa and $b_f = 15.00$.

Figure 4.4 displays an example of an identification result from case #11 using the intertwined loops, where the minimum SSE was found to be between the grid range 0.10–0.15 kPa and 10–13 for C_0 and b_f , respectively. Further optimization limited in this grid range gave us optimized values of 0.10 kPa for C_0 and 11.65 for b_f , which were in agreement with the values found through the simultaneous identification approach, which were $C_0 = 0.10$ kPa and $b_f = 11.66$. Thus, the two identification approaches were found to be consistent with each other. Due to this finding, we used the more efficient simultaneous identification approach in the rest of our study.

4.3.2 LV stiffness and contractility indices

We chose to use the multiplication of C_0 and b_f parameters to represent the subject-specific LV stiffness with a unique scalar index. This stiffness index is in accordance

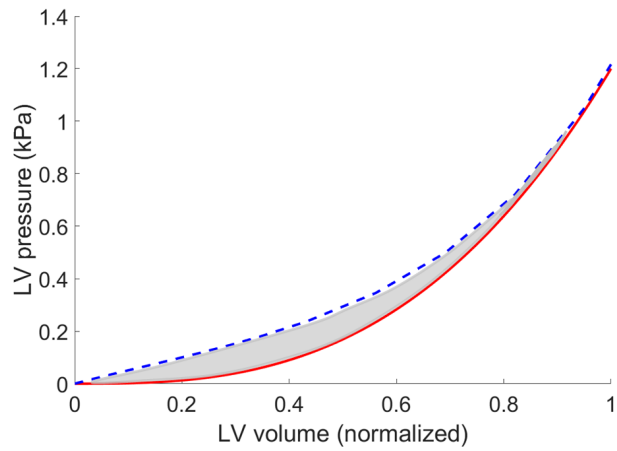


Figure 4.3: Shaded area: error between the "Klotz" curve (red) and the predicted curve (blue)

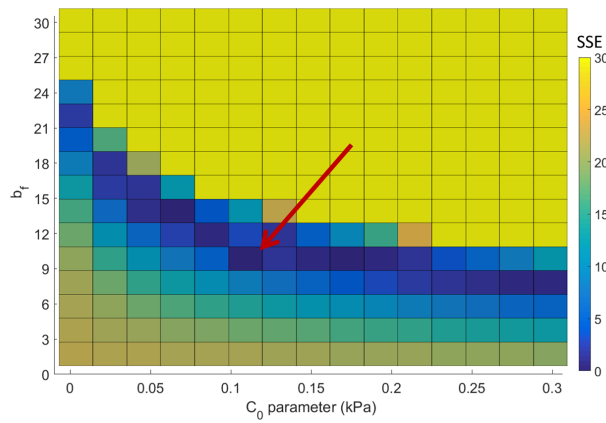


Figure 4.4: Results of passive parameters identification with intertwined loops of case #11. The color bar shows the SSE error, and the minimum cost function value was pointed by the red arrow, which is in correspondence to the simultaneous parameters identification approach: $C_0 = 0.10$ kPa and $b_f = 11.66$

to the linearization of the stress-strain relationship described in Ch. 4, equation 23 of Payan and Ohayon (2017):

$$\begin{aligned} Y_1 &= \frac{C_0}{2}(2b_f + b_t) = \frac{C_0}{2}(2b_f + 0.4b_t) = \frac{C_0}{2}(2.4b_f) = 1.2(C_0b_f) \\ Y_2 = Y_3 &= \frac{C_0b_t(2b_f + b_t)}{b_f + b_t} = \frac{0.4C_0b_f(2.4b_f)}{2.4b_f} = 0.4(C_0b_f) \end{aligned} \quad (4.5)$$

where Y_i denotes the linearized stiffness, or the Young's modulus, in the i direction. Removing the constants from the above equations, we obtain the stiffness index as used in this study. This stiffness index (**SI**) reflects the behavior of the passive myocardium under stress. We considered the optimized T_{max} parameter as the subject-specific index of myocardial contractility (**CI**). The two indices are in kiloPascal (kPa).

4.3.3 Model evaluation

Strain values

In vivo ES circumferential strain values measured with FT technique on cine MR images were interpolated on the finite-element mesh using a combination of nearest neighbor and inverse-distance-weighting approaches. These interpolated strains were compared with the personalized simulation strains. Only circumferential strains were compared, as radial strain extracted from FT technique was found to not correlate well with other LV strain measurement techniques (Augustine et al., 2013; Gao et al., 2014a; Padiyath et al., 2013). Moreover, radial strain from FT is also found to be less robust and reproducible (Lu et al., 2014; Schuster et al., 2013). Longitudinal strains were not compared as only 2-long-axis images were acquired, leading to insufficient number of calculated strain points for our validation purpose.

Other LV metrics

A set of global LV function metrics were calculated from the subject-specific models. These metrics are ED wall thickness, systolic fractional thickening, global longitudinal strain and segmental rotations. As an additional evaluation, the metrics obtained from the midventricle region of the personalized models were compared to the ones measured from cine MR images and/or to the normal values found in literature. Referring to the illustration in Figure 4.5, the LV metrics are:

- **EDWT**: wall thickness at end-diastole (mm)
- **SFT** = $100 * (ESWT - EDWT)/EDWT$: systolic fractional thickening (%), which is the relative difference between the wall thickness at end-systole and end-diastole, with respect to the wall thickness at end-diastole
- **GLS** = $100 * (EDL - ESL)/EDL$: global longitudinal strain (%), which is the relative difference between the length along the myocardial longitudinal

direction at end-systole and end-diastole, with respect to the longitudinal length at end-diastole. In our study, the local longitudinal length was averaged from each element.

- \mathbf{ROT}_{base} and \mathbf{ROT}_{apex} : segmental rotation (degrees), which are calculated by observing the angular displacement of a point at basal and apical levels with respect to the LV axis, denoted as θ_{base} and θ_{apex} in Figure 4.5, respectively.

The model-predicted $EDWT$ and SFT values were compared to the values computed from the MR images. Moreover, all four metrics from our personalized models were also compared to the normal values found in literature.

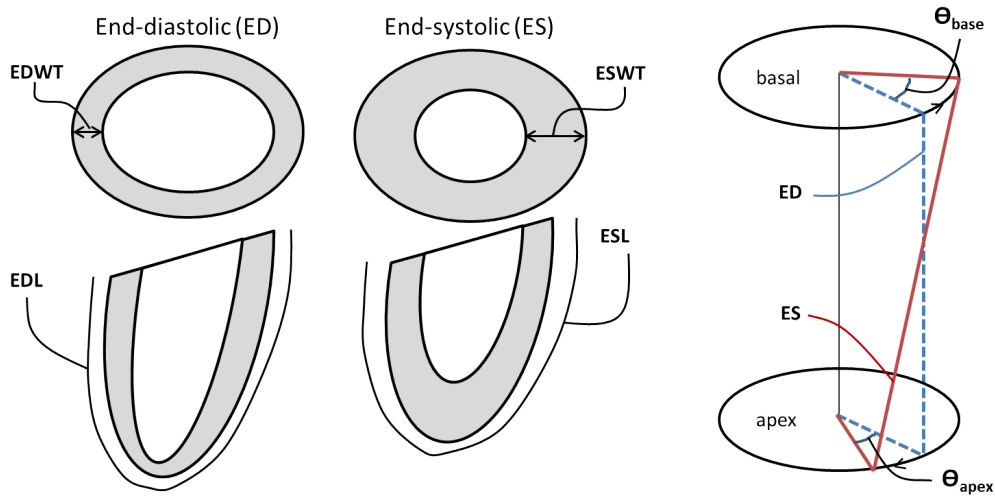


Figure 4.5: Illustration for the LV metrics. See text for the complete formula (WT: wall thickness, L: length)

4.3.4 Statistical analysis

Multiple linear regression analyses were carried out on our 21 subjects to look for potential linear correlations between the estimated \mathbf{SI} and \mathbf{CI} against the simulated ejection fraction (EF), systolic fractional thickening (SFT), global circumferential strain (GCS), global longitudinal strain (GLS) and LV twist (Twi) - calculated as the difference between basal and apical segmental rotations. The statistical analyses were performed with the commercial software SigmaStat². Probability values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

4.3.5 Effects of fiber transverse angles

Moreover, we also explored the influences of transverse fiber angles to \mathbf{SI} and \mathbf{CI} , by personalizing our models with $\alpha_t = 0$ across the LV. We believed that this comparison

²Systat, Chicago, US

is essential, as most recent studies of mechanical LV modelling only incorporated spatial distribution of myofiber elevation angles.

4.4 Results

4.4.1 Subject-specific MR data

Table 4.1 'Measured' lists the common LV metrics for our healthy subjects obtained from the MR data. ED wall thickness is established to be different between male and female, and in our study we found ED wall thickness of 8.1 ± 1.3 mm and 6.1 ± 0.8 mm for male and female subjects, respectively.

Table 4.1: Mean and standard deviation (SD) of LV metrics across all subjects, as well as the differences between the measured and personalized simulated values

| Subject metrics n = 21, 13 male | | Measured (meas) | Simulated (sim) | meas-sim |
|------------------------------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------|
| Volume (ml) | End-diastole | 137.3 (25.8) | | - |
| | End-systole | 58.8 (11.6) | | |
| Ejection fraction (%) | | 57.1 (3.7) | | - |
| ED wall thickness (mm) | | 7.3 (1.5) | 7.9 (1.6) | -0.56 (0.98) |
| Systolic fractional thickening (%) | | 67.4 (23.7) | 69.2 (8.5) | -1.8 (24.4) |
| ϵ_{cc} (%) | | -17.4 (2.6) | -17.0 (2.6) | -0.89 (3.8) |
| GLS (%) | | -9.8 (3.7) | -15.1 (1.9) | 5.3 (4.3) |

Table 4.2: Subject-specific stiffness (SI) and contractility (CI) indices for the 21 subjects. The unit of the indices are in kPa

| | #1 | #2 | #3 | #4 | #5 | #6 | #7 | #8 | #9 | #10 | #11 | | Mean (SD) |
|-----------|-------|-------|--------|-------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|-----------|------------------|
| SI | 1.34 | 1.22 | 1.41 | 1.36 | 1.44 | 1.64 | 1.03 | 1.30 | 1.22 | 1.39 | 1.15 | SI | 1.33 (0.18) |
| CI | 92.92 | 82.58 | 82.66 | 79.79 | 89.40 | 97.16 | 78.29 | 81.19 | 86.86 | 84.20 | 124.83 | | |
| | | #12 | #13 | #14 | #15 | #16 | #17 | #18 | #19 | #20 | #21 | CI | 95.13 (14.21) |
| SI | | 1.25 | 1.30 | 1.30 | 1.51 | 1.53 | 1.30 | 1.60 | 0.84 | 1.35 | 1.46 | | |
| CI | | 98.41 | 100.42 | 88.22 | 115.61 | 115.76 | 99.71 | 109.27 | 87.95 | 121.47 | 80.95 | | |

4.4.2 Personalization and subject-specific biomechanical indices

Figure 4.6 shows an example of the personalized LV dynamics of a healthy volunteer, where the top figures show the distribution of end-systolic myofiber strain and stress,

and the the bottom figures shows a midventricular slice of deformed simulated LV geometry at end-diastole and end-systole superimposed with the respective MR images. Table 4.2 lists the personalized material parameters and indices. The average subject-specific passive material parameters found to have the best least-squared-distance fitting against the "Klotz" curve were: 0.08 ± 0.02 kPa for C_0 and 16.15 ± 3.57 for b_f , leading to a normally-distributed LV stiffness index **SI** of 1.33 ± 0.18 kPa. The average active tension parameter T_{max} that resulted in physiological ES pressure of 120 mmHg was 95.13 ± 14.21 kPa, which also serves as the contractility index **CI**.

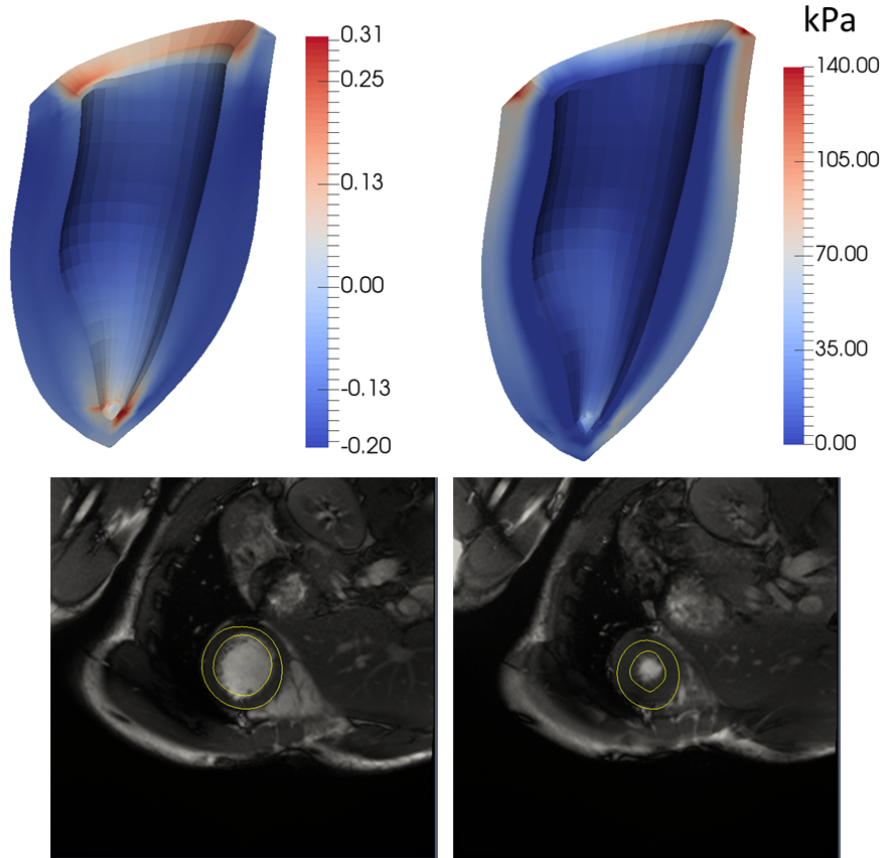
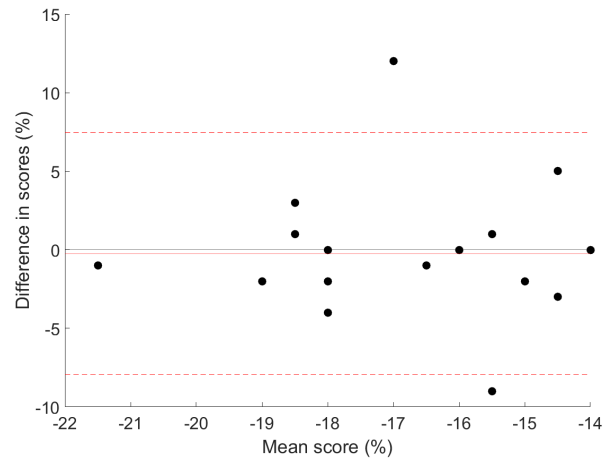


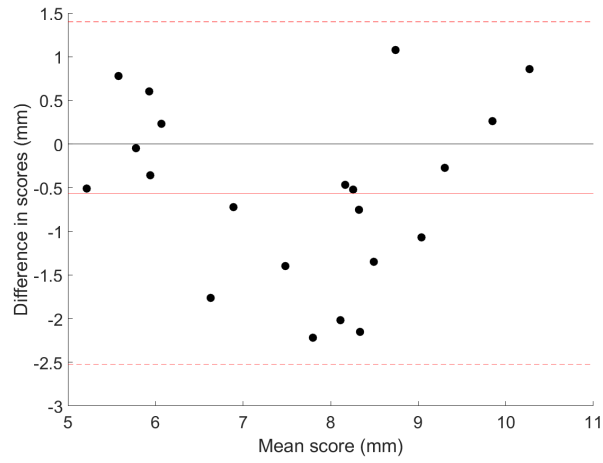
Figure 4.6: Personalized results of LV model from one healthy volunteer data. Top: myofiber strain (left) and stress (right) at end-systole. Bottom: deformed midventricular contour of one LV model in yellow superimposed with the MR images at end-diastole (left) and end-systole (right)

4.4.3 Model evaluation

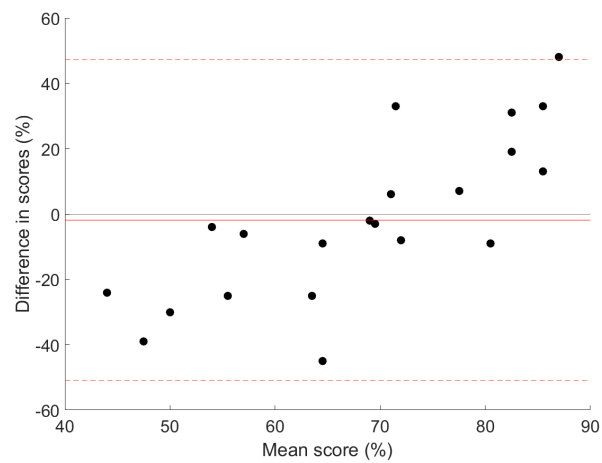
Table 4.1 lists the difference in LV common metrics between the measured and the personalized models. Figure 4.7 shows the Bland-Altman plots comparing the measured and simulated circumferential strains, midventricular ED wall thickness and midventricular systolic fractional thickening. Figure 4.8 shows the point-to-point cir-



(a) Comparisons of circumferential strain



(b) Comparisons of midventricular end-diastole wall thickness



(c) Comparisons of midventricular systolic fractional thickening

Figure 4.7: Bland-Altman plots: simulated vs MRI-based measurements

cumferential strain error of our personalized models from the midventricle slices of four cases. Since the LV volumes, and subsequently the ejection fractions, were part of the simulation inputs, no comparison was done for these metrics.

On average, our personalized models had an ED wall thickness of 8.7 ± 0.9 mm (basal), 8.9 ± 0.7 mm (medial), 8.8 ± 0.9 mm (apical) for male subjects, and 6.7 ± 0.5 mm (basal), 6.3 ± 1.0 mm (medial), 5.7 ± 0.8 mm (apical) for female subjects. Similarly, we divided the results from LV thickening into basal, medial and apical positions on the left ventricles (Figure 4.10-left). On average, our personalized models resulted in 72.0 ± 17.7 % (basal), 69.2 ± 8.5 % (medial) and 56.9 ± 7.6 % (apical). In addition, our personalized models had an average GLS values of -15.1 ± 1.9 %. With respect to the ED condition, average segmental rotations of $+11.8^\circ \pm 0.7^\circ$ and $-3.0^\circ \pm 2.6^\circ$ for basal and apical levels, respectively, were observed in our models.

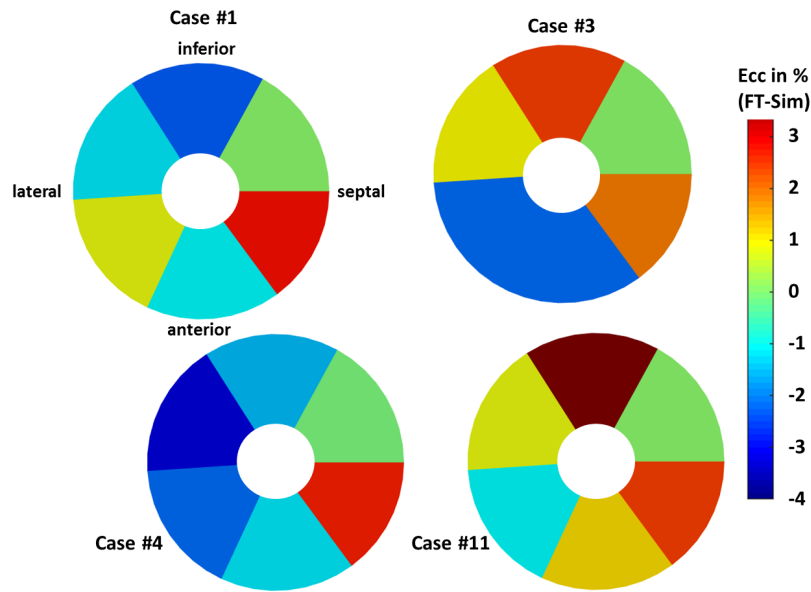


Figure 4.8: Segmental circumferential strain error (Feature Tracking 'FT' - personalized simulation 'Sim') from a midventricle slice of four cases. The error is represented as a mean of circumferential strain point-to-point difference (simple subtraction, in %) for each segment

4.4.4 Statistical analysis

We found that the two independent variables - ejection fraction (EF, in %) and systolic fractional thickening (SFT, in %) - appear to have a significant contribution to the predicted **SI** values: $SI = 4.05 - 0.06EF + 0.01SFT$, with R^2 value of 0.91 and $p < 0.001$. On the other hand, LV twist (LVT, in degrees) and SFT can be used to predict the **CI** values: $CI = 76.51 - 3.71LVT + 0.77SFT$, with R^2 value of 0.78 and $p < 0.001$.

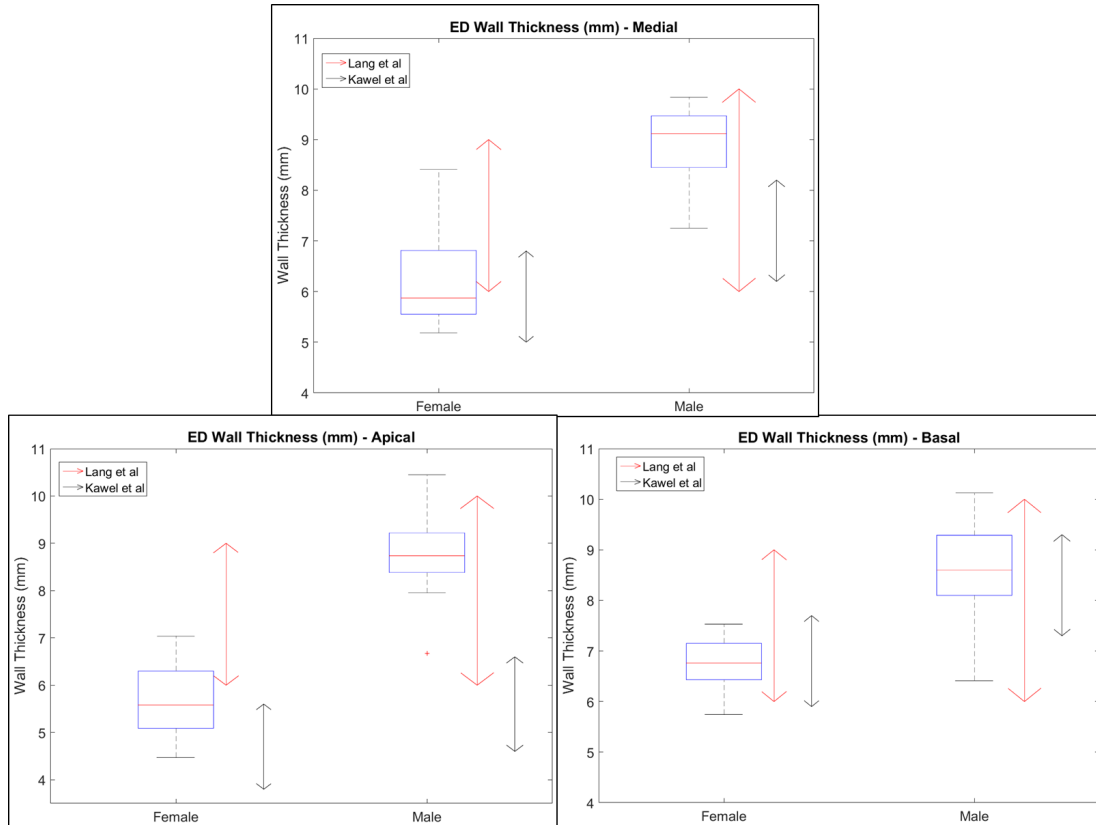


Figure 4.9: ED wall thickness (mm) calculated from the personalized models at medial (top), apical (left) and basal (right) levels for 21 subjects (8 women, 13 men). The arrows are reference values from Lang et al. (2006) (red) and Kawel et al. (2012) (black)

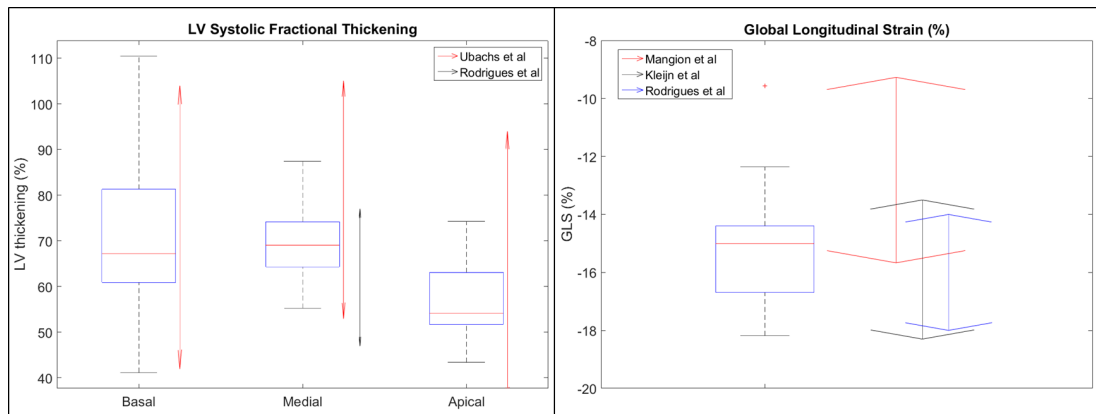


Figure 4.10: Left: systolic fractional thickening (%) calculated from the personalized models at basal, medial and apical levels for 21 subjects. The arrows are reference values from Ubachs et al. (2009) (red) and Rodrigues et al. (2016) (black). Right: global longitudinal strain (%) calculated from the personalized models for 21 subjects. The arrows are reference values from Mangion et al. (2016) (red), Kleijn et al. (2015) (black) and Rodrigues et al. (2016)

4.4.5 Effects of fiber transverse angles

When the model personalization was done without transverse angles ($\alpha_t = 0$), the average subject-specific passive stiffness **SI** was found to be the same as when the personalization was done with the optimized fiber orientation: 1.33 ± 0.18 kPa. However, the average **CI** was significantly higher at 133.95 ± 71.06 kPa, in comparison to 95.13 ± 14.21 kPa for the optimization with myofiber transverse angle.

4.5 Discussion

Despite the clear advantages for clinicians and biomedical engineers in estimating the *in vivo* left ventricular mechanical properties, no studies on a non-invasive estimation method have been developed and validated solely based on data acquired from routine clinical practice. Advances in FE cardiac modeling have opened possibilities to estimate left ventricular stiffness and contractility. However, clinical translation of these approaches remains a grand challenge due to the difficulties in verifying the accuracy of these models. The novel FT technique is gaining popularity in the diagnosis of cardiac disease, which enables strain extractions from routine cine MR acquisitions that can be used for model validations.

To our knowledge, our work is the first to use inverse FE modeling and measurements from routine cine cardiac MR acquisitions to estimate subject-specific left ventricular stiffness and contractility on more than twenty healthy subjects. The approach utilizes subject-specific geometry, measured volume and physiological pressure to personalize the LV model. The diastolic material parameters, which represent left ventricular stiffness, were identified by fitting with EDPVR curves formulated by Klotz et al. (2006). The active law parameter, which represents left ventricular contractility, was identified based on physiological ES pressure. In addition, our personalization approach was extensively evaluated against measured regional LV metrics in the form of circumferential strain values and against measured global LV metrics such as ED wall thickness and systolic fractional thickening. The range of biomechanical indices found in this study were normally distributed and could serve as a reference for *in silico* diagnosis of potential cardiac pathologies.

The circumferential strain values obtained with the FT technique were within the normal range as found in literature (Kawel et al., 2012; Lang et al., 2006; Rodrigues et al., 2016; Schuster et al., 2013; Ubachs et al., 2009). In total, 771.4 ± 131.5 strain points were computed via the FT technique on cine MR images per subject for circumferential strain. Table 4.1 also lists the average global longitudinal strain (GLS) measured with the FT technique. The value found was -9.8 ± 3.7 %, which is not in the range for normal human values shown in Figure 4.10 (Kalam et al., 2014; Moore et al., 2000). The reason for this discrepancy might be because the strain calculations were based only on 2 long-axis images, which led to 28.8 ± 7.2 longitudinal strain points computed on average per subject.

To further evaluate the range of normal biomechanical indices that we found, we also compared the global LV pump functions from the personalized models with the

normal values found in literature. Figure 4.9 and Figure 4.10 show these comparisons for ED wall thickness, systolic fractional thickening and global longitudinal strain. The box-plots represent the values from our personalized model and the arrows represent the reference values found in literature. The LV metrics obtained from the MR data were in agreement with literature. The measured ED wall thickness values were in agreement with Lang et al. (2006), who studied 510 subjects of ethnically diverse population without recognized cardiovascular disease. They found a reference range of 0.6–1.0 mm for men and 0.6–0.9 mm for women. Furthermore, Kawel et al. (2012) studied ED wall thickness of 300 subjects (169 women; 65.6 ± 8.5 years) measured by cardiac MR steady-state free precession cine images. Their findings were 8.3 ± 1.0 mm (basal), 7.2 ± 1.0 mm (medial), 5.6 ± 1.0 mm (apical) for male subjects, and 6.8 ± 0.9 mm (basal), 5.9 ± 0.9 mm (medial), 4.7 ± 0.9 mm (apical) for female subjects. Their findings were consistently lower than the results of our personalized models. The likely reason is the difference in age distribution of the subjects. Both positive and negative relationship between age and ED wall thickness have been observed in previous studies (Chen et al., 2016; Maron et al., 2003). Looking at our subjects whose age were known to us, we observed lower wall thickness for the subjects under 35 yo ($n=7$): 6.8 ± 1.6 mm, in comparison to the subjects over 35 yo ($n=3$): 7.4 ± 1.7 mm. However, the number of subjects was clearly too few to have any conclusive results. This issue is not covered in our study, but it warrants a separate investigation.

For systolic fractional thickening, the measured and simulated values were in agreement with the two following MR-based literature: Rodrigues et al. (2016) studied 32 normal subjects (44% female, 49 ± 11 years) and they found a medial LV thickening of 62.0 ± 15.0 %; Ubachs et al. (2009) studied 50 healthy non-athletic subjects and they found an average wall thickening of 73.0 ± 31.0 %, 79.0 ± 26.0 % and 64.0 ± 30.0 % for the basal, medial and apical levels, respectively. The measured and simulated global longitudinal strain were also within the normal range for healthy subjects ($n=89$) obtained by Mangion et al. (2016) -12.5 ± 3.2 %, Kleijn et al. (2015) ($n=303$) -15.9 ± 2.4 % and Rodrigues et al. (2016) ($n=32$) -16.0 ± 2.0 %.

The segmental rotations predicted by our personalized models were in agreement with Lorenz et al. (2000); Young et al. (1994), who found a counter-clockwise rotation up to a maximum value of 10° at the apical level and a net clockwise rotation of 3° at the basal level. Since LV torsion is highly dependent on endocardial and epicardial contraction, LV geometry and myocardial fiber arrangement (Kinova et al., 2018; Young and Cowan, 2012), this proved that the rule-based myocardial fiber architecture in our model was able to produce accurate physiological torsional deformation of the LV.

Our personalized approach was able to produce similar circumferential strains in comparison to the measured ones. However, two of the male subjects - #11 and #19 - were found to be outliers in Figure 4.7-top. Table 4.3 lists in details the image-based measured ED wall thickness of these subjects, which were relatively thicker in comparison with the rest of the remaining male subjects and the values taken from Kawel et al. (2012). Increased ED wall thickness leads to an increased ventricular blood pressure. Due to this reason, the assumptions of 9 mmHg for ED and 120 mmHg for ES pressures might introduce inaccuracy in the personalization of these

two subjects. Furthermore, subject #11 had a reduced global circumferential strain of -11.2 ± 6.7 % as measured with the FT technique, which might be a further indication for a slight hypertensive cardiomyopathy (Dong et al., 1994; Rosen and Lima, 2015).

Table 4.3: ED wall thickness and circumferential strains of subjects #11 and #19 compared with the remaining 11 male subjects and literature values (Kawel et al., 2012)

| Measured LV metrics Mean (SD) | ED wall thickness (mm) | | | | Ecc (%) |
|----------------------------------|------------------------|-----------|-----------|------------|----------------|
| | basal | medial | apical | mean | |
| #11 | 10.8 | 8.0 | 8.5 | 9.1 | -11.2 (6.7) |
| #19 | 8.8 | 9.2 | 6.7 | 8.2 | -20.0 (7.2) |
| Others (n=11) | 8.5 (1.1) | 8.1 (1.3) | 6.8 (1.2) | 7.8 (1.0) | -17.6 (2.3) |
| Kawel et al | 8.3 (1.0) | 7.2 (1.0) | 5.6 (1.0) | 7.03 (1.0) | - |

Genet et al. (2014) proposed a personalized FE model to construct a reference left ventricular stress map based on five healthy subjects. They used the same passive and active laws as in our study, but with different formulation of rule-based myocardial fiber orientation. In their model, they assumed a linear variation of fiber helix angle from $+60^\circ$ at epicardium to -60° at endocardium, with 0° of transverse angle throughout the LV. To compensate for the anisotropy in the cross-fiber direction, they added a cross-fiber contractile force that is 40% of the contractile force developing in the fiber direction, based on experimental findings (Walker et al., 2005). They found an average value of 0.11 ± 0.01 kPa for C_0 and 14.36 ± 3.19 for b_f , which leads to a stiffness index of 1.63 ± 0.28 kPa. This value is close to our finding of 1.33 ± 0.18 kPa. However, their contractility index was significantly higher than in our study: 142.80 ± 11.12 vs 95.13 ± 14.21 kPa. This reported contractility value was in agreement with our personalization results when the transverse angles were set to zero: 133.95 ± 71.06 kPa.

To further investigate the effects of transverse angles in our models, we conducted several tests with an idealized geometry but different values of transverse angle distributions. Using an idealized LV geometry would avoid any influence from the variance in the geometry coming from real data. Table 4.4 displays the results of our investigations. Our original model was coined as 'Trans100%'. The model 'Trans70%' has 70% of the transverse angle from 'Trans100%'. 'Trans00%' has no transverse angle in its fiber arrangement, which is essentially the same fiber arrangement used by Genet et al. (2014) No difference in ED wall thickness values were observed. This was certainly due to the fact that ED wall thickness is only affected by the diastolic passive parameter, which supports the finding that myofiber architecture has lesser influence at the filling phase than at ES (Usyk et al., 2000). This explains why the stiffness

index values are quite close between the two studies. A positive correlation can be seen between transverse angle and LV thickening. This is expected because fiber orientation with some transverse direction re-distributes the active force in the radial direction. This might explain why the contractility index from Genet et al. (2014) was significantly higher than in our study. Furthermore, we also calculated the shear strain in the radial-circumferential direction from all three models, where positive strain implies that the rotation of epicardial layers in the circumferential direction overpasses that of the endocardial layers. Bovendeerd et al. (2009) compared the capability of different mechanical models in matching the MR-tagging-based experimental shear strain through time for one cardiac cycle. With this respect, we found that 'Trans100%' resulted in similar ES shear strain values with their model that showed the best-matched shear strain evolution through one cardiac cycle against experimental data. Since our approach was based on 2-point within the cardiac cycle at ED and ES, we compared our shear strain values with their finding at ES with respect to ED (Figure 4.11).

Table 4.4: Effects of transverse angles on ED wall thickness, LV thickening and shear strain done on an idealized LV geometry. 'Trans100%' is our original model used in this study, 'Trans70%' and 'Trans00%' has 70% and no transverse angle in its fiber arrangement in comparison to 'Trans100%.'

| | ED wall thickness (mm) | | | | Systolic fractional thickening (%) | | | | Shear (rad-circ) strain (%) | | | |
|-----------|------------------------|--------|--------|------|------------------------------------|--------|--------|------|-----------------------------|--------|--------|------|
| | basal | medial | apical | mean | Basal | medial | apical | mean | basal | medial | Apical | mean |
| Trans100% | 11.7 | 11.3 | 10.7 | 11.2 | 40.2 | 45.3 | 39.4 | 41.6 | -2.1 | -8.2 | -13.4 | -7.9 |
| Trans70% | 11.7 | 11.3 | 10.6 | 11.2 | 35.7 | 41.9 | 41.8 | 39.8 | -1.3 | -4.1 | -8.4 | -4.6 |
| Trans00% | 11.7 | 11.3 | 10.6 | 11.2 | 31.7 | 33.9 | 37.3 | 34.3 | -2.0 | 3.5 | 5.5 | 2.3 |

Myocardial stiffness defines the ability of the myocardium to resist deformation in response to stretch, while myocardial contractility defines the ability of the myocardium to produce internal contraction. This is supported by the statistical analysis results, which show that LV stiffness has a negative correlation with EF and LV contractility has a positive correlation with SFT. Both of these correlations were expected since the LV pump function decreases as the LV is becoming stiffer and increases in parallel with the LV contractile function. However, the positive correlation between LV stiffness and SFT as well as the negative correlation between LV contractility and LV twist are not so obvious to explain. This might be due to the compounding effects the biomechanical parameters have on these parameters, which merits further investigations. Nevertheless, the regression functions might be used to predict LV stiffness and contractility from common LV metrics that are obtained solely from cardiac imaging acquisitions.

The main limitations of the present study are mostly due to the simplified representations introduced in our model. The exclusion of the right ventricle in the model definitely affects the distribution of the circumferential strains. By utilizing a pure mechanical model, we also neglected the multiphysics aspects of a functional heart,

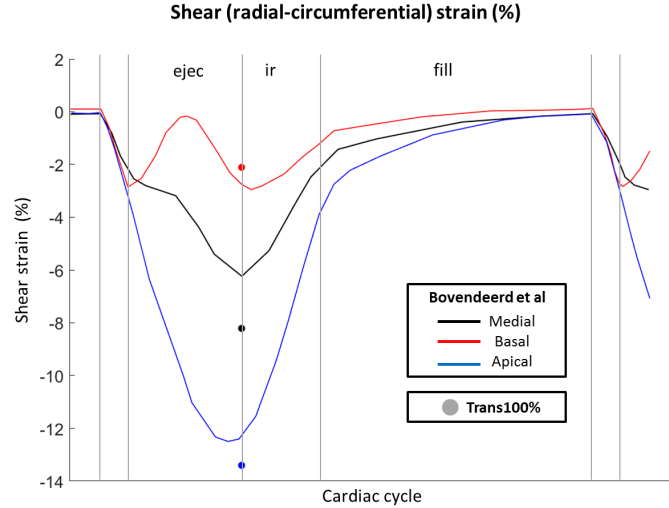


Figure 4.11: Comparison of radial-circumferential shear strain between Bovendeerd et al. (2009) and our 'Trans100%' model at medial (black), basal (red) and apical (blue) levels. ejec: ejection phase, ir: isovolumetric relaxation phase, fill: filling phase

i.e. blood flow dynamics and electrophysiology. Another limitation is the fact that our personalization approach was based on normal ED and ES pressures found in literature. Due to these simplifications, our validated models were limited to reflect the mechanical properties of left ventricle in 2-points of the cardiac cycle, end-diastole and end-systole. Nevertheless, within the limited scope, the study was of a great value for clinical practice. We proved that it is possible to quantify the LV stiffness and contractility using personalized LV model constructed from routine cardiac MR data, with the models being validated extensively against different measured metrics.

It is known that fiber architecture defines the heart mechanical behaviors. However, subject-specific fiber orientation requires a specific diffusion-tensor MR sequence that is not a part of the current clinical routine. Moreover, it has been established that the LV torsion is closely related to the LV geometry and fiber architecture (Young and Cowan, 2012). In this context, the rule-based method we used in this study was able to produce LV torsion within the normal range.

4.6 Conclusion

In conclusion, using routine cardiac cine MR data and personalized cardiac model, we estimated the left ventricular biomechanical properties from 21 normal subjects. The myocardial stiffness and contractility indices were determined by matching the measured ED and ES values and normal pressures from literature. The models were verified by comparison of the local circumferential strain and other global LV function metrics. Therefore, the range of biomechanical indices obtained in this study could be used as the reference normal values to investigate the degree of severity of ischemic myocardium. In addition, regional myocardial biomechanical indices might

have strong correlations with the remodeling process of the ischemic myocardium. The prognosis values of these indices should be explored using a clinical longitudinal study.

Chapter 5

Prognostic potential of regional myocardial biomechanical indices

5.1 Introduction

Myocardial infarction (MI) is a common cause of premature morbidity and mortality (Go et al., 2014; Konstam et al., 2011). Although early survival post-MI is improving, the long term risk remains persistently high. Nearly 70% of heart failure cases are initially preceded by acute MI, after which the heart undergoes adverse remodelling process that leads to heart failure (Wenk et al., 2012). Previous studies in clinically relevant large animal experiments have demonstrated that one of the key features, by which an acute MI leads to chronic heart failure resides in the formation of a scar tissue, which shows reduced contractility and increased stiffness, and hence contribute significantly to the LV overall mechanical behavior and pump function (Gorman and Gorman, 2001; Jackson et al., 2002; Ratcliffe, 2002).

The current clinical practice to assess the severity of heart injury is by measuring the left ventricular (LV) systolic function, e.g. LV ejection fraction (EF). However, this global measure of LV pump function provides relatively limited information (Burns et al., 2010; Fernandes et al., 2007; Schinkel et al., 2004). Advances in myocardial strain imaging has the potential to highlight myocardial contractility and stiffness, e.g. global longitudinal strain (GLS) and circumferential strain (GCS) (Kalam et al., 2014; Götte et al., 2001). Nonetheless, these parameters are mainly derived variables from LV deformation and their relations to the prognostic value of myocardial remodelling progression are not immediately obvious. Regional biomechanical parameters, such as myocardial contractility and stiffness, should be able to relate more to the mechanical interactions between healthy myocardium and the scar tissue, hence they should have greater significance in representing LV function and in the prognosis of LV remodelling post MI. However, *in vivo* direct measurements of these indices are still very challenging in the current clinical practice (Kolipaka et al., 2009; Lee et al., 2011b). Biomechanical heart models have greatly advanced from idealized theoretical concepts to subject-specific models under physiological and pathological conditions. Recent studies focusing on diseased hearts have provided us

with valuable knowledge on post-MI LV mechanics.

Guccione et al. (1995) demonstrated that the contractility in the infarct-healthy border zone is reduced. Several model-based studies also found that the presence of post-MI infarct tissue changed the mechanical environment of the heart, which may lead to adverse remodelling (Walker et al., 2005; Wenk et al., 2012; Zhang et al., 2012b). Chabiniok et al. (2012) estimated the myocardial contractility of a porcine heart based on *in vivo* data at three time points after acute MI, and they found that the contractility in the healthy regions increased 10 days and 38 days after infarction. Gao et al. (2014b) found that the patient-specific myocardial contractility after acute MI was much higher compared with a healthy heart, which suggests an increased use of the contractile reserve in the healthy myocardial regions of the patient. A further study by Gao et al. (2017a) also found that LV wall active tension is increased in patients with recent MI in comparison to healthy subjects. By estimating the passive and active properties of the human heart using 3D-tagged MRI, Asner et al. (2017a) estimated that higher peak contractility was observed in patients with dilated cardiomyopathy in comparison to the ones of healthy volunteers. Nevertheless, model-based estimation of healthy and diseased myocardial mechanical properties varied considerably, as they are greatly dependent on the personalization approach and the myocardial mechanical models used.

In the previous chapter, we have introduced a personalized heart modelling approach against real MR data from healthy volunteers, which was validated against a dataset of 21 healthy volunteers data with an acceptable accuracy. In this chapter, we modified our previous approach in order to personalize ischemic heart models, for the purpose of studying how myocardial contractility and stiffness vary in time within a one-year longitudinal dataset of patients with an acute ST elevations segment MI.

More importantly, in this chapter we observed several personalized biomechanical indices related to LV biomechanics and investigated their potential prognostic values to predict the LV functional status in one-year time after acute MI. These indices are mainly the regional myocardial contractility and stiffness indices (**CI**, **SI**) as introduced in the previous chapter. We assumed that these biomechanical indices would display a more accurate long-term prognostic value for the assessment of individual patients with acute MI compared to the other common measures used in the current clinical practice, such as EF and GLS. Moreover, we also investigated the prognostic potential of additional personalized biomechanical parameters that are obtained through our modelling approach.

5.2 Subjects

The subjects of this work are selected patients who have suffered an acute first MI and undergoing reperfusion therapy within the CARIM (CARDioprotection in Myocardial Infarction)¹ cohort. The selected dataset consists of 20 male and 5 female patients of age 59.68 ± 7.67 year with an onset of chest pain of less than 12 hours, who needed a primary percutaneous coronary intervention for a ST elevation segment MI. The

¹<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02967965>

CARIM study was approved by the local ethical committee (ID RCB:2012-A00313-40) and is registered at ClinicalTrials.gov with clinical trial registration identifier NCT02967965. All patients provided written informed consent.

The dataset contains series of short-axis and 2 long-axis (2-chamber and 4-chamber) cine MR images, with an in-plane pixel size of 1.48 mm and a slice thickness of 7 mm. In addition, the dataset also contains late Gadolinium-enhancement (LGE) images, which was used to segment the ischemic tissue and partition the LV geometry. The images from each respective patient were acquired at 5-day and 12-month time points post MI.

5.3 Methods

5.3.1 Personalization workflow

Processing of MR data

As explained in the previous section 4.3.1, processing of the cardiac MR images were performed using the cardiovascular post-processing software CVI42 and myocardial strains were computed with the feature tracking technique. We processed the images from both the 5-day (D5) and 12-month (M12) time points for each respective patient in the dataset. Mainly, we retrieved the information regarding the infarct progression and the myocardial functional status, i.e. infarct size, ejection fraction, circumferential strains.

The infarct regions were segmented from the short-axis LGE images using CMRSegTools² Viallon et al. (2014, 2015). The exported infarct segmentation was combined with the reconstructed LV geometries to define the infarct regions. To avoid abrupt change of material properties from the infarcted to the healthy myocardium, three transition regions were defined within a distance of 10 mm of the infarct boundary (Gao et al., 2017a). The remainder of the LV wall was assumed to be unaffected by the infarction. Figure 5.1 displays the segmentation of an LGE image with CMRSegTools and the resulting partitioned LV geometry.

LV myocardial model

To describe the myocardial fiber orientations, we used the optimized rule-based myofiber orientation (Rijcken et al., 1999) explained in the preceding chapters. Similarly, we also used the transversely-anisotropic passive law (Guccione et al., 1991) and the fiber stretch-dependent active force law (Guccione et al., 1993) previously-mentioned in this report. Different with the previous approach, here we simplified the passive law further into a one-parameter law. We fixed the exponential passive parameter value b_f to 15, which is around the average value found in the previous chapter. This leads to one passive parameter needed to be identified for each patient.

The differences of the passive and active myocardial responses in the remote, transition and the infarct regions were modelled by changing the passive and active

²<https://www.creatis.insa-lyon.fr/CMRSegTools>

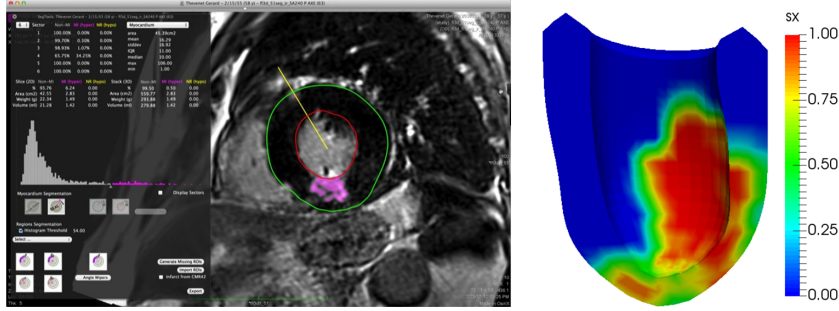


Figure 5.1: Left: the user interface of CMRSegTools with the infarct segmented in purple. Right: reconstructed LV geometry colored by transitional regions of normalized infarct severity SX from healthy ($SX=0$) to infarct ($SX=1$)

material parameters. We assumed that the MI scar of all patients is 50 times stiffer with a linear transition between them, as demonstrated by previous studies (Gao et al., 2014b; Wenk et al., 2011a). We further assumed that the MI tissue has no ability to generate active contraction. Thus, in relation to the infarct extent of severity SX as shown in Figure 5.1-right, the myocardial passive parameter (C_0) and active parameter (T_{max}) were defined by the equation 5.1 below with respect to the identified healthy mechanical properties. To avoid abrupt change of material properties from the infarcted to the healthy myocardium, we defined three transitional regions in our models ($SX = [0.25, 0.50, 0.75]$). With this respect, $SX = 0$ is healthy myocardium and $SX = 1$ is infarcted myocardium.

$$C_0 = (1 + 49SX)C_0^{healthy}; \quad T_{max} = (1 - SX)T_{max}^{healthy} \quad (5.1)$$

Boundary conditions and simulation setting

As was done in the previous chapter, zero-displacement constraint was applied to the basal line of the LV model and a prescribed volume change based on the MR images was applied on the LV cavity.

Patient-specific parameter identification

For each patient, the healthy material parameters $C_0^{healthy}$ and $T_{max}^{healthy}$ were determined, so that the simulated LV model results matched with the cardiac MR measurements. Specifically, the passive myocardial parameter was inversely identified by matching the *in vivo* LV cavity volume and literature-based ED pressure. The active parameter was determined by matching the measured ES circumferential strain and literature-based ES pressure. All other parameters in the myocardial model had the same values as described in the previous chapters. Because blood pressure measurement was not available in our dataset, we applied typical LV pressures for our MI patients: 16 mmHg and 100 mmHg for the ED and ES, respectively. Similar to the previous chapter, we used a derivative-free optimization based on the Nelder-Mead simplex method (Lagarias et al., 1998).

The simulated strains were calculated with the reference configuration set at ED using the 2-point simulation approach described in section 3.6. We first inflated the LV model to the measured ED volume, then we estimated the passive parameter $C_0^{healthy}$ that resulted in the targeted ED pressure and most minimized cost function in relation to the "Klotz" curve as explained in the previous chapter: Figure 4.3, equation 4.4. Afterwards, we initiated the systolic contraction to determine the active parameter T_{max} using the cost function below:

$$f_{cost} = \frac{\sum_{i=1}^N (\epsilon_c^i_{meas} - \epsilon_c^i_{sim})^2}{N} \quad (5.2)$$

which calculates the mean square error between the measured (*meas*) circumferential strain (ϵ_c) and the simulated one (*sim*). We did not include pressure or volume in the cost function, as we did not have any information on the blood pressures of our patients. However, as an additional constraint we enforced an ES pressure within 10 mmHg range of the targeted ES pressure of 100 ± 10 mmHg. Once the healthy material parameters were identified, the material parameters for the rest of the myocardium were assigned as defined by the equation 5.1.

5.3.2 Model evaluation

Following the model evaluation in Chapter 4, we also compared several relevant metrics to ensure the accuracy of our personalized models. We compared the measured and simulated circumferential strains, as well as the midventricular ED wall thickness and systolic fractional thickening.

5.3.3 Statistical analysis

We applied regression analysis to identify the correlation between the biomechanical parameters and the changes in LV function between the two image acquisition at D5 and M12. Notably, the regression results would provide us with a picture of the parameters with the strongest explanatory power in characterizing the progression of myocardial function from patients with ischemic heart disease. In this study, we classify the relevant correlations from their r-squared and p-values. As the independent variables, we observed the personalized healthy myocardial stiffness index (**SI**), healthy myocardial contractility index (**CI**), the average midventricular fiber stretch (λ_{fib}) and shear strain (E_{rc}). The fiber stretch is expressed from the right Cauchy stretch tensor **C**, while the shear strains are derived from the Green-Lagrange strain tensor **E**. Both tensors have been defined in equation 3.6.

The dependent variables that represent the progression in LV myocardial function are the changes in ejection fraction (EF), global circumferential strain (GCS), myocardial infarct volume (V_{inf}) and myocardial infarct-LV volume ratio (V_{inf}/V_{LV}). For each variable, we calculated the percentage change between the two time points as shown in equation 5.3. We calculated the percentage increase of GCS in its absolute

values.

$$Change\ in\ \% = 100 \frac{(Var_{M12} - Var_{D5})}{Var_{D5}} \quad (5.3)$$

where D5 and M12 denote the two MR acquisition time points, and Var denotes the dependent variables (EF, GCS, V_{inf} or V_{inf}/V_{LV}). Thus, a positive percentage change in EF and GCS generally means that the global LV function is improving. A positive percentage change in V_{inf} means that the infarct size is increasing, while a positive percentage change in V_{inf}/V_{LV} means that the infarct size is increasing with respect to LV myocardial volume.

5.4 Results

5.4.1 Subject-specific MR data

Table 5.1 lists the LV metrics for our 25 subjects obtained from the MR data acquired at the two time points after acute MI. GCS is the end-systolic global circumferential strain calculated from all circumferential strain points, which amounts to 644.0 ± 122.8 strain points in our dataset. Similar with the previous chapter, we only have 2 long-axis slices for each patient in our MR dataset, which amounts to an average of 47.1 ± 68.4 longitudinal strain points. We consider that the number of longitudinal strain points was not sufficient to be observed in our study.

Table 5.1: Mean and standard deviation (SD) of LV metrics of the ischemic patients at 5 days (D5) and 12 months (M12) after acute MI. The column healthy volunteers lists the MR measurements of healthy volunteers from Chapter 4. ED wall thickness and systolic fractional thickening were computed at a midventricular slice. p-values < 0.05 display significant difference between the patients and the healthy volunteers

| LV metrics mean (SD) | | Ischemic patients (n = 25, 20 male) | | Healthy volunteers from Chapter 4 (n = 21, 13 male) | p-values | |
|------------------------------------|--------------|--|--------------|---|----------|------|
| | | D5 | M12 | | D5 | M12 |
| Volume (ml) | End-diastole | 128.5 (33.8) | 131.7 (41.1) | 137.3 (25.8) | 0.34 | 0.59 |
| | End-systole | 66.4 (24.1) | 64.0 (27.3) | 58.8 (11.6) | 0.19 | 0.42 |
| Ejection fraction (%) | | 49.48 (7.7) | 52.8 (8.7) | 57.1 (3.7) | 0.00 | 0.04 |
| ED wall thickness (mm) | | 10.7 (1.6) | 10.4 (1.4) | 7.3 (1.5) | 0.00 | 0.00 |
| Systolic fractional thickening (%) | | 37.9 (11.7) | 47.1 (16.2) | 67.4 (23.7) | 0.00 | 0.01 |
| GCS (%) | | -12.5 (3.3) | -14.0 (3.4) | -17.4 (2.6) | 0.00 | 0.00 |

Table 5.2 lists the percentage changes in global LV function and infarct sizes between the two time points. We colored the worsening of the conditions of the patients in red, which include a percentage decrease for EF and GCS, and a percentage increase for V_{inf} and V_{inf}/V_{LV} .

Table 5.2: Percentage change of the global LV function and infarct size between D5 and M12, calculated as described in equation 5.3. Red colors display worsening properties, which are a percentage decrease for EF and GCS, as well as a percentage increase for V_{inf} and V_{inf}/V_{LV}

| Case | Percentage change in % | | | |
|------|------------------------|-------|-----------|------------------|
| | EF | GCS | V_{inf} | V_{inf}/V_{LV} |
| #1 | 7.8 | -7.4 | -64.2 | -52.2 |
| #2 | -4.3 | -20.8 | -47.4 | -47.4 |
| #3 | 13.0 | 69.8 | 208.0 | 192.6 |
| #4 | 27.0 | 22.9 | -65.5 | -75.1 |
| #5 | -10.7 | -29.3 | -18.5 | -25.7 |
| #6 | 8.9 | -0.6 | 45.8 | 42.5 |
| #7 | 0.9 | 8.6 | -8.4 | -4.8 |
| #8 | 7.7 | 38.4 | -7.1 | -4.5 |
| #9 | 3.8 | 18.2 | 1.0 | -23.0 |
| #10 | -4.2 | 123.4 | -34.7 | -38.9 |
| #11 | 30.2 | 187.1 | 0.5 | 4.6 |
| #12 | 55.7 | 175.8 | 49.6 | 44.0 |
| #13 | -5.6 | -16.6 | -41.7 | -34.2 |
| #14 | 4.9 | 1.1 | -11.7 | -32.2 |
| #15 | -1.2 | 4.9 | -31.3 | -16.1 |
| #16 | 6.5 | 17.4 | -58.5 | -42.7 |
| #17 | 45.5 | 38.9 | -27.1 | -32.7 |
| #18 | -10.7 | -11.6 | 36.3 | 6.1 |
| #19 | -3.3 | 4.2 | -61.8 | -39.6 |
| #20 | 11.2 | -14.4 | -37.6 | -20.0 |
| #21 | -8.2 | -6.6 | 40.2 | 36.0 |
| #22 | -5.9 | -32.8 | 2.2 | 5.7 |
| #23 | 7.9 | 38.9 | 15.3 | 60.0 |
| #24 | 2.7 | -59.9 | -40.6 | -38.7 |
| #25 | 11.2 | 69.9 | 39.6 | 28.7 |

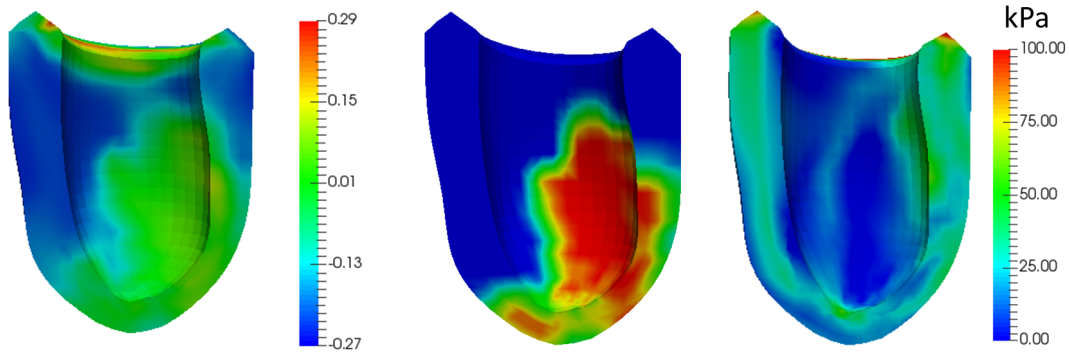


Figure 5.2: Distribution of end-systolic myofiber strain (left) and myofiber stress (right) from one of the personalized pathological LV model. The middle figure shows the infarct (red), healthy (blue) and transitional regions

5.4.2 Personalization results

Figure 5.2 displays the distributions of end-systolic myofiber strain and stress for one of the personalized model. The personalized models were found to have an average C_0 value of 0.19 ± 0.12 kPa for the healthy regions, which leads to an average SI value of 2.85 ± 1.80 . The average personalized CI value of our dataset is 165.82 ± 138.54 kPa for the healthy regions.

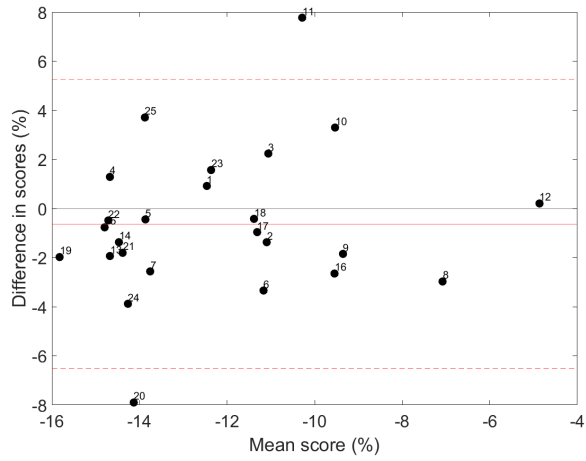
Bland-Altman plots are displayed to compare the measured and simulated LV metrics (Figure 5.3). The comparisons are done for global circumferential strains, midventricular ED wall thickness and midventricular systolic fractional thickening.

5.4.3 Statistical analysis

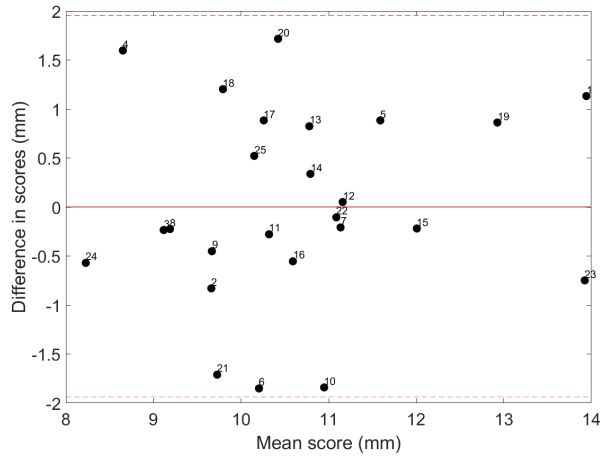
Table 5.3 summarizes the regression analysis in terms of r-squared and p-values. Stiffness index SI can be observed as the a relevant biomechanical parameter to predict the changes in LV ejection fraction. However, the r-squared value shows that the fitting was relatively low. Furthermore, no significant correlation is observed for the other biomechanical parameters.

5.5 Discussion

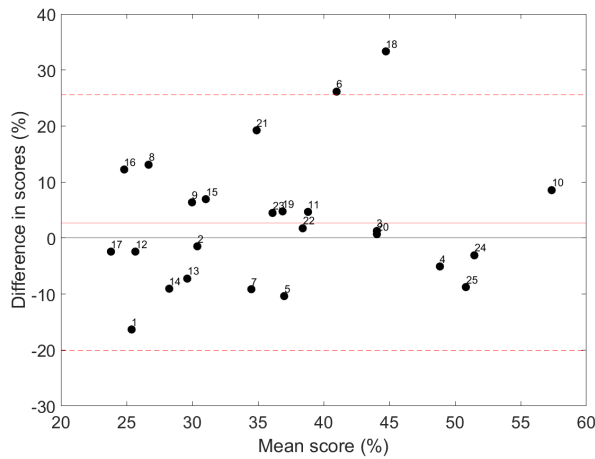
Long-term survival after acute MI is greatly determined by the efficiency of LV pump function. Although this topic has been a major focus in cardiovascular research in the recent decades, the underlying mechanism of the progression of injured myocardium in ischemic hearts remain incompletely understood. Numerical models have been widely used to better understand the normal and abnormal physiological functions in relation to cardiac diseases. In this study, we have developed a personalized LV model at end-diastole and end-systole of patients suffering from an acute MI, who had an onset of chest pain of less than 12 hours and required a primary percutaneous coronary



(a) Comparisons of end-systolic global circumferential strain



(b) Comparisons of midventricular end-diastole wall thickness



(c) Comparisons of midventricular systolic fractional thickening

Figure 5.3: Bland-Altman plots: simulated vs MRI-based measurements

Table 5.3: Linear regression results between changes in LV or infarct properties at 12-month follow-up and personalized biomechanical parameters obtained at baseline (D5). The observed LV or infarct properties are ejection fraction (EF), global circumferential strain (GCS), infarct volume (V_{inf}) and infarct-LV volume ratio (V_{inf}/V_{LV}). The biomechanical parameters are stiffness index (SI), contractility index (CI), midventricular fiber stretch (λ_{fib}) and midventricular shear strain (E_{rc})

| Changes in LV metrics (%) | | Biomechanical parameters | | | |
|---------------------------|-----------|--------------------------|------------|-----------------|----------|
| | | SI (kPa) | CI (kPa) | λ_{fib} | E_{rc} |
| EF | r-squared | 0.34 | 0.00 | 0.03 | 0.02 |
| | p-value | 0.00 | 0.82 | 0.41 | 0.46 |
| GCS | r-squared | 0.05 | 0.07 | 0.01 | 0.00 |
| | p-value | 0.31 | 0.21 | 0.70 | 0.96 |
| V_{inf} | r-squared | 0.10 | 0.07 | 0.00 | 0.01 |
| | p-value | 0.13 | 0.20 | 0.84 | 0.72 |
| V_{inf}/V_{LV} | r-squared | 0.08 | 0.12 | 0.00 | 0.03 |
| | p-value | 0.17 | 0.09 | 0.87 | 0.37 |

intervention. They underwent cardiac MR acquisitions at 5 days (D5, baseline) and 12 months (M12) after MI.

A clear difference can be observed when comparing the LV functional measures of the ischemic and healthy subjects (Table 5.1). Firstly, end-systolic volume shows clear difference between diseased and healthy subjects, which is also supported by a smaller ejection fraction. This finding is in agreement with the findings of Delgado et al. (2009) and Kalam et al. (2014). Rodrigues et al. (2016) studied 87 hypertensive patients, which is a common characteristics for heart disease, and they concluded that in all patients, there are significant decrease in midventricular fractional shortening and radial strain, whereas ED wall thickness increased significantly. We found very similar trends in the cardiac MR measurements of our dataset. Moreover, deterioration of systolic circumferential strain is also a clear characteristic of patients with myocardial disease (Mizuguchi et al., 2010; Rosen and Lima, 2015).

The percentage changes between 5-day and 12-month post acute MI are listed in Table 5.2. Some major changes can be seen in terms of GCS, i.e. for cases #10, #11 and #12. In our study, the strains were calculated via the feature tracking technique based on the cine MR images. Figure 5.4 shows further analysis on this. Although it is difficult to see the relative circumferential deformation between end-diastole and end-systole, the circumferential strains distribution demonstrated that there is indeed a big increase in the M12 condition. Similarly, case #3 shows a considerable increase in infarct volume, but further check on the segmented infarct shows that this volume increase indeed came from the infarct segmentation. Disagreements between these measures can also be observed, i.e. a decrease in EF but an increase in GCS (#10, #15, #19), or an increase in GCS but also an increase in V_{inf} (#3, #9, #11, #12,

#23, #25), although some of these disagreements were quite small in percentage. Ultimately, we assumed the LV and infarct segmentations to be accurate, which are both essential to compute the LV functional recovery. However, we cannot be sure of this and inaccuracies might be introduced.

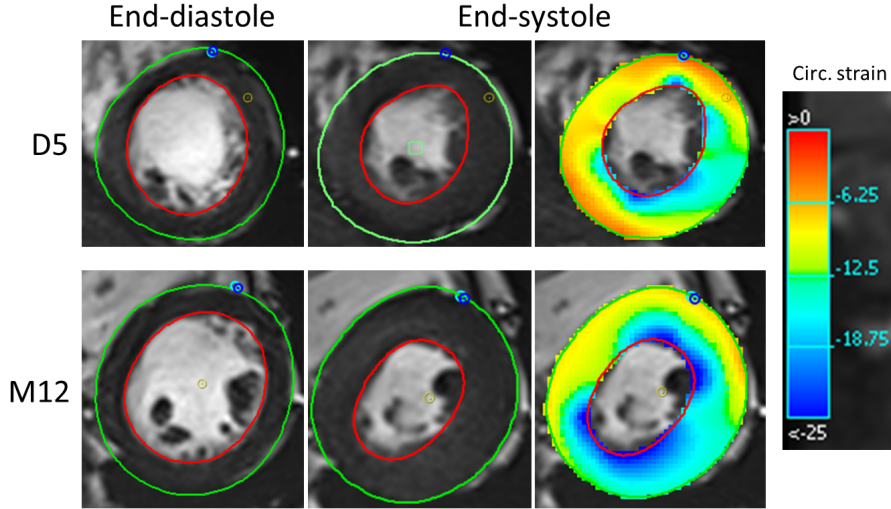


Figure 5.4: Comparison of D5 and M12 time points for case #11 at a midventricular slice level at end-diastole (left), end-systole (middle) and the end-systolic circumferential strains (right)

The finite element LV models were personalized based on inverse dynamics optimization by matching the LV metrics from *in vivo* MR data at time point D5. We partitioned the LV geometry by incorporating infarct regions segmented with CMRSegTools. Since our personalization assumed that the infarct regions have zero contractility, the infarct region is stretched and tends to be more positive to bear the systolic pressure in comparison to the myofiber shortening in the healthy regions. The distribution of myofibre stress is less homogeneous in comparison to the healthy subjects studied in the previous chapter. These findings can be observed in Figure 5.2. In addition, Figure 5.5 shows that the general distribution of the myofiber stress in ischemic patients is relatively higher and less homogeneous than in healthy volunteers, as also observed by Grossman et al. (1975); Vindis-Jesic et al. (2002).

Our personalizations demonstrated that the functional myocardium of post-MI patients exhibit increased passive stiffness index **SI** (2.85 ± 1.80 kPa) in comparison to the healthy subjects investigated in Chapter 4 (1.33 ± 0.18 kPa), with a p-value of 0.00. The same can be observed for the contractility index **CI** (p=0.02): 165.82 ± 138.54 and 95.13 ± 14.21 kPa for ischemic patients and healthy subjects from Chapter 4, respectively. This is in agreement with many previous studies (Asner et al., 2017b; Chabiniok et al., 2012; Gao et al., 2014a,b, 2017a; Wenk et al., 2011a). However, the standard deviations for both indices are noticeably large, caused by the presence of extremely large optimized C_0 and T_{max} values. Looking at the Bland-Altman plots (Figure 5.3), there seemed to be significant differences between the measured

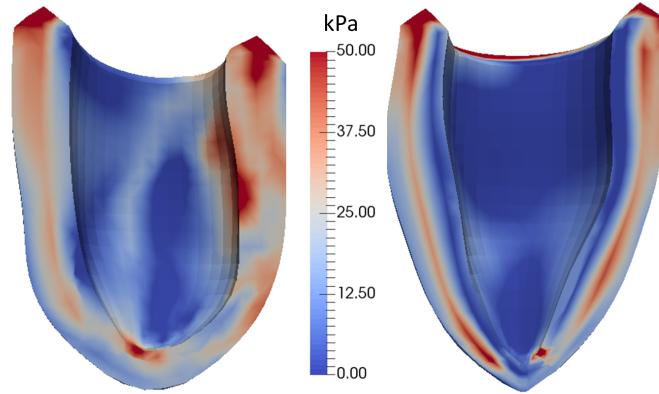


Figure 5.5: Comparison of end-systolic myofiber stress between one ischemic patient (left) and one healthy volunteer (right)

and personalized models, notably for cases #11 and #20 for circumferential strain comparison and cases #6 and #18 for systolic fractional thickening parameters.

The patient-specific material parameters C_0 and T_{max} in our study were personalized using cost functions that combined pressure, volume and circumferential strains. However, we assumed population-based LV cavity pressures in our personalization, which are 8 mmHg for ED and a range of 90-110 mmHg for ES. This is a major limitation in this study, and could be the cause for some of the extremely large personalized C_0 and T_{max} values. We used population-based LV pressures for our parameters identification process in Chapter 4, but it needs to be emphasized that the previous study was on healthy volunteers. In this study on ischemic patients, these pressure values are essential inputs for the parameters identification process, since changes in blood pressures are clearly associated with ischemic heart disease (Antikainen et al., 1998; Lichtenstein et al., 1985; Toyoda et al., 2006). Without any information on both the ED and the ES pressures, the personalized myocardial stiffness and contractility may be subject to uncertainties.

We are fully aware that our model is based on certain assumptions. The LV dynamics are personalized only at two time points in the cardiac cycle: end-diastole and end-systole. The myocardial contraction in our LV is activated simultaneously, thereby neglecting the roles played by the LV physiology at cellular and molecular level. The exclusion of the right ventricle in the model would also affect the simulated strain distributions of the circumferential strains. We also did not include the multi-physics aspects of a functional heart, i.e. blood flow dynamics and electrophysiology.

Furthermore, inaccuracies might also be introduced due to the material properties assignments in our study. Transitional regions were defined in our LV model to avoid abrupt change of material properties from MI to functional myocardium. Ideally, the material properties of transitional regions should be assigned based on the myocardial viability. For example, the stiffness and contractility of pathological hearts can be derived based on the pixel intensity as extracted from the LGE MR images, as done by Genet et al. (2015). Our approach assumed that no contractility occurs in the infarct regions. This does not necessarily represent the real world condition, as infarct regions

might display partial contractility as demonstrated by Lee et al. (2011a). Similarly, we assumed that infarct regions have 50-times the stiffness of the healthy regions, which might not always be the case. For instance, Wenk et al. (2011b) found that infarct region has only 10-times the stiffness of functional myocardium. We acknowledged that this is also one of the limitations in our study and such simplification might introduce some inaccuracies in the identification of the personalized biomechanical parameters, resulting in large standard deviations of **SI** and **CI** in our study.

Nevertheless, within this limited scope, we observed that the **SI** of the functional myocardium has a significant linear correlation ($p < 0.05$) with the LV ejection fraction recovery. We did not find any significant correlation between **CI** and any percentage change in LV functions. This is contrary to the finding of Gao et al. (2017a), who found the most relevant parameter to be the contractility of the functional myocardium by observing 11 patients post MI.

We do not claim that our study is more accurate, since current personalized models are rather simplified and were based on limited information from MR measurements, which have been explained in details in the preceding paragraphs. To further clarify our findings, we removed some of the cases that might have clear inaccuracies. The first set of cases removed were due to the high error in their personalization results as observed in the Bland-Altman plots of Figure 5.3, which include cases #6, #11, #18 and #20. The second set of cases removed were due to possible inaccuracies in their MR measurement results that are characterized by considerable disagreements in percentage changes of Table 5.2, assuming that there might be some errors in the MR-based segmentations or measurements. This includes cases #2, #3, #12, #13, and #24. Removing these cases, we ended up with 16 cases.

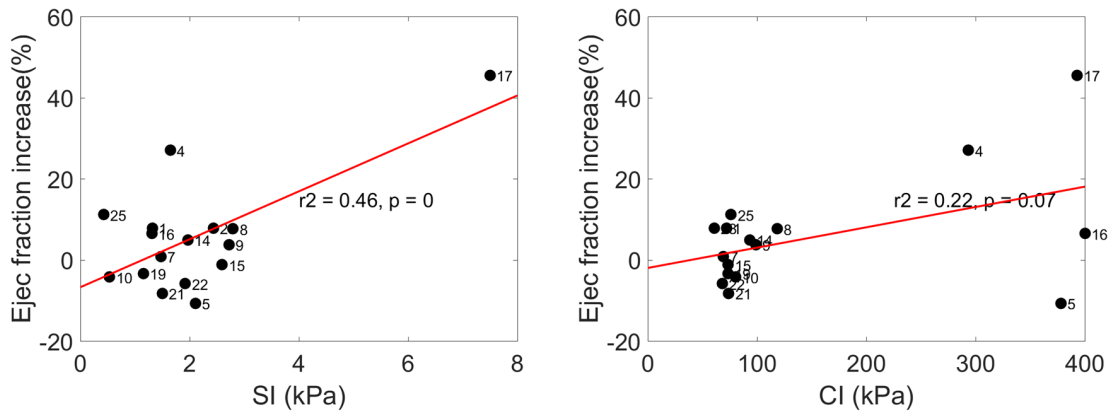


Figure 5.6: Linear correlations between **SI**, **CI** and percentage change of EF and GCS between the two acquisition time points

Figure 5.6 shows the linear correlations with the selected 16 cases, where only the correlations between **SI**, **CI**, EF and GCS are shown. We observed that the r-squared value increases for the correlation between **SI** and EF, which supports our previous finding. In addition, a correlation is observed between **CI** and EF, although it is not statistically significant ($p=0.07$). No significant correlation is observed between GCS

and the two biomechanical parameters, suggesting that changes in circumferential direction might be minor during LV systole in comparison to longitudinal deformations. This has also been observed in previous studies (Carlhäll et al., 2004; Carlsson et al., 2004; Emilsson et al., 2001), although contradictory findings have been debated (MacIver, 2012; Wandt et al., 2006). Unfortunately, we did not have access to the global longitudinal strain values of our dataset to verify this observation ourselves.

Our overall results show that **SI**, and possibly **CI** to some extent, might potentially be used as novel biomarkers for better prognosis and predicting the myocardial functional progression after MI. However, our study has a rather small sample size, which makes it not immediately obvious whether any of the investigated personalized biomechanical parameters might have prognostic value for patients with ischemic heart disease. Moreover, our current approach was rather simplified, as it is based on limited information and inaccuracies might be introduced through assumptions in our model personalization or uncertainties in the MR measurements.

Nevertheless, our study can serve as a starting point towards model-based prediction in the clinical practice. Future studies are still necessary to evaluate our approach. One study can be purposed to investigate our approach when more information can be obtained from the patients, notably the LV pressures or the brachial blood pressures. We believe that this information is essential to increase the accuracy of our personalized pathological LV models. The different aspects of our mechanical model and its effects in predicting the myocardial progression should be studied as well. These aspects might include different constitutive laws, different boundary conditions or inclusion of surrounding LV structures. Furthermore, it would be interesting to observe subsets of post MI patients who have undergone specific therapies, where the status of these therapies are known. We might be able to predict the success or failure of a specific therapy using the personalized biomechanical parameters introduced in our study, as a number of recently developed heart failure management and therapies is targeted directly to restore the overall LV contractile function (DeWitt et al., 2016; Mahmoud and Lee, 2016; Tariq and Aronow, 2015).

5.6 Conclusion

Combining personalized cardiac modelling and statistics analysis, we have studied 25 patients that have undergone two cardiac MR acquisitions: 5 days and 12 months post acute myocardial infarction. The passive stiffness and contractile properties of the myocardium were determined by fitting the simulated LV dynamics from MR measurements (volume and circumferential strains). The accuracy of the personalized model was evaluated against LV functional metrics such as circumferential strains, ED wall thickness and systolic fractional thickening. From our personalization, we found that LV stiffness and contractility were higher than normal patients, which suggests that the functional myocardium utilized the myocardial contractile reserve to overcompensate and generate normal cardiac function.

Using linear regressions, we identified the biomechanical parameters with the highest correlations to the myocardial progression. Although further studies on larger

patient cohorts are necessary to evaluate the accuracy, our study can readily be used as a basis towards clinical translation of using personalized biomechanical parameters to predict the condition of heart disease patients after acute myocardial infarction. Our results showed that the stiffness - and to a certain extent the contractility - of functional myocardium might be able to predict the recovery of the ejection fraction, and subsequently the cardiac function, in our patients.

Chapter 6

Modelling of pathological LV using learning-based infarct localization and inverse dynamics approach

6.1 Introduction

In this chapter, we introduce a complete personalization approach for pathological LVs that combines state-of-the-art learning-based infarct localization and inverse dynamics finite element modelling approach (Figure 2.8). We divide this chapter into two parts. Firstly, we introduce a framework to evaluate the performance of various strain parameters in locating infarcts in the left ventricle, which is an extension of our previous work (Rumindo et al., 2017b). However, different from the previous work where we focused our work on end-diastolic strain-based parameters, here we focus on the end-systolic parameters. We also use much larger database that consists of 750 synthetic cases. In addition, in the second section of this chapter, we test the feasibility of our proposed approach with a dataset of realistic synthetically-generated pathological cases.

6.2 Evaluation of strain parameters for infarct localization

Accurate assessment of myocardial viability is important to determine the clinical course of heart disease patients, as a decline in myocardial viability typically leads to major heart dysfunctions (Allman et al., 2002; Bhat et al., 2016). The MR sequence late-Gadolinium enhancement (LGE) is generally accepted as the gold standard to assess myocardial viability and therefore to locate myocardial infarcts (Doltra et al., 2013; Flachskampf et al., 2011). However, LGE sequence requires contrast injection, is costly and not accessible for all patients. Myocardial strains - derived from the cardiac deformation extracted from cardiac MR or echocardiography images - have also been used to identify dysfunctional myocardial tissue (Antoni et al., 2010; Götte et al.,

2001; Lee et al., 2008). However, due to the complexity of deformation patterns, simple thresholding is not sufficient and further processing is required. Learning-based algorithms have been investigated for better detecting and locating infarcts (Sudarshan et al., 2014). Some examples of learning-based infarct localization include: a neighborhood approximation forests based on myocardial wall thickness (Bleton et al., 2016), dictionary learning based on cardiac motion (Peressutti et al., 2015), regression techniques based on cardiac deformation (Duchateau et al., 2016), deep learning techniques based directly on the images (Xu et al., 2017, 2018), as well as a combination of biomechanical models and machine learning algorithms (Wong et al., 2016). These methods are promising and some can be generalized to different modalities, in addition to showing high accuracy of infarct detection and localization.

Several strain parameters have been investigated to detect or locate infarct regions. However, many other parameters exist and their potentials have not been thoroughly compared against each other. In our study, we propose to evaluate the following nine parameters: principal strain, effective strain, fractional anisotropy (Soleimanifard et al., 2010), three local directional strains (radial, circumferential, longitudinal), and three myofiber stretches (in fiber, cross-fiber, and sheet-normal directions). They were assessed in terms of their localization performance (sensitivity and specificity) given a learning algorithm to locate the infarcts. The algorithm uses a multi-scale regression to approximate the transfer function between the tested parameters and the infarct location (Duchateau et al., 2016). To do so, we designed a large database of synthetically-generated pathological cases that incorporates infarcts with different locations, shapes, sizes, and degrees of severity.

6.2.1 Database of pathological cases

Twenty-five LV geometries from healthy volunteers MR data were obtained from the following datasets: ten models from CARIM and MICCAI datasets each (Section 4.2), and five additional data from an open access source¹ were also retrieved for this purpose. Subject-specific healthy LV model was constructed based on the MR data using the personalization approach that has been validated previously in Chapter 4.

Afterwards, thirty synthetic pathological cases were generated from each of the twenty-five healthy LV models, resulting in 750 pathological cases. Each of these cases differs in terms of their infarct sizes, shapes, locations and degrees of severity. Infarct regions were incorporated through a binary value at each mesh element. These regions were defined as described in Figure 6.1. Firstly, the anterior ventricular junction and apex of each LV were manually selected from the MR images, which enabled us to define the AHA 17 segments and the left anterior descending (LAD) coronary artery territory on each LV. Secondly, we defined a region of infarct that had truncated ellipsoidal or spheroidal shapes with an arbitrary short- and long-axis radii of no more than 2.5 times of the maximum LV wall thickness. We then defined the infarct region as the intersection between the myocardial wall and the ellipsoids. We constrained the center point of the ellipsoids to be on the endocardial surface and

¹Genet et al. (2014) (<https://simtk.org/projects/normalhumanlvs>)

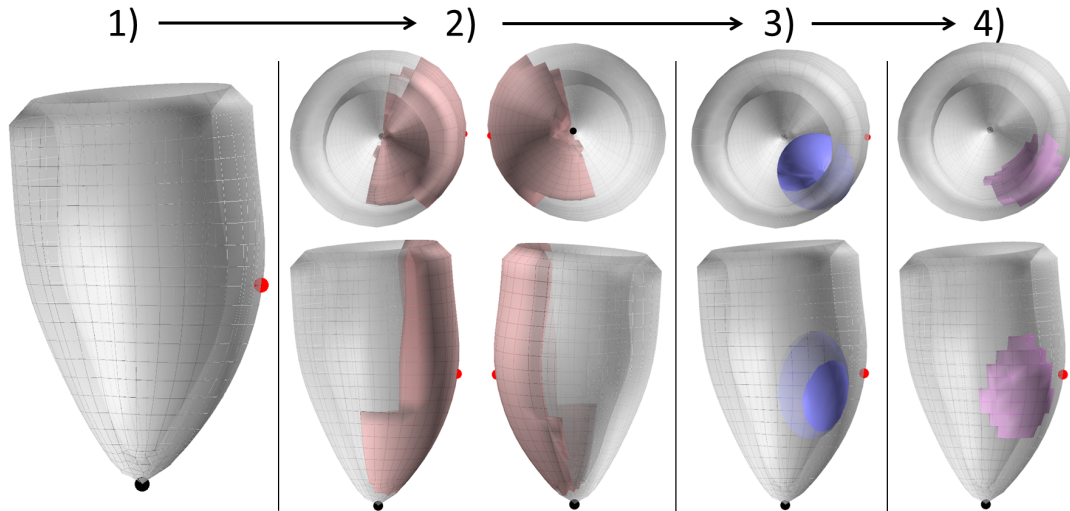


Figure 6.1: Infarct generation workflow. **1)** manual selection of the ventricular junction (red) and apex (black) **2)** the left anterior descending coronary territory (red) **3)** initial spherical/ellipsoidal geometry (blue) superimposed with the LV geometry **4)** the resulting infarct region (purple) incorporated into the LV geometry

within the LAD territory. This territory was chosen due to its high prevalence (Ortiz-Pérez et al., 2008). Then we assigned the material properties of the infarct to have lower contractility in comparison to the healthy regions, which is in accordance to the findings of Lee et al. (2011a). In the previous chapter, our personalization assumed that the infarcts have zero contractility. However, to scrutinize the strain parameters further, in this study we assumed partial contractility, which was defined by altering the active tension parameter T_{max} from 50.0% up to 98.3% of the identified healthy values. The infarct properties of 29 cases from each LV geometry were assigned in a uniformly-distributed manner within the mentioned range, whereas the 30th case is the healthy case with 100% contractility. We assume homogeneous stiffness across the healthy and infarct regions, as obtained in the personalization of each case.

The resulting infarcts have an average myocardial mass of 13.2 ± 15.9 g and an average volume of 12.5 ± 15.0 ml, corresponding to $10.2 \pm 10.7\%$ of the myocardium volume. In addition to the various infarct properties (size, severity, shape, location), the different geometries of the LVs also ensure a higher variability in our synthetic database, which allows us to significantly scrutinize and investigate the sensitivity of each strain parameter.

6.2.2 Strain parameters

Table 6.1 details the nine strain parameters tested in this study. These parameters are derived from the deformation gradient tensor \mathbf{F} extracted from the pathological LV models at end-systole, the right Cauchy stretch tensor \mathbf{C} and the Green-Lagrange strain tensor \mathbf{E} were calculated: $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F}$; $\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I})$, where \mathbf{I} is the 3x3 identity tensor. Figure 6.2 displays one of the extremely severe case, with 50% contractility

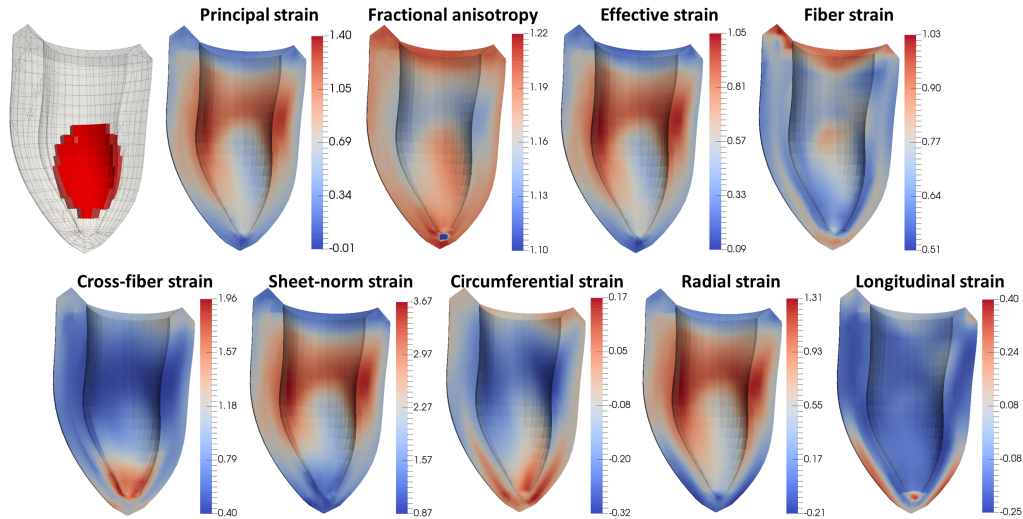


Figure 6.2: The strain parameters at end-systole for a pathological case shown in upper left with the ground truth infarct in red

in the infarct region, with all the strain parameter patterns.

6.2.3 Learning-based infarct localization

The learning method is summarized in Figure 6.3. It used a training set composed of pairs of deformation patterns and their corresponding infarct regions. The infarct indicators were simple binary labels: 0 for the healthy myocardium and 1 for the infarct region. Based on these pairs, the regression provides a continuous non-binary output that needs to be thresholded.

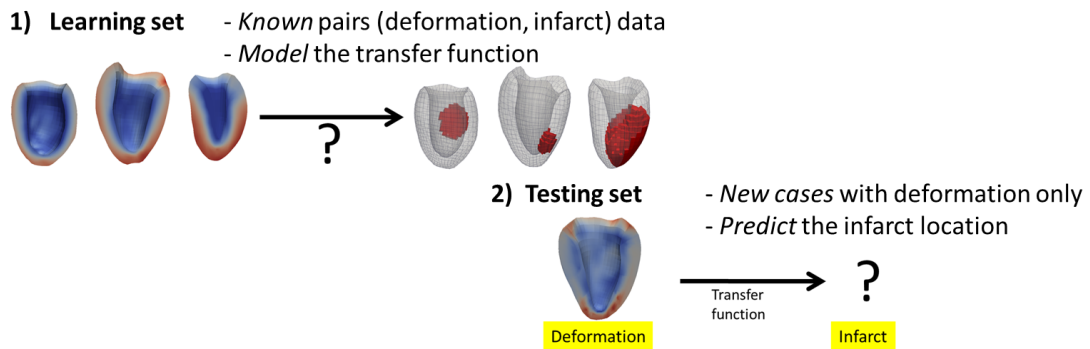


Figure 6.3: Summary of the learning design used in this study

We used kernel ridge regression as the main learning algorithm in our study, as

Table 6.1: Strain parameters evaluated in this study

| Parameters | Formulae / Comments |
|---|---|
| Radial strain Circ. strain Long. strain | With respect to pseudoprolate coordinate system (Section 3.3) |
| Fiber stretch | $\mathbf{f}_0 \cdot (\mathbf{C}\mathbf{f}_0)$ \mathbf{f}_0 : fiber direction |
| Cross-fiber stretch | $\mathbf{s}_0 \cdot (\mathbf{C}\mathbf{s}_0)$ \mathbf{s}_0 : cross-fiber direction |
| Sheet-normal stretch | $\mathbf{n}_0 \cdot (\mathbf{C}\mathbf{n}_0)$ \mathbf{n}_0 : sheet-normal direction |
| Principal strain | The max positive Eigenvalue of \mathbf{E} |
| Effective strain | $\sqrt{\frac{2}{9}[(E_{xx} - E_{yy})^2 + (E_{yy} - E_{zz})^2 + (E_{xx} - E_{zz})^2 + 6(E_{xy}^2 + E_{yz}^2 + E_{xz}^2)]}$ |
| Fractional anisotropy | $\sqrt{\frac{3}{2} \frac{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$ $\lambda = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$ $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$: Eigenvalues of \mathbf{E} |

formulated in equation 6.1 (Bermanis et al., 2013).

$$\arg \min_{f \in F} (\|f\|_F^2 + \gamma_D \sum_{k=1}^K \|f(d_k) - i_k\|^2) \quad (6.1)$$

where $\|\cdot\|_F^2$ stands for the norm over a space F of smooth functions controlled by a kernel of a given bandwidth, γ_D is a scalar weight balancing the adherence to the data and the smoothness of the interpolation, K is the training set denoting pairs of deformation parameters d and infarct indicators i .

Due to the use of different geometries, the strain parameters were not directly comparable and spatial correspondence should be obtained. Thus, normalized local coordinates were computed on each geometry corresponding to the pseudoprolate coordinate system explained in Section 3.3. Then, a reference geometry was computed by Procrustes analysis with similarity transformation (Figure 6.4). Local coordinates were also computed for this reference geometry. Finally, local data (the strain parameters and the infarct binary labels) were transported to the reference geometry using the correspondence of the local coordinates. The data transportation involved interpolation using the multi-scale regression method above, with a balanced weight between similarity and regularization terms ($\gamma_D = 1$) and a density factor of 0.25. The density factor stands for the fraction of the samples density below which the multi-scale regression stops, e.g. a density factor of 0.25 means that the regression stops once the kernel bandwidth is smaller than 25% of the samples. The interpolation resulted in negligible errors, as shown in Figure 6.5.

The infarct prediction also used the same kernel ridge regression mentioned above. We used multi-scale regression by considering 10-nearest neighbors, $\gamma_D = 1$ and density factor of 1. In addition, for the infarct prediction we skipped the first three scales of the multi-scale process. The first scale of the multi-scale process signifies

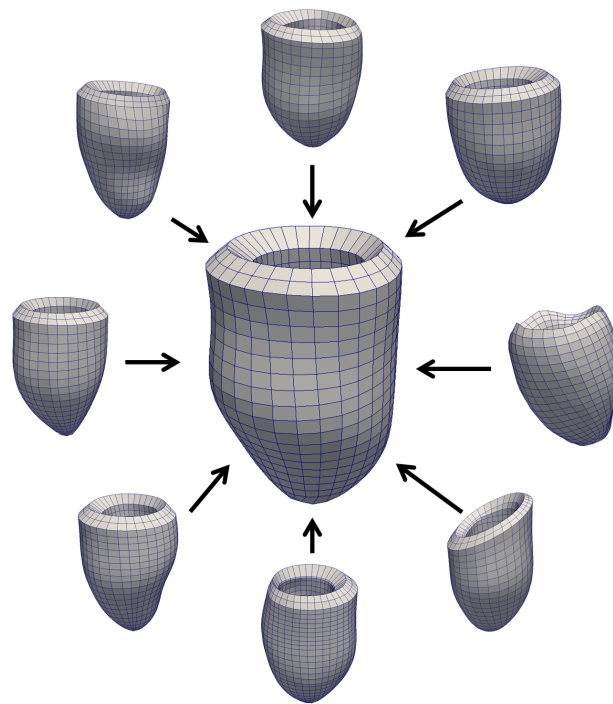


Figure 6.4: An average geometry calculated from all the 25 original LV geometries (only 8 are shown here)

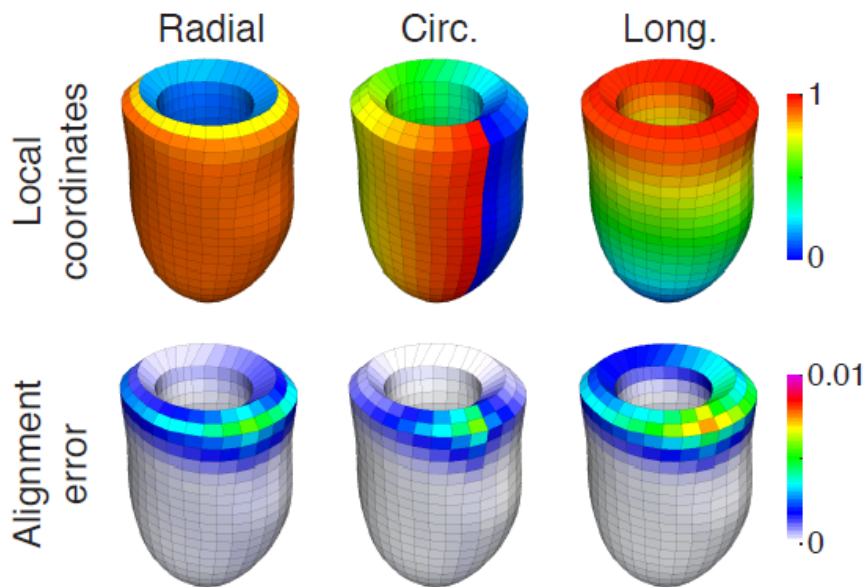


Figure 6.5: The standard deviation of the interpolation of the local coordinates from the 25 original LV geometries onto the reference geometry

the average "diameter" of the data, e.g the largest distance between two samples. The values of these parameters were determined heuristically. The aligned strain parameters and infarct location were treated as column vectors of length equal to the number of elements for the reference mesh. Since each LV geometry was used to generate thirty out of the total 750 pathological cases, there might be some biases in the detection algorithm due to relatively similar cases and deformation patterns. To avoid this bias when a case was investigated, all other cases derived from the same geometry were not included in the training set.

The regression output consisted of a non-binary scalar value at each mesh element due to the linear combination of infarct locations. A binary localization of the infarct was obtained after thresholding this output by an appropriate value, obtained via the two-step process described by Duchateau et al. (2016). Firstly, ROC analysis was performed for each case to obtain a set of best individual thresholds (Figure 6.6). The ROC curve was obtained by calculating sensitivity and specificity of the resulting predictions using the equations below:

$$\begin{aligned} \text{Sensitivity} &: \frac{TP}{TP + FN} \\ \text{Specificity} &: \frac{TN}{TN + FP} \end{aligned} \tag{6.2}$$

where TP, FN, TN and FP stand for True Positive, False Negative, True Negative and False Positive, respectively. These measures were computed by considering each element in the finite element mesh.

However, this analysis relies on the ground truth infarct location for each case, which is unrealistic in real world clinical application. Thus, in the second step, we defined a common consensual threshold for each parameter, which was the median of the set of the best individual thresholds. This common optimal threshold is then used to evaluate the infarct localization performance of each parameter (Figure 6.7).

6.2.4 Performance evaluation

The infarct localization performance of each strain parameter was evaluated in terms of sensitivity and specificity after thresholding the regression output by the consensual value as explained in the above paragraph. The results were then summarized as the Euclidean distance between the predicted results and the ideal prediction in terms of sensitivity and specificity. An ideal infarct localization has a sensitivity and specificity of 1, and therefore $d = 0$. This is illustrated in Figure 6.7-right.

6.3 Personalized pathological LV models: a finite element study

As has been emphasized in the previous chapters, a personalized modelling approach that can be based on limited clinical information can be very useful to help clinicians

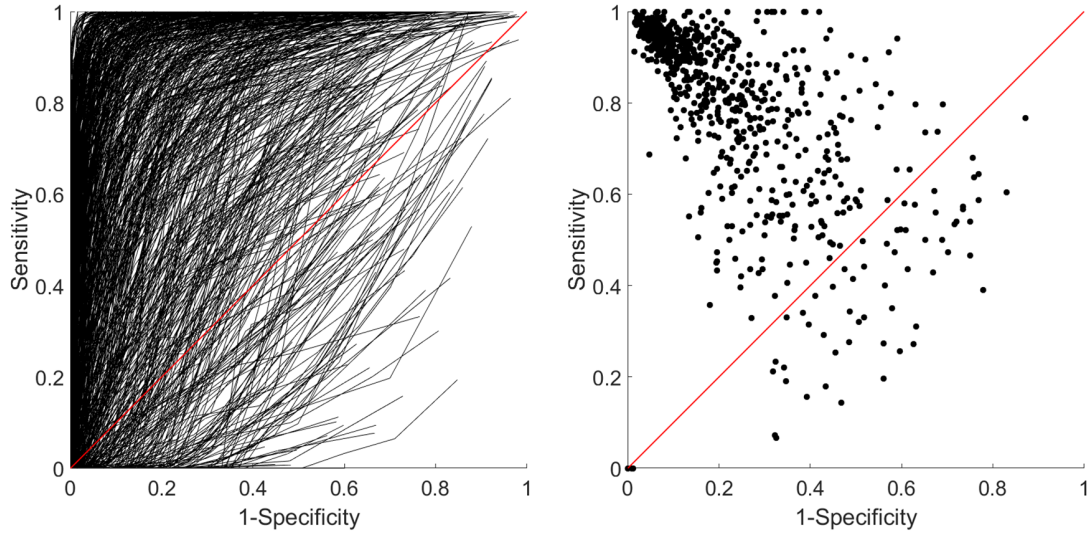


Figure 6.6: ROC curves from all 750 cases based on the principal strain (left). Based on these curves, we retrieved the optimal thresholds for each specific case, represented by the data points (right). A consensual threshold used for our prediction was retrieved as the median of the optimal thresholds from each individual case. Diagonal line represents theoretical performance of a random prediction

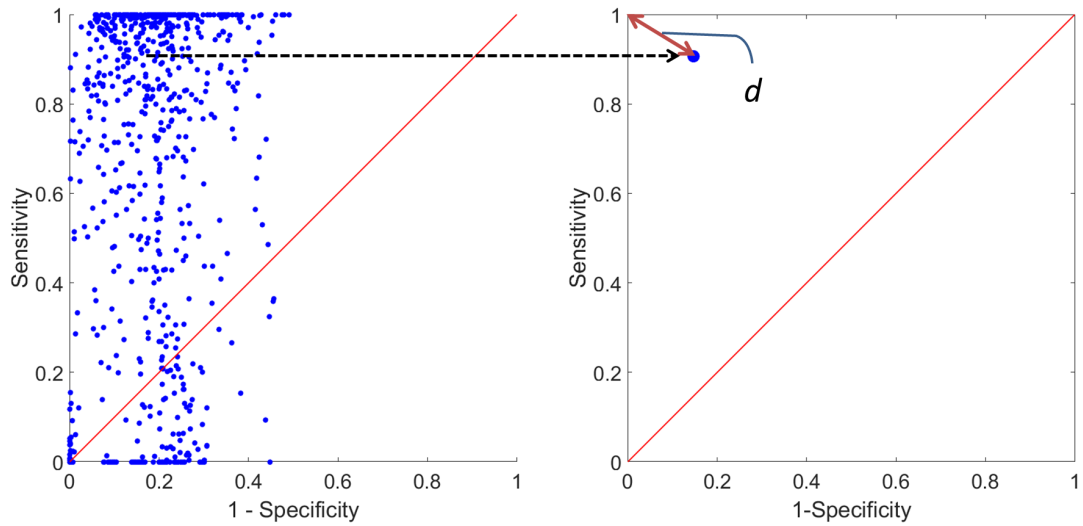


Figure 6.7: Predicted infarcts from all 750 cases based on regression results from principal strain, thresholded by the common consensual threshold (left). The method error ' d ' of each strain parameter is calculated as the Euclidean distance between the predicted infarcts and an ideal infarct localization in terms of sensitivity and 1-specificity (right). Diagonal line represents theoretical performance of a random prediction

in deciding the best clinical course for heart disease patients. In Chapter 2, Figure 2.8, we have introduced a new modelling approach that can potentially address this problem. The proposed approach combines an infarct localization method based on strain parameters and a regression algorithm, which were extensively described in the previous section, as well as patient-specific cardiac mechanics modelling previously described in the previous chapters. The advantage of this workflow is that only routine MR imaging acquisitions are necessary, consisting of cine MR images with short-axis, 2-chamber and 4-chamber acquisitions. From these images, we would be able to retrieve the geometry and the deformation patterns or strains to perform the whole approach.

This section describes the results of our feasibility test regarding the proposed approach by applying it to realistic synthetic cases. We chose to work on synthetic case to conduct preliminary testing on our approach, which enables us to avoid any uncertainty that might be introduced when working on clinical data.

6.3.1 Selected pathological cases

To test the feasibility of our proposed approach, we selected twenty cases from the 750 synthetically-generated cases described in Section 6.2.1. We picked cases from different geometries to ensure the variability of our study. For this study, we left out the five cases that were retrieved from the open source database. Table 6.2 summarizes the infarct properties of the selected cases, whereas Table 6.3 summarized the material parameters of the ground truth simulations. Note that the infarct prediction for these twenty cases were already taken into account in the previous study. Thus, here we also show the prediction error for these 20 cases in Table 6.2.

6.3.2 Personalization workflow

Figure 6.8 illustrates the personalization approach used in this study. We reconstruct the geometry and extract the myocardial strains from each case. Infarct regions are predicted via a learning-based approach discussed in Section 6.2.3. In this study, we only use principal strain to locate the infarcts, since it has been evaluated in the previous section to be one of the best parameters according to Table 6.5. We then partition the LV geometry into healthy and infarct regions based on the localization results.

Next, we do a parameter identification optimization to personalize the stiffness and contractility for each case. We assumed homogeneous stiffness across the healthy and infarct regions, in accordance to the parameterization of the pathological database. Since the ground truth simulations are available, we can obtain the accurate point-to-point correspondence of the myocardial deformation through the diastolic filling phase. Thus, in this study we identified the two passive parameters, C_0 and b_f , using the energy conservation-based approach introduced by Nasopoulou et al. (2017) to address the non-uniqueness of the 2-parameter identification related to the transversely anisotropic material mentioned in Section 2.3.2.

Table 6.2: Infarct properties of the twenty selected cases. Contractility column displays the contractility of infarct region as a percentage of the contractility of functional myocardium. Prediction error column displays the distance d of each case using principal strain, as explained in Section 6.2

| Case | Infarct Mass (g) | Infarct volume (ml) | Infarct-LV volume ratio (%) | Contractility (%) | Prediction error (Section 6.2) |
|-----------|---------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| C1 | 5.04 | 4.76 | 5.81 | 98.28 | 0.29 |
| C2 | 34.46 | 32.51 | 38.24 | 94.83 | 0.92 |
| C3 | 1.74 | 1.64 | 1.81 | 93.10 | 1.00 |
| C4 | 2.71 | 2.56 | 1.83 | 89.66 | 0.28 |
| C5 | 0.60 | 0.57 | 0.72 | 87.93 | 0.71 |
| C6 | 0.35 | 0.33 | 0.43 | 84.48 | 0.90 |
| C7 | 5.45 | 5.14 | 6.65 | 82.76 | 0.19 |
| C8 | 1.96 | 1.85 | 2.03 | 79.31 | 0.14 |
| C9 | 11.04 | 10.41 | 12.63 | 77.59 | 0.24 |
| C10 | 22.82 | 21.53 | 21.11 | 74.14 | 0.09 |
| C11 | 4.11 | 3.88 | 3.33 | 72.41 | 0.21 |
| C12 | 13.81 | 13.03 | 10.05 | 68.97 | 0.25 |
| C13 | 3.34 | 3.15 | 2.12 | 67.24 | 0.84 |
| C14 | 18.03 | 17.01 | 11.87 | 63.79 | 0.13 |
| C15 | 7.78 | 7.34 | 4.63 | 62.07 | 0.26 |
| C16 | 2.24 | 2.12 | 2.12 | 58.62 | 0.38 |
| C17 | 18.75 | 17.69 | 17.78 | 56.90 | 0.04 |
| C18 | 72.38 | 68.28 | 34.29 | 53.45 | 0.49 |
| C19 | 14.26 | 13.45 | 12.45 | 51.72 | 0.33 |
| C20 | 2.76 | 2.60 | 1.63 | 50.00 | 0.21 |
| mean (SD) | 12.18 (16.77) | 11.49 (15.82) | 9.58 (10.90) | 73.36 (15.20) | 0.40 (0.31) |

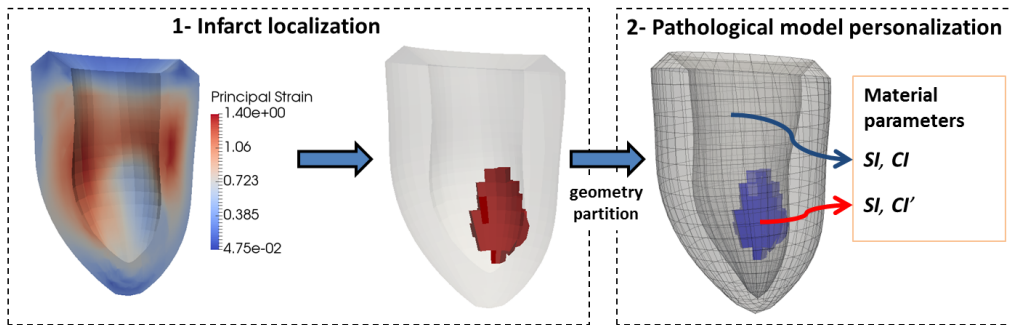


Figure 6.8: Illustration of our proposed workflow for one case

Table 6.3: Material properties of the twenty selected cases

| Case | C_0 (kPa) | b_f | $T_{max}^{healthy}$ (kPa) | $T_{max}^{infarct}$ (kPa) |
|-------------|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
| C1 | 0.12 | 10.72 | 121.42 | 119.32 |
| C2 | 0.09 | 14.67 | 99.66 | 94.50 |
| C3 | 0.10 | 14.50 | 115.69 | 107.71 |
| C4 | 0.07 | 17.08 | 88.16 | 79.04 |
| C5 | 0.10 | 14.19 | 115.55 | 101.60 |
| C6 | 0.09 | 17.52 | 109.21 | 92.26 |
| C7 | 0.10 | 13.44 | 100.38 | 83.07 |
| C8 | 0.10 | 12.78 | 98.35 | 78.00 |
| C9 | 0.08 | 16.38 | 92.87 | 72.06 |
| C10 | 0.07 | 16.43 | 82.55 | 61.20 |
| C11 | 0.06 | 21.15 | 79.76 | 57.75 |
| C12 | 0.07 | 20.57 | 89.36 | 61.62 |
| C13 | 0.07 | 22.94 | 97.11 | 65.30 |
| C14 | 0.07 | 14.14 | 78.26 | 49.93 |
| C15 | 0.07 | 17.82 | 81.15 | 50.37 |
| C16 | 0.08 | 15.29 | 86.81 | 50.89 |
| C17 | 0.07 | 18.58 | 84.17 | 47.89 |
| C18 | 0.12 | 12.40 | 111.15 | 59.41 |
| C19 | 0.12 | 15.00 | 104.00 | 53.79 |
| C20 | 0.11 | 18.30 | 108.00 | 54.00 |
| mean (SD) | 0.09 (0.02) | 16.19 (3.11) | 97.18 (13.30) | 71.99 (21.50) |

Three time points in the cardiac filling phase were selected for this identification approach: beginning of filling phase, end of filling phase and an intermediary point. At each time point, the internal and external energy are calculated as follows.

$$E_{int} = \int_V W dV = \int_V \frac{1}{2} C_0 (e^{Q(b_f, \mathbf{E})} - 1) dV \quad (6.3)$$

V denotes the volume of the myocardium, where the integration sign essentially sums the volume of each finite element across the myocardium. W is the transversely anisotropic strain energy density used in this study (equation 4.1), where C_0 and b_f are the material parameters to optimize and \mathbf{E} is the Green-Lagrange strain tensor.

$$E_{ext} = \int_{V_{LV}^{begin}}^{V_{LV}^{end,inter}} P_{LV} dV_{LV} \quad (6.4)$$

$$E_{ext} = \sum_{begin}^{end,inter} \frac{P_{LV}^{begin} + P_{LV}^{end,inter}}{2} (V_{LV}^{end,inter} - V_{LV}^{begin})$$

P_{LV} is the LV cavity pressure and V_{LV} is the LV cavity volume, where the superscripts denote the corresponding time points in the diastolic filling phase. The external energy at the phase of interest, i.e. end of filling (*end*) or an intermediary point (*inter*) is calculated with respect to the reference frame, which is at the beginning of the filling phase (*begin*).

Based on the conservation of energy, the ratios of the external and internal energy at the *end* and *inter* time points, with respect to the *begin* time point, must be equal. This ratio would allow us to cross out C_0 in the calculation, thereby enabling us to identify the exponential passive parameter b_f by minimizing the cost function f from equation 6.5. Once b_f is optimized, we can optimize C_0 separately based on the end-diastolic pressure and volume. This optimization workflow provides us with two unique values for the passive parameters.

$$f = \frac{E_{ext}^{end}}{E_{ext}^{inter}} - \frac{E_{int}^{end}}{E_{int}^{inter}} \quad (6.5)$$

$$f = \frac{\int_{V_{LV}^{begin}}^{V_{LV}^{end}} P_{LV} dV_{LV}}{\int_{V_{LV}^{begin}}^{V_{LV}^{inter}} P_{LV} dV_{LV}} - \frac{\int_V \frac{1}{2} C_0 (e^{Q(b_f, \mathbf{E}^{end})} - 1) dV}{\int_V \frac{1}{2} C_0 (e^{Q(b_f, \mathbf{E}^{inter})} - 1) dV}$$

After the passive parameters are personalized, we optimize the active parameter T_{max} . Here we did not assume zero contractility for the infarct regions, in accordance to how the generated database was parameterized. We optimize the active material parameters in both the healthy and infarct regions simultaneously. The objective function is based on volume and sum of square error of circumferential strains (equation 6.6). Once satisfied, the personalized material parameters are available for each

region.

$$f = (P_{LV} - \bar{P}_{LV})^2 + \sum_{i=1}^N (E_c - \bar{E}_c)^2 \quad (6.6)$$

where N signifies the computational points across the LV mesh and the bar sign ($\bar{\cdot}$) signifies the ground truth values.

Method error

To calculate the error of the personalization, we used the root mean square error of the point-to-point circumferential strain difference between the ground truth simulation and the predicted simulation:

$$RMS\ error = \sqrt{\frac{\sum_{i=0}^N (E_c - \bar{E}_c)^2}{N}} \quad (6.7)$$

6.4 Results and discussion

6.4.1 Evaluation of strain parameters

Our study details a novel strategy for evaluating different strain-based parameters for infarct diagnosis. We combined finite-element modeling to generate a large synthetic database of pathological hearts based on healthy MR data and a state-of-the-art learning algorithm to localize myocardial infarct. Nine strain-based parameters were evaluated. To our knowledge, this is the first thorough evaluation that investigate the potential of various strain parameters for infarct localization. The large database allowed us to investigate the performance and limits of the algorithm in challenging situations such as very mild lesions and high variability between the strain patterns associated to different geometries.

As mentioned previously, a simple thresholding of the strain patterns is not sufficiently accurate to locate infarcts. Figure 6.9 illustrates the simple thresholding results of all 750 cases from principal strain patterns. In comparison to simple thresholding, the learning-based infarct localization method presented here is superior (Figure 6.6-right).

Figure 6.10 shows the distribution of infarct locations in our database, displayed on the reference mesh. Table 6.4 lists the statistics of the principal strain distribution for the 25 healthy models from which our large database was based on. Figure 6.11 displays further the variability of the 25 healthy cases that were used to generate our database. The color bar shows the squared sum of the point-to-point differences in principal strain, with the histograms in the left showing the pairs of cases that have the lowest and highest variability. It can be seen that cases #1, #19 and #24 are the ones with the highest variability with the rest of the cases.

Figure 6.12 displays the prediction error of the nine strain parameters. The horizontal axis represents infarct grade, from nearly healthy to severe infarct cases. Based

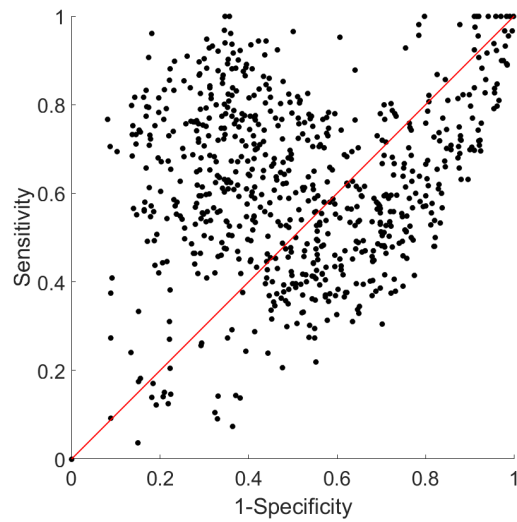


Figure 6.9: Infarct localization results of all 750 cases based on principal strain patterns using simple thresholding. In terms of sensitivity and specificity, the accuracy is inferior in comparison to the learning-based method based on principal strain shown in Figure 6.6-right

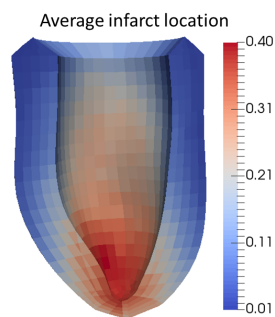


Figure 6.10: The average infarct location displayed on the reference mesh

Table 6.4: The principal strain statistics for the 25 healthy cases used in this study

| Cases | Principal strain distribution | | |
|-------|-------------------------------|------|------|
| | Median | Q1 | Q3 |
| #1 | 1.15 | 0.79 | 1.48 |
| #2 | 0.96 | 0.68 | 1.21 |
| #3 | 0.98 | 0.74 | 1.23 |
| #4 | 0.73 | 0.54 | 1.02 |
| #5 | 1 | 0.77 | 1.27 |
| #6 | 0.85 | 0.66 | 1.09 |
| #7 | 1.04 | 0.79 | 1.31 |
| #8 | 1.02 | 0.78 | 1.34 |
| #9 | 0.89 | 0.66 | 1.1 |
| #10 | 0.81 | 0.61 | 1.06 |
| #11 | 0.69 | 0.5 | 0.92 |
| #12 | 0.68 | 0.48 | 0.87 |
| #13 | 0.72 | 0.5 | 0.95 |
| #14 | 0.67 | 0.51 | 0.89 |
| #15 | 0.76 | 0.54 | 1.1 |
| #16 | 0.78 | 0.58 | 1 |
| #17 | 0.87 | 0.65 | 1.15 |
| #18 | 0.72 | 0.54 | 0.95 |
| #19 | 1.13 | 0.79 | 1.52 |
| #20 | 0.96 | 0.63 | 1.4 |
| #21 | 0.86 | 0.64 | 1.16 |
| #22 | 0.73 | 0.52 | 1.02 |
| #23 | 0.76 | 0.52 | 1.07 |
| #24 | 0.82 | 0.53 | 1.43 |
| #25 | 0.62 | 0.45 | 0.85 |

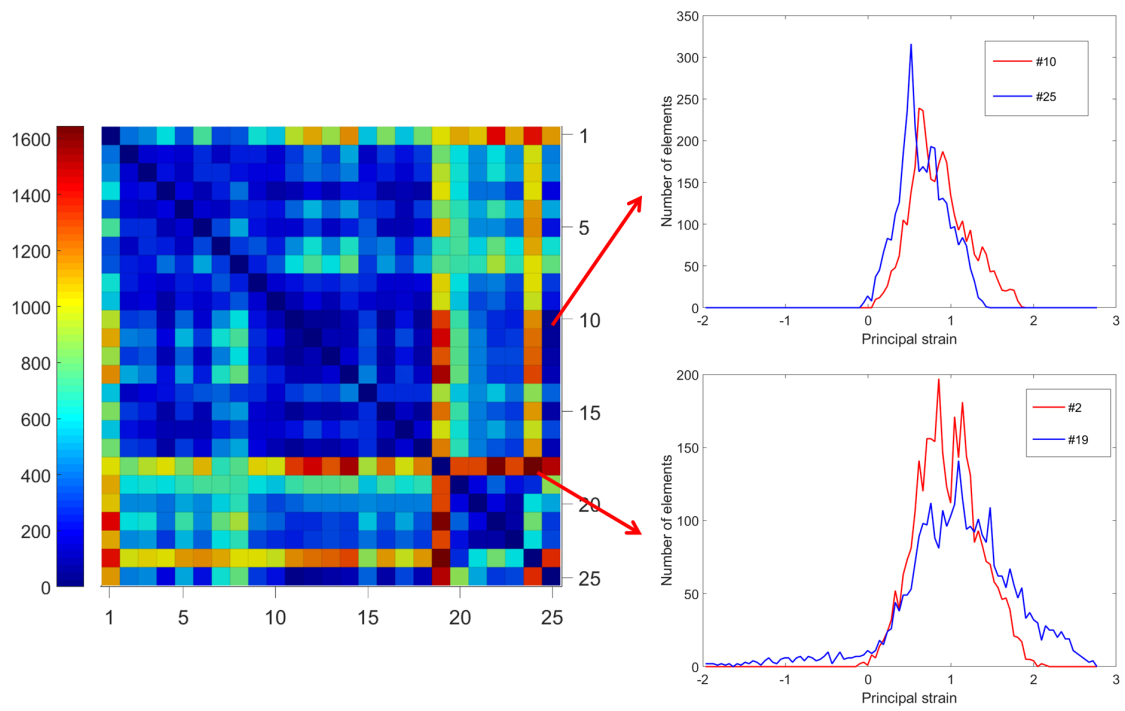


Figure 6.11: Sum of squared difference of the principal strain patterns from the 25 healthy LV models that our database was derived from. The principal strain histograms of cases with the lowest (top, #10 vs #25) and highest (bottom, #2 vs #19) difference in principal strain distributions are shown in the right side

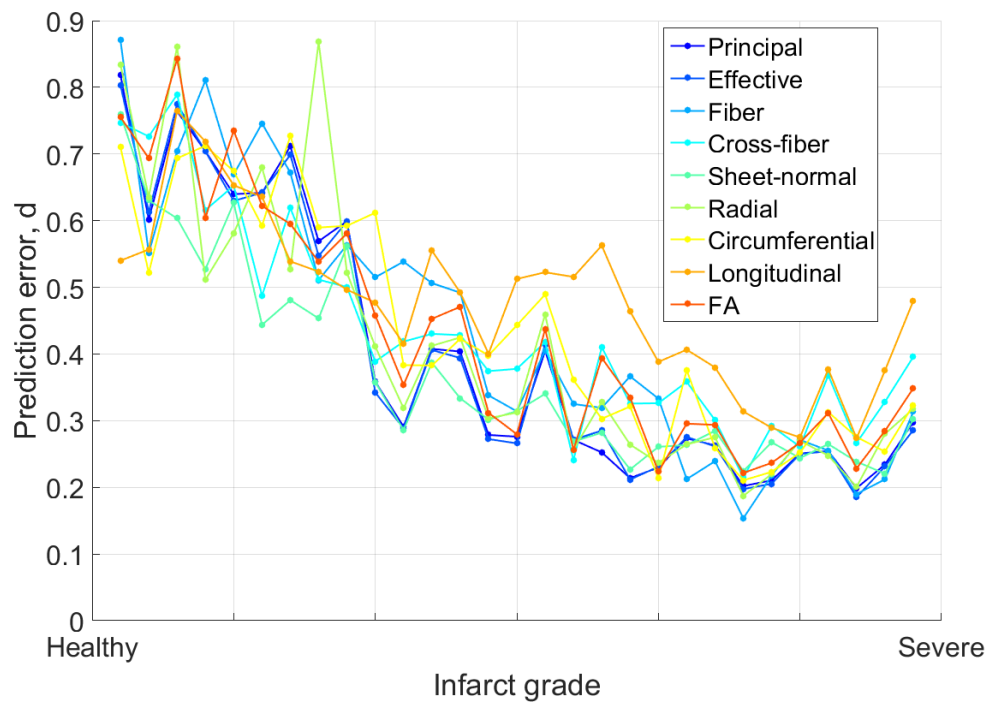


Figure 6.12: Infarct localization performance of the nine tested parameters. The horizontal axis depicts the infarct grade based on its severity, where the material properties are closest to the healthy myocardium in the left. The vertical axis depicts the method error 'd' of each parameter. Each point on the curve is corresponding to 25 LV geometries with the same infarct grade

on the infarct grade, we divided the dataset into thirty groups of twenty-five cases of different geometry each, which is represented by one data point on each curve. From figure 6.12, we can observe a clear relation between the infarct grade and the performance of each parameter. This is supported by Figure 6.13 for principal strain, which displays no relation between prediction error and infarct volume. Moreover, although in most cases the prediction error is quite low in terms of the original LV geometries, we can observe that they are consistently high for some LV geometries, especially for #1, #19 and #24 (shown by the red dots in Figure 6.13-left and the red arrows in Figure 6.13-right).

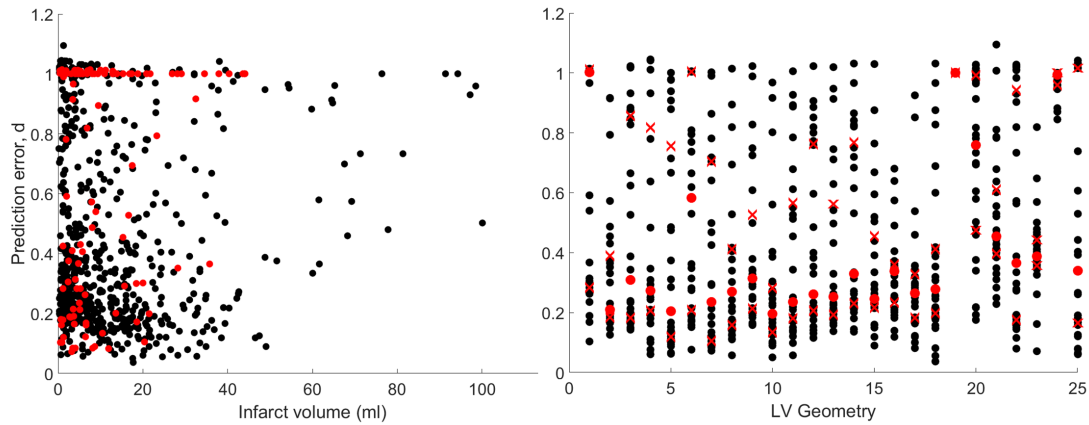


Figure 6.13: Infarct localization performance for principal strain. No clear relation can be deduced between the prediction error and infarct volume, with red dots showing the LV geometries #1, #19 and #24 (left). However, in relation to the LV geometry from which the infarct cases were based on, LV geometries #1, #19 and #24 show consistently large error (right). The red dots show the median values, whereas the red crosses show the Q1 and Q3 values for each LV geometry

This might be caused by major differences in strain distributions for these three cases in comparison to the other cases in our dataset. Figure 6.14 shows that the principal strain distributions from cases #1, #19 and #24 are relatively higher in comparison to other size cases in our dataset. In addition, the personalized active parameters of these two cases are 121.42, 124.64, and 168.00 kPa for LV geometry #1, #19 and #24, respectively. These values are higher than the average from the remaining 22 cases: 96.43 ± 14.12 kPa. These differences caused infarct localizations with large errors in these three cases using principal strain. This finding is in correspondence with the affinity matrix shown in Figure 6.11. The cases with high prediction error with low infarct volume were also corresponding to the cases with the specific geometry.

Table 6.5 summarizes the prediction error for each parameter, listing the mean, median, Q1 and Q3 values over all cases. Although all parameters demonstrated very similar statistics, we can observe that generally the principal strain, effective strain, sheet-normal stretch, circumferential strain and fractional anisotropy had the best infarct localization performance. On the other hand, longitudinal strain can be consid-

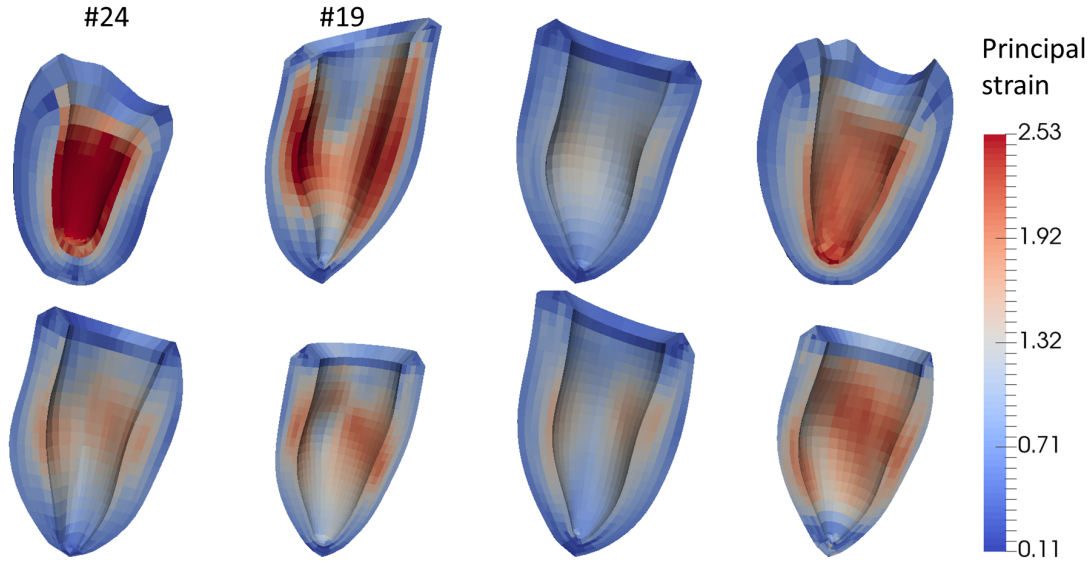


Figure 6.14: Principal strain patterns for healthy models of LV geometries #19 and #24 compared with six other cases

ered as the worst parameter based on our investigation with our dataset. Circumferential strain is the best parameter readily available in clinical setting according to our study. The similar performances between principal strain, effective strain and fractional anisotropy were expected, because these parameters are direction-independent, which makes them more capable in highlighting and extracting the general distribution of the myocardial deformation. Radial strain show slightly inferior performance, but still quite accurate. Longitudinal strains performed worse than the other two classical anatomical strains, which might be due to the myofiber contraction that are oriented more in the circumferential and radial direction than in the other two directions. Although longitudinal strain has been extensively investigated as an accurate indication of global LV function (Jasaityte et al., 2013; Kalam et al., 2014), our study showed that it has the worst performance in localizing infarcts on this dataset.

Table 6.5: The infarct localization performance of all strain parameters based on the mean, median, Q1 and Q3 values (n = 750)

| Parameter | Prediction error | | | |
|------------------------|------------------|--------|------|------|
| | Mean | Median | Q1 | Q3 |
| Principal strain | 0.48 | 0.35 | 0.21 | 0.81 |
| Effective strain | 0.48 | 0.35 | 0.20 | 0.81 |
| Fiber stretch | 0.49 | 0.40 | 0.24 | 0.70 |
| Cross-fiber stretch | 0.51 | 0.40 | 0.24 | 0.79 |
| Sheet-normal stretch | 0.45 | 0.34 | 0.21 | 0.64 |
| Radial strain | 0.50 | 0.37 | 0.22 | 0.85 |
| Circumferential strain | 0.47 | 0.39 | 0.24 | 0.63 |
| Longitudinal strain | 0.54 | 0.48 | 0.28 | 0.82 |
| Fractional anisotropy | 0.47 | 0.38 | 0.25 | 0.65 |

Our synthetic database was based on twenty-five LV geometries from MR images, which ensures a reasonably large variability in terms of geometries and deformation patterns. These geometries came from MRI examinations of healthy volunteers, thereby ensuring that the personalized healthy material parameters are physiological. However, it is also well known that geometrical alterations of the LV occur post MI, i.e. the thickening and thinning of ventricular wall around the remote and infarcted myocardium, respectively, as well as the dilation of the LV cavity (Richardson et al., 2016). Since our database was derived from healthy volunteers, this effect was not taken into account. Similarly, we also assumed that the remote and infarct regions have the same stiffness, which might not be the case in real clinical cases. In addition, the combination between parameters was not investigated in this study and is left for future work.

It is certainly essential to evaluate the infarct detection performance of the strain-based parameters on real clinical data of ischemic patients. However, the complexity in acquiring, processing and determining the accuracy of strain data from images with clinical routine quality is still very challenging. Thus, investigation on clinical data is reserved for future studies. Additionally, the exclusion of clinical data allowed us to evaluate the strain-based parameters on a fully-controlled setting. Our study was also limited by the regression approach used for the learning, which relies on a global distance between deformation patterns handled as column vectors and uses linear combination to predict the infarct locations. Although the learning algorithm was simply used in our study as a state-of-the-art infarct detection tool to test the performance of the strain-based parameters, further work using different regression approaches or learning algorithms needs to be explored.

6.4.2 Personalized pathological LV models

We introduced an integrated approach that combines learning-based infarct localization and inverse dynamics mechanical modelling, in order to extract patient-specific myocardial stiffness and contractility. We investigated in detail the feasibility of the proposed approach by applying it to twenty pathological cases obtained from forward modeling of actual LV geometries.

Figure 6.15 compares the ground truth and the predicted infarct localization for two cases, which were observed as one of the worst (C3, d: 1.00) and the best (C17, d: 0.04) prediction results. The inferior prediction of C3 might be due to the small infarct volume and very similar infarct contractility in comparison to the healthy regions.

Material parameters, passive stiffness C_0 and contractility T_{max} , were successfully optimized and their values are presented in Table 6.6, which also displays the point-to-point root mean square error between the circumferential strains predicted by the personalized simulation versus the ground truth strains obtained from the forward modelling of the pathological LV models. The point-to-point comparisons were done over all the finite-element computational points, with an average of 3723.6 ± 458.7 points over the twenty selected cases. The circumferential strains show very good agreement between the personalized model and the ground truth simulation, with

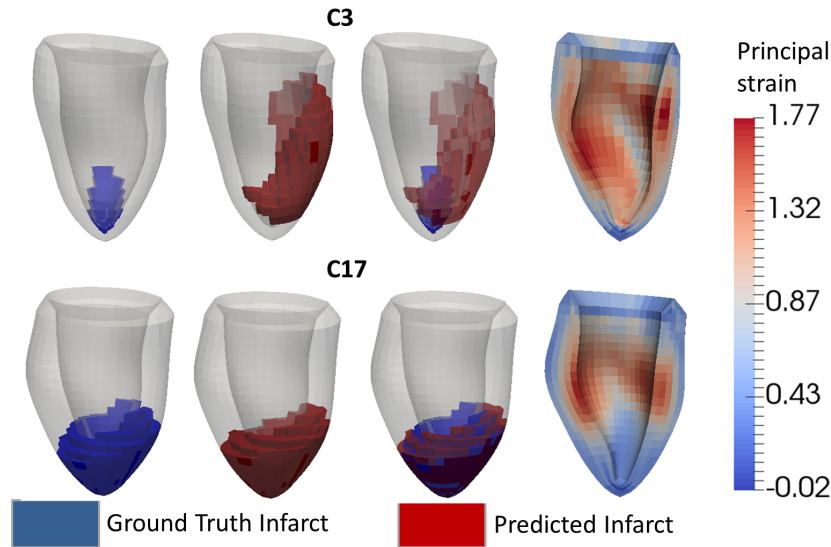


Figure 6.15: Ground truth and infarct localization results for one of the worst (C3, d: 1.00) and the best (C17, d: 0.04) predictions

the RMS errors shown in Table 6.6. The material parameters found through the optimization are consistent with the ground truth values.

There is a certain correlation between the RMS error and the accuracy of the prediction, although it does not seem to be very significant (Figure 6.16, $r^2 = 0.23$, $p = 0.04$). This correlation shows that an accurate infarct localization is important to construct personalized pathological LV models.

To further investigate our approach, we also optimized the model with a homogeneous contractility across the LV, meaning that we did not partition the LV geometry for the personalization. The results of this homogeneous active parameter identification is displayed in Table 6.7. Both the partitioned and un-partitioned personalizations resulted in a very low mean square errors between the ground truth and the predicted circumferential strains. This is possibly caused by the relatively high partial contractility of the infarct regions (50.0-98.3% of the healthy myocardium). However, it can be observed that the RMS error of the personalizations with homogeneous active parameter tends to increase as the extent of infarct severity is worsened, which demonstrates the importance of partitioning the LV geometry in cases where the infarct regions have little to no contractility.

Several assumptions were made in this study. The first assumption is related to the infarct localization method that we used. limitations of the generated pathological database as discussed in the previous section. This includes possible geometrical alterations of the LV that are typically observed in ischemic patients, the homogeneous LV stiffness assumed in our pathological cases, and the binary definitions of the infarct regions without any transitional region. Another limitation is due to the homogeneous stiffness assigned across the LV in our database, which might not represent the realistic situation where infarct regions typically have stiffer properties with partial contractility. However, our workflow is readily adaptable to optimize two

Table 6.6: Optimization results: the homogeneous passive parameters C_0 and b_f , the active parameters for healthy ($T_{max}^{healthy}$) and infarct ($T_{max}^{infarct}$) regions, and root mean square (RMS) error of point-to-point circumferential strains between the ground truth and predicted simulation data

| Case | C_0 (kPa) | b_f | $T_{max}^{healthy}$ (kPa) | $T_{max}^{infarct}$ (kPa) | RMS error (%) |
|-----------|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------|
| C1 | 0.12 | 10.72 | 122.83 | 66.93 | 2.17 |
| C2 | 0.09 | 14.67 | 107.17 | 61.47 | 1.69 |
| C3 | 0.1 | 14.5 | 149.92 | 65.32 | 3.51 |
| C4 | 0.07 | 17.08 | 94.85 | 63.16 | 1.39 |
| C5 | 0.1 | 14.19 | 115.83 | 75.68 | 0.19 |
| C6 | 0.09 | 17.52 | 117.9 | 62.52 | 2.11 |
| C7 | 0.1 | 13.44 | 106.89 | 64.48 | 1.17 |
| C8 | 0.1 | 12.78 | 104.88 | 63.81 | 1.51 |
| C9 | 0.08 | 16.38 | 114.41 | 62.84 | 2.49 |
| C10 | 0.07 | 16.43 | 83.83 | 62.58 | 0.5 |
| C11 | 0.06 | 21.15 | 86.2 | 64.06 | 1.21 |
| C12 | 0.07 | 20.57 | 95.21 | 62.87 | 1.1 |
| C13 | 0.07 | 22.94 | 118.89 | 65.79 | 2.43 |
| C14 | 0.07 | 14.14 | 78.71 | 48.49 | 1.02 |
| C15 | 0.07 | 17.82 | 85.62 | 64.45 | 1.18 |
| C16 | 0.08 | 15.29 | 101.91 | 62.4 | 2.16 |
| C17 | 0.07 | 18.58 | 82.54 | 55.65 | 0.89 |
| C18 | 0.12 | 12.4 | 81.06 | 64.43 | 1.93 |
| C19 | 0.12 | 15 | 87.7 | 76.55 | 2.11 |
| C20 | 0.11 | 18.3 | 126.39 | 65.72 | 2.36 |
| mean (SD) | 0.09 (0.02) | 16.19 (3.11) | 103.14 (18.85) | 63.96 (5.79) | 1.65 (0.78) |

Table 6.7: Systolic optimization results when no partitioning of infarct is done: the homogeneous active parameter (T_{max}) and root mean square (RMS) error of point-to-point circumferential strains between the ground truth and personalized models

| Case | T_{max} (kPa) | RMS error (%) |
|-------------|-----------------|---------------|
| C1 | 121.35 | 0.06 |
| C2 | 98.02 | 0.19 |
| C3 | 115.6 | 0.1 |
| C4 | 88.01 | 0.15 |
| C5 | 115.37 | 0.11 |
| C6 | 109.17 | 0.03 |
| C7 | 98.82 | 0.41 |
| C8 | 98.09 | 0.32 |
| C9 | 89.52 | 0.85 |
| C10 | 78.34 | 1.42 |
| C11 | 78.71 | 0.45 |
| C12 | 86.21 | 1.23 |
| C13 | 96.67 | 0.51 |
| C14 | 75.24 | 1.94 |
| C15 | 79.59 | 1.23 |
| C16 | 85.48 | 1.22 |
| C17 | 78.29 | 2.63 |
| C18 | 74.53 | 1.97 |
| C19 | 81.53 | 2.24 |
| C20 | 93.59 | 1.72 |
| mean (SD) | 92.11 (14.33) | 0.95 (0.83) |

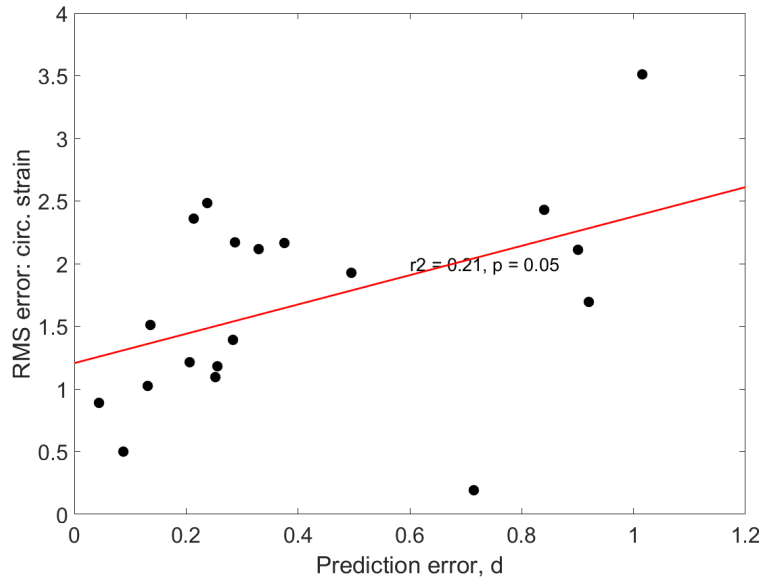


Figure 6.16: Correlation between prediction error and the root mean square (RMS) error of point-to-point circumferential strains between the ground truth and personalized models

regions of passive material, although the non-uniqueness of the optimized solutions still need to be addressed. The two active parameters for infarct and healthy regions were also simultaneously identified in this study, which might lead to non-uniqueness of the identified parameters. The infarct localization method used also present some limitations, which have been described in the previous section. Nevertheless, we have demonstrated the accuracy and the potential clinical application of our proposed approach. By using synthetic cases, we removed any uncertainty and inaccuracy that might be introduced from imaging-based strain measurements.

The clinical use of heart models has not been considered in part due to potential increase in imaging time and processing steps required by the majority of personalized modelling approach. Recent advances in the processing techniques of cardiac cine MR images allow accurate quantification of myocardial deformation patterns in 3-dimension. Despite its limitations, the present study was designed to assess the accuracy of estimating regional myocardial contractility simply based on patient-specific LV geometry and deformation patterns. This approach facilitates the potential clinical adoption of personalized 3D modelling approach in the clinical practice in order to quantify mechanical biomarkers of diseased left ventricle. While our results have further proved the feasibility of our model-based approach on realistic synthetic cases, future studies based on real clinical pathological patients are necessary. An interesting insight is also to apply the complete approach to a large database of real clinical data and then to investigate if it is feasible to skip the computational modelling part to focus on the use of statistical or data analysis to predict the personalization results.

6.5 Conclusion

In the first Section of this chapter, we have proposed a thorough evaluation of various strain-based parameters in locating myocardial infarct. We took advantage of finite-element modeling to generate a large database of pathological hearts and test the limits of a given localization algorithm against a variety of infarct configurations. Through our model-based and learning-based testing framework, we were able to clearly show different performance of each parameter towards locating infarcts. One of the best performing strain parameters in our study was circumferential strain, which is a readily-available measure in the current clinical setting. Despite these results, our investigation was based on synthetic database, which warrants further investigation against real clinical data.

In the second Section of this chapter, we investigated the feasibility of combining infarct localization and cardiac modeling to personalize pathological LVs. The approach presented in this study relies on limited cardiac data that can be obtained via routine cardiac cine MR imaging, which includes the reconstructed LV geometries and myocardial strain distributions that can be computed via feature tracking technique. Our study demonstrates very promising results. The proposed approach will have to be tested to a larger number of real patient data to open up the possibility to a more efficient and personalized diagnosis and prognosis of cardiac diseases.

Conclusion and perspectives

General conclusion

The thesis work presented in this report explored the use of mechanical left ventricle models. Specifically, Combining cardiac imaging, learning algorithm as well as personalized left ventricle modelling, we aim to provide more information to the clinicians - that are otherwise not available in the current clinical practice - in order to improve the treatment and clinical course of ischemic heart disease patients.

In the first chapter, a general overview of the heart structure and function was discussed, which was then followed by the detailed description of ischemic heart disease. This chapter mainly emphasized the importance of accurate diagnosis and prognosis of the heart condition after acute myocardial infarction. Some important cardiac mechanical measures, i.e. myocardial stiffness and contractility, are able to accurately represent and relate to the diseased heart conditions. However, these measures are still very difficult to estimate in the clinical practice. Advances in numerical modelling have enabled the estimation of such measures. In Chapter 2, we discussed several recent models that have been developed for various purposes. Despite its potential, the construction and validation of most of these studies require multiple sequences and relatively long image acquisitions, which might be unsuitable for direct clinical translation. Thus, this thesis work aims to extract novel mechanical biomarkers based on limited clinical information from healthy and pathological subjects.

Chapter 3 describes our model implementation in the commercial finite-element software Abaqus. We verified our model against benchmark problems and a published model, which is an essential step to ensure the accuracy of our implementation. Our first contribution is the estimation of *in vivo* subject-specific biomarkers that are able to characterize the mechanical functional status of the left ventricle, coined as stiffness index **SI** and contractility index **CI**. This approach was based solely on routine cardiac MR acquisition done on 21 healthy volunteer, thereby assuring its potential translation to clinical setting. The personalized models resulted in sufficient accuracy.

Our second contribution is the investigation of the prognostic potential of the afore-mentioned biomechanical indices to predict the progression of injured myocardium in patients with ischemic heart disease. The subjects of this study were 25 patients suffering from first myocardial infarction, who underwent cardiac MR image acquisitions at two time points: 5-day (D5) and 12-month (M12) after the infarction. The indices were retrieved from personalized LV models based on the D5 imaging data and

we tried to correlate the retrieved biomechanical indices and the clinical progression of the patients at M12. Our last contribution was the preliminary test of our proposed modelling approach to estimate **SI** and **CI** that was simply based on LV geometry, myocardial strain and LV volume and pressure, therefore no prior information on infarct lesion is needed. In achieving this goal, we have: 1) developed a framework to test the performance of various deformation-based parameters in locating infarcts based on a large database of realistic pathological cases and regression-based learning algorithm; and 2) tested the feasibility of the proposed pipeline as a whole.

Current limitations

The main limitations across our three modelling-related contributions are mostly due to the assumptions for our LV models. Firstly, the geometrical simplification of not including right ventricle, papillary muscles or the two atria would definitely affect the accuracy of the LV model. We also neglected the multiphysics aspects of a functional heart, i.e. blood flow dynamics and electrophysiology. This is also related to the homogeneous distribution of active tension in our model. Nevertheless, we believe that adding complexity in our model does not always result in a more accurate model. On the contrary, focusing solely on cardiac mechanics allowed us to avoid introducing unnecessary uncertainties and further assumptions in our model.

In this report, our personalization approach was based on normal ED and ES pressures found in literature. As discussed in Chapter 4 and 5, this assumption might not be very significant for personalization of healthy volunteer data, but it is certainly significant to model pathological hearts, as the LV pressures of heart disease patients might be altered considerably. Our personalization approach was also limited by the non-unique identification of the two passive parameters in the transversely anisotropic law that we used. We also assumed that the MR-based segmentations and measurements in our studies to be accurate. Since most of these measures were used in our personalization, the accuracy of our models relied greatly in the MR-based measurements. This is especially true for our work on Chapter 5.

Specifically for Chapter 5, one limitation was the material properties assignment across the functional and infarct regions. We assumed fixed relations between these regions in terms of stiffness and contractility, which is not the case for real world condition. Additionally, our study also has rather small sample size, which might make the correlation between the personalized biomechanical indices and the myocardial functional progression not immediately obvious. Specifically for Chapter 6, our pathological database was rather simplistic as it did not take into account any geometrical alterations that might occur after myocardial infarction. We also assigned one stiffness across the LV and assigned partial contractility in the infarct region without defining transitional or borderzone regions. Ideally, we would do this study on clinical data directly.

Perspectives

The modelling approaches discussed in this thesis could be explored much further. In terms of geometry, as has been said previously, the effects of including various myocardial structure in the models should be investigated. In addition, patient-specific fiber orientation should be studied to verify whether it has significant effect to model accuracy. Alternative boundary conditions and different constitutive laws should also be investigated. Ideally, future studies in this direction would yield combination of model components that is able to provide sufficient accuracy with tolerable computational cost.

Our model is simulated only at two time points. A more elegant way can be to simulate a cyclic beating heart, although this would lead to computationally expensive personalization. The multi-physics of the heart can also be incorporated in the model. In terms of fluid mechanics, a simple lumped-parameter hemodynamic model can be incorporated. A more complex FSI model might also be able to represent the model in a more physiological way. Other aspects of the heart, such as the electrophysiology and the electro-mechanical coupling can be added as well. Unfortunately, these improvements will also add computational complexity in the model, as well as requiring more detailed clinical measures in order to determine its accuracy.

Regarding the personalization approach itself, different optimization techniques should be explored in order to ensure the uniqueness of the personalized material parameters. In our study, we mainly matched volume, pressure and strain data. We could improve this method by including different clinical measures in our cost functions, although this might mean that we would need additional information from the imaging acquisition sides.

Further study on more clinical data is certainly the next step for most of our studies. Specifically, it would be interesting to do the investigation from our Chapter 5 to a larger dataset. Instead of predicting the functional progression of the myocardium, it would be interesting to study the correlation between the personalized biomechanical parameters and the success/failure of certain medications and therapies. If the dataset is large enough, it might be possible to test the feasibility of skipping the computational cost and exploit learning-based techniques to predict the myocardial functional progression or treatment outcomes. Moreover, we can also observe other cardiac pathologies besides post-MI hearts or ischemic heart disease. It will be interesting to observe the differences in stiffness and contractility indices across various heart diseases.

Despite its limitations, we believe that our studies contribute to the current effort of translating computational models to the clinical practice in the near future, as our data was based on limited clinical information mostly obtained from routine cardiac imaging. Even then, we were able to extract rich mechanical information about the structure and function of healthy and pathological hearts. As both computational power and medical imaging advance hand in hand, it will not be much longer until model-based approaches would be commonly used to improve the diagnosis and prognosis of heart disease patients.

Appendices

Verification: direct modelling VS benchmark problems

This appendix provides a more detailed comparison between our simulation results for the benchmark problems discussed in Section 3.7. The following sections display the detailed comparisons of the resulting strains for each benchmark problem

Benchmark problem 1: Deformation of a beam

Figure 6.17 displays the strain from our implemented (ABQ) and the results from the other research groups. The index of points indicated on the horizontal axis increases such as $X = 0, 1, \dots, 10$ corresponding to Figure 3.15.

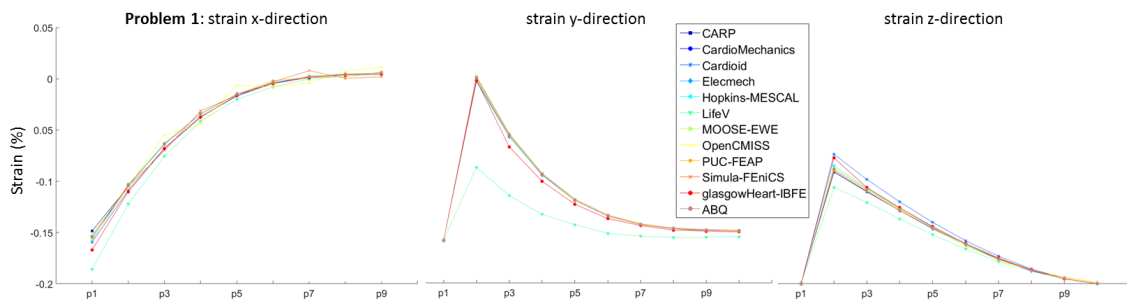


Figure 6.17: Problem 1: strain results. Plot of strains along the line in directions of x-, y- and z-axes.

Benchmark problem 2: Inflation of a ventricle

The Figure 6.18 shows the endocardial and epicardial apex locations from our implementation (ABQ) and the results from the other research groups. The following three figures depict the strain results in the circumferential, longitudinal, and radial directions. The query points are the black nodes shown in 3.14-left, where the locations of the points go from apex to base as it goes from left to right on the horizontal axis. The color legend for the strains figures follows the one in Figure 6.18.

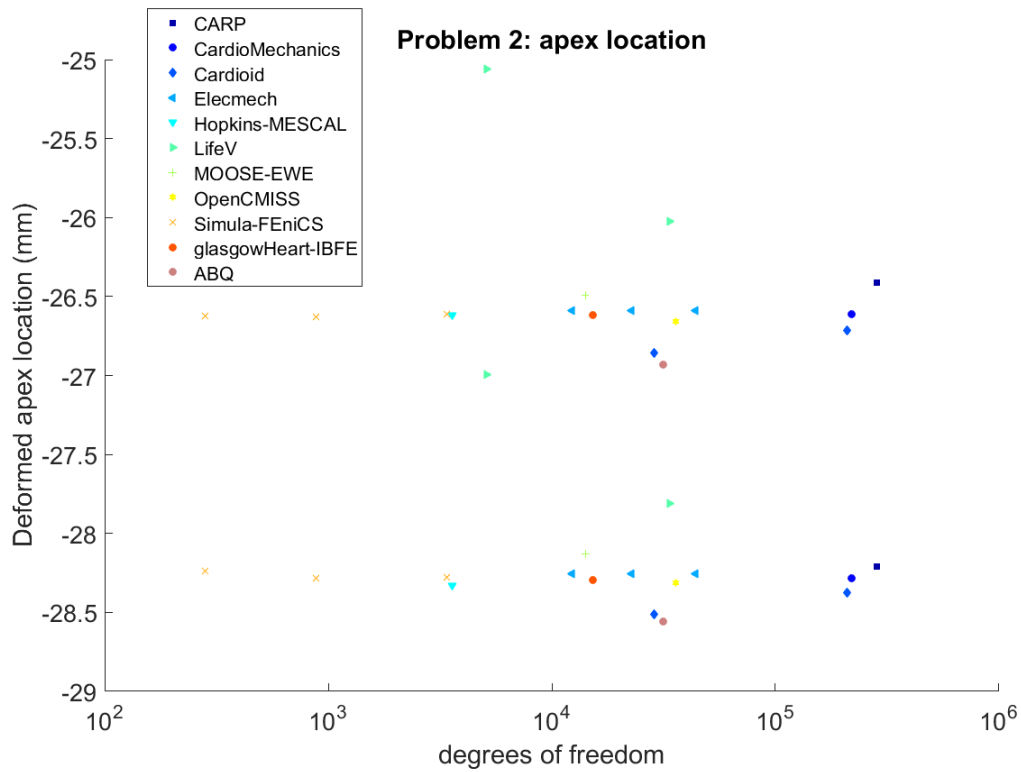


Figure 6.18: Problem 2: apex location. The dashed line separates results for the deformed positions of the apex at the endo- and epicardium

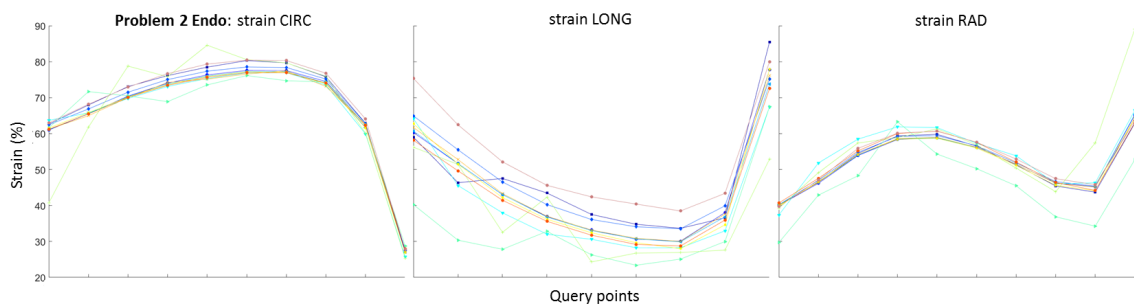


Figure 6.19: Problem 2: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at endocardium

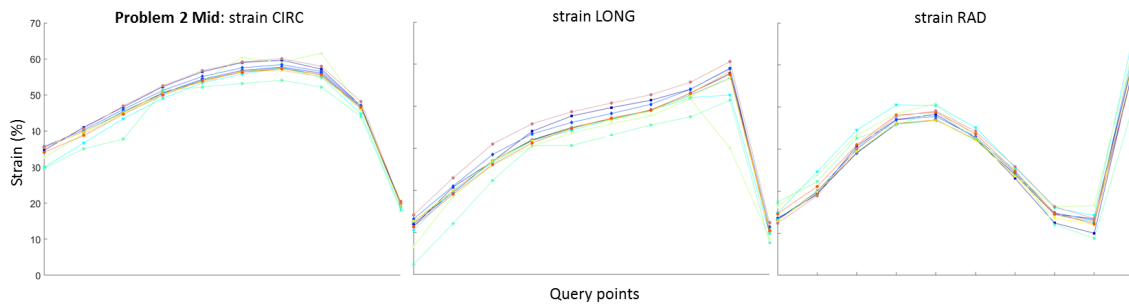


Figure 6.20: Problem 2: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at midwall

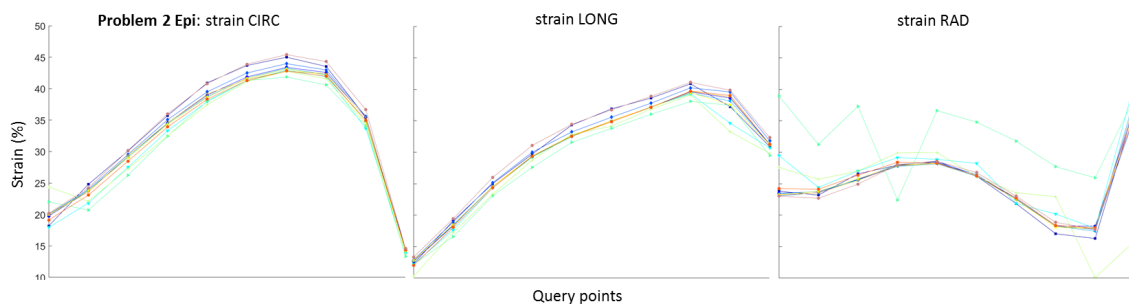


Figure 6.21: Problem 2: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at epicardium

Benchmark problem 3: Inflation and active contraction

Similarly to the Benchmark problem 2 above: Figure 6.22 shows the endocardial and epicardial apex locations, followed by three figures depicting the strain results. The query points are also the black nodes shown in 3.14-left, and the color legend for the strains figures follows the one in Figure 6.22.

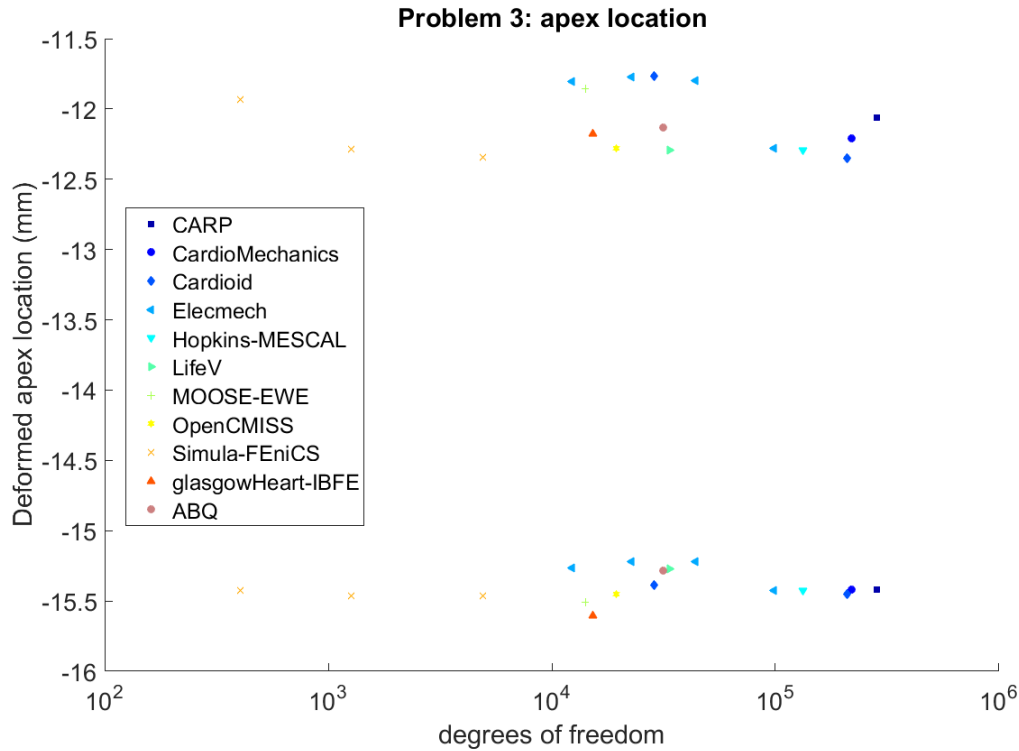


Figure 6.22: Problem 3: apex location. The dashed line separates results for the deformed positions of the apex at the endo- and epicardium

List of communications

Journal papers:

- Rumindo, G. K., Ohayon, J., Croisille, P., and Clarysse, P. (2018) In-vivo estimation of left ventricular stiffness and contractility in healthy subjects from routine cine MR acquisition. Submitted to the special issue of *Medical Engineering and Physics*
- In progress: Predictive modelling of left ventricular mechanical properties in patients with ischemic heart disease: a one-year longitudinal study. Planned to be submitted to *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*

Conferences (proceedings and presentations):

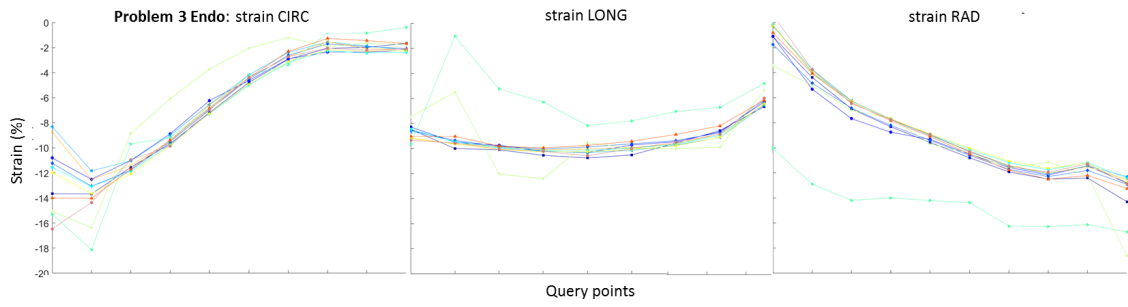


Figure 6.23: Problem 3: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at endocardium

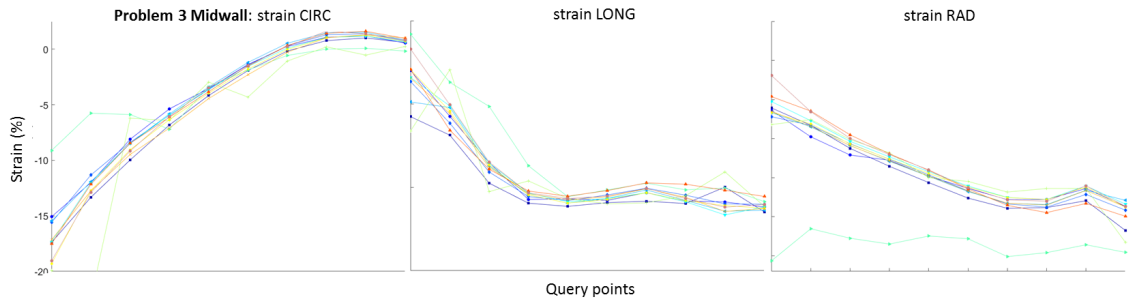


Figure 6.24: Problem 3: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at midwall

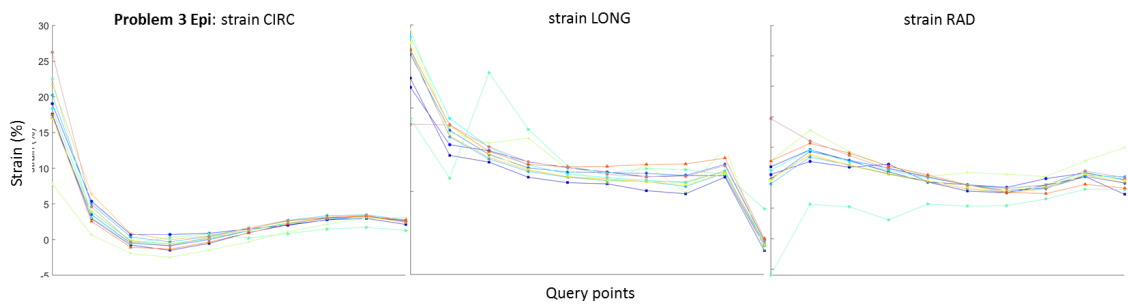


Figure 6.25: Problem 3: strain results. Plot of circumferential (CIRC), longitudinal (LONG) and radial (TRANS) strains at epicardium

- Rumindo, G. K., Ohayon, J., Croisille, P., and Clarysse, P. (2018) Personalized left ventricle model: evaluation on healthy volunteers. Young Scientist Conference: *Frontiers of Simulation and Experimentation for Personalized Cardiovascular Management and Treatment*, University College London, UK
- Rumindo, G. K., Duchateau, N., Ohayon, J., Croisille, P., and Clarysse, P. (2017) Strain-based parameters for infarct localization: evaluation via a learning algorithm on a synthetic database of pathological hearts. In: Mihaela Pop and Graham A Wright, 9th International Conference on *Functional Imaging and Modelling of the Heart (FIMH)*, Springer LNCS vol 0263, pp 106-114, Toronto, ON, Canada
- Rumindo, G. K., Ohayon, J., Croisille, P., and Clarysse, P. (2016) Comparison of different strain-based parameters to identify human left ventricular myocardial infarct during diastole: a 3D finite-element study. In: Amit Gefen and Daphne Weihs, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering (CMBBE)*, Tel Aviv, Israel

Conference posters:

- Rumindo, G. K., Duchateau, N., Ohayon, J., Croisille, P., and Clarysse, P. (2018) Personalization of synthetic pathological left ventricles using learning-based infarct localization and finite-element inverse modelling. World Congress of Biomechanics, Dublin, Ireland
- Rumindo, G. K., Duchateau, N., Ohayon, J., Croisille, P., and Clarysse, P. (2017) Generation of a synthetic database of heart models to evaluate strain-based infarct detection algorithms. *Colloque Recherche en Imagerie et Technologies pour la Sante (RITS)*, Lyon, France

Other communications:

- YouTube videos in the Marie Curie VPH-CaSE channel
- A booth in the outreach event on cardiac simulation and experimentation, University College London, UK, 18 July 2018
- Poster presentation in the ITMO-Aviesan meeting, Lyon, France, 21-22 November 2017
- Poster presentation in the Biomedical Engineering Research Day 2017 at TU Eindhoven, the Netherlands, 4 April 2017
- Oral presentation in the JFR-GRIC meeting, Paris, France, 13 October 2016
- A video in the LIFE science festival 2016 at University of Sheffield, UK, 16-24 April 2016

Part II
Summary in French

Résumé

La cardiopathie ischémique est causée par la constriction des artères coronaires, causant un infarctus du myocarde et la formation de tissu cicatriciel et de nécrose. Les mécanismes du remodelage de l'ensemble du myocarde et les interactions mécaniques entre la région infarctée et le tissu sain ne sont pas encore bien compris. Afin de mieux évaluer la mécanique du coeur dans des conditions normales et pathologiques, les modèles numériques sont de plus en plus utilisés, car ils sont capables de fournir aux médecins des informations qui ne peuvent être mesurées avec les outils cliniques actuels. Ces informations peuvent ensuite être utilisées pour améliorer le diagnostic et, par la suite, le traitement de chaque patient.

L'objectif principal de ce projet de doctorat est de développer et d'évaluer une approche basée sur un modèle numérique pour extraire de nouveaux indices biomécaniques qui caractérisent la rigidité et la contractilité du myocarde. Ces indices permettraient d'améliorer l'évaluation de l'état fonctionnel et de la viabilité régionale du myocarde, ainsi que le pronostic de la récupération fonctionnelle du myocarde ischémique. Dans ce rapport de doctorat, nous avons d'abord introduit une approche pour estimer les indices biomécaniques à partir de données acquises sur des volontaires sains en Imagerie par Résonance Magnétique Cardiaque 'Cine' de routine clinique. Par la suite, nous avons étudié la valeur pronostique des indices extraits dans le cadre d'une étude longitudinale en Imagerie par Résonance Magnétique auprès de patients souffrants de cardiopathie ischémique. Enfin, nous avons testé la faisabilité d'une nouvelle approche intégrée pour estimer les indices biomécaniques de cas pathologiques en combinant un algorithme de localisation d'infarctus basé sur un apprentissage et une modélisation dynamique inverse par éléments finis.

Chapter 7

Introduction

7.1 Contexte

De nombreux décès d'origine cardiovasculaire peuvent être évités grâce à une détection précoce et à un meilleur pronostic. Plus précisément, les dispositifs médicaux et les techniques d'imagerie ont beaucoup progressé, fournissant des méthodes non invasives pour mieux comprendre la fonction cardiaque et améliorer la prévention et le traitement de toutes les formes de maladies cardiovasculaires (Mor-Avi et al., 2011; Schwitter and Arai, 2011; Wang et al., 2015; Young and Prince, 2013). L'impact de ces améliorations est très élevé, étant donné que les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans le monde au cours des dernières décennies. Selon l'Organisation mondiale de la santé (WHO)¹, environ 18 millions de personnes sont mortes de maladies cardiovasculaires en 2016, ce qui représente 31% de tous les décès dans le monde.

La pratique clinique actuelle est principalement basée sur les mesures de la fonction globale de la pompe cardiaque pour détecter et prédire la progression de la cardiopathie ischémique, qui fournissent des informations limitées car elles reflètent principalement les changements dans la dimension et le mouvement global du cœur (Burns et al., 2010; Fernandes et al., 2007; Schinkel et al., 2004). Ainsi, les mécanismes sous-jacents du processus de remodelage restent flous (Gupta et al., 2000; Houser et al., 2000; Richardson et al., 2016), et une meilleure prédiction de l'évolution du myocarde lésé dans le temps serait une information essentielle pour les médecins (Biering-Sørensen et al., 2017; Carrick et al., 2012; Choi et al., 2001; French and Kramer, 2001; Zhang et al., 2012b).

7.2 À propos du cœur

Le cœur est essentiellement une pompe biologique qui distribue le sang dans le système cardiovasculaire. Le cœur est divisé en quatre cavités (Figure 7.1): les oreillettes gauche et droite (les cavités supérieures) et les ventricules gauche et droit (les cavités

¹[www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

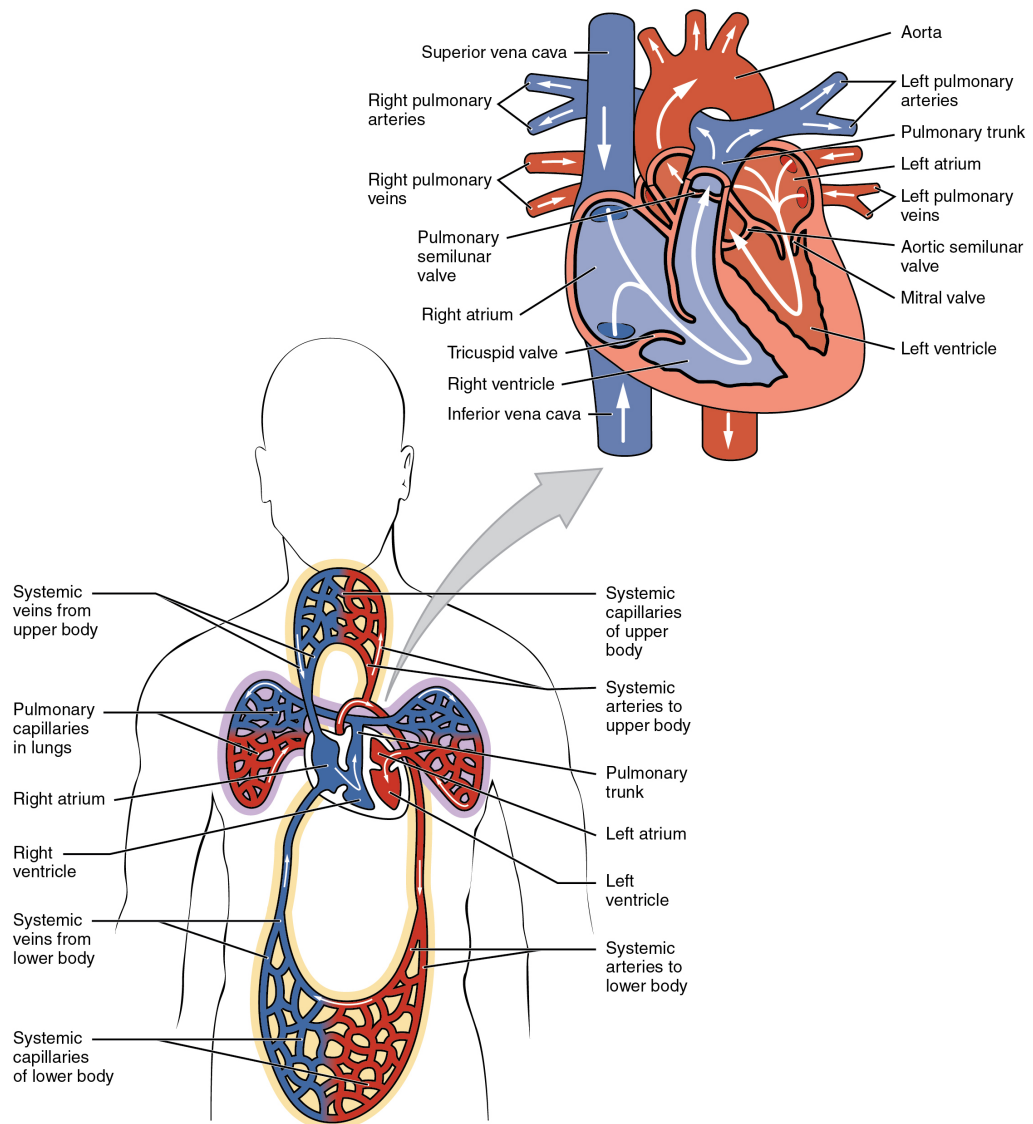


Figure 7.1: L'appareil circulatoire humain et l'anatomie du cœur montrant les chambres, les valves, le péricarde et les principales valves sanguines (Image extraite de *OpenStax College, Wikimedia Commons*)

inférieures). Le sang privé d'oxygène arrive à l'oreillette droite de tout le corps par la veine cave supérieure. Ensuite, le sang passe par la valve tricuspide dans le ventricule droit. Le ventricule droit pompe ensuite le sang par la valve pulmonaire et l'artère pulmonaire dans le système pulmonaire. Une fois oxygéné, le sang arrive à l'oreillette gauche par la veine pulmonaire. Le sang passe ensuite par la valve mitrale dans le ventricule gauche. Le ventricule gauche pompe ensuite le sang à travers la valve aortique et l'aorte vers le circuit systémique. La partie externe du cœur est couverte d'une couche fibreuse appelée péricarde, où les principaux vaisseaux sanguins en provenance et à destination du cœur sont reliés. Les surfaces externe et interne du cœur sont appelées respectivement épicarde et endocarde. Les ventricules gauche et droit sont séparés par le septum, qui est essentiellement une partie du ventricule gauche.

La description physiologique suivante porte sur le ventricule gauche (VG) (Figure 7.2). Le cycle cardiaque de VG peut être divisé en quatre phases : remplissage (afflux rapide, diastase, systole auriculaire), contraction isovolumétrique, éjection et relaxation isovolumétrique. La partie diastolique se compose de la relaxation isovolumique et de la phase de remplissage, tandis que la partie systolique se compose de la phase de contraction et d'éjection isovolumétriques.

A partir de la télésystole VG, l'oreillette gauche se remplit passivement. Lorsque la pression dans le VG descend en dessous de la pression auriculaire gauche, la valve mitrale s'ouvre et le remplissage rapide du VG se produit. A partir de la télédiastole, la contraction auriculaire est initiée par une onde de dépolarisation provenant du noeud sinusal. Lorsque l'onde de dépolarisation atteint la partie apicale de l'endocarde par le réseau de Purkinje, l'onde de dépolarisation se propage à travers la paroi du VG, provoquant la contraction. La pression VG augmente rapidement pendant cette phase, mais le volume VG reste constant car les valves mitrales et aortiques sont toujours fermées (contraction isovolumétrique). Une fois que la pression VG dépasse la pression aortique, la valve aortique s'ouvre et la phase d'éjection commence. Après avoir atteint son maximum, le flux aortique diminue lentement jusqu'à ce qu'il devienne légèrement négatif. Cela provoque la fermeture de la valve aortique. Le myocarde du VG commence à se détendre, tandis que le volume du VG reste constant lorsque les deux valves sont fermées (relaxation isovolumétrique). Dès que la pression dans le VG descend en dessous de la pression auriculaire gauche, la phase de remplissage redémarre.

La boucle pression-volume (PV) est une méthode pour visualiser la fonction du VG, qui trace le volume et la pression VG au cours d'un cycle cardiaque représentés sur la figure 7.2 selon les axes x et y, respectivement. Comme le montre la Figure 7.3, la boucle PV peut être caractérisée par deux courbes : la relation pression-volume télédiastolique (EDPVR) et la relation pression-volume télésystolique (ESPVR). Le remplissage ventriculaire se produit le long de la courbe EDPVR. La pente de l'EDPVR montre la compliance ventriculaire (rigidité myocardique). Ainsi, les modifications de la compliance ventriculaire modifient la pente de la courbe de remplissage passif. La pression maximale qui peut être développée par le ventricule à un volume VG donné est définie par l'ESPVR, qui représente l'état inotrope (contractilité myocardique) du ventricule. Il est important de noter que la boucle pression-volume

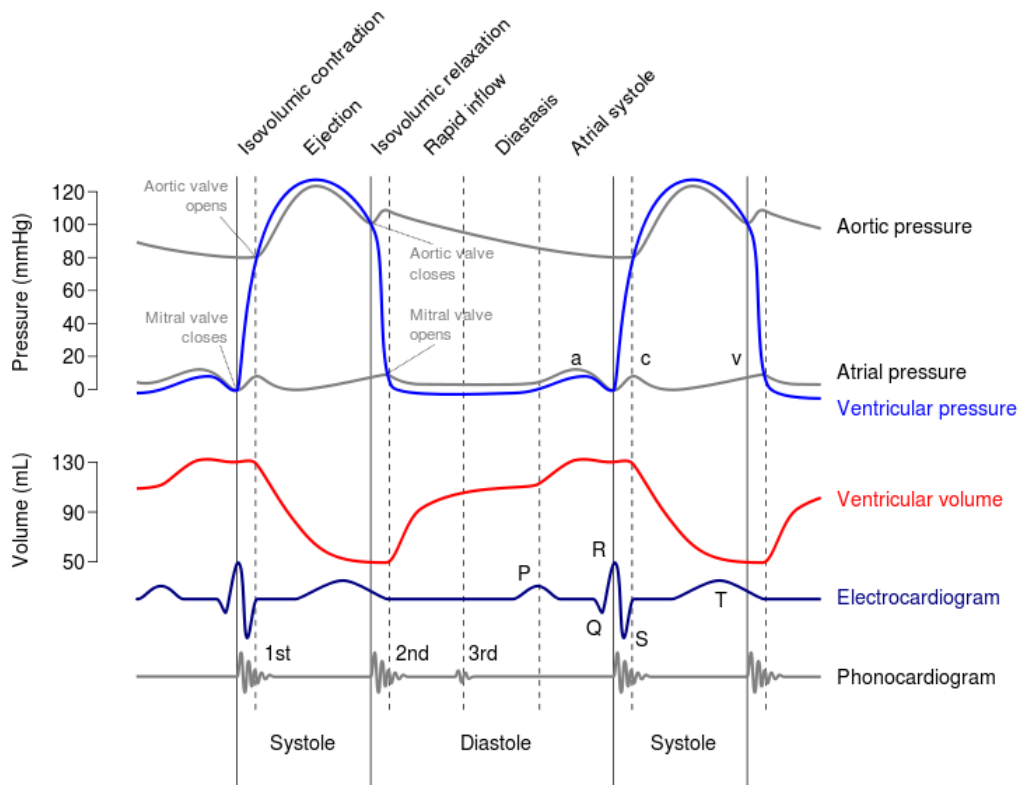


Figure 7.2: Le diagramme de Wigger montrant les événements du cycle cardiaque ventriculaire gauche. Le point 'a' correspond à la contraction auriculaire, le point 'c' à la fermeture de la valve mitrale et le point 'v' au remplissage atrial passif. L'onde 'P' correspond à la dépolarisation auriculaire, le complexe 'QRS' à la dépolarisation ventriculaire et l'onde 'T' à la repolarisation ventriculaire. Les sons "1st", "2nd" et "3rd" correspondent respectivement à la fermeture de la valve mitrale, à la fermeture de la valve aortique et à la brève vibration due au remplissage rapide diastolique (Image extraite de *DanielChang MD, Wikimedia Commons*)

ne peut pas traverser la ligne ESPVR car elle définit la pression maximale qui peut être générée à un état inotrope donné.

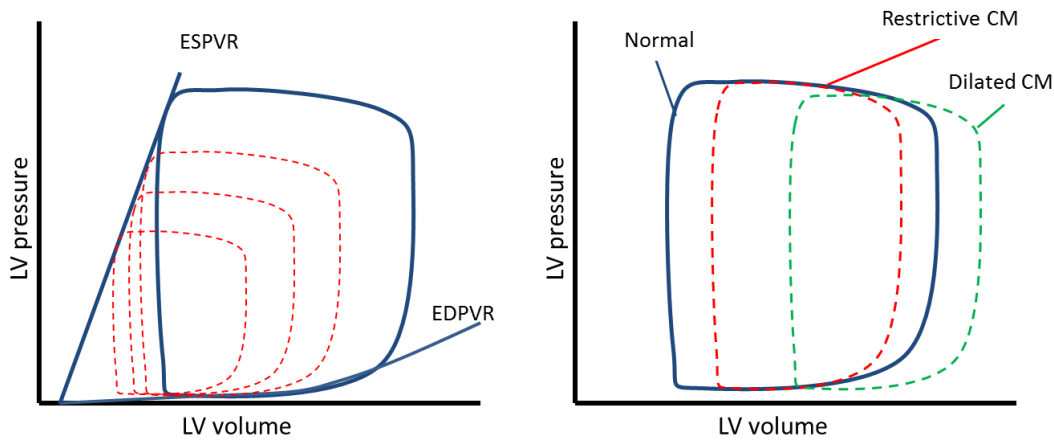


Figure 7.3: Gauche : Boucle pression-volume du VG avec courbes de relation pression-volume télésystolique et télédiastolique (ESPVR et EDPVR) . Les lignes rouges en pointillés indiquent une précharge du VG décroissante. Droite : boucle pression-volume ventriculaire gauche (VG) pour les conditions normales (bleu), hypertrophiques (orange), dilatées (vert) et restrictives (rouge)

7.3 Cardiopathie ischémique

Comme expliqué précédemment, la cardiopathie ischémique est causée par une réduction prolongée de l'apport sanguin au cœur, ce qui provoque une crise cardiaque ou un infarctus du myocarde (IM) - Figure 7.4. Après un infarctus, des tissus cicatriciels ou des infarctus peuvent se former dans certaines régions du cœur. Le remodelage de l'infarctus du myocarde est un processus dynamique qui peut être divisé en trois étapes principales : phase inflammatoire, phase fibrotique et phase de remodelage. La description détaillée de ces étapes est donnée notamment dans Dobaczewski et al. (2010); Holmes et al. (2005); Jugdutt (2003).

7.3.1 Implications mécaniques de l'infarctus

La taille, la forme et l'évolution des propriétés structurelles et mécaniques de l'infarctus sont des déterminants essentiels de la détection et du pronostic de l'insuffisance cardiaque. Pour comprendre les implications fonctionnelles de certaines caractéristiques structurelles spécifiques, il faut non seulement comprendre les propriétés mécaniques du myocarde, mais aussi les interactions mécaniques entre les infarctus et le myocarde sain. Ainsi, ces facteurs sont des déterminants critiques du fonctionnement de la pompe cardiaque et du risque de complications post IM (Richardson et al., 2016; Saez and Kuhl, 2016). Dans les minutes qui suivent l'occlusion de l'artère coronaire, la région ischémique devient passive et non contractile. Les propriétés passives de

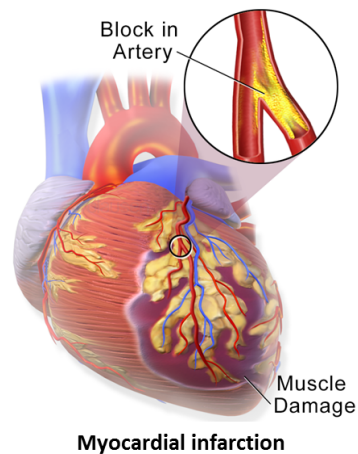


Figure 7.4: Infarctus du myocarde causé par un blocage dans les artères coronaires, entraînant des lésions dans le muscle cardiaque où l'apport sanguin est réduit (Image extraite de *Blausen.com*)

l'infarctus ressemblent encore à celles du myocarde normal et le remplissage diastolique n'est pas affecté. Cependant, pendant la systole, l'infarctus s'étire et se gonfle vers l'extérieur lorsque le myocarde normal restant se contracte. En conséquence, l'efficacité mécanique du cœur en tant que pompe diminue dans une mesure qui dépend fortement de la taille de l'infarctus (Bogen et al., 1980; Pfeffer et al., 1991). De plus, les parties infarctées du cœur deviennent plus rigides en raison de la formation de cicatrices et de la réticulation du collagène (Dang et al., 2005). Au fur et à mesure que la cicatrice se forme et que sa structure de collagène évolue, les changements dans les propriétés mécaniques de l'infarctus interagissent avec le remodelage géométrique de l'infarctus et des régions non infarctées du cœur pour régir les changements dans la structure générale du VG, ainsi que la fonction diastolique et systolique comme le montre la Figure 7.4 (Hutchins and Bulkley, 1978; Schuster and Bulkley, 1979).

7.3.2 Options de traitement

L'intervention immédiate après un infarctus du myocarde consiste à rétablir la circulation sanguine vers le muscle cardiaque. L'athérosclérose présente dans les artères coronaires doit être traitée soit par des médicaments, soit par une intervention comme l'angioplastie par ballonnet. Même lorsque cette procédure est effectuée avec succès, les parties musculaires endommagées sont encore présentes dans certaines régions cardiaques en raison de la réduction prolongée du sang, ce qui peut entraîner des complications mécaniques (Flachskampf et al., 2011; Richardson et al., 2016).

Les complications post-MI sont normalement causées par l'augmentation de la charge mécanique ventriculaire. L'allègement de la charge mécanique globale et locale a été étudié comme thérapie potentielle pour atténuer l'infarctus et le remodelage du ventricule gauche ainsi que pour améliorer la fonction cardiaque. Les

traitements actuellement disponibles qui ciblent la décharge mécanique ventriculaire sont les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche, l'immobilisation globale/locale et l'injection de polymère. Néanmoins, ces dispositifs ont été développés à l'origine pour les patients en phase terminale de l'insuffisance cardiaque. Cependant, le pronostic extrêmement mauvais de l'insuffisance cardiaque post-infarctus a incité un certain nombre de chercheurs à explorer l'idée de décharger mécaniquement les cœurs malades tôt après l'infarctus, afin de prévenir le remodelage avant qu'il ne survienne, plutôt que de le traiter après son apparition (Clarke et al., 2013; Thiele et al., 2007). Par conséquent, un meilleur pronostic de l'insuffisance cardiaque ischémique aiderait les médecins à choisir le meilleur traitement pour chaque patient. C'est également l'objectif principal de ce projet de doctorat.

7.3.3 Évaluation de la fonction cardiaque par IRM

L'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM) offre un contraste élevé entre le myocarde et les structures environnantes, ce qui permet la reconstruction d'un modèle anatomique précis. L'IRM offre une large fenêtre tomographique et une résolution spatiale élevée sans les inconvénients du rayonnement de la tomographie à rayons X. En raison de sa capacité à quantifier de façon fiable des mesures telles que le volume de la cavité ventriculaire gauche, la masse de la paroi et le mouvement de la paroi régionale, l'IRM cardiaque est devenue la référence en matière de quantification non invasive de la fonction cardiaque globale et régionale *in vivo* (Epstein, 2007; Schwitter and Arai, 2011).

La performance globale et régionale sont des paramètres utiles pour le diagnostic des maladies cardiaques. L'IRM cardiaque offre une estimation quantitative des propriétés myocardiques dans toutes les régions du cœur, à partir d'une imagerie en coupes réalisée sur plusieurs cycles cardiaques. La phase télé-diastolique est normalement le début de l'acquisition de l'image, qui est déclenchée par le pic R de l'électrocardiogramme (ECG). L'IRM offre des mesures fonctionnelles cardiaques courantes telles que les volumes de cavité, la masse myocardique, la fraction d'éjection, l'épaisseur et l'épaississement de la paroi.

Puisque toutes les données considérées dans ce rapport ont été obtenues par IRM cardiaque, nous discutons ici quelques techniques et séquences IRM utilisées couramment pour évaluer la fonction cardiaque.

Mesures de déformation

Le mouvement cardiaque et sa déformation peuvent être estimés à partir des méthodes d'encodage du déplacement par IRM. Le déplacement peut être estimé à l'aide de diverses techniques: de l'IRM de marquage tissulaire (par exemple la technique Spatial Modulation of the Magnetization, SPAMM) associée à un algorithme d'estimation de mouvement dans le domaine spatial ou fréquentiel (méthode HARP, SinMod), de la séquence DENSE ou de la technique de suivi de primitives (ang. Feature Tracking) à partir d'images par RM ciné (Figure 7.5). Dans toutes les méthodes mentionnées, ou avec n'importe quelle estimation de déplacement de tissu basée sur l'image à partir

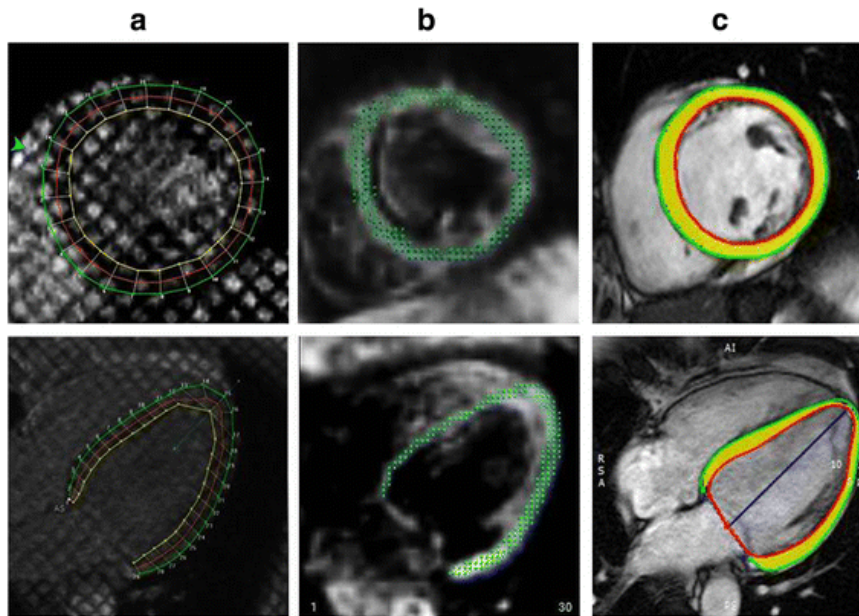


Figure 7.5: Techniques IRM de marquage tissulaire (a), DENSE (b) et de suivi de primitives (ang. Feature Tracking) (c) pour l'évaluation de la déformation myocardique à partir des images RM (Cao et al., 2018). (haut : petit axe, bas : grand axe). Pour l'image de marquage, les bords segmentés de l'endocarde et de l'épicarde sont marqués en jaune et en vert, respectivement. Dans l'image DENSE, les images sont montrées en télé-diastole avec des points sur le myocarde représentant le champ de déplacement 2D. Dans le suivi des caractéristiques, les frontières endocardique et épicaudique sont marquées par des contours rouges et verts, respectivement, avec le myocarde en jaune

de n'importe quelle modalité, la position de coupe et de pixel reste fixe alors que les points du myocarde se déplacent dans l'espace 3D (dans le plan de coupe mais aussi à travers le plan de coupe) et le déplacement est donné à chaque pixel courant. La déformation Lagrangienne E peut être simplement calculée à partir des gradients de déformation F de la carte de déplacement $x(X)$ (Young and Prince, 2013) :

$$E = \frac{1}{2}(F^T \cdot F - I); \quad F_{ij} = \frac{\partial x_i}{\partial X_j} \quad (7.1)$$

La viabilité tissulaire

Les agents de contraste utilisés en IRM sont à base de gadolinium. Le gadolinium augmente le signal T1. L'agent de contraste est injecté par voie intraveineuse et des images sont obtenus quelques minutes après l'administration. Les tissus pathologiques présenteront une accumulation retardée d'agent de contraste et sembleront plus clairs que les tissus environnants, ce qui peut être une indication d'une ischémie chronique. Après un court délai, un deuxième balayage est effectué. Pendant cette période, le produit de contraste met en évidence les parties du muscle cardiaque présentant des tissus ischémiques ou des infarctus. Cette technique, appelée ré-haussement tardif du Gadolinium, est capable de montrer l'étendue de la cicatrisation, permettant aux médecins d'interpréter si certaines zones myocardiques lésées sont encore viables (Doltra et al., 2013).

Imagerie du tenseur de diffusion

L'IRM du tenseur de diffusion (IRM-TD) a été initialement développée pour étudier les tissus ayant des propriétés structurales anisotropes. Ainsi, il est souvent utilisé pour estimer les orientations des fibres myocardiques à partir des orientations mesurées et privilégiées (représentées par les vecteurs propres des tenseurs de diffusion) de la diffusion locale des molécules d'eau dans les tissus du myocarde. Malgré le fait que l'application *in vivo* de DTI est entravée par de longs temps d'acquisition et une sensibilité aux artefacts de mouvement, elle a montré des résultats prometteurs pour discerner l'anisotropie structurelle régionale des cœurs isolés. L'IRM-TD a été utilisée pour construire des atlas d'architecture de fibres (Lombaert et al., 2012; Zhang et al., 2012a), pour analyser la variabilité des champs d'orientation des fibres myocardiques (Healy et al., 2011; Helm et al., 2005; Tseng et al., 2003), ainsi que pour être intégrés dans des modèles patients spécifiques (Arevalo et al., 2008; Gurev et al., 2011). L'IRM-TD est actuellement une technique populaire pour estimer l'orientation des fibres en *ex vivo*; des études sont en cours pour adapter cette technique afin qu'elle soit applicable à l'imagerie *in vivo* (Toussaint et al., 2013; Wei et al., 2015).

7.4 Modélisation du coeur basée sur l'image

La méthode des éléments finis s'est avérée être un outil universel pour l'analyse de structures complexes en ingénierie. Avec l'augmentation récente de la puissance de

calcul, différents problèmes non linéaires peuvent être traités plus efficacement. Cela inclut les problèmes des sciences de la vie, comme la simulation du cœur au cours de la systole (phase active de contraction ou d'éjection du cycle cardiaque) et de la diastole (phase passive de relaxation ou de remplissage du cycle cardiaque). Afin de mieux comprendre la mécanique du cœur et ses troubles, les méthodes informatiques sont de plus en plus utilisées pour étudier les tissus cardiaques sains et malades. Des simulations informatiques réalistes du cœur sont capables de fournir des informations qui ne peuvent être mesurées cliniquement et peuvent aider les médecins à mieux diagnostiquer et traiter les maladies cardiaques (Carrick et al., 2012; Gao et al., 2017a; Tang et al., 2010).

En fin de compte, l'objectif final des études de modélisation cardiaque est de développer des modèles 3D validés spécifiques aux patients qui pourraient être utilisés efficacement dans un environnement clinique afin d'améliorer le diagnostic et le pronostic. Dans le chapitre 2, nous entrerons plus en détail dans l'état de l'art de la modélisation par imagerie de la mécanique cardiaque, y compris la modélisation de modèles de VG pathologiques spécifiques au sujet.

7.5 Plan du rapport

Le rapport se présente comme suit :

- Le chapitre 8 donne un aperçu théorique et décrit l'état de l'art des modèles mécaniques cardiaques personnalisés.
- Le chapitre 9 décrit l'implémentation et la vérification de notre modèle dans le logiciel commercial Abaqus. De plus, ce chapitre traite également des vérifications de notre approche de modélisation par rapport à des problèmes de référence et d'un modèle publié.
- Le chapitre 10 décrit notre travail sur l'estimation *in vivo* de la raideur ventriculaire gauche et de la contractilité spécifiques au sujet sur la base de données d'IRM acquise sur volontaires sains.
- Le chapitre 11 décrit notre étude sur le potentiel pronostique des indices biomécaniques dans une étude longitudinale d'un an sur des patients atteints de cardiopathie ischémique.
- Le chapitre 12 décrit le développement et l'application de la méthodologie destinée à évaluer la performance des paramètres basés sur la déformation dans la localisation et la caractérisation d'infarctus.

Chapter 8

Modèle biomécanique du ventricule gauche

Les progrès des techniques d'imagerie permettent de quantifier de façon fiable les caractéristiques structurelles et fonctionnelles du cœur. En particulier, les techniques d'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRMC) ont contribué à promouvoir les progrès récents dans la modélisation computationnelle de la mécanique cardiaque par sujet. De nombreuses études sur la modélisation du VG spécifique au sujet visent à étudier la structure complexe et les mécanismes sous-jacents présents dans le myocarde normal et pathologique, qui pourraient être utilisés pour améliorer les diagnostics, la planification du traitement et les pronostics en milieu clinique.

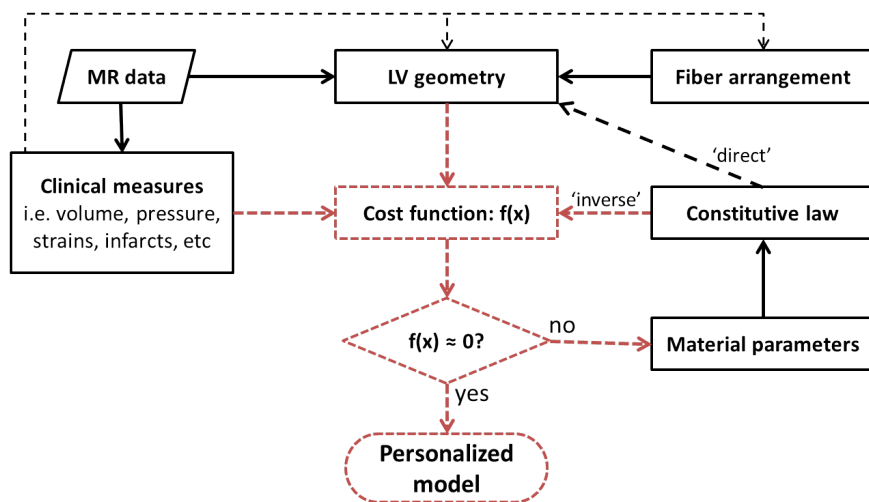


Figure 8.1: Pipeline général de l'approche de modélisation du VG spécifique au sujet. Le diagramme en pointillés rouges montre la partie de modélisation inverse

La figure 8.1 montre un organigramme général de l'approche de modélisation du VG spécifique au sujet qui se concentre sur les données acquises en IRMC ou en échographie cardiaque (US). Dans ce chapitre, nous nous concentrerons sur les données acquises en IRMC. En bref, la géométrie du VG est reconstruite et certaines mesures et informations pertinentes sont extraites à partir des données IRMC.

L'arrangement des fibres myocardiques, qu'il soit basé sur des règles ou qu'il soit extrait par imagerie par résonance magnétique, est incorporé dans la géométrie du VG. Dans une approche de modélisation directe, une loi constitutive avec des valeurs de paramètres matériels fixes est appliquée pour simuler le modèle du cœur. Dans une approche de modélisation inverse, les paramètres matériels sont optimisés en appariant les mesures cliniques pertinentes et en minimisant la fonction de coût, afin d'obtenir un modèle de VG spécifique au sujet ou personnalisé.

Le présent chapitre traite brièvement de l'historique et de l'état actuel de chacune des composantes de la modélisation du cœur.

8.1 Modèle anatomique et structurel

Les premiers modèles de calcul 3D développés pour l'anatomie cardiaque étaient des modèles simplistes, basés sur des ellipsoïdes tronqués au niveau de la base pour approximer approximativement la forme du VG. Cette approche est toujours utilisée pour des applications spécifiques pour lesquelles le réalisme anatomique n'est pas crucial (Bovendeerd et al., 2009; Land et al., 2015). L'évolution de la technologie de l'imagerie médicale a permis d'élaborer des modèles cardiaques 3D réalistes, ce qui a entraîné l'apparition de modèles informatiques cardiaques spécifiques aux patients. La construction de modèles anatomiquement précis nécessite des techniques d'imagerie synchronisées avec l'ECG et la respiration afin de surmonter le bruit et les artefacts de mouvement engendrés par le battement cardiaque et la respiration (Lopez-Perez et al., 2015; Wang et al., 2015). Des atlas cardiaques sont également apparus grâce à la disponibilité croissante d'images *in vivo*. Ils sont constitués en réalisant la moyenne de plusieurs ensembles de données d'images cardiaques 3D d'une population de sujets, générant ainsi une image ou forme cardiaque 3D moyenne (Hoogendoorn et al., 2013; Lorenzo-Valdés et al., 2002; Ordas et al., 2007). Dans notre étude, les modèles géométriques spécifiques au sujet du VG isolée ont été reconstruits à partir d'IRMC.

8.1.1 Contrainte résiduelle dans le VG

La modélisation du cycle cardiaque ventriculaire gauche nécessite une géométrie de référence, définie comme la situation où les contraintes et les déformations du myocarde sont supposées être nulles. Des études antérieures ont démontré que les distributions du stress ventriculaire diastolique étaient fortement affectées par le stress résiduel (Guccione et al., 1991; Wang et al., 2014). Cependant, des expériences ont montré que la configuration sans contrainte n'est pas observable dans le cœur intact *in vivo* (Omens and Fung, 1990; Costa et al., 1997), ce qui la rend très difficile à estimer et sa modélisation doit être traitée avec prudence. Ainsi, l'omission des contraintes résiduelles est devenue une limite courante dans de nombreuses études de modélisation du VG (Gao et al., 2014a; Genet et al., 2014; Wang et al., 2009).

8.1.2 Modèle de l'architecture fibreuse myocardique

Définition

Les fibres du myocarde sont disposées de façon laminaire à travers la paroi du myocarde (Figure 8.2-gauche). L'orientation d'une fibre est normalement définie par la combinaison d'un angle d'élévation et d'un angle transversal, désignés respectivement par α_h et α_t . Ces angles sont définis dans un système de coordonnées du VG local, qui est composé des coordonnées transmursales (de l'endocarde à l'épicarde), longitudinales (de la base à l'apicale) et circonférentielles, comme le montre la figure 8.2.

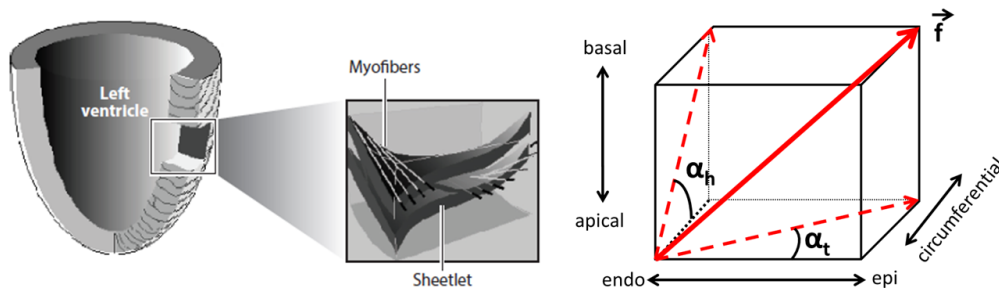


Figure 8.2: Une illustration de l'organisation laminaire des myofibres dans le ventricule gauche (LeGrice et al., 1995; Wang et al., 2015) (gauche). Définition des angles d'élévation (α_h) et transversaux (α_t) par rapport au système de coordonnées locales du ventricule gauche (droite)

Données histologiques

Notre compréhension de base de l'architecture myocardique 3D était initialement basée sur des études histologiques détaillées (Nielsen et al., 1991; Streeter, 1979). L'angle d'élévation des fibres varie d'environ 60° , par rapport à la direction circonférentielle à l'endocarde à environ -60° à l'épicarde. Ces études ont également conclu que les angles des fibres ne changent pas de façon significative durant la transition de la diastole à la systole, malgré l'épaississement significatif au cours de la systole. De plus, la quantité de fibres orientées circonférentiellement augmente vers la base et diminue vers l'apex du ventricule gauche. L'angle d'élévation des fibres dans la paroi latérale des cœurs en systole augmente d'environ 7° près de la base et 19° près de l'apex par rapport à leurs homologues en diastole, indiquant une torsion du ventricule gauche pendant la contraction. Bien que ces résultats histologiques nous aient apporté des informations essentielles sur la structure du myocarde, leur application reste limitée aux coupes de tissus excisés.

Données basées sur l'IRM du tenseur de diffusion

Comme expliqué précédemment, l'IRM du tenseur de diffusion (IRM-TD) est capable d'estimer les orientations des fibres en fonction des orientations privilégiées de la

diffusion locale des molécules d'eau dans les tissus biologiques. Un travail récent a été réalisé pour créer un atlas à partir de dix coeurs humains *ex vivo* (Lombaert et al., 2012). Cet atlas a été utilisé pour prédire des champs personnalisés d'orientation des fibres myocardiques basés sur la transformation entre les géométries spécifiques d'un sujet et l'atlas de géométrie cardiaque (Vadakkumpadan et al., 2010). Nous n'avons trouvé que deux études de modélisation qui utilisaient l'orientation des fibres dérivée de l'IRM-TD pour construire des modèles électromécaniques spécifiques chez le chien (Arevalo et al., 2008) et l'homme (Gurev et al., 2011). Malgré son potentiel évident, l'application de la technique IRM-TD en milieu clinique est grandement entravée par la longueur de l'acquisition (environ 6 à 8 heures) et sa forte susceptibilité aux artefacts de mouvement, surtout près des interfaces du cœur (Holmes et al., 2000). Des études sont en cours pour adapter cette technique afin qu'elle soit plus facilement applicable à l'imagerie *in vivo* (Toussaint et al., 2013; Wei et al., 2015).

Méthode basée sur des règles

Le paramétrage basé sur des règles est une méthode efficace pour définir la distribution spatiale des angles d'hélice (α_h) et transversal (α_t). Tout modèle de VG qui comprend une contraction active doit tenir compte du modèle d'orientation des fibres utilisé, car le raccourcissement myocardique se produit dans la direction des fibres. Ainsi, les règles d'attribution d'orientation des myofibres doivent correspondre aux descriptions histologiques et/ou physiologiques de la structure disponibles et aux comportements myocardiques observés. De nombreuses études ont utilisé différentes règles .

- *Variation linéaire de l'angle d'élévation*: conformément aux résultats histologiques discutés ci-dessus (Nielsen et al., 1991; Streeter, 1979), de nombreuses études ont mis en œuvre une variation transmurale linéaire de l'angle d'élévation, sans tenir compte des variations de l'angle des fibres dans la direction transversale (Asner et al., 2017b; Genet et al., 2014; Lee et al., 2014; Marchesseau et al., 2013).
- *Variation linéaire des angles d'élévation et transversal*: Gao et al. (2017a) utilise une variation transmurale linéaire des angles d'élévation et transversal
- *Méthode optimisée basée sur un modèle*. Nous avons utilisé la méthode proposée par Rijcken et al. (1999) dans notre étude, car elle permet de faire correspondre les données expérimentales de cisaillement radial circonférentiel de (Ubbink et al., 2006).

8.2 Modèle constitutif du myocarde

8.2.1 La partie passive

Comme pour beaucoup d'autres tissus biologiques mous, le myocarde est considéré comme un matériau incompressible dans les simulations (Vossoughi et al., 1980). En

raison de son architecture 3D complexe, le muscle cardiaque présente un comportement mécanique anisotrope et viscoélastique lorsqu'il est soumis à diverses charges mécaniques (Dokos et al., 2002; Yin et al., 1987). Néanmoins, des études récentes ont utilisé divers modèles de myocarde hyperélastique passif, allant de formulations isotropes à orthotropes. Le choix du comportement myocardique passif dépend fortement du but de l'étude. Dans cette section, nous discutons des modèles constitutifs du myocarde passif en tant que matériaux incompressibles et hyperélastiques.

Modèle isotrope

Plusieurs études ont développé des modèles cardiaques électromécaniques personnalisés avec la loi passive constitutive de Mooney-Rivlin. Les études dans (Marchesseau et al., 2013; Talbot et al., 2013) ont également ajouté la rigidité passive dans la direction des fibres dans la formulation active. De plus, Tang et al. (2010) a utilisé une loi Mooney-Rivlin modifiée afin de développer un modèle spécifique au patient avec interaction fluide-structure. La loi de Mooney-Rivlin définit un modèle matériel hyperélastique (Mooney, 1940; Rivlin, 1948), où la fonction de densité d'énergie de déformation (W) est une combinaison linéaire de deux invariants de déformation calculés à partir du tenseur de déformation de Cauchy-Green à droite \mathbf{C} , comme décrit à la relation 2.2.

Modèle transversalement anisotrope

Un modèle constitutif phénoménologique hyperélastique transversalement anisotrope, largement utilisé, a été proposé par Guccione et al. (1991). Le modèle décrit un comportement mécanique unique le long d'une seule direction privilégiée, normalement la direction locale des fibres myocardiques, ce qui conduit à quatre paramètres matériels qui doivent être identifiés pour les modèles spécifiques au sujet. Ce modèle transversalement anisotrope a été utilisé sous diverses formes dans de nombreuses études (Bovendeerd et al., 2009; Genet et al., 2014, 2015; Lee et al., 2014; Walker et al., 2005). Nous avons choisi cette loi constitutive passive dans notre étude, et des descriptions plus détaillées peuvent être trouvées dans l'équation 2.4 et la section 9.3.

Modèle orthotrope

Un inconvénient du modèle transversalement anisotrope est qu'il s'agit d'un modèle phénoménologique. Holzapfel and Ogden (2009) a proposé un modèle constitutif exponentiel à base structurelle basé sur des invariants de déformations (équation 2.5), qui est constitué d'un composant isotrope et de composants transversalement anisotropes. Les huit paramètres matériels en font un problème inverse complexe à personnaliser. Néanmoins, des modèles spécifiques aux patients ont été développés avec le modèle orthotrope (Asner et al., 2017b; Gao et al., 2017a,b)

8.2.2 Tension active dépendante de l'étirement de la fibre

Guccione et al. (1993) a mis au point un modèle d'élasticité variable dans le temps qui met l'accent sur la sensibilité au calcium en fonction de la longueur, l'échelonnement dans le temps et la dépendance de la tension contractile par rapport à l'histoire du raccourcissement, en considérant les principes de l'activation au niveau cellulaire. Plus précisément, dans les deux études (Genet et al., 2014; Walker et al., 2005), 40% de la force contractile de la myofibre est ajoutée dans la direction des fibres croisées en utilisant cette loi active conformément aux données expérimentales (Lin and Yin, 1998); il a été constaté que l'accord entre la contrainte et les mesures sur image s'améliore considérablement. Nous avons utilisé ce modèle de contraction active dans notre étude, et la description détaillée se trouve à la section 9.3.

Niederer et al. (2006) a proposé un modèle dépendant du temps qui décrit le stress contractil en tenant compte de la dynamique du calcium intracellulaire et des sites de liaison maximale à l'actine. Ce modèle portait sur la sensibilité de la relaxation ventriculaire à Ca^{2+} . De même que la loi précédente, la tension active σ_a est ajoutée à la partie passive de la contrainte de Cauchy σ_p . Les détails de cette loi peuvent être trouvés à partir de l'équation 2.7.

De même, Kerckhofs et al. (2003) a introduit un composant actif dépendant de l'étirement des fibres ajouté à la contrainte de Cauchy passive. Le stress actif σ_a est contrôlé par la longueur du sarcomère l_s et la longueur de l'élément contractile l_c comme écrit dans l'équation 2.10. Dans Bovendeerd et al. (2009), la loi de contrainte active ci-dessus a été modifiée pour permettre l'ajout d'un certain pourcentage β de contrainte sur les fibres dans les directions des fibres croisées et des feuilletts normaux.

8.2.3 Lois constitutives combinées

Le modèle électromécanique Bestel-Clément-Sorine (BSC) (Bestel et al., 2001) décrit une loi de contraction active conforme à la théorie des filaments glissants de Huxley et contrôlée chimiquement à l'échelle moléculaire. Chapelle et al. (2012) a apporté d'autres améliorations à l'aspect d'échange d'énergie du modèle, le rendant thermodynamiquement cohérent, ce qui est utile pour modéliser les interactions entre l'énergie au niveau cellulaire, la consommation d'oxygène et le travail mécanique au niveau du tissu. La loi a une partie passive et une partie active qui sont décrites dans les équations 2.15 et 2.16.

Peña et al. (2010) a également introduit une combinaison de loi passive (W_p) et de loi de contraction active dans la direction des fibres (W_a^f) conformément à Lin and Yin (1998). Elles sont tous les deux ajoutés dans la densité d'énergie de déformation globale W du modèle myocardique tel que décrit dans l'équation 2.17.

8.3 Modélisation cardiaque inverse

La personnalisation du modèle VG est essentiellement un problème inverse qui implique une méthode d'optimisation pour minimiser une fonction de coût. La fonction

de coût est généralement la différence entre les mesures fonctionnelles cardiaques pertinentes extraites des images et les prédictions basées sur le modèle. Une fois que la fonction de coût est optimisée dans une certaine tolérance, les paramètres constitutifs spécifiques au sujet sont identifiés. En fin de compte, une certaine mesure d'erreur est calculée pour déterminer l'exactitude du modèle.

Une fonction de coût idéale comprendrait des comparaisons entre des mesures cardiaques locales et des prévisions basées sur des modèles pour tous les paramètres de déformation du VG, c'est-à-dire l'expansion et la contraction le long des axes circonférentiel, axial et radial, et les déformations en torsion et en cisaillement. Cependant, l'obtention de ces informations requiert un temps d'imagerie important. De plus, des techniques de post-traitement complexes et spécialisées sont nécessaires, pour lesquelles les outils ne sont pas facilement disponibles et nécessitent un temps considérable de développement et de validation. Les modèles récents sont généralement personnalisés en minimisant la différence entre la pression dans la cavité VG, le volume, la fraction d'éjection et la déformation myocardique locale estimés à partir des images et les prévisions de ces grandeurs basées sur le modèle (Gao et al., 2015, 2017a; Genet et al., 2014; Mollero et al., 2016; Peña et al., 2010; Wang et al., 2009; Walker et al., 2005; Xi et al., 2013).

L'un des grands défis du modèle de VG personnalisé est d'identifier les paramètres constitutifs des matériaux spécifiques au sujet. Ce problème mécanique inverse a été abordé dans différentes études. Une optimisation non-linéaire par moindres carrés en plusieurs étapes est normalement utilisée pour identifier séparément plusieurs paramètres passifs dans des modèles de VG spécifiques au sujet afin de faire correspondre la pression, le volume et les déformations myocardiques (Gao et al., 2014a; Walker et al., 2005) et les déplacements (Wang et al., 2009) passifs. Genet et al. (2014) a proposé une méthode d'identification des paramètres qui est uniquement basée sur la relation pression-volume diastolique du VG (EDPVR) en utilisant la courbe de "Klotz" (Klotz et al., 2006); Celle-ci formule un EDPVR normalisé en volume à l'échelle du cœur, pour différentes espèces et pathologies.

Marchesseau et al. (2013) a proposé un cadre pour étalonner les paramètres matériels d'un modèle BCS modifié (Bestel et al., 2001) en utilisant des boucles pression-volume spécifiques au sujet *in vivo*. Nasopoulou et al. (2017) a décrit une méthodologie basée sur la conservation de l'énergie pour améliorer l'identifiabilité des paramètres passifs avec une loi constitutive simplifiée à 2 paramètres transversalement anisotrope. Cependant, cette méthode nécessite l'enregistrement précis de la cinétique, afin de calculer l'énergie interne de la déformation point à point du myocarde durant la phase de remplissage diastolique.

Une traduction clinique de ces modèles nécessite une validation approfondie de ces études de modélisation. La validation doit être effectuée non seulement pour le modèle lui-même, mais aussi pour la plateforme/le logiciel de modélisation, afin de garantir des résultats cohérents et reproductibles. Niederer et al. (2011) et Land et al. (2015) ont signalé des problèmes de référence et des solutions pour simuler l'électrophysiologie et la mécanique cardiaque, respectivement. Ces études sont utiles pour vérifier les codes informatiques d'éléments finis et les cadres généraux de modélisation.

En ce qui concerne la validation du modèle lui-même, il n'est pas possible à l'heure

actuelle de faire correspondre directement les paramètres passifs et actifs spécifiques au sujet avec les propriétés mécaniques *in vivo*. Différentes fonctions de coût ou mesures d'erreur ont été utilisées dans des études de modélisation récentes. Elles sont calculées comme les différences entre les valeurs de pression ou de volume et les déformations du myocarde, ou certaines combinaisons de celles-ci.

8.4 Modélisation du myocarde ischémique

Les régions ischémiques sont normalement modélisées en augmentant la rigidité passive et en imposant la contractilité à zéro. Ceci conduit à des changements brusques des propriétés mécaniques dans les régions saines et infarctées. Une mesure directe de la force dans des préparations de fibres de VG de moutons pathologiques a montré qu'il y a une transition progressive des propriétés mécaniques entre ces régions (Shimkunas et al., 2014). De plus, Lee et al. (2011a) a constaté qu'un modèle d'infarctus avec une variation linéaire dans la zone frontalière réduisait les erreurs quadratiques moyennes entre les champs de déformation mesurés et prédits. Gao et al. (2014a) a défini une région de transition de 10 mm de la frontière de l'infarctus, en supposant une variation linéaire de la rigidité et de la contractilité. Genet et al. (2015) a incorporé une loi linéaire pour assigner une rigidité et une contractilité de transition basées sur l'intensité normalisée des images de rehaussement tardif de Gadolinium.

La modélisation du cœur ischémique exige de savoir où se trouve l'infarctus. Bien que l'IRM de rehaussement tardif du gadolinium puisse être utilisée à cette fin, cela nécessite une séquence d'acquisition supplémentaire, une injection de produit de contraste qui peut ne pas convenir aux patients. Dans la sous-section suivante, nous discutons d'autres méthodes de localisation de l'infarctus basées sur les déformations du myocarde.

8.4.1 Localisation de l'infarctus basée sur les déformations du myocarde

Le diagnostic et le pronostic du myocarde ischémique nécessitent une localisation précise. De nombreuses études ont tenté de localiser les infarctus par l'analyse de la déformation du myocarde, qui peut être extraite de l'IRMC (Young and Prince, 2013) ou de l'imagerie ultrasonore (Jasaityte et al., 2013). Néanmoins, les modèles de déformations myocardiques sont complexes, car ils dépendent fortement de la géométrie et de maladies cardiaques éventuellement coexistantes (Smiseth et al., 2016). Il ne suffit pas de fixer des seuils ou d'examiner les valeurs de déformations globales. Par conséquent, un traitement et une analyse plus poussés sont nécessaires pour localiser les infarctus en fonction de la déformation du myocarde. Les progrès récents de l'apprentissage machine ont vu des applications pour la localisation des régions infarctées (Sudarshan et al., 2014). Une approche d'apprentissage linéaire simple a été expérimentée sur des séquences IRMC dans (Medrano-Gracia et al., 2012), tandis que des approches plus sophistiquées ont également été proposées, qui incluent l'apprentissage par dictionnaire (Peressutti et al., 2015) et des forêts d'approximation

de voisinage (ang. Neighborhood approximation forests) (Bleton et al., 2016). Ces méthodes ont été testées sur un ensemble de données IRMC relativement restreint et dans des régions de NV limitées basées sur les segments de l’American Heart Association (AHA). Duchateau et al. (2016) a proposé une méthode de localisation d’infarctus qui utilise des techniques de réduction de la dimensionnalité et de régression pour localiser les infarctus provenant de déformations myocardiques. Ces méthodes basées sur l’apprentissage supervisé présentent une approche polyvalente et précise de la localisation d’infarctus qui peut être généralisée à différentes modalités. De plus, des techniques récentes d’apprentissage profond ont également été appliquées pour identifier des plaques calcifiées sur les angiogrammes en tomodensitométrie (Wolterink et al., 2016). Une technique d’apprentissage profond a également été développée pour localiser les infarctus dans le VG (Xu et al., 2018).

8.5 Étude comparative de modèles cardiaques publiés

Le tableau 8.1 présente une synthèse de travaux pertinents dans le domaine de la modélisation de la mécanique cardiaque. Il convient de souligner que cette liste n’est pas exhaustive, mais ces travaux sont souvent cités dans des études similaires et dans le présent rapport de doctorat.

8.6 Nos objectifs

Sur la base de cette revue des développements récents et des études de modèles de mécanique cardiaque, nous proposons notre propre approche de la modélisation prédictive cardiaque afin de mieux comprendre la mécanique cardiaque normale et pathologique.

Principalement, nous développons un cadre de modélisation implémenté dans le logiciel d’éléments finis Abaqus. Le cadre sera largement validé à l’aide d’un ensemble de problèmes de référence et d’un test de performance préliminaire par rapport à un modèle publié.

Nous proposons une approche inverse pour obtenir des indices biomécaniques spécifiques au sujet qui permettent de caractériser l’état fonctionnel mécanique du ventricule gauche, c’est-à-dire la rigidité et la contractilité myocardique. Les indices sont extraits de l’approche de personnalisation à l’aide du cadre de modélisation mentionné ci-dessus. L’approche proposée sera appliquée dans un premier temps à des données d’IRMC de volontaires sains de la cohorte MARVEL mise en place à l’hôpital universitaire de Saint-Etienne. Les modèles propres à chaque sujet seront validés par rapport à des mesures pertinentes extraites de données expérimentales d’imagerie. La nouveauté de cette approche repose principalement sur les données d’entrée de la simulation, qui sont issues uniquement d’acquisitions de routine en IRM cardiaque (Figure 8.3, ‘MR data’), assurant ainsi son application pratique dans un contexte clinique.

Dans un deuxième temps, nous examinerons les valeurs pronostiques potentielles des indices biomécaniques pour prédire la progression des lésions du myocarde chez les

Table 8.1: Tableau comparatif détaillant les études de modélisation récentes: Asner et al. (2017b), Bovendeerd et al. (2009), Gao et al. (2017a), Genet et al. (2014), Lee et al. (2014), Marchesseau et al. (2013), Tang et al. (2010), Walker et al. (2005) and Xi et al. (2013)

| Study | Personalization? H: healthy P: pathological | Geometry | Fiber arrangement | Constitutive law | | Comments |
|---------------------------|---|------------------------|--|--|--------------------------------------|--|
| | | | | Passive | Active | |
| Asner et al. (2017) | YES (3H, 3P) | Isolated LV | α_n : linear α_t : N/A | Holzapfel & Ogden (2009) | Simple time-dependent | - Novel data-driven boundary energies to take into account LV's surrounding structures - Personalization based on LV surface displacement |
| Bovendeerd et al. (2009) | NO (3H) | Truncated ellipsoid LV | Rijcken et al. (1999) | Guccione et al. (1991) | Kerckhofs et al. (2003) | - To observe the effect of transverse fiber angles to predicted shear strain |
| Gao et al. (2017) | YES (27H, 11P) | Isolated LV | α_n : linear α_t : linear | Holzapfel & Ogden (2009) | Niederer et al. (2006) | - Ischemic heart model: to observe post-MI changes in contractility - Personalization based on literature pressure, measured volume & strain |
| Genet et al. (2014) | YES (5H) | Isolated LV | α_n : linear α_t : N/A | Guccione et al. (1991) | Guccione et al. (1993) | - To observe normal LV stress distribution for cardiac treatment - Personalization based on literature pressure, measured volume & strain |
| Marchesseau et al. (2013) | YES (8H, 3P) | Biventricular | α_n : linear α_t : N/A | Mooney (1940) & Rivlin (1948) & Bestel et al. (2001) | Bestel et al. (2001) | - Electromechanical model - Novel personalization using reduced order unscented Kalman Filtering based on regional volumes |
| Peña et al. (2010) | NO (24H) | Truncated ellipsoid LV | α_n : linear α_t : N/A | Lin & Yin (1998) | Lin & Yin (1998) | - To observe changes in myocardial contractility during human fetal growth (24-37 weeks period) - Personalization based on ejection fraction from cardiac US |
| Tang et al. (2010) | NO (1P) | Biventricular | α_n : linear α_t : N/A | Mooney (1940) & Rivlin (1948) | Time-dependent & material stiffening | - Fluid-Structure Interaction model - To observe a model-based approach of surgical design optimization |
| Walker et al. (2005) | YES (5P-sheeps) | Isolated LV | α_n : linear α_t : N/A | Guccione et al. (1991) | Guccione et al. (1993) | - To analyze the significance of active tension in the cross-fiber direction - Personalization based on measured volume & pressure |
| Xi et al. (2013) | YES (1H, 2P) | Isolated LV | α_n : linear α_t : N/A | Guccione et al. (1991) | Stretch-dependent | - To estimate residual active tension during diastole and characterize diastolic dysfunctions - Personalization based on diastolic cardiac deformations |

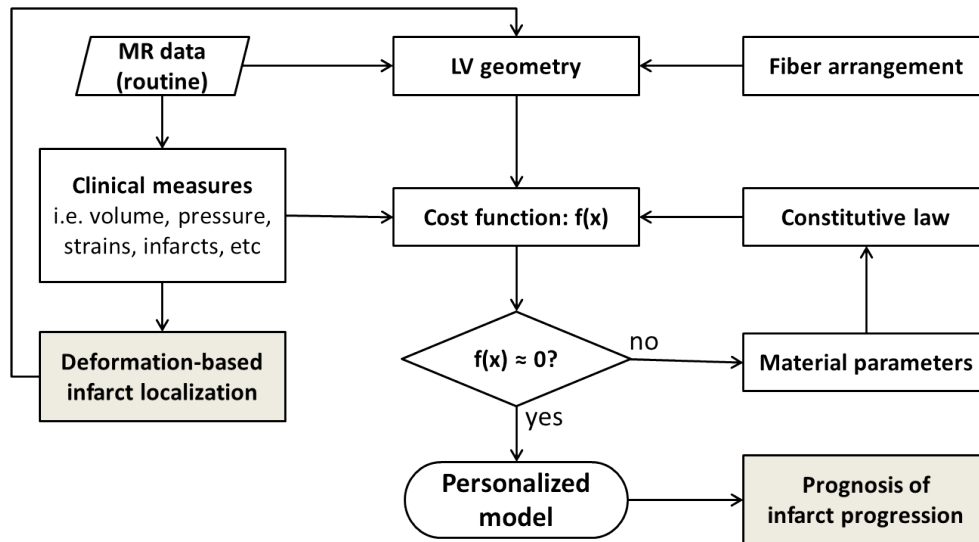


Figure 8.3: Notre approche de modélisation biomécanique inverse spécifique au patient

patients atteints d'une cardiopathie ischémique. Les indices seront récupérés à partir de modèles spécifiques aux patients qui sont partitionnés en fonction de l'information obtenue à partir d'IRMC de rehaussement tardif (LGE), ce qui permet l'identification d'indices biomécaniques locaux/régionaux pour le myocarde sain, malade et dans la zone de transition. Nous étudierons ensuite toute corrélation existante entre les indices biomécaniques et la progression du myocarde ischémique (Figure 8.3, 'Prognosis of infarct progression'). Nous analyserons la précision pronostique des indices biomécaniques par rapport à un ensemble de données IRMC longitudinales (J5 et M12) de 50 patients issues d'une cohorte multicentrique française appelée CARIM.

Enfin, nous étudierons l'ensemble de l'approche de modélisation proposée, telle qu'illustrée à la figure 8.3. Il s'agit d'une nouvelle méthode pour prédire la progression de l'infarctus en combinant l'identification des zones suspectes à partir des paramètres de déformation et un nouvel algorithme d'apprentissage, et le modèle de mécanique cardiaque spécifique au patient décrit dans les paragraphes précédents. Nous utiliserons un vaste ensemble de données pathologiques synthétiques et réalistes pour atteindre nos objectifs de recherche, qui sont doubles : 1) élaborer un cadre pour évaluer la performance de divers paramètres basés sur la déformation dans la localisation des infarctus (Figure 8.3, 'Deformation-based infarct localization'), et 2) tester la faisabilité de l'approche proposée de prédiction de la progression de la maladie.

Chapter 9

Notre modèle du ventricule gauche: implémentation et vérifications

Le chapitre présente les principaux composants que nous avons choisis pour notre modèle. De plus, nous discutons également de l'implémentation de notre modèle dans le logiciel d'éléments finis Abaqus et des vérifications de notre approche de modélisation par rapport à des problèmes de référence et à un modèle publié.

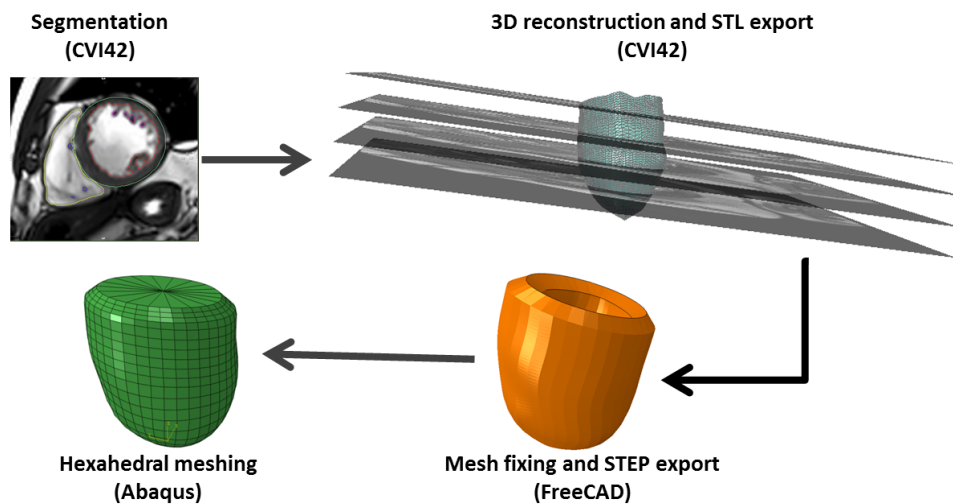


Figure 9.1: Le traitement de la géométrie VG : de la segmentation de l'IRM au maillage volumétrique hexaédrique VG

9.1 Géométrie maillée VG

La figure 9.1 montre la séquence d'opérations pour obtenir la géométrie maillée spécifique au sujet à partir des IRM. Premièrement, nous segmentons et extrayons manuellement les géométries du VG au début de la diastole à l'aide du logiciel de

traitement d'images cardiaques CVI42¹. Le logiciel a la capacité de corriger le mouvement ventriculaire en combinant la segmentation des coupes en petit et grand axe. Les contours sont ensuite exportés sous format STL (format de fichier de stéréolithographie), qui représentent la géométrie sous forme de surfaces triangulées. Dans le cas d'un fort décalage entre les coupes en petit axe, nous avons réalisé une correction supplémentaire en utilisant une translation axiale simple basée sur le centroïde de la coupe. Ensuite, nous avons importé les fichiers STLs dans FreeCAD², où des défauts dans les surfaces triangulées peuvent être corrigés. Les surfaces du VG sont ensuite exportées au format de fichier STEP pour être maillées avec des éléments hexaédriques dans Abaqus.

9.2 Systèmes de coordonnées locales

Nous avons fait référence à quatre systèmes de coordonnées dans notre étude :

- un système de coordonnées global Cartésien (x, y, z)
- un système de coordonnées global cylindrique (r, c, l)
- un système de coordonnées local 'pseudoprolate' (rr, cc, ll)
- un système de coordonnées local lié aux fibres (f, s, n)

Afin d'assigner le système de coordonnées cylindrique, l'apex épicardique et la jonction intraventriculaire antérieure doivent être définis manuellement. L'axe du VG est calculé comme un vecteur entre l'apex et le centroïde de la géométrie VG; le VG est tournée de sorte que l'axe du VG soit aligné avec l'axe z . L'apex épicardique est défini comme origine ($O = [0000]$). La jonction intraventriculaire antérieure est définie comme l'origine de la coordonnée circonférentielle où $c = 0$.

Le système de coordonnées pseudoprolate est dérivé du système de coordonnées cylindrique. La coordonnée transmurale rr est normalisée à 0 à l'endocarde et à 1 à l'épicarde, tandis que les coordonnées circonférentielles cc et longitudinales ll sont normalisées à partir des coordonnées cylindriques. Le vecteur transmurale est une moyenne pondérée en fonction de la distance de la normale dirigée vers l'extérieur des surfaces endocardique et épicaudique la plus proche du point myocardique considéré; le vecteur circonférentiel est le même que le vecteur de base circonférentiel cylindrique et le vecteur longitudinal est donné par le produit vectoriel des deux vecteurs précédents.

9.2.1 Description des orientations des fibres

Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser la méthode basée sur des règles optimisées de Rijcken et al. (1999) pour définir l'orientation des fibres. La coordonnée longitudinale locale ll du système pseudoprolate est convertie en une coordonnée

¹Circle, Calgary, AB, Canada

²freecadweb.org

normalisée $u = +0,5$ au niveau de la base et $u = -1$ à l'apex, tandis que la coordonnée radiale rr est convertie en une coordonnée normalisée $v = -1$ à l'endocarde et $v = +1$ à l'épicarde. L'angle d'hélice (α_h) et l'angle transverse (α_t) sont décrits dans les équations de la section 3.3.1.

9.3 Lois constitutives : Abaqus UMAT

Pour notre modèle de VG, nous avons choisi d'implémenter la loi passive transversalement anisotrope (Guccione et al., 1991) et la loi active dépendant de l'étirement des fibres (Guccione et al., 1993). Cette section décrit notre mise en œuvre des lois constitutives dans la fonction UMAT (user-defined material) d'Abaqus, codée dans le langage de programmation FORTRAN³.

9.4 Conditions limites

Par souci de simplicité, nous avons contraint le plan basal à être fixé dans toutes les directions. Nous avons utilisé la "Cavity Feature" dans Abaqus pour appliquer des changements de volume dans l'endocarde, où la cavité du VG est représentée comme un conteneur fermé maillé avec des éléments de coque quadrilatéraux. L'épicarde est libre de se déformer. De plus, nous n'avons pas tenu compte de l'électrophysiologie cardiaque dans notre modèle. Ainsi, la contraction active est déclenchée de manière homogène sur toute la surface du VG.

9.5 Simulations en télédiastole et télésystole

Nous avons appliqué l'approche de simulation à deux points introduite par Sun et al. (2009), qui est très appropriée pour personnaliser le modèle à partir de données clinique grâce à une formulation efficace sur le plan informatique. Ainsi, pour les changements dynamiques liés à la pression volumique et à la déformation, nous n'avons simulé que 2 points dans le cycle cardiaque : les phases télédiastolique et télésystolique.

À partir du début de la phase de remplissage, le premier point de simulation s'obtient en prescrivant un changement de volume pour simuler la phase de remplissage ($a \rightarrow b$). Ensuite, en recommençant à partir du début de la phase de remplissage, le deuxième point de simulation est obtenu en prescrivant un changement de volume nul ($a \rightarrow d$). Le gradient de déformation de la phase télédiastolique (\mathbf{F}_{ED}) est égal au gradient de déformation du point a à b , tandis que le gradient de déformation de la phase télésystolique (\mathbf{F}_{ES}) est calculé comme dans l'équation 3.19 par rapport à la géométrie de référence en début de remplissage (ref).

³www.fortran.com

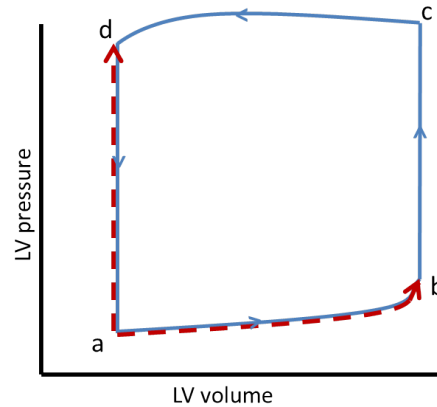


Figure 9.2: Simulation à 2 points (ligne rouge pointillée) superposée au cycle cardiaque (bleu). Point a : début du remplissage, point b : télédiastole/fin de remplissage, point c : fin de la contraction isovolumétrique, point d : télésystole/fin d'éjection

9.6 Vérification de modélisation directe sur des problèmes de référence

Land et al. (2015) fournit trois problèmes de référence pour aider à la vérification des codes de simulation de la mécanique cardiaque. Les résultats de 11 groupes de biomécaniciens cardiaques se sont révélés globalement cohérents et ont servi de solutions de référence. Cette section relate la vérification de notre mise en œuvre à Abaqus par rapport aux trois problèmes de référence.

- **Problème de référence 1** : simulation d'une barre déformable, qui teste les forces de pression qui changent de direction avec l'orientation de la surface déformée et la loi constitutive transversalement anisotrope,
- **Problème de référence 2** : gonflements d'un ellipsoïde tronqué aux propriétés isotropes. Le problème présente un schéma de déformation similaire à celui de l'inflation dur coeur lors du remplissage,
- **Problème de référence 3** : inflation et contraction active d'un ellipsoïde aux propriétés transversalement anisotropes. Ce problème teste la construction d'arrangements de fibres complexes et la mise en œuvre de la contraction active.

9.6.1 Résultats et discussion

Quelques résultats de comparaison de notre modèle ("ABQ") avec les résultats de référence sont présentés. Une comparaison plus détaillée se trouve à l'annexe 6.5. Il s'agit des résultats obtenus de déformation dans les directions x , y , z pour les 3 problèmes. La figure 9.3 montre notre résultat ('ABQ') par rapport aux résultats de référence des autres groupes pour le problème 1. La figure 9.4 montre les comparaisons

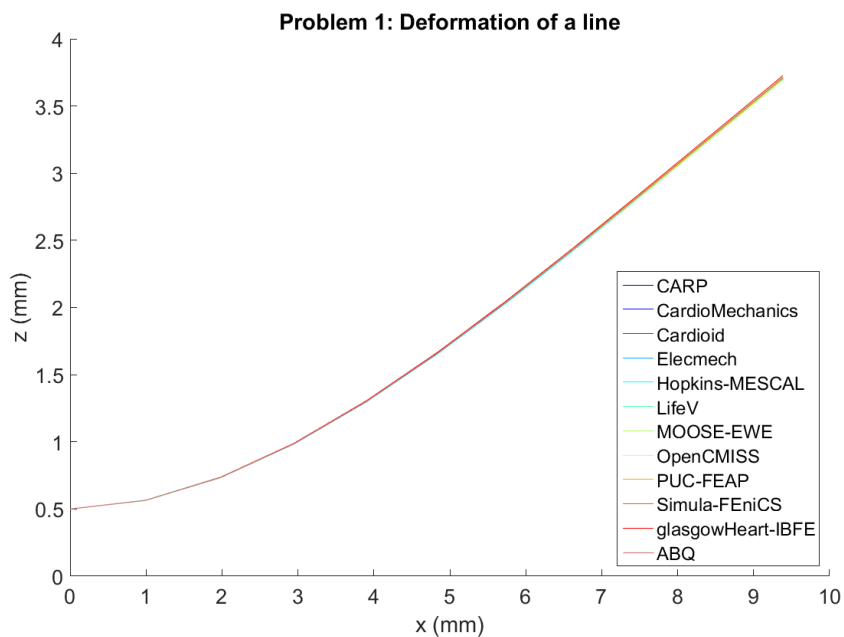


Figure 9.3: Land et al. (2015) Problème 1 : déformation de la ligne médiane de la barre(x 0.5 0.5)

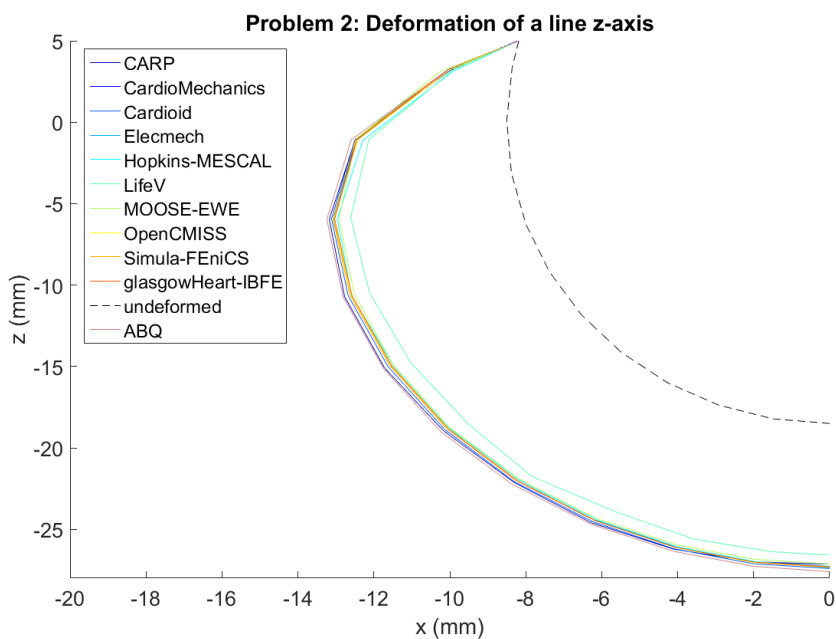


Figure 9.4: Déformation selon une ligne médiane de la paroi du VG, la ligne en pointillés montrant la ligne non déformée.

de la déformation de la ligne médiane selon l'axe des z pour le problème 2. Pour le problème 3, la figure 9.5 montre les comparaisons de la déformation de la ligne médiane selon l'axe des z (coupe longitudinale), tandis que la figure 9.6 montre les comparaisons de la déformation de ligne médiane selon l'axe des y (coupe axiale).

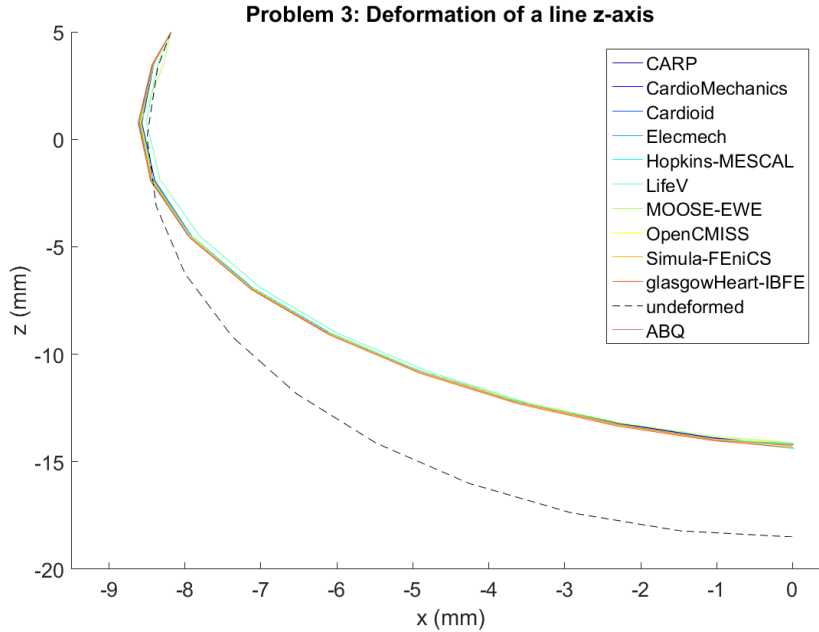


Figure 9.5: Déformation d'une ligne médiane de la paroi VG selon l'axe des Z , la ligne en pointillés montrant la ligne non déformée

En conclusion, notre implémentation UMAT dans Abaqus a fourni des résultats très similaires aux solutions de référence présentées dans (Land et al., 2015).

9.7 Test préliminaire de notre approche inverse en comparaison au modèle de TU/e

Bovendeerd et al. (2009) de l'Université technologique d'Eindhoven a fait valoir que la plupart des modèles de VG étaient capables de prédire correctement les déformations circonférentielles, longitudinales et radiales, mais qu'ils ne pouvaient prédire la déformation en cisaillement (radial-circonférentiel) avec suffisamment de précision. Pour évaluer ce problème, ils ont étudié un modèle de cœur battant avec une distribution spatiale optimisée des angles des fibres (Rijcken et al., 1999) et évalué la déformation circonférentielle et la déformation en cisaillement du modèle par rapport aux données de déformation obtenues sur des volontaires sains extraites d'images par RM marquées (MRI tagging). Les résultats ont montré que ce modèle était capable de reproduire les valeurs de déformation (principales et cisaillement) aux niveaux basal, mi-ventriculaire et apical pendant tout le cycle cardiaque.

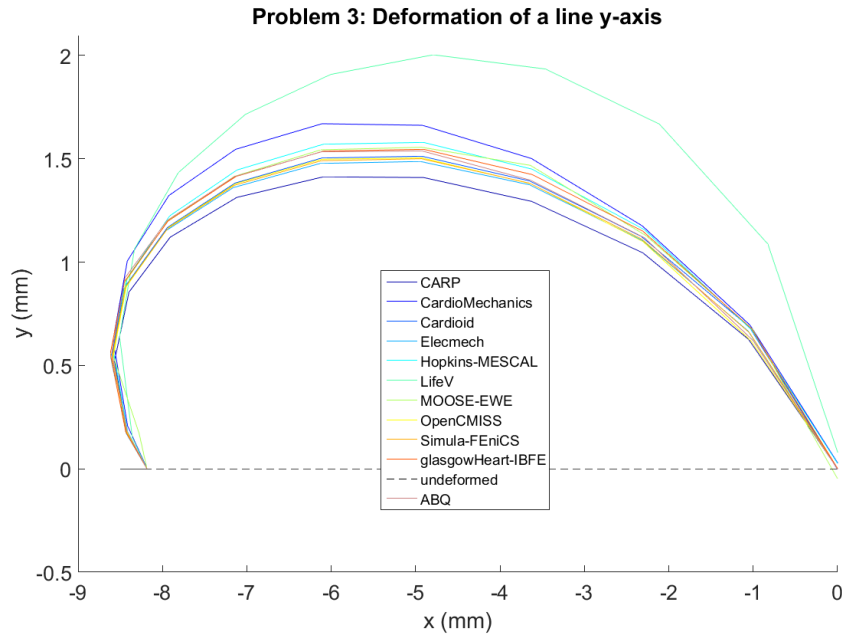


Figure 9.6: Déformation d'une ligne présentant une torsion le long de la section axiale de la paroi VG. La torsion est due à la contraction active dans le sens des fibres

Pour vérifier la performance de l'approche de modélisation inverse que nous proposons, nous avons personnalisé le modèle de VG en considérant les résultats de leur modèle comme entrée de la simulation, comme nous l'expliquons dans la section suivante.

9.7.1 Approche de modélisation

- **Géométrie et disposition des fibres** : La géométrie utilisée pour les deux modèles est une ellipsoïde tronquée et l'orientation des fibres est fondée sur les règles définies à la section 3.3.1.
- **Lois constitutives** : Le modèle TU/e utilise la même loi passive que celle décrite dans la section 9.3, mais une loi active un peu différente qui dépend du temps et des changements de longueur du sarcomère ((Kerckhofs et al., 2003), tableau 8.1). Dans notre modèle, nous avons utilisé la loi passive et active décrite dans la section précédente.
- **Conditions limites** La surface épocardique du modèle TU/e était sans contrainte, tandis que la surface endocardique était soumise à une pression intracardiaque uniforme. Le plan basal est maintenu fixe, mais les déformations dans la direction radiale sont autorisées. Nous avons appliqué les mêmes conditions aux limites du plan basal dans notre modèle. De plus, le modèle TU/e utilise le modèle de Windkessel du système circulatoire, qui prescrit les pressions dans la cavité VG et les volumes pendant le cycle cardiaque. En revanche, notre modèle

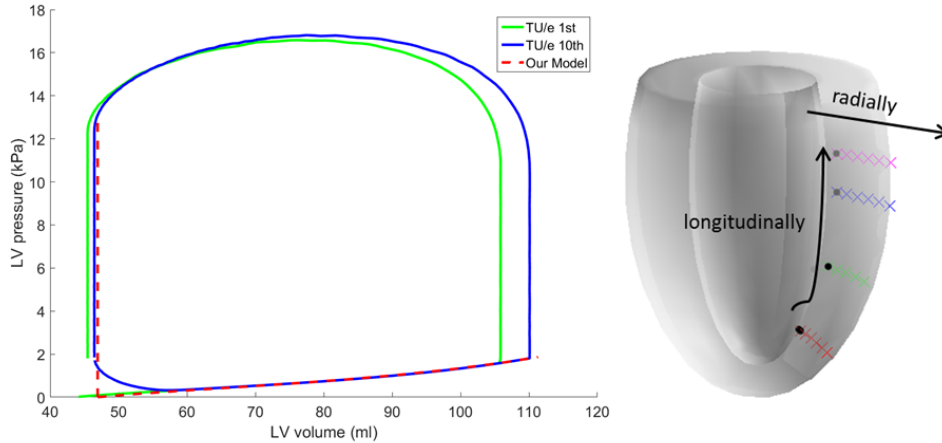


Figure 9.7: Gauche : les courbes pression-volume du modèle de cœur battant TU/e superposées à la courbe pression-volume de notre modèle personnalisé. Droite : description spatiale des points utilisés pour la comparaison des déformations présentés dans la Figure 9.8, répartis selon les directions radiale (6 points) et longitudinale (4 points)

a appliqué des changements prédéfinis du volume de la cavité pour simuler les conditions aux limites hémodynamiques.

- Personnalisation** La figure 9.7 montre les courbes pression-volume (PV) du modèle TU/e, avec une simulation itérative du cycle cardiaque à partir du cycle de référence non chargé (TU/e 1st) jusqu'à ce qu'une boucle PV stable soit obtenue (TU/e 10th). Cependant, cette approche est très coûteuse sur le plan calcul et très difficile à personnaliser. D'autre part, notre modèle utilise l'approche de simulation à deux points expliquée dans la section précédente pour obtenir les gradients de déformation aux phases télédiastolique (ED) et télésystolique (ES), qui correspondent respectivement aux phases de fin de remplissage et d'éjection.
- Strain points** Nous avons comparé les déformations circonférentielles, radiales, longitudinales et de cisaillement (radiales-circonférentielles) entre notre modèle et le modèle TU/e stabilisé (TU/e 10th). Comme les points de déformation n'ont pas été calculés exactement aux mêmes endroits en raison de différences dans les maillages et les points d'inspection, nous avons prédéfini des ensembles de points dans les directions radiale et longitudinale pour comparer les déformations entre les deux modèles, comme le montre la figure 9.7-droite.

9.7.2 Résultats et discussion

La figure 9.8 montre les résultats de la comparaison pour les déformations circonférentielles, radiales, longitudinales et de cisaillement (radial-circonférentielles). L'axe des abscisses et la barre de couleur affichent les coordonnées radiales et longitudinales locales normalisées, qui décrivent l'emplacement spatial des points d'inspection des deux modèles. La coordonnée radiale normalisée va de 0 à l'endocarde à 1 à l'épicarde,

tandis que la coordonnée longitudinale normalisée va de 0 à l'apex à 1 au niveau basal. L'axe des y affiche les valeurs de déformation.

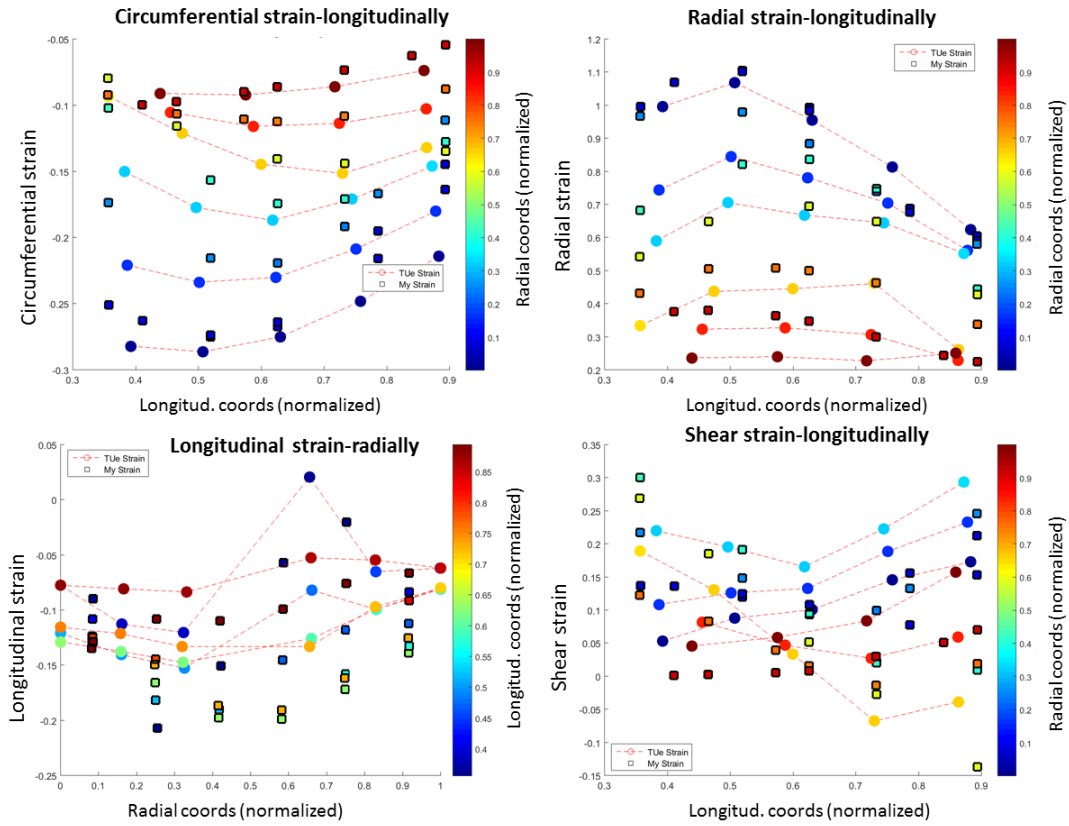


Figure 9.8: Comparaison des déformations entre le modèle TU/e (cercles reliés par des traits rouges en pointillés) et notre modèle personnalisé (carrés). L'axe des x et la barre de couleur affichent les coordonnées radiales et longitudinales, tandis que l'axe des y donne les valeurs de déformation respectives comparées.

En général, les distributions des déformations circonférentielles, radiales, longitudinales et de cisaillement étaient très semblables entre les deux modèles. Il faut souligner que notre approche de personnalisation a supposé que la géométrie avec le plus petit volume était la géométrie à contrainte nulle et que nous avons utilisé une géométrie maillée différente de celle du modèle TU/e, qui était une représentation fidèle de notre approche lorsqu'elle a été appliquée aux données cliniques. En définitive, cette vérification montre que l'approche de simulation à deux points est suffisamment précise pour les besoins de personnalisation de notre modèle.

9.8 Analyse de sensibilité

Dans cette section, nous avons étudié la sensibilité des paramètres de notre modèle. Les résultats sont présentés pour une géométrie idéale d'ellipsoïde tronqué, avec une

condition limite de fixation du plan basal. Nous avons effectué l'analyse de sensibilité en modifiant un paramètre à la fois par rapport à la simulation de référence. La simulation de référence reprend les valeurs de paramètres obtenues à partir de la comparaison avec le modèle TU/e décrit dans la section précédente. Nous avons étudié 6 paramètres du modèle et observé la sensibilité des 6 paramètres du modèle sur les paramètres de résultat suivants : le volume télédiastolique, les déformations télé-systoliques circonférentielles (E_{cc}), radiales (E_{rr}), longitudinales (E_{ll}) et de cisaillement (E_{rc}). Les résultats de la déformation moyenne sont divisés en 3 niveaux longitudinaux : basal, mi-ventriculaire et apical.

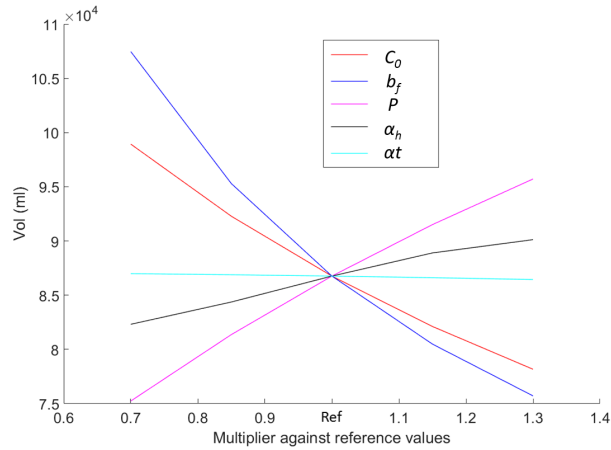


Figure 9.9: Volume télédiastolique (ml) de la cavité du VG, avec différents paramètres du modèle. Le paramètre de mise à l'échelle de la loi active T_{max} n'a pas été étudié car on a supposé qu'il n'y avait pas de tension active pendant la phase diastolique

9.8.1 Résultats et discussion

La sensibilité du volume télédiastolique (ED) à différents paramètres d'entrée est représentée dans la Figure 9.9, tandis que pour les différentes déformations, elles sont indiquées dans la Figure 9.10-9.13. L'axe des y affiche les valeurs de chaque paramètre de résultat. L'axe des abscisses affiche la variation des paramètres d'entrée de chaque modèle, allant de 0,7 à 1,3 fois les valeurs de référence.

En conclusion, cette analyse de sensibilité nous permet d'estimer l'impact les paramètres d'entrée les plus influents pour chaque paramètre de sortie. Cette information est extrêmement utile pour exploiter notre modèle de VG, en particulier pour les investigations qui s'appuient sur des données cliniques. Par exemple, on peut jouer sur les paramètres d'entrée les plus sensibles du modèle pour mieux faire correspondre les déformations simulées avec les mesures de déformation issues des données cliniques.

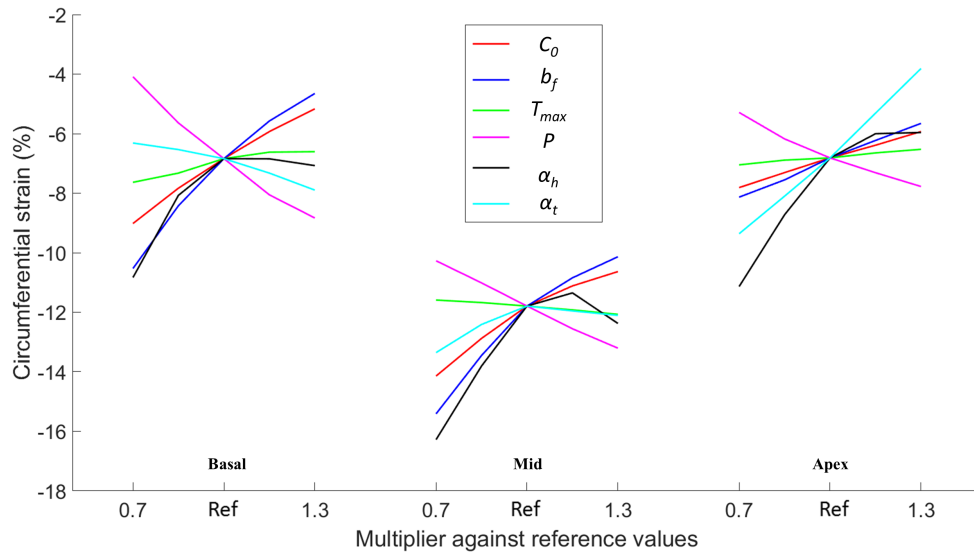


Figure 9.10: Valeurs de déformation circonférentielle (%) aux niveaux basal, moyen et apical, avec différents paramètres d'entrée du modèle

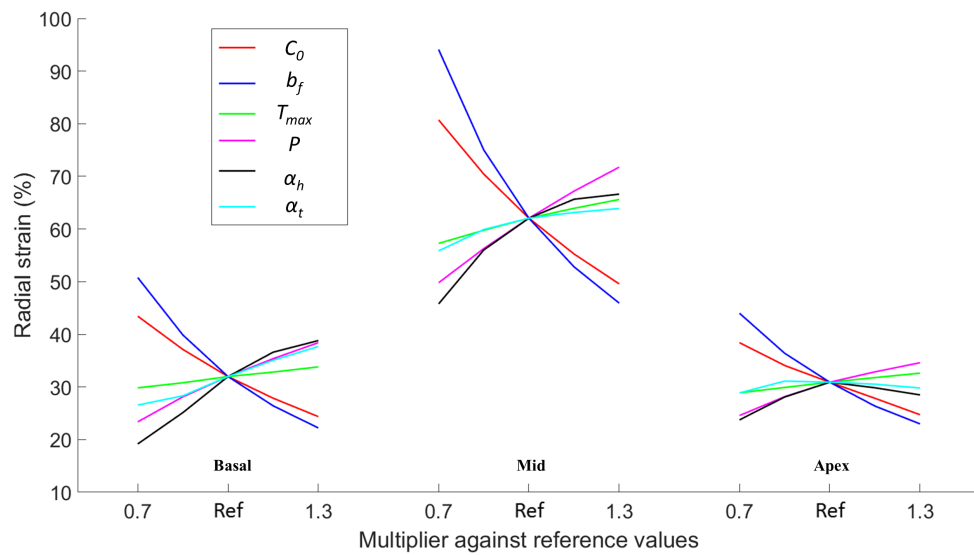


Figure 9.11: Valeurs de déformation radiale (%) aux niveaux basal, moyen et apical, avec différents paramètres d'entrée du modèle

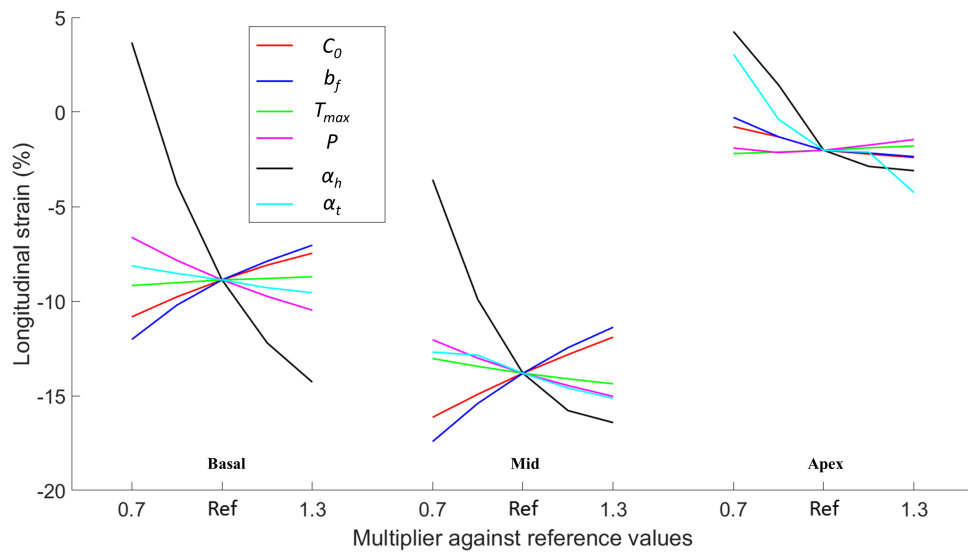


Figure 9.12: Valeurs de déformation longitudinale (%) aux niveaux basal, moyen et apical, avec différents paramètres d'entrée du modèle

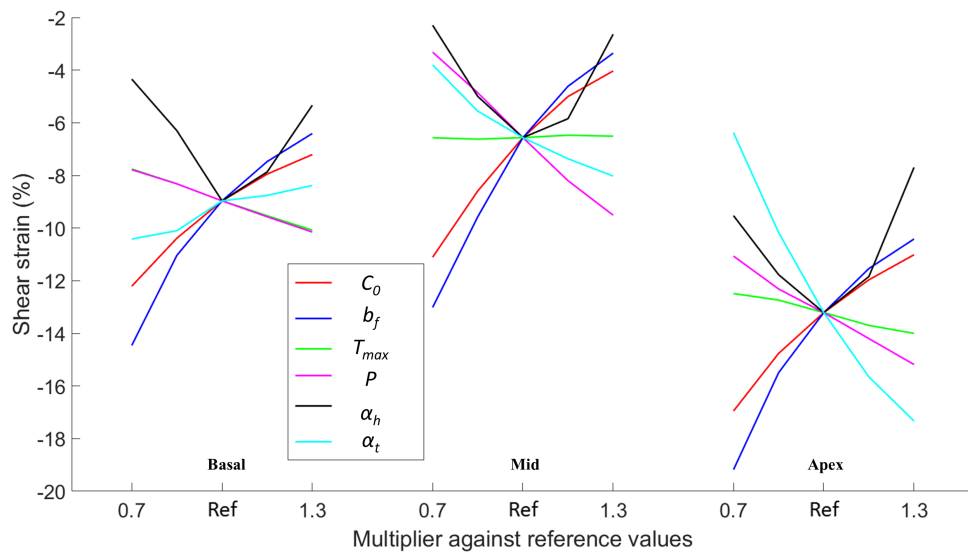


Figure 9.13: Valeurs de déformation en cisaillement (%) aux niveaux basal, moyen et apical, avec différents paramètres d'entrée du modèle

9.9 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que notre approche de modélisation inverse est en mesure de personnaliser le modèle de VG avec une précision suffisante par rapport à un modèle de VG de la littérature. Dans le chapitre suivant, nous décrivons la validation de notre modèle par rapport aux données réelles IRM provenant de volontaires sains.

Chapter 10

Estimation de la rigidité et de la contractilité du ventricule gauche à partir de données de routines cine-IRM acquises chez des volontaires sains

10.1 Introduction

Les paramètres biomécaniques, tels que la rigidité et la contractilité, sont directement liés aux caractéristiques mécaniques passives et actives du myocarde. De plus, le remodelage myocardique post-infarctus modifie les caractéristiques mécaniques de l'infarctus et ses interactions avec le reste du myocarde non infarcté Richardson et al. (2016), faisant de la rigidité et la contractilité de bons paramètres pour caractériser l'évolution des patients ischémiques. Malheureusement, on ne dispose pas de données sur la gamme des valeurs normales et pathologiques de ces paramètres biomécaniques, car leur mesure directe est très difficile, voire impossible, dans la pratique clinique. Une approche basée sur un modèle mécanique capable d'estimer la rigidité et la contractilité patient-spécifique serait très utile pour évaluer le degré d'atteinte. Cependant, avant d'effectuer toute mesure sur des cœurs ischémiques, il est nécessaire d'établir au préalable la gamme des valeurs de la rigidité et de la contractilité d'un VG normal.

Dans ce but, nous avons estimé la rigidité et la contractilité ventriculaire gauche de 21 sujets sains à partir des données d'acquisition en Cine-IRM cardiaque habituellement réalisée dans la pratique clinique. Ces paramètres biomécaniques sont quantifiés à l'aide d'un modèle mécanique à éléments finis personnalisé du VG. Les modèles ont été validés individuellement par comparaison entre les déformations issues de la simulation et les déformations calculées à partir de suivi de primitives (Feature Tracking) sur les images cine-IRM. Les modèles identifiés sont ensuite évalués par comparaisons à des mesures cliniques classiques, comme l'épaisseur de la paroi en télédiastole,

l'épaississement systolique et la déformation longitudinale globale. L'objectif premier de cette étude est de démontrer la faisabilité de l'estimation de la rigidité et de la contractilité du ventricule gauche spécifique au sujet, basée sur des acquisitions de routine clinique. Un second objectif est d'établir une gamme de valeurs de référence de la rigidité et de la contractilité du myocarde ventriculaire gauche humain normal.

10.2 Sujets

Deux séries de données IRM cardiaques de volontaires sains ont été exploitées dans cette étude. La première (n=11) est constituée des données IRM acquises sur des volontaires sains mises à disposition dans le contexte du Challenge MICCAI STACOM (Tobon-Gomez et al., 2013a) de 2012, qui inclue deux femmes et neuf hommes. Les images de cet ensemble ont une taille de pixel dans le plan de coupe de 1,25 mm et une épaisseur de coupe de 8 mm. La deuxième série provient de la cohorte MARVEL¹ du CHU Saint-Etienne (n=10). Les données de quatre hommes et six femmes composent cet ensemble. L'étude MARVEL (ID RCB 2016-A00913-48) a été approuvée par le comité d'éthique local (URB #6/052) et est enregistrée sur ClinicalTrials.gov sous le numéro d'enregistrement NCT03064503. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit. Les données MARVEL ont une taille de pixels dans le plan de coupe de 0,55 mm et une épaisseur de coupe de 7 mm.

10.3 Méthodes

10.3.1 Workflow de personnalisation de modèles

La segmentation de l'endocarde et de l'épicarde du ventricule gauche en phases télésystolique (ES) et télédiastolique (ED) a été réalisée à l'aide du logiciel CVI42, comme le montre la Figure 9.1 de la section précédente. La segmentation a été effectuée sur les images en petit axe, et en grand axe 2 et 4 cavités (Figure 10.1-haut). Les contours segmentés ont été exportés au format STL et la paroi du VG a été maillée avec des éléments hexaédriques avec ABAQUS. Le maillage résultant de chaque modèle comporte $3744,7 \pm 449,7$ éléments C3D8R (reduced-integrated hexahedron) et $4539,3 \pm 521,2$ sommets. Les déformations télé-systoliques pour chaque sujet ont été calculées à l'aide de la technique de suivi de primitives (Feature Tracking, FT) disponible dans le logiciel CVI42 (Figure 10.1-bas).

Le myocarde du VG est modélisé avec les composants mentionnés au chapitre 9. L'arrangement des fibres du myocarde du VG est défini les formules données dans Rijcken et al. (1999). Le comportement mécanique passif myocardique est modélisé par un matériau hyperélastique transversalement anisotrope (Guccione et al., 1991), tandis que la tension active est définie par une loi de force active dépendant de l'étirement de fibre (Guccione et al., 1993). Ces modèles constitutifs ont été décrits en détail dans les sections précédentes 9.3.

¹clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03064503

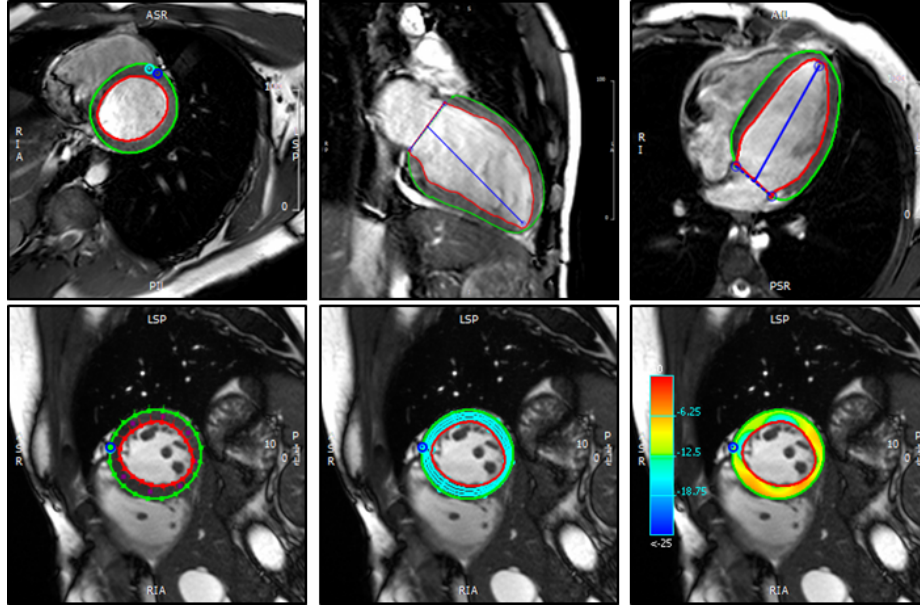


Figure 10.1: Haut : Images cine IRM en petit axe, et grand axe 2 et 4 cavités (de gauche à droite). Bas : Résultats du suivi de primitives: points de contours, maillage de suivi, déformation circonférentielle estimée (de gauche à droite)

La base du VG est maintenue fixe pour exclure tout mouvement rigide du corps. L'épicaarde n'est pas contraint, mais un changement de volume prescrit a été appliqué sur la cavité du VG à l'aide de la fonctionnalité "Cavity Feature" d'Abaqus. Le changement de volume est la contrainte mécanique privilégiée parce que la mesure du volume de chaque sujet est accessible à partir de l'analyse des images par RM (Figure 3.11). La quasi-incompressibilité est imposée dans le comportement passif volumétrique en prenant un module de compression proche de celui de l'eau (Holzapfel, 2000).

Nous avons pris un rapport de b_f à b_t à b_{ft} à 1,0 à 0,4 à 0,7 afin de bien faire correspondre les données expérimentales sur la déformation myocardique des cœurs intacts (Guccione et al., 1991). Cette même hypothèse a été utilisée et évaluée dans plusieurs études de modélisation, en prenant ce rapport pour les paramètres passifs exponentiels (Genet et al., 2014; Nasopoulou et al., 2017; Wenk et al., 2012). Cette approche limite l'identification des paramètres matériels à trois paramètres au total : C_0 et b_f pour la loi passive et T_{max} pour la loi active.

Nous avons identifié séparément les paramètres passifs et actifs en utilisant une approche de simulation à 2 points (Sun et al., 2009) introduite dans la section précédente 9.5. Les paramètres passifs C_0 et b_f ont été identifiés de manière à minimiser la distance à la courbe pression-volume normalisée en télédiastole prédite par la formulation de Klotz et al. Klotz et al. (2006). Klotz et al. (2006) a constaté que les relations pression-volume télédiastolique normalisées en volume (EDPVR) ont une forme commune pour différentes étiologies et espèces, ce qui permet de prévoir la courbe EDPVR d'un sujet donné. Une fois les paramètres passifs C_0 et b_f identifiés pour chaque sujet, le paramètre de tension active T_{max} a ensuite été estimé en faisant

correspondre la pression ES simulée résultante avec une référence normale de pression ES. En l'absence d'information sur la pression spécifique au sujet, des valeurs normales de pression télé-diastolique et télé-systolique de 9 mmHg et 120 mmHg ont été utilisées, respectivement (Gao et al., 2017a; Genet et al., 2014).

Dans notre étude, nous avons identifié simultanément les paramètres passifs C_0 et b_f . Nous avons utilisé la méthode implémentée dans la fonction *fminsearch* disponible dans MATLAB. Il s'agit d'une méthode d'optimisation sans dérivée basée sur la méthode simplex de Nelder & Mead (Lagarias et al., 1998).

10.3.2 Indices de rigidité et de contractilité VG

Nous avons choisi de représenter la rigidité LV spécifique d'un sujet avec un indice scalaire constitué du produit des paramètres C_0 et b_f . Cet indice de rigidité est conforme à la linéarisation de la relation contrainte-déformation décrite au chapitre 4, équation 23 du Payan and Ohayon (2017). L'indice de rigidité (**SI**) reflète le comportement du myocarde passif sous tension. Nous avons considéré le paramètre optimisé T_{max} comme l'indice de contractilité myocardique spécifique du sujet (noté **CI**). Les deux indices sont exprimés en kiloPascal (kPa).

10.3.3 Évaluation du modèle

Valeurs de déformation

Les valeurs *in vivo* de déformation circonférentielle ES mesurées par la technique FT sur des images cine RM ont été interpolées sur le maillage à éléments finis à l'aide d'une combinaison d'approches plus-proches-voisins et de pondération par l'inverse de la distance. Les déformations interpolées ont été comparées aux déformations de simulation personnalisées. Seules les déformations circonférentielles ont été comparées, car la déformation radiale extraite par la technique FT n'est pas bien corrélée avec les autres techniques de mesure de déformations du VG (Augustine et al., 2013; Gao et al., 2014a; Padiyath et al., 2013). De plus, la déformation radiale de FT est généralement moins robuste et moins reproductible (Lu et al., 2014; Schuster et al., 2013). Les déformations longitudinales n'ont pas été comparées, car seules deux images en grand axe ont été acquises, ce qui engendre un nombre insuffisant de points de déformation pour l'optimisation.

Autres métriques du VG

Un ensemble de mesures globales de la fonction VG a été calculé à partir des modèles propres à chaque sujet. Ces paramètres sont l'épaisseur de la paroi en télé-diastole, l'épaississement systolique, la déformation longitudinale globale et les rotations segmentaires. Les paramètres obtenus dans la région médio-ventriculaire des modèles personnalisés ont été comparés à ceux mesurés à partir d'images cine RM et/ou aux valeurs normales trouvées dans la littérature. La figure 10.2 illustre ces mesures et sont énumérées ci-dessous :

- **EDWT** : épaisseur de paroi en fin de diastole (mm)
- **SFT** = $100 * (ESWT - EDWT) / EDWT$: Epaisseur systolique (%), qui est la différence relative entre l'épaisseur de paroi en télé-diastole et télé-systole, rapportée à l'épaisseur de paroi en télé-diastole
- **GLS** = $100 * (EDL - ESL) / EDL$: déformation longitudinale globale (%), qui est la différence relative entre la longueur le long de la direction longitudinale du myocarde en télé-systole et en télé-diastole, par rapport à la longueur longitudinale en télé-diastole. Dans notre étude, nous avons calculé la moyenne de la longueur longitudinale locale de chaque élément.
- **ROT_{base}** et **ROT_{apex}** : rotations segmentaires (degrés), qui sont calculées en évaluant le déplacement angulaire d'un point aux niveaux basal et apical par rapport à l'axe du VG, désigné par θ_{base} et θ_{apex} sur la figure 10.2 respectivement.

Les valeurs *EDWT* et *SFT* prédites par le modèle ont été comparées aux valeurs calculées à partir des images RM. De plus, les quatre paramètres de nos modèles personnalisés ont également été comparés aux valeurs normales trouvées dans la littérature.

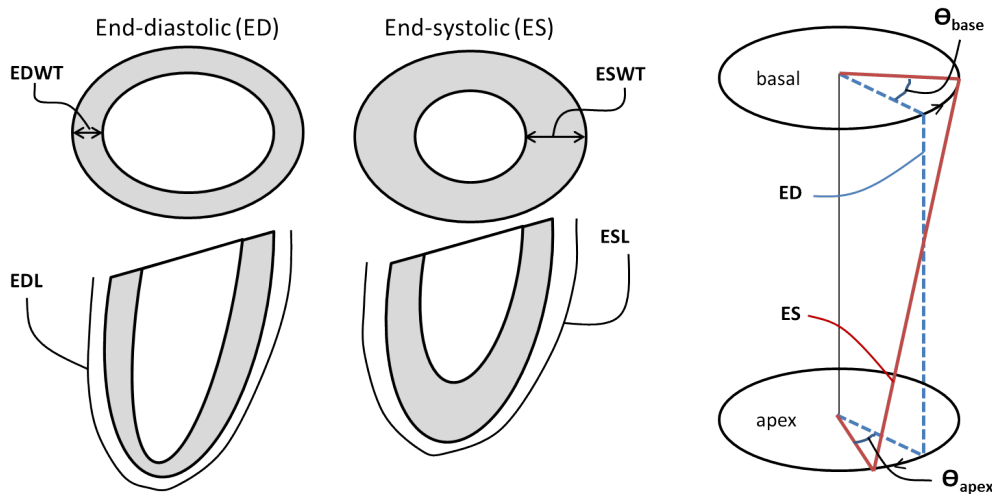


Figure 10.2: Illustration des métriques du VG. Voir le texte pour les expressions (WT : épaisseur de paroi, L : longueur)

10.3.4 Analyse statistique

Des analyses de régression linéaire multiples ont été effectuées sur nos 21 sujets pour rechercher des corrélations linéaires potentielles entre **SI** et **CI** estimés par rapport à la fraction d'éjection (EF), l'épaississement systolique (SFT), la déformation circconférentielle globale (GCS), la déformation longitudinale globale (GLS) et la torsion du VG (Twi) - calculée comme la différence entre les rotations segmentaire basale et

apicale. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel commercial Sigma-Stat². Des valeurs de probabilité de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

10.3.5 Effets des angles transverses des fibres

De plus, nous avons également exploré l'influence des angles de fibres transverses sur **SI** et **CI**, en personnalisant aussi nos modèles en imposant $\alpha_t = 0$ sur l'ensemble du VG'. Nous avons estimé cette comparaison essentielle, car les études les plus récentes sur la modélisation mécanique du VG n'ont intégré que la distribution spatiale des angles d'élévation des fibres.

10.4 Résultats

10.4.1 Données MR spécifiques au sujet

Le Tableau 10.1 "Mesures" énumère les paramètres du VG pour les sujets sains, obtenus à partir des données IRM. L'épaisseur de la paroi en télé-diastole est établie comme étant différente entre les hommes et les femmes; dans notre étude, nous avons trouvé une épaisseur de paroi de $8,1 \pm 1,3$ mm et $6,1 \pm 0,8$ mm pour les hommes et les femmes, respectivement.

Table 10.1: Moyenne et écart-type (SD) des mesures du VG pour tous les sujets, ainsi que les différences entre les valeurs mesurées (mes) et les valeurs simulées (sim) personnalisées.

| Métriques n = 21, 13 male | | Mesures (meas) | Simulation (sim) | mes-sim |
|--------------------------------|---------------|-------------------|---------------------|--------------|
| Volume (ml) | Télé-diastole | 137.3 (25.8) | | - |
| | Télé-systole | 58.8 (11.6) | | |
| Fraction d'éjection' (%) | | 57.1 (3.7) | | - |
| Epaisseur télé-diastolique(mm) | | 7.3 (1.5) | 7.9 (1.6) | -0.56 (0.98) |
| Epaississement systolique(%) | | 67.4 (23.7) | 69.2 (8.5) | -1.8 (24.4) |
| ϵ_{cc} (%) | | -17.4 (2.6) | -17.0 (2.6) | -9.8 (3.7) |
| GLS (%) | | -9.8 (3.7) | -15.1 (1.9) | 5.3 (4.3) |

10.4.2 Personnalisation et indices biomécaniques spécifiques au sujet

La figure 10.3 montre un exemple de la dynamique d'un VG personnalisé d'un volontaire en bonne santé, où les figures du haut montrent la distribution de la déformation et de la contrainte des myofibres en télé-systole, et les figures du bas montrent une

²Systat, Chicago, US

coupe mi-ventriculaire de la géométrie du VG simulée et déformée en télé-diastole et télé-systole superposée aux images RM respectives. Les paramètres passifs moyens spécifiques au sujet qui ont été obtenus sont les suivants : $0,08 \pm 0,02$ kPa pour C_0 et $16,15 \pm 3,57$ pour b_f , conduisant à un indice de rigidité du VG normalement distribué SI de $1,33 \pm 0,18$ kPa. Le paramètre moyen de tension active T_{max} qui a conduit à une pression physiologique de 120 mmHg était de $95,13 \pm 14,21$ kPa, qui est également l'indice de contractilité CI .

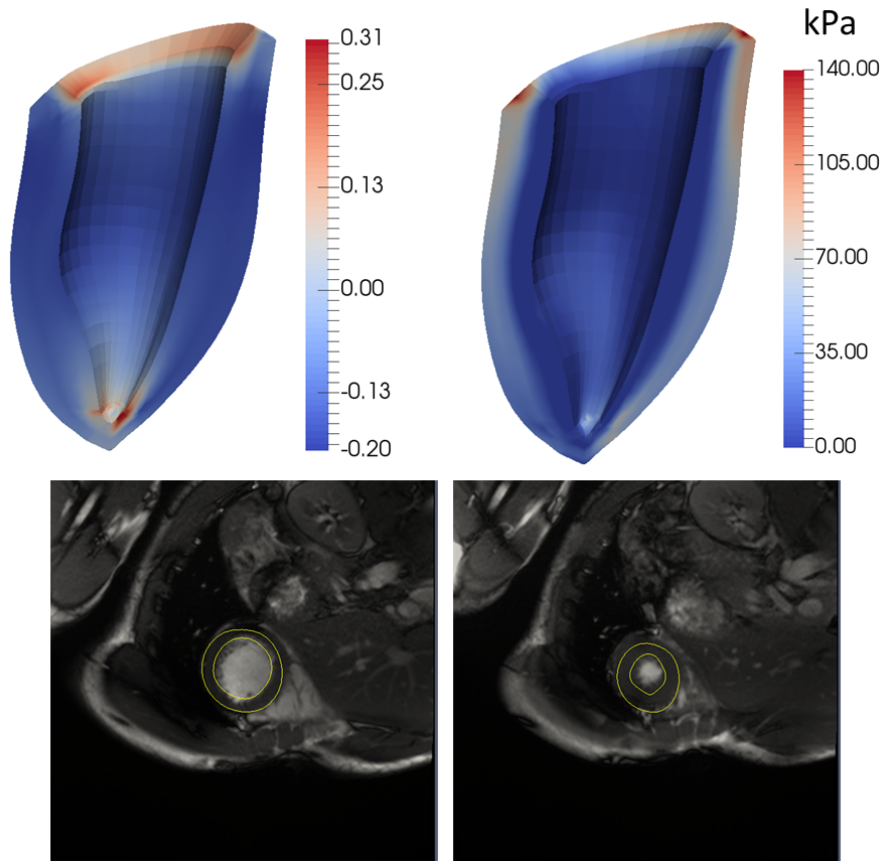
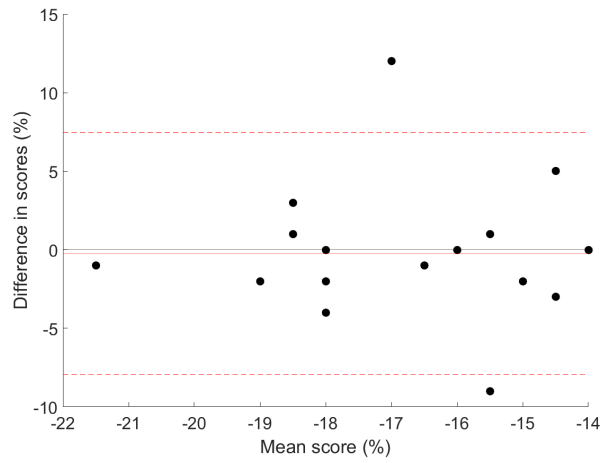


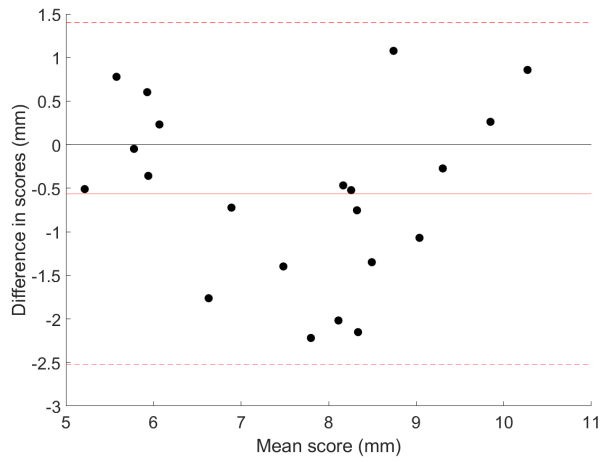
Figure 10.3: Résultats personnalisés du modèle de VG à partir des données d'un volontaire en bonne santé. En haut : distribution de la déformation (à gauche) et de contrainte (à droite) de la myofibre en télé-systole. En bas : coupe mi-ventriculaire déformée d'un modèle de VG en jaune superposée aux images RM en télé-diastole (à gauche) et en télé-systole (à droite).

10.4.3 Évaluation du modèle

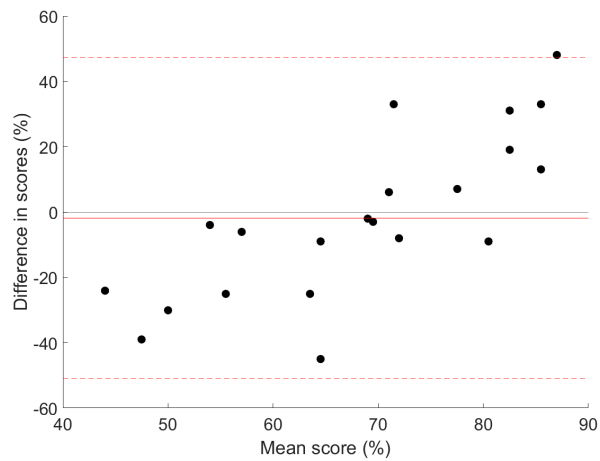
Le tableau 10.1 indique la différence entre le modèle mesuré et le modèle personnalisé en termes de métriques du VG. La figure 10.4 montre les graphiques de Bland-Altman comparant les valeurs mesurées et calculées des déformations circonférentielles, de l'épaisseur de paroi en télé-diastole et de l'épaississement systolique au niveau mi-ventriculaire.



(a) Comparaisons des déformations circonférentielles télé-systoliques



(b) Comparaisons de l'épaisseur de la paroi en télé-diastole à un niveau mi-ventriculaire



(c) Comparaisons de l'épaississement systolique à un niveau mi-ventriculaire

Figure 10.4: Graphiques de Bland-Altman : mesures simulées vs mesures basées sur l'IRM

En moyenne, nos modèles personnalisés avaient une épaisseur de paroi en télé-diastole de $8,7 \pm 0,9$ mm (base), $8,9 \pm 0,7$ mm (médian), $8,8 \pm 0,9$ mm (apex) pour les hommes, et $6,7 \pm 0,5$ mm (base), $6,3 \pm 1,0$ mm (médian), $5,7 \pm 0,8$ mm (apex) pour les femmes. De même, nous avons étudié l'épaississement systolique aux niveaux basal, médian et apical du VG (Figure 4.10 gauche). Nos modèles personnalisés conduisent à des valeurs moyennes d'épaississement de $72,0 \pm 17,7$ % (base), $69,2 \pm 8,5$ % (médian) et $56,9 \pm 7,6$ % (apex). De plus, ils donnent une valeur GLS moyenne de $-15,1 \pm 1,9$ % et des rotations segmentaires moyennes de $+11,8^\circ \pm 0,7^\circ$ et $-3,0^\circ \pm 2,6^\circ$ pour les niveaux basal et apical, respectivement.

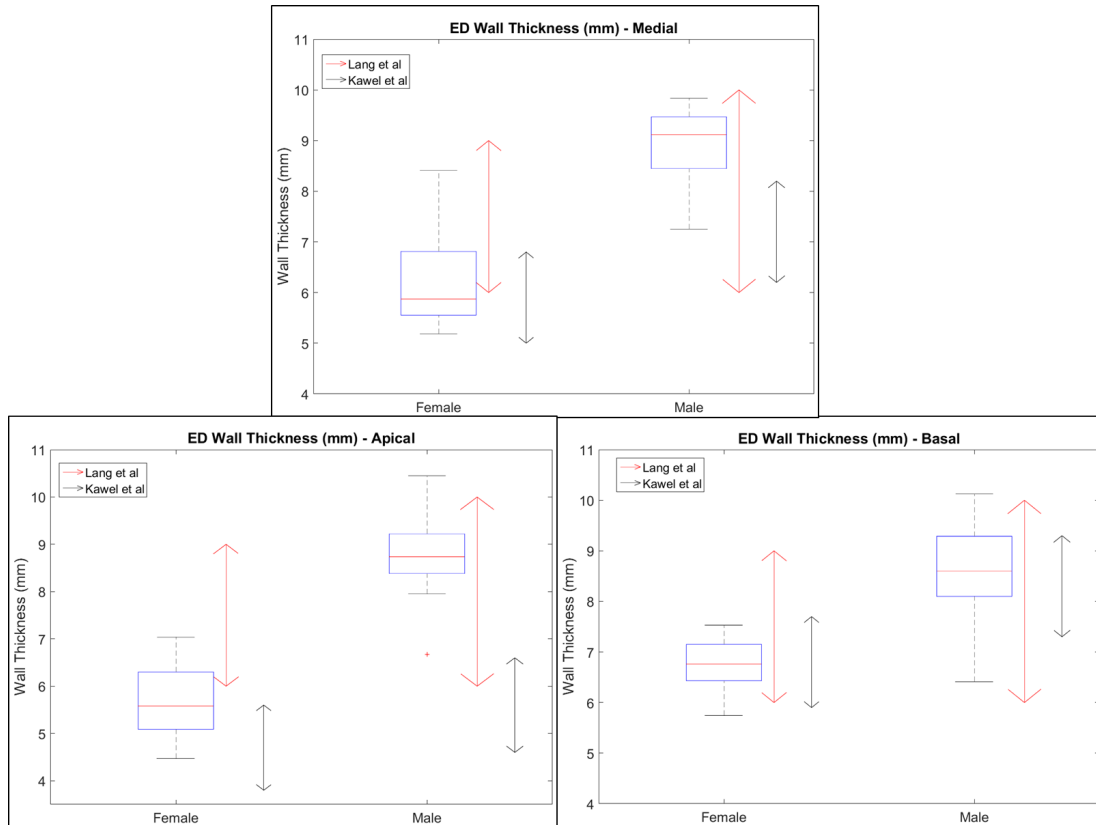


Figure 10.5: Épaisseur de paroi télé-diastolique (mm) calculée à partir des modèles personnalisés aux niveaux médian (en haut), apical (à gauche) et basal (à droite) pour 21 sujets (8 femmes, 13 hommes). Les flèches sont des valeurs de référence issues de Lang et al. (2006) (rouge) et Kawel et al. (2012) (noir)

10.4.4 Analyse statistique

Nous avons constaté que les deux variables indépendantes - fraction d'éjection (EF, en %) et épaississement fractionnaire systolique (SFT, en %) - semblent avoir une contribution significative sur les valeurs prédites **SI** : $SI = 4,05 - 0,06EF + 0,01SFT$, avec R^2 de 0,91 et $p < 0,001$. D'autre part, la torsion du VG (LVT, en degrés) et SFT peuvent être utilisées pour prédire les valeurs de **CI** : $CI = 76,51 - 3,71LVT +$

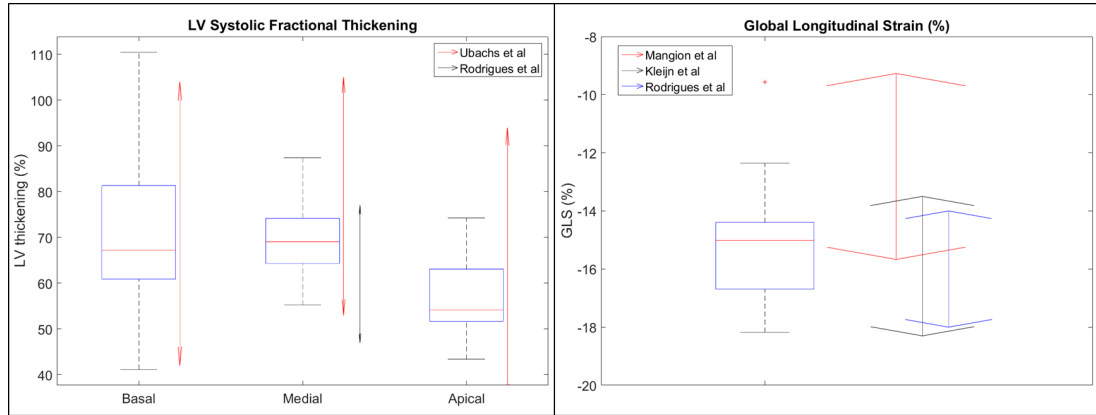


Figure 10.6: Gauche : Épaissement systolique (%) calculé à partir des modèles personnalisés aux niveaux basal, médian et apical pour 21 sujets. Les flèches sont des valeurs de référence issues de Ubachs et al. (2009) (rouge) et Rodrigues et al. (2016) (noir). Droite : déformation longitudinale globale (%) calculée à partir des modèles personnalisés pour 21 sujets. Les flèches sont des valeurs de référence issues de Mangion et al. (2016) (rouge), Kleijn et al. (2015) (noir) et Rodrigues et al. (2016)

0.77SFT, avec un R^2 de 0.78 et $p < 0.001$.

10.5 Discussion

Nos travaux sont parmi les premiers mettre en oeuvre une approche de modélisation inverse et des mesures issues d'acquisitions en IRM cardiaque de routine pour estimer la rigidité et la contractilité spécifiques du ventricule gauche sur plus de vingt sujets sains. L'approche utilise la géométrie spécifique au sujet, le volume mesuré et une pression physiologique pour personnaliser le modèle de VG. Les paramètres passifs des matériaux en télé-diastole, qui représentent la rigidité ventriculaire gauche, ont été identifiés par ajustement avec les courbes EDPVR formulées par Klotz et al. (2006). Le paramètre actif, qui représente la contractilité du ventricule gauche, a été identifié en fonction de la pression physiologique télé-systolique. De plus, notre approche de personnalisation a fait l'objet d'une évaluation approfondie par rapport à des mesures régionales du VG (déformation circonférentielle) et à des mesures globales telles que l'épaisseur de la paroi télé-diastolique et l'épaissement systolique. La gamme des indices biomécaniques trouvés dans cette étude était normalement distribuée et pourrait servir de référence pour le diagnostic in silico de pathologies cardiaques.

Les valeurs de déformation circonférentielle obtenues avec la technique FT se situaient dans la gamme normale de la littérature (Kawel et al., 2012; Lang et al., 2006; Rodrigues et al., 2016; Schuster et al., 2013; Ubachs et al., 2009). Au total, $771,4 \pm 131,5$ de points de déformation ont été calculés au moyen de la technique FT sur les images cine RM par sujet pour la déformation circonférentielle. Le tableau 10.1 indique également la déformation longitudinale globale moyenne (GLS) mesurée avec la technique FT. La valeur trouvée était de -9.8 ± 3.7 %, ce qui n'est pas dans la

gamme des valeurs humaines normales (Kalam et al., 2014; Moore et al., 2000). Cet écart pourrait s'expliquer par le fait que les calculs de déformation n'étaient basés que sur deux images en grand axe, ce qui donne $28,8 \pm 7,2$ points de déformation longitudinale calculés en moyenne par sujet.

Pour mieux évaluer la gamme des indices biomécaniques normaux que nous avons trouvés, nous avons également comparé les fonctions globales des modèles personnalisés avec les valeurs normales trouvées dans la littérature. La figure 10.5 et la figure 10.6 montrent ces comparaisons pour l'épaisseur de paroi en télé-diastole, l'épaississement systolique et la contrainte longitudinale globale. Les box-plots représentent les valeurs de notre modèle personnalisé et les flèches représentent les valeurs de référence trouvées dans la littérature.

Les rotations segmentaires prévues par nos modèles personnalisés étaient en accord avec Lorenz et al. (2000); Young et al. (1994), qui a trouvé une rotation dans le sens anti-horaire jusqu'à une valeur maximale de 10° au niveau apical et une rotation dans le sens horaire de 3° au niveau basal. Puisque la torsion du VG est fortement dépendante de la contraction endocardique et épicaudique, de la géométrie et de la disposition des fibres myocardiques (Kinova et al., 2018; Young and Cowan, 2012), ceci a prouvé que l'architecture des fibres myocardiques basée sur des règles dans notre modèle était capable de produire une déformation physiologique précise de la torsion du VG.

Notre approche personnalisée a permis de produire des déformations circonférentielles similaires à celles mesurées. Cependant, deux des sujets masculins - #11 et #19 - ont été détecté comme cas aberrants (Figure 4.7-haut). Le tableau 10.2 donne l'épaisseur de paroi en télé-diastole mesurée par imagerie de ces sujets, qui est relativement plus épaisse que celle des autres sujets masculins et des valeurs issues de Kawel et al. (2012). L'augmentation de l'épaisseur de la paroi en télé-diastole entraîne une augmentation de la tension artérielle ventriculaire. Pour cette raison, les hypothèses de 9 mmHg pour les pressions ED et de 120 mmHg pour les pressions ES pourraient introduire des imprécisions dans la personnalisation de ces deux sujets. De plus, le sujet #11 présentait une déformation circonférentielle globale réduite de $11,2 \pm 6,7$ % mesurée avec la technique FT, ce qui pourrait être une indication supplémentaire d'une cardiomyopathie hypertensive légère (Dong et al., 1994; Rosen and Lima, 2015).

Genet et al. ont proposé un modèle personnalisé pour construire une carte de référence de la contrainte ventriculaire gauche basée sur cinq sujets sains Genet et al. (2014). Ils ont utilisé les mêmes lois passives et actives que dans notre étude, mais avec une formulation différente de l'orientation des fibres myocardiques. Dans leur modèle, ils ont supposé une variation linéaire de l'angle d'hélice de la fibre de $+60^\circ$ à l'épicarde à -60° à l'endocarde, avec 0° d'angle transverse sur l'ensemble d VG. Pour compenser l'anisotropie dans la direction orthogonale aux fibres, ils ont ajouté dans cette direction une force contractile de 40 % de la force contractile se développant dans la direction des fibres, en se basant sur les résultats expérimentaux de (Walker et al., 2005). Ils ont trouvé une valeur moyenne de $0,11 \pm 0,01$ kPa pour C_0 et $14,36 \pm 3,19$ pour b_f , ce qui donne un indice de rigidité de $1,63 \pm 0,28$ kPa. Cette valeur est proche de notre résultat de $1,33 \pm 0,18$ kPa. Cependant, leur indice de contractilité était significativement plus élevé que dans notre étude : $142,80 \pm 11,12$ vs $95,13 \pm$

Table 10.2: Épaisseur de la paroi en télé-diastole et déformations circonférentielles télésystolique des sujets #11 et #19 par rapport aux 11 autres sujets masculins et aux valeurs de la littérature (Kawel et al., 2012)

| Measured LV metrics Mean (SD) | ED wall thickness (mm) | | | | Ecc (%) |
|----------------------------------|------------------------|-----------|-----------|------------|----------------|
| | basal | medial | apical | mean | |
| #11 | 10.8 | 8.0 | 8.5 | 9.1 | -11.2 (6.7) |
| #19 | 8.8 | 9.2 | 6.7 | 8.2 | -20.0 (7.2) |
| Others (n=11) | 8.5 (1.1) | 8.1 (1.3) | 6.8 (1.2) | 7.8 (1.0) | -17.6 (2.3) |
| Kawel et al | 8.3 (1.0) | 7.2 (1.0) | 5.6 (1.0) | 7.03 (1.0) | - |

14,21 kPa. De même, Gao et al. ont également personnalisé des modèles VG de 27 volontaires sains avec des angles transverses nuls Gao et al. (2017a). Bien qu'ils aient utilisé des lois de tension active différentes, ils ont rapporté une valeur de contractilité myocardique moyenne de 157 ± 25 kPa, qui est en accord avec Genet et al. (2014). Ces valeurs de contractilité sont en accord avec nos résultats de personnalisation lorsque les angles transversaux étaient fixés à zéro : $133,95 \pm 71,06$ kPa.

Pour étudier plus en détail les effets des angles transversaux dans nos modèles, nous avons effectué plusieurs tests avec une géométrie idéalisée mais des valeurs différentes de distributions des angles transverses. L'utilisation d'une géométrie de VG idéalisée éviterait toute influence de la variance de la géométrie provenant de données réelles. Le tableau 10.3 affiche les résultats de nos tests. Notre modèle original est identifié sous le nom de 'Trans100%'. Le modèle 'Trans70%' a 70% de l'angle transverse de 'Trans100%'. Les fibres de 'Trans00%' ont un angle transverse nul, qui correspond au même arrangement de fibres utilisé par Genet et al. (2014) et Gao et al. (2017a). On n'a observé aucune différence dans les valeurs de l'épaisseur de la paroi en télé-diastole. Cela est certainement dû au fait que l'épaisseur de la paroi en télé-diastole n'est affectée que par le paramètre passif diastolique, ce qui confirme que l'architecture fibreuse a moins d'influence dans la phase de remplissage qu'en systole (Usyk et al., 2000). Ceci explique pourquoi les valeurs de l'indice de rigidité sont assez proches entre les deux études. Une corrélation positive peut être observée entre l'angle transverse et l'épaississement du VG. Ceci est attendu parce que l'orientation des fibres avec une certaine orientation transverse redistribue la force active dans la direction radiale. Cela pourrait expliquer pourquoi l'indice de contractilité de Genet et al. (2014) et Gao et al. (2017a) était significativement plus élevé que dans notre étude.

De plus, nous avons également calculé la contrainte de cisaillement dans la direction radiale-circonférentielle à partir des trois modèles, où une valeur positive implique que la rotation des couches épicaudiques dans la direction circonférentielle dépasse

celle des couches endocardiques. Bovendeerd et al. (2009) a comparé la capacité de différents modèles mécaniques à retrouver la contrainte de cisaillement expérimentale mesurée en IRM marquée sur un cycle cardiaque. À cet égard, nous avons constaté que le modèle " Trans100% " a donné des valeurs de cisaillement télé-systolique similaires à leur modèle. Puisque notre approche était basée sur une simulation à 2 points du cycle cardiaque en télé-diastole et télé-systole, nous avons comparé nos valeurs de cisaillement avec leurs résultats en ces deux instants (Figure 10.7).

Table 10.3: Effets des angles transverses sur l'épaisseur de paroi télé-diastolique, l'épaississement du VG et le cisaillement sur une géométrie du VG idéalisée. Trans100%' est notre modèle original utilisé dans cette étude; 'Trans70%' et 'Trans00%' présentent respectivement 70% et aucun angle transverse dans l'arrangement de fibres par rapport à 'Trans100%'

| | ED wall thickness (mm) | | | | Systolic fractional thickening (%) | | | | Shear (rad-circ) strain (%) | | | |
|-----------|------------------------|--------|--------|------|------------------------------------|--------|--------|------|-----------------------------|--------|--------|------|
| | basal | medial | apical | mean | Basal | medial | apical | mean | basal | medial | Apical | mean |
| Trans100% | 11.7 | 11.3 | 10.7 | 11.2 | 40.2 | 45.3 | 39.4 | 41.6 | -2.1 | -8.2 | -13.4 | -7.9 |
| Trans70% | 11.7 | 11.3 | 10.6 | 11.2 | 35.7 | 41.9 | 41.8 | 39.8 | -1.3 | -4.1 | -8.4 | -4.6 |
| Trans00% | 11.7 | 11.3 | 10.6 | 11.2 | 31.7 | 33.9 | 37.3 | 34.3 | -2.0 | 3.5 | 5.5 | 2.3 |

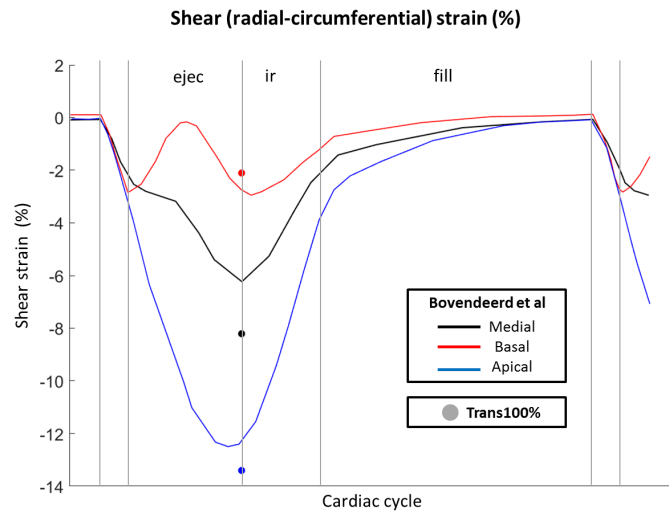


Figure 10.7: Comparaison du cisaillement radial-circumférentiel entre Bovendeerd et al. (2009) et notre modèle 'Trans100%' aux niveaux médian (noir), basal (rouge) et apical (bleu). ejec : phase d'éjection, ir : phase de relaxation isovolumique, remplissage : phase de remplissage

La rigidité myocardique définit la capacité du myocarde à résister à la déformation en réponse à un étirement, tandis que la contractilité myocardique définit la capacité du myocarde à produire une contraction interne. Ceci est corroboré par les résultats de l'analyse statistique, qui montrent que la rigidité du VG a une corrélation négative

avec la fraction d'éjection et que la contractilité du VG a une corrélation positive avec l'épaississement systolique. Ces deux corrélations étaient attendues puisque la fonction de pompe du VG diminue à mesure que le VG devient plus rigide et augmente avec la fonction contractile. Cependant, la corrélation positive entre la rigidité du VG et l'épaississement systolique ainsi que la corrélation négative entre la contractilité et la torsion du VG ne sont pas si évidentes à expliquer. Cela pourrait être dû aux effets combinés des paramètres biomécaniques sur ces paramètres, qui méritent d'être étudiés plus avant. Néanmoins, les fonctions de régression pourraient être utilisées pour prédire la rigidité et la contractilité du VG à partir de mesures courantes du VG obtenues uniquement par imagerie cardiaque.

Les principales limites de la présente étude sont dues aux représentations simplifiées introduites dans notre modèle. L'exclusion du ventricule droit dans le modèle affecte la distribution des contraintes circonférentielles. En utilisant un modèle purement mécanique, nous avons également négligé les aspects multiphysiques d'un cœur fonctionnel, c'est-à-dire la dynamique du flux sanguin et l'électrophysiologie. Une autre limite est le fait que notre approche de personnalisation était basée sur les pressions normales en télé-diastole et en télé-systole de la littérature. En raison de ces simplifications, nos modèles se sont limités à refléter les propriétés mécaniques du ventricule gauche en 2 points du cycle cardiaque: la télé-diastole et la télé-systole. Néanmoins, dans le cadre limité de l'étude, nous avons montré qu'il est possible de quantifier la rigidité et la contractilité du VG à l'aide d'un modèle de VG personnalisé construit à partir de données IRM cardiaques de routine, les modèles étant validés par rapport à différents paramètres standards. De plus, il a été établi que la torsion du VG est étroitement liée à la géométrie et à l'architecture des fibres (Young and Cowan, 2012). Dans ce contexte, la méthode fondée sur des règles que nous avons adoptée dans cette étude a permis de produire une torsion du VG dans la gamme normale attendue.

10.6 Conclusion

En conclusion, nous avons estimé les caractéristiques biomécaniques du ventricule gauche de 21 sujets normaux à partir de la personnalisation d'un modèle de cœur et de données IRM cardiaques de routine. Les indices de rigidité et de contractilité du myocarde ont été déterminés en faisant correspondre les valeurs de déformation calculées et mesurées en télé-diastole et télé-systole et les pressions normales de la littérature. Les modèles ont été évalués en comparant la déformation circonférentielle locale et d'autres mesures globales de la fonction du VG. Par conséquent, la plage des indices biomécaniques obtenus dans cette étude pourrait être utilisée comme référence pour étudier le degré de gravité du myocarde ischémique. De plus, les indices biomécaniques régionaux du myocarde pourraient avoir de fortes corrélations avec le processus de remodelage du myocarde ischémique. La valeur pronostique de ces indices devrait être explorée dans le cadre d'une étude longitudinale clinique.

Chapter 11

Potentiel pronostique des indices biomécaniques régionaux du myocarde

11.1 Introduction

La pratique clinique actuelle pour évaluer la gravité des lésions cardiaques consiste à mesurer la fonction systolique du ventricule gauche (VG), par exemple la fraction d'éjection du VG (EF). Cependant, cette mesure globale de la fonction de pompe du VG fournit des informations relativement limitées (Burns et al., 2010; Fernandes et al., 2007; Schinkel et al., 2004). Les progrès de l'imagerie des déformations myocardiques permettent d'obtenir des éléments sur la contractilité et la rigidité du myocarde, via par exemple la déformation longitudinale (GLS) et la déformation circonférentielle (GCS) globales (Kalam et al., 2014; Götte et al., 2001). Néanmoins, ces paramètres sont principalement dérivés de la déformation du VG et leurs relations avec la valeur pronostique de la progression du remodelage myocardique ne sont pas immédiatement évidentes. Les paramètres biomécaniques régionaux, tels que la contractilité et la rigidité du myocarde, doivent permettre de mieux décrire les interactions mécaniques entre le myocarde sain et le tissu cicatriciel ; ils devraient donc jouer un rôle plus important dans la représentation de la fonction du VG et dans le pronostic de son remodelage après infarctus du myocarde (IM). Cependant, les mesures *in vivo* directes de ces indices sont très difficilement accessibles, d'autant plus dans la pratique clinique actuelle (Kolipaka et al., 2009; Lee et al., 2011b). Les modèles biomécaniques du cœur sont passés de concepts théoriques idéalisés à des modélisations individualisées dans des conditions physiologiques et pathologiques. Des études récentes portant sur les maladies du cœur, nous ont permis d'acquérir de précieuses connaissances sur la mécanique du VG post-IM.

Guccione et al. ont démontré que la contractilité dans la zone frontalière infarctus-myocarde sain est réduite Guccione et al. (1995). Plusieurs études basées sur des modèles ont également montré que la présence de tissus lésés post-infarctus a modifié l'environnement mécanique du cœur, ce qui peut entraîner un remodelage défavorable

(Walker et al., 2005; Wenk et al., 2012; Zhang et al., 2012b). Chabiniok et al. (2012) a estimé la contractilité myocardique d'un cœur porcin à partir de données *in vivo* en trois temps après un infarctus aigu, et ils ont constaté que la contractilité dans les régions saines augmentait 10 jours et 38 jours après l'infarctus. Gao et al. (2014b) a constaté que la contractilité myocardique spécifique du patient après un infarctus aigu était beaucoup plus élevée que celle d'un cœur sain, ce qui suggère une utilisation accrue de la réserve contractile dans les régions myocardiques saines chez le patient. Une autre étude de Gao et al. (2017a) a également montré que la tension active de la paroi du VG est augmentée chez les patients présentant un infarctus récent par rapport aux sujets sains. En estimant les propriétés passives et actives du cœur humain à l'aide de l'IRM 3D, Asner et al. (2017a) a estimé que la contractilité maximale était plus élevée chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée que chez les volontaires sains. Néanmoins, l'estimation des caractéristiques mécaniques myocardiques saines et pathologiques, basée sur des modèles, varie considérablement, car elles dépendent fortement de l'approche de personnalisation et des modèles mécaniques myocardiques utilisés.

Dans ce chapitre, nous avons adapté notre approche précédente afin de personnaliser des modèles cardiaques ischémiques, dans le but d'étudier comment la contractilité et la rigidité du myocarde varient au sein d'une population de patients présentant un infarctus avec une surélévation du segment ST suivie sur un an. Plus important encore, dans ce chapitre, nous avons observé plusieurs indices personnalisés liés à la biomécanique du VG et étudié leurs valeurs pronostiques potentielles pour prédire l'état fonctionnel du VG un an après un infarctus aigu. Ces indices sont principalement les indices régionaux de contractilité et de rigidité myocardiques (**CI**, **SI**) présentés dans le chapitre précédent. Nous avons supposé que ces indices biomécaniques pouvaient présenter un pronostic à long terme plus précis pour l'évaluation des patients atteints d'infarctus aigu par rapport aux autres mesures courantes utilisées dans la pratique clinique actuelle, comme l'EF et le GLS. De plus, nous avons également étudié le potentiel pronostique d'autres paramètres biomécaniques personnalisés obtenus grâce à notre approche de modélisation.

11.2 Sujets

Les sujets de ce travail sont des patients sélectionnés qui ont subi un premier infarctus aigu du myocarde et qui suivent un traitement de reperfusion dans la cohorte CARIM (CARdioprotection in Myocardial Infarction)¹. L'ensemble de données sélectionné se compose de 20 patients de sexe masculin et de 5 patientes de sexe féminin. Leur âge moyen est de $59,68 \pm 7,67$ ans, avec un début de douleur thoracique de moins de 12 heures, qui nécessitaient une intervention coronarienne percutanée primaire pour un infarctus avec surélévation du segment ST. L'étude CARIM a été approuvée par le comité d'éthique local (ID RCB:2012-A00313-40) et est enregistrée sur ClinicalTrials.gov sous le numéro d'enregistrement NCT02967965. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit.

¹<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02967965>

L'examen d'un patient est composé de séries d'images ciné-IRM en petit axe et deux coupes en grand axe (2 et 4 cavités), avec une dimension de pixel dans le plan de coupe de 1,48 mm et une épaisseur de coupe de 7 mm. De plus, il contient également des images de rehaussement tardif de gadolinium (LGE), qui ont été utilisées pour segmenter le tissu infarci et partitionner la géométrie du VG. Les images de chaque patient ont été acquises 5 jours et 12 mois après l'infarctus du myocarde.

11.3 Méthodes

11.3.1 Workflow de personnalisation des modèles

Le traitement des images par RM cardiaques a été effectué comme expliqué dans la section précédente 10.3.1 à l'aide du logiciel CVI42. Les déformations myocardiques ont été calculées avec la technique de suivi de primitives (ang. Feature Tracking, FT). Nous avons traité les images à 5 jours (D5) et 12 mois (M12) pour chaque patient de la série de données. Principalement, nous avons extrait les informations concernant la progression de l'infarctus et l'état fonctionnel du myocarde, c'est-à-dire la taille de l'infarctus, la fraction d'éjection, et les déformations circonférentielles.

Les régions de l'infarctus ont été segmentées à partir des images LGE en petit axe en utilisant le logiciel CMRSegTool². Viallon et al. (2014, 2015). La segmentation de l'infarctus a été combinée avec les géométries du VG reconstruites pour définir les régions de l'infarctus. Afin d'éviter un changement brusque des propriétés matérielles entre l'infarctus et le myocarde sain, trois régions de transition ont été définies dans un espace de 10 mm de la limite de l'infarctus (Gao et al., 2017a). Nous avons supposé que le reste de la paroi du VG n'avait pas été affecté par l'infarctus. La figure 11.1 montre la segmentation d'une image LGE avec le logiciel CMRSegTool et la géométrie du VG partitionnée obtenue.

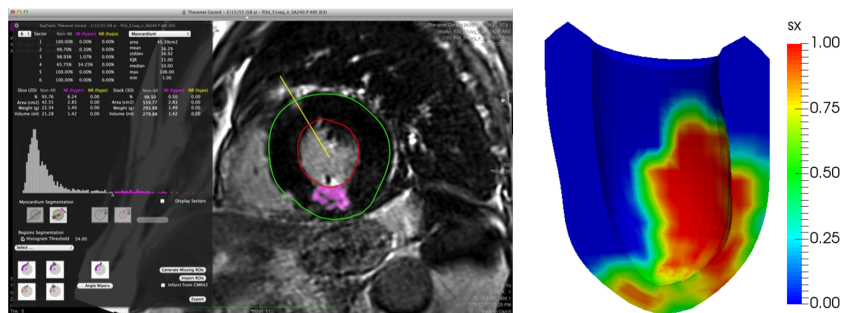


Figure 11.1: A gauche : interface utilisateur de CMRSegTool avec l'infarctus segmenté en violet. Droite : géométrie du VG reconstruite colorée en régions de gravité de l'infarctus SX croissante de sain ($SX=0$, bleu) à totalement infarci ($SX=1$, rouge)

Nous avons utilisé les mêmes composants de modèle que dans le chapitre précédent ; l'orientation optimisée de la myofibre basée sur des règles de Rijcken et al. (1999),

²<https://www.creatis.insa-lyon.fr/CMRSegTools>

la loi passive transversalement anisotrope (Guccione et al., 1991) et la loi de force active dépendant de l'étirement des fibres (Guccione et al., 1993). A la différence de l'approche précédente, nous avons réduit la loi passive à un seul paramètre. Nous avons fixé la valeur exponentielle du paramètre passif b_f à 15, qui est autour de la valeur moyenne trouvée dans le chapitre précédent. Il en résulte qu'un paramètre passif doit être identifié pour chaque patient.

Les différences entre les réponses myocardiques passives et actives dans les régions saines, transitoires et infarctus ont été modélisées en modifiant les paramètres des matériaux passifs et actifs. Nous avons supposé que la cicatrice de l'infarctus du myocarde de tous les patients est 50 fois plus rigide avec une transition linéaire entre les régions, comme l'ont suggéré des études antérieures (Gao et al., 2014b; Wenk et al., 2011a). Nous avons également supposé que le tissu de l'infarctus du myocarde n'est pas capable de générer une contraction active. Ainsi, par rapport à l'étendue de l'infarctus de sévérité SX tel qu'illustré à la Figure 11.1-droite, le paramètre passif myocardique (C_0) et le paramètre actif (T_{max}) ont été définis en fonction des caractéristiques mécaniques saines identifiées, tel que décrit par l'équation 11.1. Afin d'éviter un changement brusque des caractéristiques du matériau de l'infarctus au myocarde sain, nous avons défini trois régions de transition dans nos modèles ($SX = [0, 25, 0, 50, 0, 75]$). À cet égard, $SX = 0$ correspond à un myocarde sain et $SX = 1$ à un myocarde infarci.

$$C_0 = (1 + 49SX)C_0^{healthy}; \quad T_{max} = (1 - SX)T_{max}^{healthy} \quad (11.1)$$

Comme nous l'avons fait dans le chapitre précédent, la contrainte de déplacement nul a été appliquée sur le contour basal du modèle de VG et un changement de volume prescrit basé sur les images RM a été appliqué à la cavité du VG.

Pour chaque patient, les paramètres matériels sains $C_0^{healthy}$ et $T_{max}^{healthy}$ ont été déterminés comme dans le chapitre précédent. Nous avons utilisé une optimisation sans dérivée basée sur la méthode du simplexe de Nelder-Mead (Lagarias et al., 1998). Les déformations simulées ont été calculées à l'aide de la configuration de référence établie en fin de diastole à l'aide de l'approche de simulation à deux points décrite à la section 9.5. Nous avons d'abord gonflé le modèle de VG au volume de fin de diastole mesuré, puis nous avons estimé le paramètre passif $C_0^{healthy}$ qui a conduit à la pression de fin de diastole ciblée et la fonction de coût minimisée par rapport à la courbe de "Klotz" (équation 4.4). Ensuite, nous avons initié la contraction systolique pour déterminer le paramètre actif T_{max} en utilisant la fonction de coût ci-dessous :

$$f_{cost} = \frac{\sum_{i=1}^N (\epsilon_{c\ meas}^i - \epsilon_{c\ sim}^i)^2}{N} \quad (11.2)$$

qui calcule l'erreur quadratique moyenne entre la déformation circonférentielle mesurée ($\epsilon_{c\ meas}$) et celle simulée ($\epsilon_{c\ sim}$).

Comme la mesure de la tension artérielle n'était pas disponible dans notre ensemble de données, nous avons appliqué des pressions de VG typiques pour nos patients ayant subi un IM : 16 mmHg et 100 mmHg pour ED et ES, respectivement. Nous

avons de plus contraint la pression téléstolique dans la gamme de 10 mmHg de la pression ES visée de 100 ± 10 mmHg.

11.3.2 Évaluation du modèle

Suite à l'évaluation du modèle dans le chapitre précédent, nous avons également comparé plusieurs paramètres pertinents pour assurer la qualité de nos modèles personnalisés. Nous avons comparé la déformation circonférentielle mesurée et simulée, ainsi que l'épaisseur de la paroi mi-ventriculaire et l'épaississement systolique.

11.3.3 Analyse statistique

Nous avons appliqué une analyse de régression pour identifier la corrélation entre les paramètres biomécaniques et les changements de la fonction du VG entre les deux acquisitions d'images à D5 et M12. Les résultats de la régression peuvent nous apporter une information sur les paramètres ayant la plus forte puissance explicative pour caractériser la progression de la fonction myocardique chez les patients atteints de cardiopathie ischémique. Dans cette étude, nous estimons les corrélations pertinentes à partir de leurs valeurs r^2 et p .

Comme variables indépendantes, nous avons étudié l'indice de rigidité myocardique sain personnalisé (\mathbf{SI}), l'indice de contractilité myocardique sain (\mathbf{CI}), l'étirement moyen des fibres à mi-ventricule (λ_{fib}) et la déformation de cisaillement (E_{rc}). Les variables dépendantes qui représentent la progression de la fonction myocardique du VG sont les changements de la fraction d'éjection (EF), de la déformation circonférentielle globale (GCS), du volume de l'infarctus du myocarde (V_{inf}) et du rapport volumique infarctus-myocarde sain V_{inf}/V_{LV} . Pour chaque variable, nous avons calculé la variation en pourcentage entre les deux points temporels D5 et M12. Nous avons calculé le pourcentage d'augmentation de GCS en valeur absolue. Ainsi, une variation positive en pourcentage de EF et de GCS signifie généralement que la fonction globale du VG s'améliore. Une variation positive en pourcentage de V_{inf} signifie que la taille de l'infarctus augmente, tandis qu'une variation positive en pourcentage de V_{inf}/V_{LV} signifie que la taille de l'infarctus augmente en fonction du volume myocardique du VG.

11.4 Résultats

11.4.1 Données IRM spécifiques au sujet

Le tableau 11.1 énumère les paramètres de VG pour nos 25 sujets obtenus à partir des données IRM acquises aux deux temps après un IM aigu. Le GCS est la déformation circonférentielle globale téléstolique calculée à partir de tous les points de déformation circonférentielle, qui s'élève à $644,0 \pm 122,8$ points de déformation dans notre ensemble de données. Comme dans le chapitre précédent, deux coupes en grand axe ont été acquises pour chaque patient, ce qui représente une moyenne de

47,1 \pm 68,4 points d'évaluation de la déformation longitudinale. Nous avons considéré que ce nombre de points n'était pas suffisant pour être observé dans notre étude.

Table 11.1: Moyenne et écart-type (SD) des paramètres de VG des patients ischémiques à 5 jours (D5) et 12 mois (M12) après un IM aigu. La colonne 'volontaires sains' énumère les mesures IRM des volontaires sains du chapitre 4. L'épaisseur de la paroi et l'épaississement systolique ont été calculés sur une coupe mi-ventriculaire. Les valeurs $p < 0,05$ indiquent une différence significative entre les patients et les volontaires sains.

| Métriques du VG mean (SD) | | Patients ischémiques (n = 25, 20 male) | | Volontaires sains du Chapitre 4 (n = 21, 13 male) | p-values | |
|---------------------------------|--------------|---|--------------|---|----------|------|
| | | D5 | M12 | | | |
| Volume (ml) | tél-diastole | 128.5 (33.8) | 131.7 (41.1) | 137.3 (25.8) | 0.34 | 0.59 |
| | tél-systole | 66.4 (24.1) | 64.0 (27.3) | 58.8 (11.6) | 0.19 | 0.42 |
| Fraction d'éjection (%) | | 49.48 (7.7) | 52.8 (8.7) | 57.1 (3.7) | 0.00 | 0.04 |
| Epaississement pariétal ED (mm) | | 10.7 (1.6) | 10.4 (1.4) | 7.3 (1.5) | 0.00 | 0.00 |
| Systolic thickening (%) | | 37.9 (11.7) | 47.1 (16.2) | 67.4 (23.7) | 0.00 | 0.01 |
| GCS (%) | | -12.5 (3.3) | -14.0 (3.4) | -17.4 (2.6) | 0.00 | 0.00 |

Le tableau 11.2 énumère les variations en pourcentage de la fonction du VG globale et de la taille des infarctus entre les deux points temporels. Nous avons coloré en rouge l'aggravation de l'état des patients, ce qui inclut une diminution en pourcentage pour la fraction d'éjection et GCS, et une augmentation en pourcentage pour V_{inf} et V_{inf}/V_{LV} .

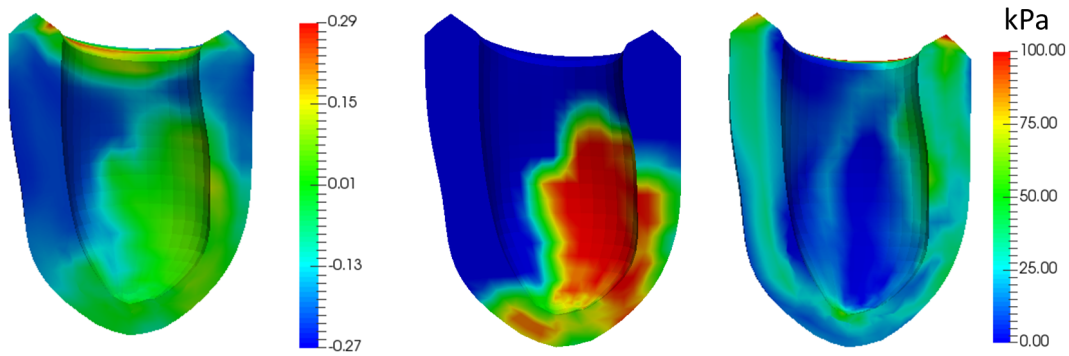


Figure 11.2: Cartographie de la déformation des fibres télésystolique (gauche) et de la contrainte (droite) à partir de l'un des modèles de VG pathologique personnalisés. La figure du milieu montre les régions d'infarctus (rouge), saines (bleu) et de transition.

11.4.2 Résultats de la personnalisation

La figure 11.2 montre les distributions de la contrainte et de la déformation télésystolique dans la direction des fibres pour un des modèles personnalisés. Les modèles personnalisés ont une valeur moyenne de C_0 de $0,19 \pm 0,12$ kPa pour les régions saines, ce

Table 11.2: Variation en pourcentage de la fonction du VG globale et de la taille de l'infarctus entre D5 et M12. Les couleurs rouges indiquent des propriétés dégradées, qui correspondent à une diminution en pourcentage pour EF et GCS, ainsi qu'une augmentation en pourcentage pour V_{inf} et V_{inf}/V_{LV}

| Cas | Pourcentage de changement en % | | | |
|-----|--------------------------------|-------|-----------|------------------|
| | EF | GCS | V_{inf} | V_{inf}/V_{LV} |
| #1 | 7.8 | -7.4 | -64.2 | -52.2 |
| #2 | -4.3 | -20.8 | -47.4 | -47.4 |
| #3 | 13.0 | 69.8 | 208.0 | 192.6 |
| #4 | 27.0 | 22.9 | -65.5 | -75.1 |
| #5 | -10.7 | -29.3 | -18.5 | -25.7 |
| #6 | 8.9 | -0.6 | 45.8 | 42.5 |
| #7 | 0.9 | 8.6 | -8.4 | -4.8 |
| #8 | 7.7 | 38.4 | -7.1 | -4.5 |
| #9 | 3.8 | 18.2 | 1.0 | -23.0 |
| #10 | -4.2 | 123.4 | -34.7 | -38.9 |
| #11 | 30.2 | 187.1 | 0.5 | 4.6 |
| #12 | 55.7 | 175.8 | 49.6 | 44.0 |
| #13 | -5.6 | -16.6 | -41.7 | -34.2 |
| #14 | 4.9 | 1.1 | -11.7 | -32.2 |
| #15 | -1.2 | 4.9 | -31.3 | -16.1 |
| #16 | 6.5 | 17.4 | -58.5 | -42.7 |
| #17 | 45.5 | 38.9 | -27.1 | -32.7 |
| #18 | -10.7 | -11.6 | 36.3 | 6.1 |
| #19 | -3.3 | 4.2 | -61.8 | -39.6 |
| #20 | 11.2 | -14.4 | -37.6 | -20.0 |
| #21 | -8.2 | -6.6 | 40.2 | 36.0 |
| #22 | -5.9 | -32.8 | 2.2 | 5.7 |
| #23 | 7.9 | 38.9 | 15.3 | 60.0 |
| #24 | 2.7 | -59.9 | -40.6 | -38.7 |
| #25 | 11.2 | 69.9 | 39.6 | 28.7 |

qui donne une valeur **SI** moyenne de $2,85 \pm 1,80$ kPa. La valeur **CI** moyenne personnalisée de notre ensemble de données est de $165,82 \pm 138,54$ kPa pour les régions saines.

Les graphiques de Bland-Altman comparent les métriques de VG mesurées et simulées (Figure 11.3). Les comparaisons portent sur les déformations circonférentielles globales, l'épaisseur de la paroi télédiastolique et l'épaississement systolique à mi-ventricule.

11.4.3 Analyse statistique

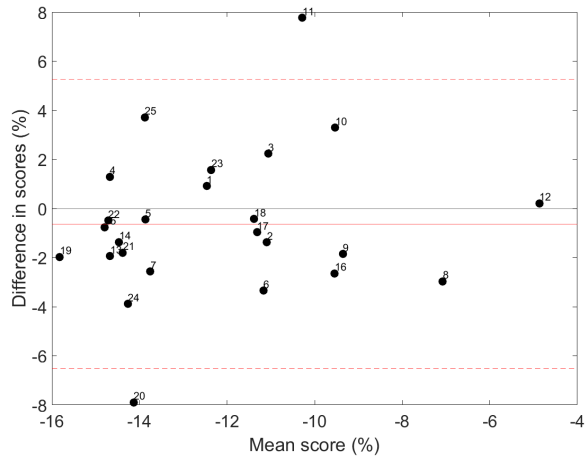
Le tableau 11.3 résume l'analyse de régression en termes de r^2 et de valeurs p. L'indice de rigidité **SI** peut être observé comme un paramètre biomécanique pertinent pour prédire les changements dans la fraction d'éjection du VG. Cependant, la valeur r^2 montre que l'ajustement était relativement faible. De plus, aucune corrélation significative n'est observée pour les autres paramètres biomécaniques.

Table 11.3: Résultats de la régression linéaire entre les changements des caractéristiques du VG ou de l'infarctus à 12 mois de suivi et les paramètres biomécaniques personnalisés obtenus à D5. Les caractéristiques observées du VG ou de l'infarctus sont la fraction d'éjection (EF), la déformation circonférentielle globale (GCS), le volume de l'infarctus (V_{inf}) et le rapport de volumes (V_{inf}/V_{LV}). Les paramètres biomécaniques sont l'indice de rigidité (**SI**), l'indice de contractilité (**CI**), l'étirement de la fibre (λ_{fib}) et de la déformation de cisaillement à mi-ventricule (E_{rc})

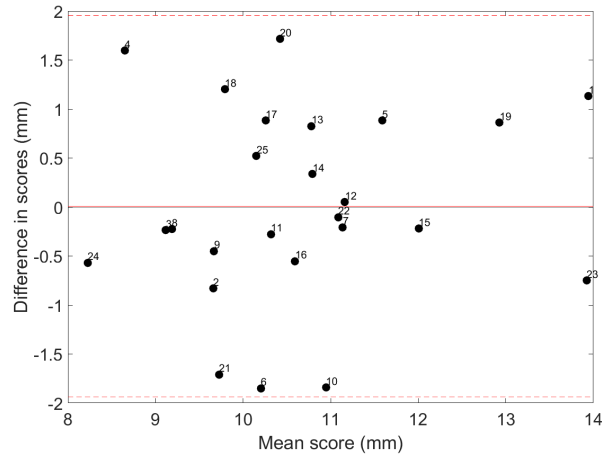
| Variation dans les Métriques du VG (%) | | Paramètres biomécaniques | | | |
|--|-----------|--------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| | | SI (kPa) | CI (kPa) | λ_{fib} | E_{rc} |
| EF | r-squared | 0.34 | 0.00 | 0.03 | 0.02 |
| | p-value | 0.00 | 0.82 | 0.41 | 0.46 |
| GCS | r-squared | 0.05 | 0.07 | 0.01 | 0.00 |
| | p-value | 0.31 | 0.21 | 0.70 | 0.96 |
| V_{inf} | r-squared | 0.10 | 0.07 | 0.00 | 0.01 |
| | p-value | 0.13 | 0.20 | 0.84 | 0.72 |
| V_{inf}/V_{LV} | r-squared | 0.08 | 0.12 | 0.00 | 0.03 |
| | p-value | 0.17 | 0.09 | 0.87 | 0.37 |

11.5 Discussion

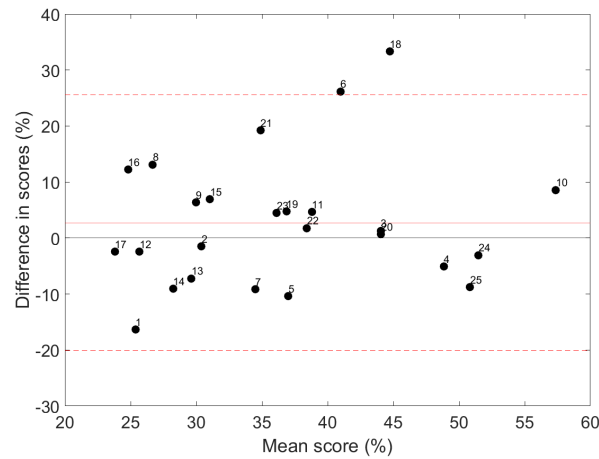
Une différence claire peut être observée en comparant les mesures fonctionnelles du VG des sujets ischémiques et sains (Tableau 5.1). Tout d'abord, le volume télé-systolique montre une nette différence entre les sujets malades et les sujets sains, qui est également soutenue par une fraction d'éjection plus faible. Cette conclusion est en



(a) Comparaisons des déformations circonférentielles globales télé-systoliques



(b) Comparaisons de l'épaisseur de la paroi télé-diastolique médio-ventriculaire



(c) Comparaisons de l'épaississement systolique médio-ventriculaire

Figure 11.3: Graphiques Bland-Altman : mesures simulées vs mesures basées sur l'IRM

accord avec les observations de Delgado et al. (2009) et Kalam et al. (2014). Rodrigues et al. ont étudié 87 patients hypertendus Rodrigues et al. (2016), ce qui est une caractéristique commune aux cardiopathies, et ont conclu que chez tous les patients, il y a une diminution significative du raccourcissement et de la déformation radiale à mi-ventricule, alors que l'épaisseur de la paroi télé-diastolique augmentait significativement. Nous avons constaté des tendances très similaires dans les mesures extraites des Images par RM de nos acquisitions. De plus, la détérioration de la déformation circonférentielle télé-systolique est également une caractéristique évidente des sujets atteints d'une pathologie cardiaque (Mizuguchi et al., 2010; Rosen and Lima, 2015).

Le tableau 11.2 indique les variations en pourcentage entre 5 jours et 12 mois après IM aigu. Certains changements majeurs peuvent être observés en termes de GCS, c'est-à-dire pour les cas #10, #11 et #12. Dans notre étude, les déformations ont été calculées à l'aide de la technique de suivi de primitives (FT) sur les images par RM 'ciné'. Bien qu'il soit difficile d'objectiver la déformation circonférentielle relative entre la télé-diastole et télé-systole, la répartition des déformations circonférentielles a démontré qu'il y a effectivement une forte augmentation à M12. Des désaccords entre ces mesures peuvent également être observés, c'est-à-dire une diminution de EF mais une augmentation de GCS (#10, #15, #19), ou une augmentation de GCS mais aussi une augmentation de V_{inf} (#3, #9, #11, #12, #23, #25), mais certains de ces désaccords étaient assez faibles en pourcentage. En fin de compte, nous avons supposé que les segmentations du VG et de l'infarctus étaient exactes, deux éléments essentiels au calcul de la récupération fonctionnelle du VG. Cependant, nous ne pouvons en être certain et des inexactitudes pourraient être introduites.

Les modèles de VG par éléments finis ont été personnalisés en fonction de l'optimisation de la dynamique inverse en faisant correspondre les mesures de VG *in vivo* au point temporel D5. Nous avons partitionné la géométrie du VG en incorporant des régions d'infarctus segmentées avec le logiciel CMRSegTool. Puisque notre personnalisation a supposé que les régions d'infarctus n'ont aucune contractilité, la région de l'infarctus est étirée et tend à être plus positive pour supporter la pression systolique en comparaison avec le raccourcissement de la myofibre dans les régions saines. La distribution des contraintes dans la direction des fibres est moins homogène par rapport aux sujets sains étudiés dans le chapitre précédent. Ceci peut-être observés dans la Figure 11.2. De plus, la Figure 11.4 montre que la distribution générale des contraintes dans la direction des fibres chez les patients ischémiques est relativement plus élevée et moins homogène que chez les volontaires sains, comme l'ont également observé Grossman et al. (1975); Vindis-Jesic et al. (2002).

Nos personnalisations ont montré que le myocarde fonctionnel des patients post-IM présente un indice de rigidité passive accru **SI** ($2,85 \pm 1,80$ kPa) par rapport aux sujets sains étudiés au chapitre 4 ($1,33 \pm 0,18$ kPa), avec une valeur p de 0,00. Il en va de même pour l'indice de contractilité **CI** (p=0,02) : $165,82 \pm 138,54$ et $95,13 \pm 14,21$ kPa pour les patients ischémiques et les sujets sains du chapitre 4, respectivement. Ceci est en accord avec de nombreuses études antérieures (Asner et al., 2017b; Chabiniok et al., 2012; Gao et al., 2014a,a,b, 2017a; Wenk et al., 2011a). Toutefois, les écarts-types des deux indices sont très grands, en raison de la présence de valeurs de C_0 et T_{max} issues de l'optimisation extrêmement élevées. Si l'on examine

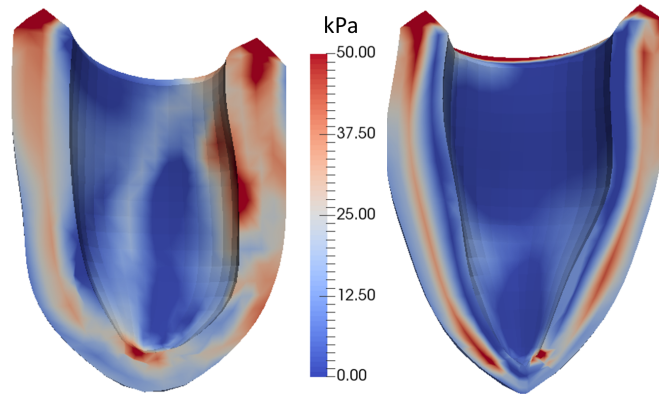


Figure 11.4: Comparaison des contraintes dans la direction des fibres télésystoliques entre un patient ischémique (à gauche) et un volontaire sain (à droite)

les graphiques de Bland-Altman (Figure 10.4), des différences significatives entre les modèles mesuré et personnalisé sont observées notamment pour les cas #11 et #20 pour la comparaison de déformation circonférentielle et les cas #6 et #18 pour les paramètres d'épaississement systolique.

Les paramètres de matériaux spécifiques aux patients C_0 et T_{max} de notre étude ont été personnalisés à l'aide de fonctions de coût qui combinent la pression, les volumes et les déformations circonférentielles. Cependant, nous avons supposé des pressions dans la cavité du VG basées sur la population générale dans notre personnalisation, qui sont de 8 mmHg en télé-diastole et une fourchette de 90-110 mmHg en télé-systole. Il s'agit d'une limitation majeure de cette étude, qui pourrait être à l'origine de certaines des très grandes valeurs personnalisées de C_0 et T_{max} . Nous avons aussi utilisé les pressions de VG basées sur la population pour notre processus d'identification des paramètres au chapitre 4, mais il faut souligner que l'étude précédente portait sur des volontaires sains. Dans cette étude sur des patients ischémiques, ces valeurs de pression sont des paramètres essentiels dans le processus d'identification des paramètres, puisque les changements de pression artérielle sont clairement associés aux cardiopathies ischémiques (Antikainen et al., 1998; Lichtenstein et al., 1985; Toyoda et al., 2006). En l'absence d'information sur les pressions télé-diastolique et télé-systolique des individus, la rigidité et la contractilité myocardiques personnalisées restent entachées d'incertitudes.

Nous sommes pleinement conscients que notre modèle repose sur certaines hypothèses. La dynamique du VG n'est personnalisée qu'à deux instants du cycle cardiaque : la télé-diastole et la télé-systole. La contraction myocardique dans notre modèle de VG est activée simultanément, négligeant ainsi les rôles joués par la physiologie du VG au niveau cellulaire et moléculaire. L'exclusion du ventricule droit dans le modèle a également une incidence sur les distributions simulées des déformations circonférentielles. Nous n'avons pas non plus inclus les aspects multiphysiques d'un cœur fonctionnel, c'est-à-dire l'hémodynamique du sang et l'électrophysiologie.

De plus, des inexactitudes peuvent également être introduites par l'attribution de caractéristiques matérielles dans notre étude. Les régions transitoires ont été définies

dans notre modèle de VG pour éviter un changement brusque des caractéristiques des matériaux de la région d'infarctus au myocarde fonctionnel sain. Idéalement, les caractéristiques matérielles des régions transitoires devraient être attribuées en fonction de la viabilité myocardique. Par exemple, la rigidité et la contractilité des cœurs pathologiques peuvent être dérivées de l'intensité des pixels extraits des images de rehaussement tardif (LGE), comme cela a été fait dans Genet et al. (2015). Notre approche a supposé qu'il n'y avait pas de contractilité dans les régions touchées par l'infarctus. Cela ne représente pas nécessairement la situation réelle, car les régions lésées peuvent présenter une contractilité partielle, comme le montre Lee et al. (2011a). De même, nous avons supposé que les régions infarciées sont 50 fois plus rigides que les régions saines, ce qui ne pourrait pas être toujours le cas. Par exemple, Wenk et al. ont trouvé que la région d'infarctus a seulement 10 fois la raideur du myocarde fonctionnel sain Wenk et al. (2011b). Nous reconnaissons qu'il s'agit également d'une des limites de notre étude et qu'une telle simplification pourrait introduire des inexactitudes dans l'identification des paramètres biomécaniques personnalisés, entraînant des écarts types importants pour **SI** et **CI** dans notre étude.

Néanmoins, dans le cadre limité de cette étude, nous avons observé que le **SI** du myocarde fonctionnel a une corrélation linéaire significative ($p < 0.05$) avec la récupération de la fraction d'éjection du VG. Nous n'avons cependant trouvé aucune corrélation significative entre **CI** et aucune des variations en pourcentage des paramètres fonctionnels du VG. Au contraire, Gao et al. ont trouvé que le paramètre le plus pertinent était la contractilité du myocarde fonctionnel en observant 11 patients après un IM Gao et al. (2017a).

Nous ne prétendons pas que notre étude est plus précise, puisque les modèles personnalisés sont assez simplifiés et basés sur des informations limitées provenant de mesures extraites de donnée IRM, qui ont été expliquées en détail dans les paragraphes précédents. Pour clarifier davantage nos constatations, nous avons écarté certains des cas qui pouvaient comporter des inexactitudes évidentes. Une première série de cas écartés était basée sur l'erreur élevée dans les résultats de personnalisation observés dans les graphiques de Bland-Altman de la figure 11.3, qui concernent les cas #6, #11, #18 et #20. Une deuxième série de cas retirés était due à des inexactitudes possibles dans les résultats des mesures IRM qui sont caractérisées par des désaccords considérables dans les variations en pourcentage du tableau 11.2, en suspectant certaines erreurs dans les segmentations et mesures basées sur l'IRM. Cela inclut les cas #2, #3, #12, #13 et #24. En excluant ces cas, il reste 16 patients.

La Figure 11.5 montre les corrélations linéaires avec les 16 cas sélectionnés, où seules les corrélations entre **SI**, **CI**, EF et GCS sont indiquées. Nous avons observé que la valeur r^2 augmente pour la corrélation entre **SI** et EF, ce qui confirme notre constatation précédente. En outre, une corrélation est observée entre **CI** et EF, bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative ($p=0.07$). Aucune corrélation significative n'est observée entre GCS et les deux paramètres biomécaniques, ce qui suggère que les changements dans la direction circonférentielle pourraient être réduits pendant la systole par rapport aux déformations longitudinales. Cela a également été observé dans des études antérieures (Carlhäll et al., 2004; Carlsson et al., 2004;

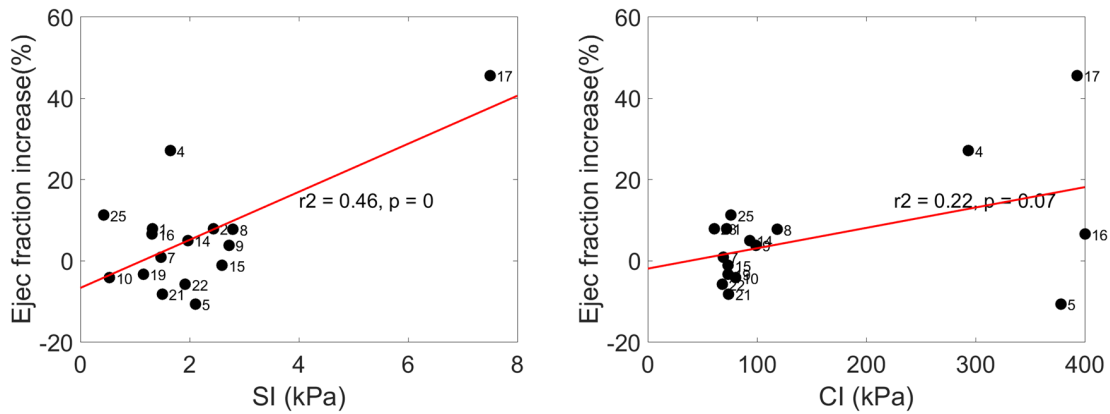


Figure 11.5: Corrélations linéaires entre **SI**, **CI** et les variations en pourcentage de EF et GCS entre les deux temps d’acquisition sur les 16 cas restant.

Emilsson et al., 2001), bien que des conclusions contradictoires aient été débattues (MacIver, 2012; Wandt et al., 2006). Malheureusement, nous n’avons pas eu accès aux valeurs de déformation longitudinale globale pour notre ensemble de données pour vérifier nous-mêmes cette observation.

Nos résultats globaux montrent que **SI**, et peut-être **CI** dans une certaine mesure, pourraient potentiellement être utilisés comme nouveaux biomarqueurs pour améliorer le pronostic et prédire la progression fonctionnelle myocardique après un IM. Cependant, notre étude porte sur un échantillon plutôt restreint, ce qui ne permet pas de déterminer en l’état si l’un des paramètres biomécaniques personnalisés étudiés pourrait avoir une valeur pronostique pour les patients atteints de cardiopathie ischémique. De plus, notre approche actuelle a été simplifiée, car elle est basée sur des informations limitées et des incertitudes sont probablement introduites par les d’hypothèses de la procédure de personnalisation de notre modèle ou par les mesures issues de l’IRM.

Néanmoins, notre étude peut servir de point de départ à une prédiction basée sur un modèle dans la pratique clinique. D’autres études sont encore nécessaires pour évaluer notre approche. Une étude peut être envisagée si l’on dispose de plus d’informations des patients, notamment les pressions ventriculaires gauche ou les pressions artérielles brachiales. Nous croyons que cette information est essentielle pour augmenter la précision de nos modèles de VG pathologiques personnalisés. Les différents aspects de notre modèle mécanique et ses effets sur la prédiction de la progression myocardique devraient également être étudiés. Ces aspects peuvent inclure des lois constitutives différentes, des conditions limites différentes ou l’inclusion de structures du VG environnantes. De plus, il serait intéressant d’observer des sous-groupes de patients post-IM qui ont subi des traitements spécifiques, et pour lesquels le statut de ces traitements est connu. Nous pourrions être en mesure de prédire le succès ou l’échec d’une thérapie spécifique à l’aide des paramètres biomécaniques personnalisés présentés dans notre étude, car un certain nombre de traitements et de prises en charge de l’insuffisance cardiaque récemment mis au point visent directe-

ment à rétablir la fonction contractile globale du VG (DeWitt et al., 2016; Mahmoud and Lee, 2016; Tariq and Aronow, 2015).

11.6 Conclusion

En combinant la modélisation cardiaque personnalisée et l'analyse statistique, nous avons étudié 25 patients qui ont bénéficié de deux acquisitions en IRM cardiaque à 5 jours et 12 mois après un infarctus aigu du myocarde. La rigidité passive et la contractilité active du myocarde ont été déterminées en ajustant la dynamique du VG simulée à partir de mesures issues de l'IRM (volumes et déformations circonférentielles). La précision du modèle personnalisé a été évaluée par rapport à des paramètres fonctionnels du VG tels que les déformations circonférentielles, l'épaisseur de la paroi en télé-diastole et l'épaississement systolique. D'après notre personnalisation, nous avons constaté que la rigidité et la contractilité du VG étaient plus élevées que chez les sujets normaux, ce qui suggère que le myocarde fonctionnel utilise la réserve contractile du myocarde pour surcompenser et préserver une fonction cardiaque normale.

En utilisant des régressions linéaires, nous avons identifié les paramètres biomécaniques présentant les corrélations les plus élevées avec la progression du myocarde pathologique. Bien que des études sur de plus grandes cohortes de patients soient nécessaires pour en évaluer l'exactitude, notre étude peut servir de base à l'application clinique de paramètres biomécaniques issues de la personnalisation d'un modèle pour prédire l'état des patients après un infarctus aigu du myocarde. Nos résultats ont montré que la rigidité - et dans une certaine mesure la contractilité - du myocarde pourraient permettre de prédire la récupération de la fraction d'éjection, et donc de la fonction cardiaque, chez nos patients.

Chapter 12

Modélisation de VG pathologiques combinant la localisation d'infarctus basée sur de l'apprentissage et une approche de biomécanique inverse

12.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons une approche de personnalisation complète pour de VG pathologiques qui combine la localisation d'infarctus basée sur l'apprentissage et une approche de modélisation par éléments finis biomécanique inverse (Figure 8.3). Ce chapitre est divisé en deux parties. Tout d'abord, nous introduisons un cadre pour évaluer la performance de divers paramètres de déformation dans la localisation des infarctus dans le ventricule gauche. Dans la deuxième partie, nous évaluons la faisabilité de l'approche de personnalisation proposée à l'aide d'un ensemble de cas pathologiques réalistes générés de façon synthétique.

12.2 Évaluation de paramètres de déformation pour la localisation de l'infarctus

Une évaluation précise de la viabilité myocardique est importante pour déterminer l'évolution clinique des patients atteints de cardiopathie, car une diminution de la viabilité myocardique entraîne généralement des dysfonctionnements cardiaques majeurs (Allman et al., 2002; Bhat et al., 2016). L'IRM de rehaussement tardif au gadolinium (LGE) est généralement considéré comme la référence pour évaluer la viabilité myocardique et identifier les infarctus du myocarde (Doltra et al., 2013; Flachskampf et al., 2011). Cependant, la séquence LGE nécessite une injection de produit de contraste, est coûteuse et n'est pas accessible à tous les patients. Les déformations my-

ocardiques - qui peuvent être extraites d'images par RM cardiaques ou de séquences échocardiographiques - ont également été utilisées pour identifier un dysfonctionnement du tissu myocardique (Antoni et al., 2010; Götte et al., 2001; Lee et al., 2008). Toutefois, en raison de la complexité des motifs de déformation, un simple seuillage n'est pas suffisant et un traitement supplémentaire est nécessaire. Des algorithmes basés sur l'apprentissage ont été étudiés pour mieux détecter et localiser les infarctus (Sudarshan et al., 2014). En voici quelques exemples: une approximation de voisinage par des forêts basée sur l'épaisseur de la paroi myocardique (Bleton et al., 2016), l'apprentissage par dictionnaires basé sur le mouvement cardiaque (Peressutti et al., 2015), des techniques de régression basées sur les déformations cardiaques (Duchateau et al., 2016), des techniques d'apprentissage profond basées directement sur les images (Xu et al., 2017, 2018), ainsi que la combinaison de modèles biomécaniques et d'algorithmes d'apprentissage machine (Wong et al., 2016). Ces méthodes sont prometteuses et certaines peuvent être généralisées à différentes modalités, en plus de démontrer une grande précision dans la détection et la localisation des infarctus.

Plusieurs paramètres de déformation ont été individuellement étudiés pour détecter et localiser les régions d'infarctus. Cependant, de nombreux autres paramètres existent et leur potentiel n'a pas été complètement comparé les uns aux autres. Dans notre étude, nous proposons d'évaluer les neuf paramètres suivants : déformations principales, déformation effective, anisotropie fractionnelle (Soleimanifard et al., 2010), déformations directionnelles locales (radiales, circonférentielles, longitudinales) et étirements des myofibres (dans la direction des fibres, dans la direction perpendiculaire et normale aux feuillettes). Ils sont évalués en fonction de leur performance de localisation (sensibilité et spécificité) à l'aide d'un algorithme d'apprentissage pour localiser les infarctus. L'algorithme utilise une régression multi-échelles pour approximer la fonction de transfert entre les paramètres testés et la région de l'infarctus (Duchateau et al., 2016). Pour ce faire, nous avons conçu une vaste base de données de cas pathologiques générés synthétiquement qui comprend des infarctus avec différentes localisations, formes, tailles et degrés de gravité.

12.2.1 Base de données des cas pathologiques

Vingt-cinq géométries de VG provenant de volontaires sains ont été obtenues à partir des ensembles de données suivants : dix modèles provenant des bases de données CARIM et MICCAI (Section 10.2), et cinq jeux de données supplémentaires provenant d'une source libre (Genet et al. (2014)) (<https://simtk.org/projects/normalhumanlvs>). Le modèle de VG spécifique au sujet sain a été construit à partir des données IRM à l'aide de l'approche de personnalisation qui a été introduite précédemment au chapitre 4.

Par la suite, trente cas pathologiques synthétiques ont été générés à partir de chacun des vingt-cinq modèles de VG sains, ce qui a donné 750 cas pathologiques. Chacun de ces cas diffère en termes de caractéristiques de l'infarctus: taille, forme, emplacement et degré de gravité. Les régions d'infarctus sont identifiées par une valeur 'un' attribué à chaque élément de maillage correspondant. Ces régions ont été définies comme décrit dans la Figure 12.1. Les infarctus qui en résultent ont une

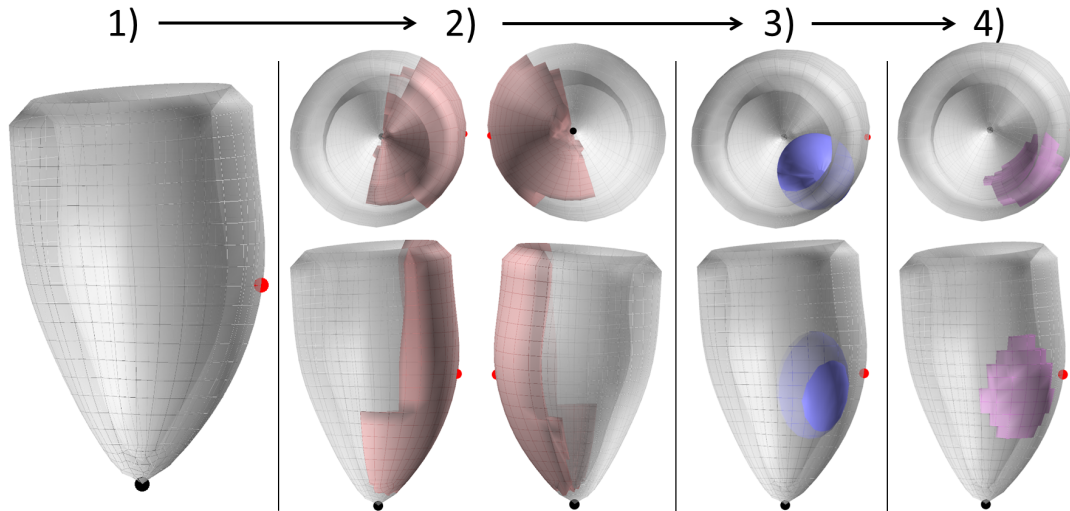


Figure 12.1: Workflow de génération d'infarctus. **1)** sélection manuelle de la jonction inter-ventriculaire (rouge) et de l'apex (noir) **2)** du territoire de la coronaire descendante antérieure gauche (rouge) **3)** géométrie sphérique/ellipsoïdale initiale (bleu) superposée avec la géométrie du VG **4)** la région d'infarctus (violet) incorporée dans la géométrie du VG

masse myocardique moyenne de $13,2 \pm 15,9$ g et un volume moyen de $12,5 \pm 15,0$ ml, correspondant à $10,2 \pm 10,7\%$ du volume myocardique. En plus des diverses propriétés de l'infarctus (taille, gravité, forme, localisation), les différentes géométries de VG assurent également une plus grande variabilité de forme dans notre base de données synthétique, ce qui nous permet d'étudier de manière significative la sensibilité de chaque paramètre de déformation.

12.2.2 Paramètres de déformation

Le tableau 12.1 détaille les neuf paramètres de déformations testés dans cette étude. Ces paramètres sont dérivés du tenseur de gradient de déformation \mathbf{F} extrait des modèles pathologiques du VG en télé-systole, du tenseur d'étirement de Cauchy \mathbf{C} et du tenseur de déformation de Green-Lagrange \mathbf{E} calculés : $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F}$; $\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I})$, où \mathbf{I} est le tenseur 3x3 identité. La Figure 6.2 montre pour un des cas les plus sévères, avec une contractilité de 50 % dans la région d'infarctus', les cartographies de l'ensemble des paramètres de déformation.

12.2.3 Localisation d'infarctus basée sur l'apprentissage

La méthode d'apprentissage a utilisé un ensemble d'apprentissage composé de paires (motifs de déformation, régions d'infarctus correspondantes). Les indicateurs d'infarctus sont de simples étiquettes binaires : 0 pour le myocarde sain et 1 pour la région de l'infarctus. Sur la base de ces paires, la régression fournit une sortie non binaire continue qui doit être seuillée. Nous avons utilisé la régression à noyaux comme

Table 12.1: Paramètres de déformation évalués dans cette étude

| Paramètres | Formule / Commentaire |
|--------------------------------|---|
| Déformation radiale | |
| Circ. strain | Par rapport à un système de coordonnées prolate-sphéroid (Section 3.3) |
| Long. strain | |
| Etirement de la fibre | $\mathbf{f}_0 \cdot (\mathbf{C}\mathbf{f}_0)$ \mathbf{f}_0 : direction de la fibre |
| Etirement orthogonal | $\mathbf{s}_0 \cdot (\mathbf{C}\mathbf{s}_0)$ \mathbf{s}_0 : direction orthogonale à la fibre |
| Etirement normal aux feuillets | $\mathbf{n}_0 \cdot (\mathbf{C}\mathbf{n}_0)$ \mathbf{n}_0 : direction normale aux feuillets |
| Déformation principale | Valeur propre maximale positive \mathbf{E} |
| Déformation effective | $\sqrt{\frac{2}{9}[(E_{xx} - E_{yy})^2 + (E_{yy} - E_{zz})^2 + (E_{xx} - E_{zz})^2 + 6(E_{xy}^2 + E_{yz}^2 + E_{xz}^2)]}$ |
| Anisotropy fractionelle | $\sqrt{\frac{3}{2} \frac{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$ $\lambda = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$ $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$: valeurs propres de \mathbf{E} |

algorithme d'apprentissage dans notre étude, tel que formulé dans l'équation 12.1 (Bermanis et al., 2013).

$$\arg \min_{f \in F} (\|f\|_F^2 + \gamma_D \sum_{k=1}^K \|f(d_k) - i_k\|^2) \quad (12.1)$$

où $\|\cdot\|_F^2$ représente la norme sur un espace F de fonctions lisses contrôlées par un noyau de bande passante donnée, γ_D est un paramètre de pondération scalaire équilibrant l'adhérence aux données et le lissage de l'interpolation, K est l'ensemble d'apprentissage donnant les paires composées des paramètres de déformation d et des indicateurs d'infarctus i .

En raison de l'utilisation de géométries différentes, les paramètres de déformation n'étaient pas directement comparables et une correspondance spatiale devait être préalablement obtenue. Ainsi, des coordonnées locales normalisées ont été calculées sur chaque géométrie selon le système de coordonnées pseudoprolate défini dans la section 3.3. Ensuite, une géométrie de référence a été calculée par analyse Procrustes avec transformation de similarité (Figure 6.4). Des coordonnées locales ont également été calculées pour cette géométrie de référence. Enfin, les données locales (paramètres de déformation et étiquettes binaires de l'infarctus) ont été transportées sur la géométrie de référence en utilisant la correspondance des coordonnées locales. Le transport des données s'est fait par interpolation à l'aide de la méthode de régression multi-échelles ci-dessus, avec un poids équilibré entre les termes de similarité et de régularisation ($\gamma_D = 1$) et un facteur de densité de 0,25. Le facteur de densité correspond à la fraction de la masse volumique de l'échantillon en dessous de laquelle la régression multi-échelle s'arrête; par exemple un facteur de densité de 0,25 signifie que la régression

s'arrête lorsque la largeur de bande du noyau est inférieure à 25 % des échantillons. L'interpolation a donné lieu à des erreurs négligeables, comme le montre la figure 6.5.

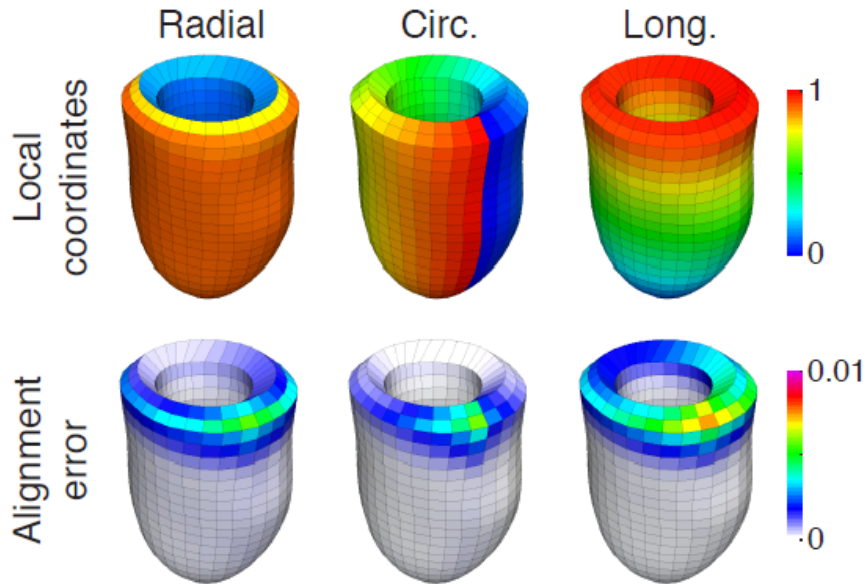


Figure 12.2: Ecart-type de l'interpolation des coordonnées locales sur la géométrie de référence

La prédiction de l'infarctus a également utilisé la même régression à noyaux mentionnée ci-dessus. Nous avons utilisé la régression multi-échelles en considérant les 10 voisins les plus proches, $\gamma_D = 1$ et un facteur de densité de 1. De plus, pour la prédiction de l'infarctus, nous avons sauté les trois premières échelles du processus multi-échelles. La première échelle du processus multi-échelle représente le "diamètre" moyen des données, par exemple la plus grande distance entre deux échantillons. Les valeurs de ces paramètres ont été déterminées de manière heuristique. Les paramètres de déformation alignés et l'emplacement de l'infarctus ont été traités comme des vecteurs colonne de longueur égale au nombre d'éléments du maillage de référence. Puisque chaque géométrie du VG a été utilisée pour générer trente cas pathologiques sur un total de 750, il peut y avoir des biais dans l'algorithme de détection en raison de cas et de modèles de déformation relativement similaires. Afin d'éviter ce biais lors de l'analyse d'un cas, tous les autres cas provenant de la même géométrie n'ont pas été inclus dans l'ensemble d'apprentissage.

La sortie de la régression consistait en une valeur scalaire non binaire associée à chaque élément de maillage en raison de la combinaison linéaire des emplacements d'infarctus. Une localisation binaire de l'infarctus a été obtenue après seuillage de cette sortie par une valeur appropriée, obtenue par un processus en deux étapes décrit par Duchateau et al. (2016). Tout d'abord, une analyse ROC a été effectuée pour chaque cas afin d'obtenir un ensemble des meilleurs seuils individuels (Figure 12.3). La courbe ROC a été obtenue en calculant la sensibilité et la spécificité des prédictions résultantes.

Cependant, cette analyse repose sur la connaissance de l'emplacement de l'infarctus

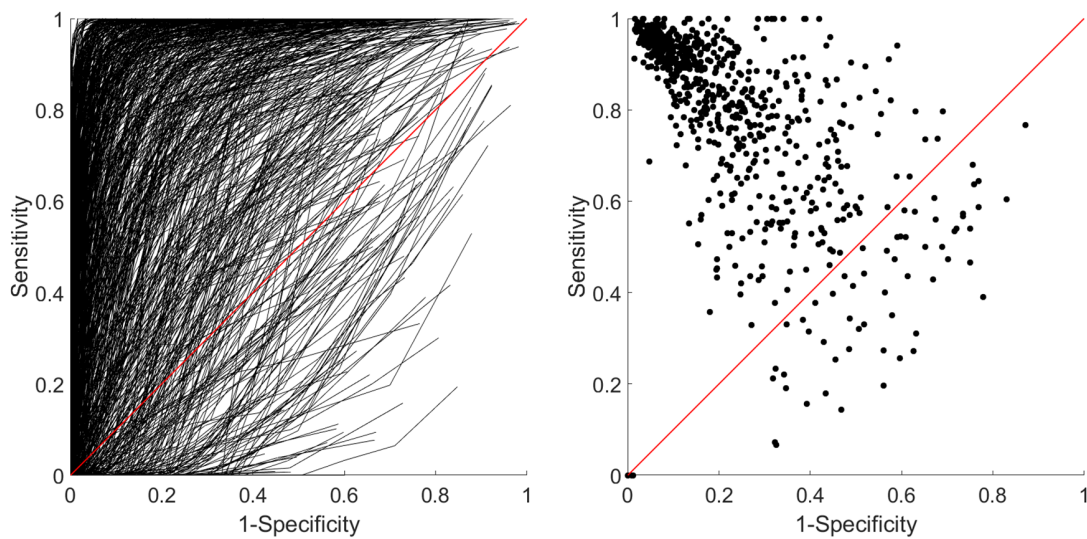


Figure 12.3: Courbes ROC des 750 cas prédits à partir de la déformation principale (à gauche). Sur la base de ces courbes, nous avons extrait les seuils optimaux pour chaque cas spécifique, représentés par les points de données (à droite). Un seuil consensuel utilisé pour notre prédiction a été déduit comme médiane des seuils optimaux de chaque cas individuel. La ligne diagonale représente la performance théorique d'une prédiction aléatoire

pour chaque cas, ce qui n'est pas le cas en condition clinique. Ainsi, dans un deuxième temps, nous avons défini un seuil consensuel commun pour chaque paramètre, soit la médiane de l'ensemble des meilleurs seuils individuels. Ce seuil optimal commun est ensuite utilisé pour évaluer la performance de localisation d'infarctus de chaque paramètre (Figure 12.4).

12.2.4 Évaluation des performances

La performance de localisation de l'infarctus de chaque paramètre de déformation a été évaluée en termes de sensibilité et de spécificité après seuillage de la sortie de régression par la valeur consensuelle, comme expliqué dans le paragraphe ci-dessus. Les résultats ont ensuite été résumés sous forme de distance euclidienne entre les résultats prédits et la prédiction idéale en termes de sensibilité et de spécificité. Une localisation d'infarctus idéale a une sensibilité et une spécificité de 1, et donc $d = 0$. Ceci est illustré dans la Figure 12.4-droite.

12.3 Modèles de VG pathologiques personnalisés : approche bio-mécanique inverse

Comme nous l'avons souligné dans les chapitres précédents, une approche de modélisation personnalisée fondée sur des informations cliniques limitées peut être très utile pour

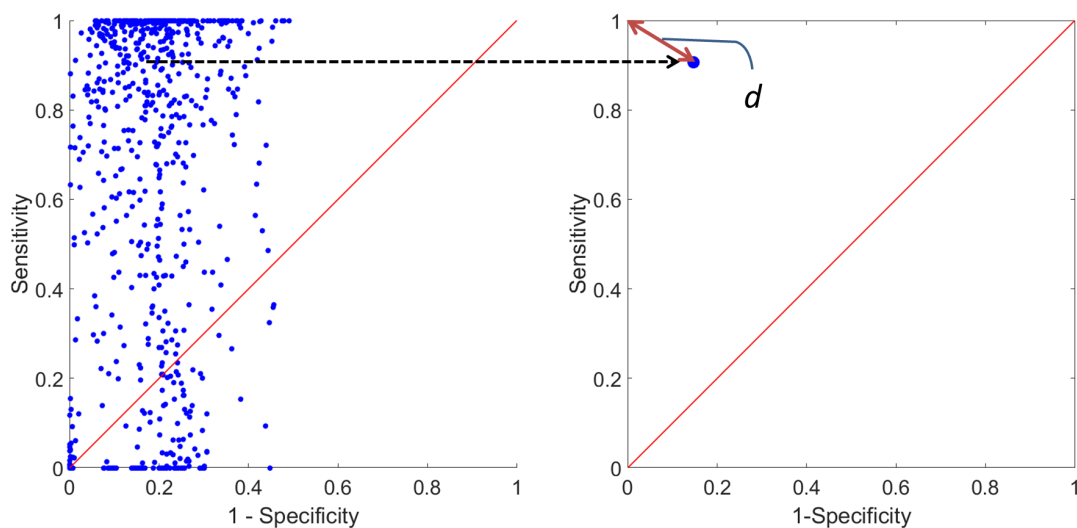


Figure 12.4: Infarctus prédit dans les 750 cas à partir de l'analys de regression sur la déformation principale après application du seuil consensuel commun (à gauche). L'erreur 'd' de chaque paramètre de déformation est calculée comme la distance euclidienne entre les infarctus prédits et une localisation idéale de l'infarctus en termes de sensibilité et de spécificité (coin supérieur gauche à droite). La ligne diagonale représente la performance théorique d'une prédiction aléatoire

aider les cliniciens à prédire l'évolution clinique des patients. Au chapitre 2 (Figure 2.8), nous avons introduit une approche de modélisation qui peut potentiellement résoudre ce problème. L'approche proposée combine une méthode de localisation de l'infarctus fondée sur les paramètres de déformation et un algorithme de régression, qui ont été décrits en détail dans la section précédente, ainsi qu'une modélisation de la mécanique cardiaque spécifique au patient introduite dans les chapitres précédents. L'avantage de cette approche est que seules des acquisitions d'imagerie par résonance magnétique de routine sont nécessaires, consistant en des images par résonance magnétique 'ciné' en petit axe, et en grand axe 2 et 4 cavités. À partir de ces images, nous serions en mesure de récupérer la géométrie et les cartographies de déformation pour réaliser l'ensemble de l'approche.

Cette section décrit les résultats de notre test de faisabilité concernant l'approche proposée en l'appliquant à des cas synthétiques réalistes. Nous avons choisi de travailler sur des cas synthétiques afin d'éviter toute incertitude qui pourrait être introduite en travaillant sur des données cliniques.

12.3.1 Cas pathologiques sélectionnés

Pour vérifier la faisabilité de l'approche proposée, nous avons sélectionné vingt cas parmi les cas synthétiques décrits à la section 12.2.1. Nous avons choisi des cas avec des géométries différentes pour assurer une variabilité dans notre étude. Le tableau 12.2 résume les propriétés de l'infarctus des cas sélectionnés, tandis que le tableau

12.3 résume les paramètres de matériau des simulations de référence. A noter que la prédiction de l’infarctus pour ces vingt cas a déjà été prise en compte dans l’étude précédente. Ainsi, nous montrons ici aussi l’erreur de prédiction pour ces 20 cas dans le tableau 6.2.

Table 12.2: Propriétés de l’infarctus des vingt cas sélectionnés. La colonne Contractilité indique la contractilité de la région d’infarctus en pourcentage de la contractilité du myocarde sain. La colonne erreur de prédiction indique la distance d pour chaque cas en utilisant la déformation principale, comme expliqué dans la section 12.2.

| Cas | Masse de l’infarctus (g) | Volume de l’infarctus (ml) | Rapport Infarctus-VG (%) | Contractilité (%) | Erreur de prédiction(Section 6.2) |
|-----------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| C1 | 5.04 | 4.76 | 5.81 | 98.28 | 0.29 |
| C2 | 34.46 | 32.51 | 38.24 | 94.83 | 0.92 |
| C3 | 1.74 | 1.64 | 1.81 | 93.10 | 1.00 |
| C4 | 2.71 | 2.56 | 1.83 | 89.66 | 0.28 |
| C5 | 0.60 | 0.57 | 0.72 | 87.93 | 0.71 |
| C6 | 0.35 | 0.33 | 0.43 | 84.48 | 0.90 |
| C7 | 5.45 | 5.14 | 6.65 | 82.76 | 0.19 |
| C8 | 1.96 | 1.85 | 2.03 | 79.31 | 0.14 |
| C9 | 11.04 | 10.41 | 12.63 | 77.59 | 0.24 |
| C10 | 22.82 | 21.53 | 21.11 | 74.14 | 0.09 |
| C11 | 4.11 | 3.88 | 3.33 | 72.41 | 0.21 |
| C12 | 13.81 | 13.03 | 10.05 | 68.97 | 0.25 |
| C13 | 3.34 | 3.15 | 2.12 | 67.24 | 0.84 |
| C14 | 18.03 | 17.01 | 11.87 | 63.79 | 0.13 |
| C15 | 7.78 | 7.34 | 4.63 | 62.07 | 0.26 |
| C16 | 2.24 | 2.12.00 | 2.12 | 58.62 | 0.38 |
| C17 | 18.75 | 17.69 | 17.78 | 56.90 | 0.04 |
| C18 | 72.38 | 68.28 | 34.29 | 53.45 | 0.49 |
| C19 | 14.26 | 13.45 | 12.45 | 51.72 | 0.33 |
| C20 | 2.76 | 2.60 | 1.63 | 50.00 | 0.21 |
| mean (SD) | 12.18 (16.77) | 11.49 (15.82) | 9.58 (10.90) | 73.36 (15.20) | 0.40 (0.31) |

12.3.2 Workflow de personnalisation

La géométrie et les déformations myocardiques de chaque cas sont extraites. Les régions d’infarctus sont prédites au moyen d’une approche fondée sur l’apprentissage développée dans la section précédente 6.2.3. Dans la présente étude, nous n’utilisons que la déformation principale pour localiser les infarctus, car elle a été évaluée dans la section précédente comme étant l’un des meilleurs paramètres. Nous divisons ensuite la géométrie du VG en régions saines et d’anomalie en fonction des résultats de

Table 12.3: Propriétés matérielles des vingt cas sélectionnés

| Cas | C_0 (kPa) | b_f | $T_{max}^{healthy}$ (kPa) | $T_{max}^{infarct}$ (kPa) |
|------------|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
| C1 | 0.12 | 10.72 | 121.42 | 119.32 |
| C2 | 0.09 | 14.67 | 99.66 | 94.50 |
| C3 | 0.10 | 14.50 | 115.69 | 107.71 |
| C4 | 0.07 | 17.08 | 88.16 | 79.04 |
| C5 | 0.10 | 14.19 | 115.55 | 101.60 |
| C6 | 0.09 | 17.52 | 109.21 | 92.26 |
| C7 | 0.10 | 13.44 | 100.38 | 83.07 |
| C8 | 0.10 | 12.78 | 98.35 | 78.00 |
| C9 | 0.08 | 16.38 | 92.87 | 72.06 |
| C10 | 0.07 | 16.43 | 82.55 | 61.20 |
| C11 | 0.06 | 21.15 | 79.76 | 57.75 |
| C12 | 0.07 | 20.57 | 89.36 | 61.62 |
| C13 | 0.07 | 22.94 | 97.11 | 65.30 |
| C14 | 0.07 | 14.14 | 78.26 | 49.93 |
| C15 | 0.07 | 17.82 | 81.15 | 50.37 |
| C16 | 0.08 | 15.29 | 86.81 | 50.89 |
| C17 | 0.07 | 18.58 | 84.17 | 47.89 |
| C18 | 0.12 | 12.40 | 111.15 | 59.41 |
| C19 | 0.12 | 15.00 | 104.00 | 53.79 |
| C20 | 0.11 | 18.30 | 108.00 | 54.00 |
| mean (SD) | 0.09 (0.02) | 16.19 (3.11) | 97.18 (13.30) | 71.99 (21.50) |

localisation.

Ensuite, les paramètres du modèle de VG sont identifiés par un processus d'optimisation pour personnaliser la rigidité et la contractilité de chaque cas. Nous avons supposé une rigidité homogène sur l'ensemble des régions saines et d'infarctus, conformément au paramétrage de la base de données pathologiques. Puisque les simulations de référence sont disponibles, nous pouvons obtenir la correspondance exacte point à point de la déformation myocardique au cours de la phase de remplissage diastolique. Ainsi, nous avons identifié les deux paramètres passifs, C_0 et b_f , en utilisant l'approche basée sur la conservation de l'énergie introduite par Nasopoulou et al. (2017) pour prendre en compte le caractère non unique de l'identification à deux paramètres liée au matériau transversalement anisotrope mentionné à la section 2.3.2.

Trois points temporels de la phase de remplissage cardiaque ont été sélectionnés pour cette approche d'identification : début de la phase de remplissage, fin de la phase de remplissage et un point intermédiaire. A chaque instant, l'énergie interne et externe est calculée comme suit.

$$E_{int} = \int_V W dV = \int_V \frac{1}{2} C_0 (e^{Q(b_f, \mathbf{E})} - 1) dV \quad (12.2)$$

V est le volume du myocarde; l'intégration cumule le volume de chaque élément fini dans le myocarde. W est la densité d'énergie de déformation transversalement anisotrope utilisée dans cette étude (équation 4.1), où C_0 et b_f sont les paramètres matériels à optimiser et \mathbf{E} est le tenseur de déformation de Green-Lagrange.

$$\begin{aligned} E_{ext} &= \int_{V_{LV}^{begin}}^{V_{LV}^{end,inter}} P_{LV} dV_{LV} \\ E_{ext} &= \sum_{begin}^{end,inter} \frac{P_{LV}^{begin} + P_{LV}^{end,inter}}{2} (V_{LV}^{end,inter} - V_{LV}^{begin}) \end{aligned} \quad (12.3)$$

P_{LV} et V_{LV} sont la pression et le volume de la cavité du VG, respectivement; les exposants indiquent les instants correspondants de la phase de remplissage diastolique. L'énergie externe à la phase d'intérêt, c'est-à-dire à la fin du remplissage (*end*) ou à un point intermédiaire (*inter*), est calculée par rapport à l'instant de référence, qui correspond au début de la phase de remplissage (*begin*).

Basé sur la conservation de l'énergie, les rapports de l'énergie externe et interne aux points de temps *end* et *inter*, par rapport au point de temps *begin*, doivent être égaux. Ce rapport permet de faire disparaître C_0 du calcul, et d'identifier le paramètre passif exponentiel b_f en minimisant la fonction de coût f de l'équation 12.4. Une fois b_f optimisé, nous pouvons estimer C_0 séparément en fonction de la pression télé-diastolique et du volume. Ce workflow d'optimisation fournit deux valeurs uniques

pour les paramètres passifs.

$$f = \frac{E_{ext}^{end}}{E_{ext}^{inter}} - \frac{E_{int}^{end}}{E_{int}^{inter}}$$

$$f = \frac{\int_{V_{LV}^{begin}}^{V_{LV}^{end}} P_{LV} dV_{LV}}{\int_{V_{LV}^{begin}}^{V_{LV}^{inter}} P_{LV} dV_{LV}} - \frac{\int_V \frac{1}{2} C_0 (e^{Q(b_f, \mathbf{E}^{end})} - 1) dV}{\int_V \frac{1}{2} C_0 (e^{Q(b_f, \mathbf{E}^{inter})} - 1) dV} \quad (12.4)$$

Une fois les paramètres passifs personnalisés, nous optimisons le paramètre actif T_{max} . Nous n'avons pas imposé ici une contractilité nulle pour les régions d'infarctus, en accord avec la façon dont la base de données générée a été paramétrée. Nous optimisons simultanément les paramètres actifs des régions saines et d'infarctus. La fonction d'objectif est basée sur le volume et la somme des carrés des erreurs portant sur les déformations circonférentielles.

Quantification de l'erreur de personnalisation

L'erreur de personnalisation est estimée par l'erreur quadratique moyenne de la différence de déformation circonférentielle point à point entre la simulation de référence et la simulation prédite.

12.4 Résultats et discussion

12.4.1 Évaluation des paramètres de déformation

Notre étude décrit en détail une nouvelle stratégie d'évaluation de différents paramètres de déformation pour le diagnostic de l'infarctus. Nous avons combiné la modélisation par éléments finis pour générer une grande base de données synthétique de cœurs pathologiques basée sur des données de résonance magnétique issues de sujets sains et un algorithme d'apprentissage pour localiser l'infarctus du myocarde. À notre connaissance, il s'agit de la première évaluation approfondie qui compare la performance de neuf paramètres de déformation pour la localisation d'infarctus. La grande base de données nous a permis d'étudier les performances et les limites de l'algorithme dans des situations difficiles telles que des lésions légères et une grande variabilité entre les motifs de déformation associés à différentes géométries.

La Figure 12.5 illustre la variabilité des 25 cas sains qui ont été utilisés pour générer notre base de données. L'échelle de couleur code la somme quadratique des différences point à point de la déformation principale; les histogrammes montrent les paires de cas qui présentent la variabilité la plus faible et la plus élevée. On peut voir que les cas #1, #19 et #24 sont ceux qui présentent la plus grande variabilité vis à vis des autres cas.

La Figure 12.6 représente l'erreur de prédiction des neuf paramètres de déformation. L'axe horizontal représente le grade de l'infarctus, des cas presque sains aux cas présentant un infarctus sévère. Sur la base du grade de l'infarctus, nous avons divisé

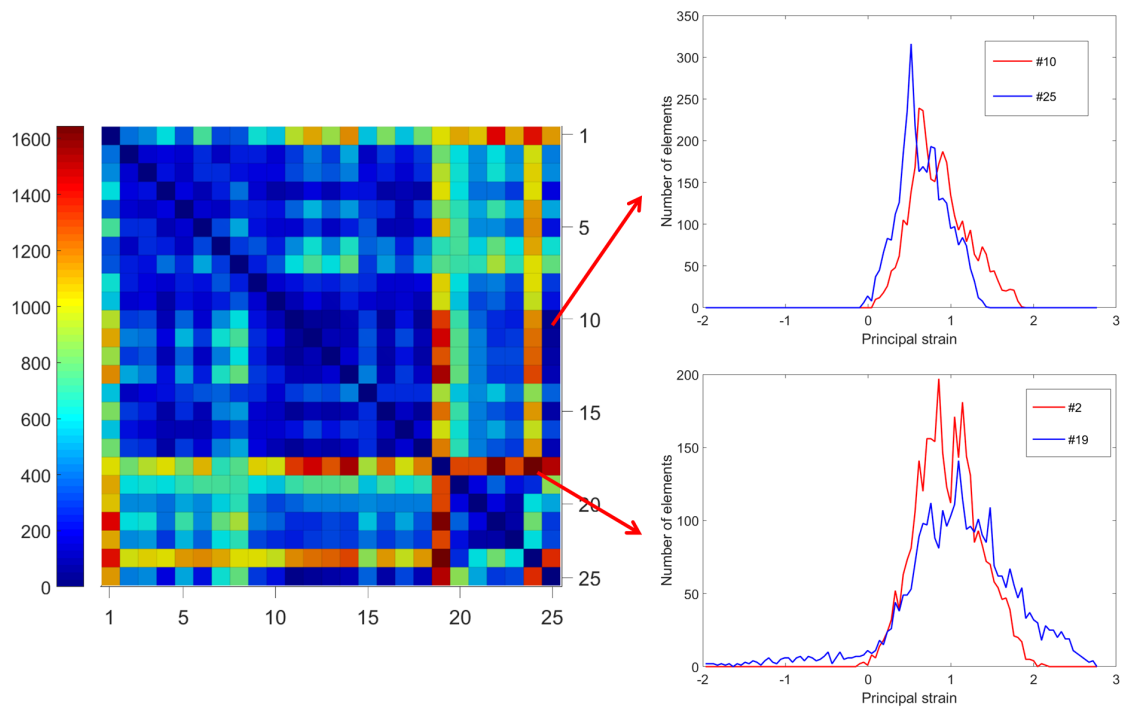


Figure 12.5: Somme des différences quadratiques des déformations principales des 25 modèles de VG sains à partir desquels notre base de données a été établie. Les histogrammes des cas présentant la variabilité la plus faible (en haut, #10 vs #25) et la plus élevée (en bas, #2 vs #19) de la distribution des déformations principales sont présentés dans la partie gauche.

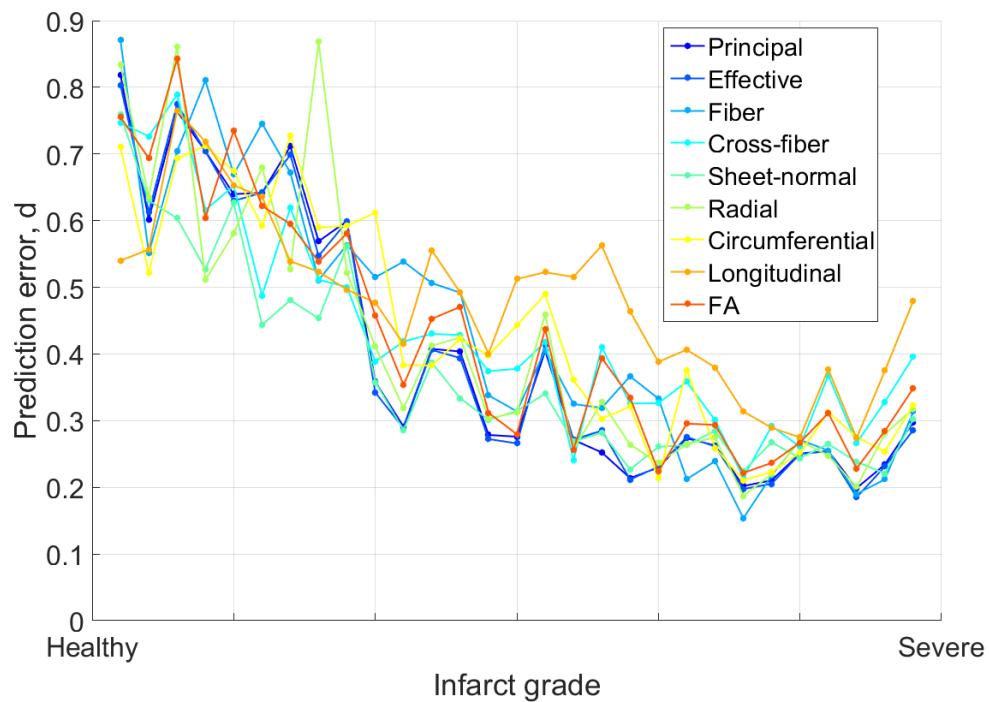


Figure 12.6: Performances de localisation d'infarctus des neuf paramètres de déformation testés. L'axe horizontal représente le stade de l'infarctus en fonction de sa gravité (propriétés les plus proches du myocarde sain, à gauche). L'axe vertical représente l'erreur de prédiction ' d ' pour chaque paramètre. Chaque point de la courbe correspond à 25 géométries de VG avec le même degré d'infarctus.

l'ensemble de données en trente groupes de vingt-cinq cas de géométrie différente, qui est représenté par un point de données sur chaque courbe. Nous pouvons observer sur la Figure 12.6 une relation claire entre le grade de l'infarctus et la performance de chaque paramètre. La Figure 12.7 ne montre aucune relation entre l'erreur de prédiction pour la déformation principale et le volume de l'infarctus. De plus, bien que pour la plupart des cas, l'erreur de prédiction soit assez faible par rapport aux géométries originales du VG, nous observons qu'elles sont constamment élevées pour certaines géométries de VG, en particulier pour les cas #1, #19 et #24 (comme le montrent les points rouges de la Figure 12.7- droite). Ces observations sont en accord avec la matrice d'affinité de la Figure 6.11. Les cas avec une erreur de prédiction élevée et un faible volume d'infarctus correspondaient également aux cas présentant une géométrie spécifique.

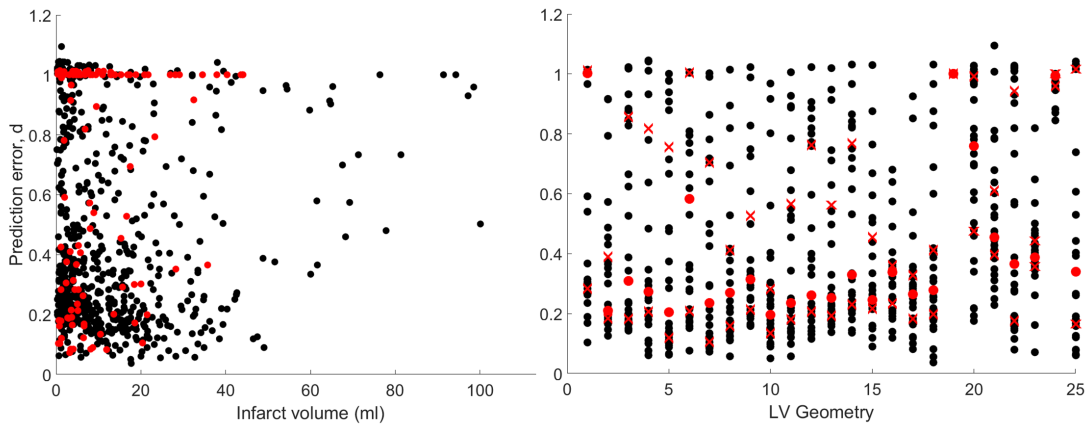


Figure 12.7: Performance de localisation de l'infarctus de la déformation principale. Aucune relation claire ne peut être déduite entre l'erreur de prédiction et le volume de l'infarctus (à gauche). Cependant, par rapport à la géométrie du VG à partir de laquelle les cas d'infarctus étaient basés, les géométries de VG #1, #19 et #24 montrent systématiquement de grandes erreurs (droite). Les points rouges indiquent les valeurs médianes, tandis que les croix rouges indiquent les valeurs Q1 et Q3 pour chaque géométrie de VG

Le tableau 12.4 résume l'erreur de prédiction pour chaque paramètre, en indiquant les valeurs moyenne, médiane, Q1 et Q3 pour tous les cas. Bien que tous les paramètres aient démontré des statistiques très similaires, nous pouvons observer que la déformation principale, la déformation effective, l'étirement normal aux feuillets, la déformation circonférentielle et l'anisotropie fractionnelle ont généralement la meilleure performance de localisation d'infarctus. D'autre part, la déformation longitudinale peut être considérée comme le paramètre le plus défavorable d'après notre étude et notre ensemble de données. La déformation circonférentielle est un paramètre plus facilement disponible en condition clinique. On s'attendait à des performances similaires entre la déformation principale, la déformation effective et l'anisotropie fractionnelle, car ces paramètres sont indépendants de la direction, ce qui les rend plus aptes à retranscrire la distribution générale de la déformation du

myocarde. La déformation radiale montre des performances légèrement inférieures, mais restant assez précises. Les déformations longitudinales ont donné de moins bons résultats que les deux autres déformations anatomiques classiques, ce qui pourrait être dû à la contraction des myofibres qui sont orientées davantage dans les directions circonférentielle et radiale que dans les autres directions. Bien que la déformation longitudinale ait fait l’objet d’études approfondies en tant qu’indicateur de la fonction globale du VG (Jasaityte et al., 2013; Kalam et al., 2014), notre étude a montré qu’elle conduit à de moins bonnes performances dans la localisation des infarctus sur ce jeu de données.

Table 12.4: Performance de localisation de l’infarctus de tous les paramètres de déformation en fonction des valeurs moyenne, médiane, Q1 et Q3 de l’erreur de prédiction (n = 750)

| Paramètres | Erreur de prédiction | | | |
|--|----------------------|--------|------|------|
| | Mean | Median | Q1 | Q3 |
| Déformation principale | 0.48 | 0.35 | 0.21 | 0.81 |
| Déformation effective | 0.48 | 0.35 | 0.20 | 0.81 |
| Déformation dans la direction de la fibre | 0.49 | 0.40 | 0.24 | 0.70 |
| Déformation dans la direction orthogonale à la fibre | 0.51 | 0.40 | 0.24 | 0.79 |
| Etirement normal aux feuillets | 0.45 | 0.34 | 0.21 | 0.64 |
| Déformation radiale | 0.50 | 0.37 | 0.22 | 0.85 |
| Déformation circonférentielle | 0.47 | 0.39 | 0.24 | 0.63 |
| Déformation longitudinale | 0.54 | 0.48 | 0.28 | 0.82 |
| Anisotropie fractionnelle | 0.47 | 0.38 | 0.25 | 0.65 |

Notre base de données synthétique est basée sur vingt-cinq géométries de VG à partir d’images par RM, ce qui assure une variabilité importante en termes de géométries et de motifs de déformation. Ces géométries proviennent d’examen par IRM de volontaires sains, ce qui permet de s’assurer que les paramètres matériaux sains personnalisés sont physiologiques. Cependant, il est bien connu que des altérations géométriques du VG surviennent après l’IM, comme l’épaississement et l’amincissement de la paroi ventriculaire autour du myocarde sain et de l’infarctus, ainsi que la dilatation de la cavité du VG (Richardson et al., 2016). Étant donné que notre base de données provient de volontaires sains, cet impact n’a pas été pris en compte. De même, nous avons également supposé que les régions normales et les régions infarctées ont la même rigidité, ce qui peut ne pas être le cas dans les cas cliniques réels. Enfin, les combinaisons de paramètres de déformation n’ont pas été considérées dans cette étude et est laissées pour des travaux futurs.

Il est certainement essentiel d’évaluer la performance de détection de l’infarctus des paramètres basés sur la déformation sur des données cliniques de patients ischémiques. Cependant, la complexité de l’acquisition, du traitement et de la détermination des déformations à partir d’images de qualité clinique courante demeure difficile. Par conséquent, la transposition de l’approche à des données cliniques est renvoyée à de futures études. Le travail sur des données de synthèse nous a permis d’évaluer les paramètres de déformation dans un cadre entièrement contrôlé. Notre étude a également été limitée par l’approche de régression utilisée pour l’apprentissage, qui

repose sur une distance globale entre les distributions de déformation traités comme vecteurs colonnes et utilise une combinaison linéaire pour prédire l'emplacement des infarctus. Bien que l'algorithme d'apprentissage ait été utilisé dans notre étude comme un outil de détection d'infarctus du niveau de l'état de l'art pour évaluer la performance des paramètres de déformation, d'autres approches de régression et algorithmes d'apprentissage doivent être explorés.

12.4.2 Modèles VG pathologiques personnalisés

Nous avons introduit une approche intégrée qui combine la localisation de l'infarctus basée sur l'apprentissage et la modélisation bio-mécanique inverse, afin d'extraire la rigidité et la contractilité myocardiques spécifiques au patient. Nous avons étudié la faisabilité de l'approche proposée en l'appliquant à vingt cas pathologiques obtenus à partir d'une modélisation prospective de géométries de VG réelles.

Les paramètres matériels, rigidité passive C_0 et contractilité T_{max} , ont été optimisés avec succès et leurs valeurs sont présentées dans le Tableau 12.5, qui indique également l'erreur quadratique moyenne point à point entre les déformations circumférentielles prédites par la simulation personnalisée et les déformations de référence obtenues par la modélisation directe des modèles pathologiques de VG. Des comparaisons point à point ont été effectuées sur tous les points du modèle par éléments finis, avec en moyenne $3\,723,6 \pm 458,7$ points pour les vingt cas sélectionnés. Les déformations circumférentielles montrent une très bonne concordance entre le modèle personnalisé et la simulation de référence (voir les erreurs quadratiques moyennes RMS dans le tableau 12.5). Les paramètres matériels trouvés grâce à l'optimisation sont cohérents avec les valeurs de référence.

Il existe une certaine corrélation entre l'erreur quadratique moyenne et la précision de la prédiction, bien qu'elle ne semble pas très significative (Figure 6.16, $r^2 = 0.23$, $p = 0.04$). Cette corrélation montre qu'une localisation précise de l'infarctus est importante pour construire des modèles personnalisés de VG pathologique.

Pour approfondir notre approche, nous avons également optimisé le modèle avec une contractilité homogène sur l'ensemble du VG, ce qui signifie que nous n'avons pas préalablement partitionné la géométrie du VG pour la personnalisation. Les résultats de cette identification homogène des paramètres actifs sont affichés dans le Tableau 12.6. Les personnalisations partitionnées et non partitionnées ont donné lieu à des erreurs quadratiques moyennes très faibles entre la référence et les déformations circumférentielles prédites. Ceci est probablement dû à la contractilité partielle relativement élevée des régions d'infarctus (50,0-98,3% du myocarde sain). Cependant, on peut observer que l'erreur RMS des personnalisations avec un paramètre actif homogène tend à augmenter à mesure que la gravité de l'infarctus augmente, ce qui démontre l'importance de la partition de la géométrie du VG dans les cas où les régions lésées ont peu ou pas de contractilité.

Plusieurs hypothèses ont été faites dans cette étude. La première hypothèse est liée aux limites de la base de données pathologiques générée, telles que discutées dans la section précédente. Ceci inclut les altérations géométriques possibles du VG qui sont typiquement observées chez les patients ischémiques, la rigidité homogène du

Table 12.5: Résultats de l'optimisation: paramètres homogènes passifs C_0 et b_f , paramètres actifs pour les régions saines ($T_{max}^{healthy}$) et les régions d'infarctus ($T_{max}^{infarct}$), et erreur quadratique moyenne (RMS) des déformations circonférentielles entre la référence et la simulation

| Cas | C_0 (kPa) | b_f | $T_{max}^{healthy}$ (kPa) | $T_{max}^{infarct}$ (kPa) | Erreur RMS (%) |
|--------------|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| C1 | 0.12 | 10.72 | 122.83 | 66.93 | 2.17 |
| C2 | 0.09 | 14.67 | 107.17 | 61.47 | 1.69 |
| C3 | 0.1 | 14.5 | 149.92 | 65.32 | 3.51 |
| C4 | 0.07 | 17.08 | 94.85 | 63.16 | 1.39 |
| C5 | 0.1 | 14.19 | 115.83 | 75.68 | 0.19 |
| C6 | 0.09 | 17.52 | 117.9 | 62.52 | 2.11 |
| C7 | 0.1 | 13.44 | 106.89 | 64.48 | 1.17 |
| C8 | 0.1 | 12.78 | 104.88 | 63.81 | 1.51 |
| C9 | 0.08 | 16.38 | 114.41 | 62.84 | 2.49 |
| C10 | 0.07 | 16.43 | 83.83 | 62.58 | 0.5 |
| C11 | 0.06 | 21.15 | 86.2 | 64.06 | 1.21 |
| C12 | 0.07 | 20.57 | 95.21 | 62.87 | 1.1 |
| C13 | 0.07 | 22.94 | 118.89 | 65.79 | 2.43 |
| C14 | 0.07 | 14.14 | 78.71 | 48.49 | 1.02 |
| C15 | 0.07 | 17.82 | 85.62 | 64.45 | 1.18 |
| C16 | 0.08 | 15.29 | 101.91 | 62.4 | 2.16 |
| C17 | 0.07 | 18.58 | 82.54 | 55.65 | 0.89 |
| C18 | 0.12 | 12.4 | 81.06 | 64.43 | 1.93 |
| C19 | 0.12 | 15 | 87.7 | 76.55 | 2.11 |
| C20 | 0.11 | 18.3 | 126.39 | 65.72 | 2.36 |
| Moyenne (DS) | 0.09 (0.02) | 16.19 (3.11) | 103.14 (18.85) | 63.96 (5.79) | 1.65 (0.78) |

Table 12.6: Résultats de l'optimisation systolique en l'absence de partitionnement de l'infarctus : paramètre actif homogène (T_{max}) et erreur quadratique moyenne (RMS) des déformations circonférentielles point à point entre le modèle de référence et les modèles personnalisés

| Cas | T_{max} (kPa) | Erreur RMS (%) |
|--------------|-----------------|----------------|
| C1 | 121.35 | 0.06 |
| C2 | 98.02 | 0.19 |
| C3 | 115.6 | 0.1 |
| C4 | 88.01 | 0.15 |
| C5 | 115.37 | 0.11 |
| C6 | 109.17 | 0.03 |
| C7 | 98.82 | 0.41 |
| C8 | 98.09 | 0.32 |
| C9 | 89.52 | 0.85 |
| C10 | 78.34 | 1.42 |
| C11 | 78.71 | 0.45 |
| C12 | 86.21 | 1.23 |
| C13 | 96.67 | 0.51 |
| C14 | 75.24 | 1.94 |
| C15 | 79.59 | 1.23 |
| C16 | 85.48 | 1.22 |
| C17 | 78.29 | 2.63 |
| C18 | 74.53 | 1.97 |
| C19 | 81.53 | 2.24 |
| C20 | 93.59 | 1.72 |
| Moyenne (DS) | 92.11 (14.33) | 0.95 (0.83) |

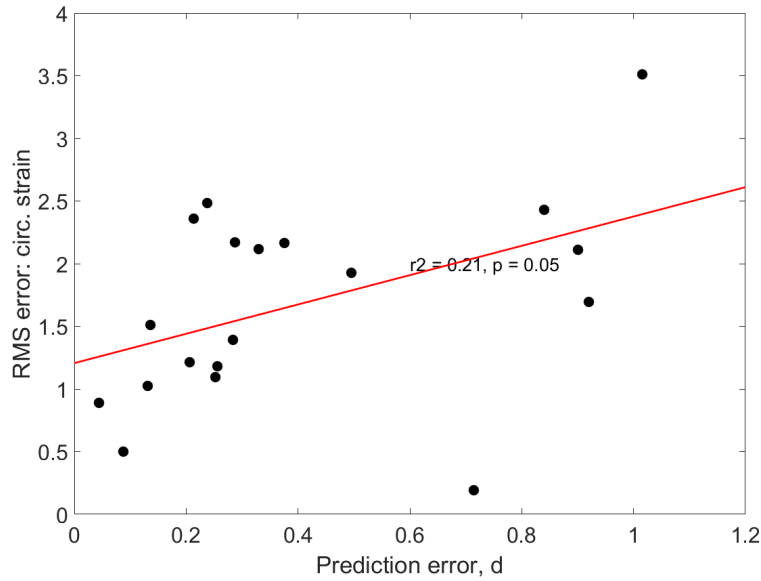


Figure 12.8: Corrélation entre l’erreur de prédiction et l’erreur quadratique moyenne quadratique (RMS) des déformations circonférentielles point à point entre le modèle de référence et les modèles personnalisés

VG supposée dans nos cas pathologiques, et la définition binaire des régions lésées sans considérer de zone de transition. Une autre limitation est due à la rigidité homogène assignée à l’ensemble du VG dans notre base de données, qui pourrait ne pas être réaliste là où les régions de nécrose sont généralement plus rigides avec une contractilité partielle. Cependant, notre approche est facilement adaptable pour optimiser deux régions de matériaux passifs, bien que la non-unicité des solutions doive encore être étudiée. Les deux paramètres actifs pour les régions d’infarctus et saine ont été identifiés simultanément dans cette étude, ce qui pourrait mener à la non-unicité des paramètres. Néanmoins, nous avons montré l’application clinique potentielle de l’approche proposée. En s’appuyant sur des cas synthétiques, nous avons limité les incertitudes et imprécisions qui peuvent être introduites dans l’extraction de la géométrie et les mesures de déformation cardiaques issues de l’imagerie.

12.5 Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons proposé une évaluation approfondie de divers paramètres de déformation pour localiser l’infarctus du myocarde. Nous avons exploité la modélisation par éléments finis pour générer une large base de données de cœurs pathologiques et tester les limites d’un algorithme de localisation dans une grande variété de configurations d’infarctus. Grâce à notre protocole de test basé sur des modèles et de l’apprentissage, nous avons été en mesure d’évaluer la performance de neuf paramètres pour la localisation des infarctus. L’un des paramètres de déformation les plus performants de notre étude est la déformation circonférentielle,

qui est une mesure relativement disponible dans un contexte clinique. Notre analyse s'est appuyée sur une base de données synthétique, ce qui justifie maintenant des études sur des données cliniques.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons étudié la faisabilité de combiner la localisation de l'infarctus et la personnalisation de modèles de VG pathologiques. L'approche repose sur des données cardiaques telles qu'elles sont acquises en imagerie par résonance magnétique de routine, notamment des géométries reconstruites du VG et les distributions des déformations myocardiques qui peuvent être calculées par une technique de suivi des primitives. Notre étude montre des résultats très prometteurs. L'approche proposée devra être expérimentée sur un plus grand nombre de données réelles afin d'envisager son utilisation dans le cadre d'un diagnostic et d'un pronostic plus précis et personnalisés des maladies cardiaques.

Conclusion et perspectives

Conclusion générale

Les travaux de thèse présentés dans ce rapport ont porté sur la personnalisation de modèles bio-mécaniques du ventricule gauche normal et pathologique. Plus précisément, en combinant des données issues de l'imagerie cardiaque, algorithme d'apprentissage et modélisation personnalisée du ventricule gauche, nous visons à fournir aux cliniciens de nouvelles informations - qui ne sont pas disponibles dans la pratique clinique actuelle - afin d'améliorer le diagnostic, le traitement et le suivi des patients ischémiques.

Dans le premier chapitre, un aperçu général de la structure et de la fonction cardiaques a été présenté, suivi d'une description détaillée de la cardiopathie ischémique. Ce chapitre soulignait principalement l'importance d'un diagnostic et d'un pronostic précis de la maladie cardiaque après un infarctus aigu du myocarde. Certains paramètres de la mécanique cardiaque, comme la rigidité et la contractilité du myocarde, sont capables de caractériser plus finement les pathologies. Cependant, ces mesures sont encore très difficiles à estimer dans la pratique clinique. Les progrès de la modélisation numérique permettent aujourd'hui d'estimer ces paramètres. Au chapitre 2, nous avons discuté plusieurs modèles récents qui ont été élaborés à diverses fins. Malgré leur potentiel, l'identification et la validation de la plupart de ces modèles nécessitent des séquences d'imagerie multiples et des acquisitions relativement longues, qui peuvent ne pas être adaptés à la routine clinique. Ainsi, ce travail de thèse vise à extraire de nouveaux biomarqueurs mécaniques basés sur des informations strictement cliniques acquises chez des sujets sains et pathologiques.

Le chapitre 3 décrit l'implémentation de notre modèle de coeur dans le logiciel d'éléments finis commercial Abaqus. Nous l'avons validé par rapport à des problèmes de référence et à un modèle publié, ce qui est une étape essentielle pour vérifier l'exactitude de notre mise en œuvre. Notre première contribution est la définition et l'estimation de biomarqueurs *in vivo* spécifiques au sujet qui soient capables de caractériser l'état fonctionnel mécanique du ventricule gauche, que nous appelons indice de rigidité **SI** et indice de contractilité **CI**. Cette approche est basée uniquement sur une acquisition de routine en IRM cardiaque et a été évaluée sur 21 volontaires sains, préparant ainsi son application potentielle en condition clinique. Les modèles personnalisés obtenus ont montré une précision suffisante.

Notre deuxième contribution concerne l'étude du potentiel pronostique des indices biomécaniques susmentionnés pour prédire la progression des lésions myocardiques

chez les patients atteints de cardiopathie ischémique. L'étude a porté sur 25 patients souffrant d'un premier infarctus du myocarde, qui ont bénéficié d'acquisitions d'images par résonance magnétique cardiaque 5 jours (D5) et 12 mois (M12) après l'infarctus. Les indices bio-mécaniques ont été extraits à partir de modèles personnalisés de VG basés sur les données d'imagerie à D5. Nous avons évalué la corrélation des indices et l'évolution clinique des patients à M12. Notre dernière contribution était une évaluation préliminaire de notre approche de modélisation pour estimer **SI** et **CI** uniquement basée sur la géométrie du VG, la déformation myocardique, les volumes et la pression du VG, donc avec aucune information préalable sur la présence et la localisation de lésions d'infarctus. Dans cet objectif, nous avons : 1) élaboré un protocole pour évaluer la performance de divers paramètres de déformation pour la localisation d'infarctus à partir d'une grande base de données de cas pathologiques réalistes et d'un algorithme d'apprentissage par régression ; et 2) testé la faisabilité de l'ensemble de la chaîne de personnalisation des paramètres bio-mécaniques en condition réelles.

Limites actuelles

Les principales limites de nos trois contributions sont principalement dues aux hypothèses qui sous-tendent notre modèle de VG. Premièrement, la simplification géométrique de ne pas inclure le ventricule droit, les muscles papillaires ou de ne pas inclure les oreillettes affecte certainement la précision du modèle de VG. Nous avons également négligé les aspects multiphysiques d'un cœur fonctionnel, c'est-à-dire la dynamique du flux sanguin et l'électrophysiologie. Il en est de même de la distribution homogène de la tension active dans notre modèle. Néanmoins, nous pensons qu'ajouter de la complexité à notre modèle peut ne pas systématiquement aboutir à un modèle plus précis. Le fait de nous concentrer uniquement sur la mécanique cardiaque nous a permis d'éviter d'introduire des incertitudes inutiles et des hypothèses supplémentaires dans notre modèle.

Dans le présent rapport, notre approche de personnalisation était basée sur les pressions normales en télé-diastole et en télé-systole de la littérature. Comme nous l'avons vu aux chapitres 4 et 5, cette hypothèse peut ne pas être déterminante pour la personnalisation des données de volontaires sains, mais elle l'est certainement pour la modélisation des cœurs pathologiques, car les pressions du VG des patients cardiaques pourraient être significativement modifiées. Notre approche de personnalisation est également limitée par l'identification non unique des deux paramètres passifs de la loi transversalement anisotrope que nous avons utilisée. Nous avons également supposé que les segmentations et les mesures issues de l'IRM étaient précises. L'exactitude de nos modèles repose donc en grande partie sur la précision d'estimation de ces mesures. Ceci est particulièrement vrai pour les travaux relatés dans le chapitre 5.

Relativement au chapitre 5, l'une des limites est liée à l'affectation des caractéristiques matérielles dans les régions fonctionnelles et les régions d'infarctus. Nous avons supposé des relations fixes entre ces régions en termes de rigidité et de contractilité, ce qui n'est pas le cas dans la réalité. De plus, notre étude a

porté sur un ensemble de cas plutôt restreint, ce qui pourrait rendre la corrélation entre les indices bio-mécaniques personnalisés et la progression fonctionnelle myocardique pas immédiatement apparente. Concernant le chapitre 6, la base de données pathologiques ne tient pas compte des altérations géométriques globales et locales qui peuvent survenir après un infarctus du myocarde. Nous avons également assigné une rigidité unique à l'ensemble du VG et une contractilité partielle dans la région de l'infarctus sans définir de zones de transition. Idéalement, il s'agirait de re-conduire cette étude directement sur les données cliniques.

Perspectives

Les approches de modélisation abordée dans cette thèse pourrait être explorée beaucoup plus avant. Sur le plan de la géométrie, comme on l'a dit précédemment, les effets de l'inclusion de diverses structures myocardiques dans les modèles devraient être analysés. De plus, l'orientation des fibres spécifique au patient doit être étudiée pour déterminer si elle a un effet significatif sur la précision du modèle. D'autres conditions limites et différentes lois constitutives devraient également être explorées. Idéalement, des études futures dans ces directions permettraient d'obtenir une combinaison de composantes du modèle capable d'assurer une précision suffisante et un coût de calcul acceptable.

Des études sur davantage de données cliniques peuvent certainement être une prochaine étape. Il serait intéressant de refaire l'analyse du chapitre 5 sur une plus vaste série de données. Au lieu de prédire la progression fonctionnelle du myocarde, il serait intéressant d'étudier la corrélation entre les paramètres bio-mécaniques personnalisés et l'impact de certains médicaments et traitements. Si l'ensemble de données est suffisamment important, il pourrait devenir possible d'évaluer la faisabilité de réduction des coûts de calcul en exploitant des techniques basées sur l'apprentissage pour prédire la progression fonctionnelle myocardique ou les résultats d'un traitement.

Malgré ses limites, nous pensons que nos travaux contribuent à l'effort actuel de déploiement de modèles computationnels dans la pratique clinique dans un avenir proche, car les données considérées dans nos travaux étaient constituées d'informations cliniques limités obtenus en imagerie cardiaque de routine. L'approche proposée permet d'extraire des informations mécaniques complémentaires sur la structure et la fonction des cœurs sains et pathologiques. Étant donné que la puissance de calcul et l'imagerie médicale progressent de pair, on peut envisager l'exploitation d'approches fondées sur des modèles relativement rapidement en vue d'améliorer substantiellement le diagnostic et le pronostic des patients atteints d'une maladie cardiaque.

Part III
Bibliography

- Aletras, A. H., Balaban, R. S., and Wen, H. (1999). High-resolution strain analysis of the human heart with fast-DENSE. *J Magn Reson*, 140(1):41–57.
- Allman, K. C., Shaw, L. J., Hachamovitch, R., and Udelson, J. E. (2002). Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 39(7):1151–8.
- Ansari, S., Farzaneh, N., Duda, M., Horan, K., Andersson, H. B., Goldberger, Z. D., Nallamothu, B. K., and Najarian, K. (2017). A review of automated methods for detection of myocardial ischemia and infarction using electrocardiogram and electronic health records. *IEEE Rev Biomed Eng*, 10:264–298.
- Antikainen, R., Jousilahti, P., and Tuomilehto, J. (1998). Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *J Hypertens*, 16(5):577–83.
- Antoni, M. L., Mollema, S. A., Delgado, V., Atary, J. Z., Borleffs, C. J., Boersma, E., Holman, E. R., van der Wall, E. E., Schalij, M. J., and Bax, J. J. (2010). Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 31:1640–1647.
- Arevalo, H. J., Helm, P. A., and Trayanova, N. A. (2008). Development of a model of the infarcted canine heart that predicts arrhythmia generation from specific cardiac geometry and scar distribution. *Comput Cardiol*, 35:497–500.
- Arts, T., Costa, K. D., Covell, J. W., and McCulloch, A. D. (2001). Relating myocardial laminar architecture to shear strain and muscle fiber orientation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280(5):H2222–H2229.
- Arts, T., Prinzen, F. W., Delhaas, T., Milles, J. R., Rossi, A. C., and Clarysse, P. (2010). Mapping displacement and deformation of the heart with local sine-wave modeling. *IEEE Trans Med Imaging*, 29(5):1114–1123.
- Asner, L., Hadjicharalambous, M., Chabiniok, R., Peressuti, D., Sammut, E., Wong, J., Carr-White, G., Chowienczyk, P., Lee, J., King, A., Smith, N., Razavi, R., and Nordsletten, D. (2017a). Patient-specific modeling for left ventricular mechanics using data-driven boundary energies. *Comput Methods Appl Mech Eng*, 314:269–295.
- Asner, L., Hadjicharalambous, M., Chabiniok, R., Peressuti, D., Sammut, E., Wong, J., Carr-White, G., Razavi, R., King, A. P., Smith, N., Lee, J., and Nordsletten, D. (2017b). Patient-specific modeling for left ventricular mechanics using data-driven boundary energies. *Comput Methods Appl Mech Eng*, 314:269–295.
- Augustine, D., Lewandowski, A. J., Lazdam, M., Rai, A., Francis, J., Myerson, S., Noble, A., Becher, H., Neubauer, S., Petersen, S. E., and Leeson, P. (2013). Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15:8.
- Bergel, D. A. and Hunter, P. J. (1979). The mechanics of the heart. In Hwang, H., Gross, D., and Patel, D., editors, *Quantitative cardiovascular studies*, chapter 4, pages 151–213. University Park Press.
- Bermanis, A., Averbuch, A., and Coifman, R. (2013). Multiscale data sampling and function extension. *Appl Comput Harmon Anal*, 34:15–29.
- Bestel, J., Clément, F., and Sorine, M. (2001). A biomechanical model of muscle contraction. In Niessen, W. J. and Viergever, M. A., editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2001*, pages 1159–61. Springer-Verlag, LNCS 2208, Berlin/Heidelberg.
- Bhat, A., Gan, G. C. H., Tan, T. C., Hsu, C., and Denniss, A. R. (2016). Myocardial viability: From proof of concept to clinical practice. *Cardiol Res Pract*, 2016:Article ID 1020818.
- Biering-Sørensen, T., Biering-Sørensen, S. R., Olsen, F. J., Sengeløv, M., Jørgensen, P. G., Mogelvang, R., Shah, A. M., and Jensen, J. S. (2017). Global longitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in a low-risk general population. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10(3):e005521.
- Bleton, H., Margeta, J., Lombaert, H., Delingette, H., and Ayache, N. (2016). Myocardial infarct localization using neighbourhood approximation forests. In Camara, O., Mansi, T., Pop, M., Rhode, K., Sermesant, M., and Young, A., editors, *STACOM 2015*, pages 108–116. Springer, LNCS 9534, Cham.
- Bogen, D. K., Rabinowitz, S. A., Needleman, A., McMahon, T. A., and Abelmann, W. H. (1980). An analysis of the mechanical disadvantage of myocardial infarction in the canine left ventricle. *Circ Res*, 47:728–41.
- Bovendeerd, P. H. M., Kroon, W., and Delhaas, T. (2009). Determinants of left ventricular shear strain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297:1058–1068.

- Burns, A. T., La Gerche, A., D'hooge, J., MacIsaac, A. I., and Prior, D. L. (2010). Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr*, 11:283–9.
- Cao, J. J., Ngai, N., Duncanson, L., Cheng, J., Gliganic, K., and Chen, Q. (2018). A comparison of both DENSE and feature tracking techniques with tagging for the cardiovascular magnetic resonance assessment of myocardial strain. *J Cardiovasc Magn Reson*, 20:26.
- Carlhäll, C., Wigström, L., Heiberg, E., Karlsson, M., Bolger, A. F., and Nylander, E. (2004). Contribution of mitral annular excursion and shape dynamics to total left ventricular volume change. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287(4):H1836–41.
- Carlsson, M., Cain, P., Holmqvist, C., Stahlberg, F., Lundback, S., and Arheden, H. (2004). Total heart volume variation throughout the cardiac cycle in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287(1):H243–50.
- Carrick, R., Ge, L., Lee, L. C., Zhang, Z., Mishra, R., Axel, L., Guccione, J. M., Grossi, E. A., and Ratcliffe, M. B. (2012). Patient-specific finite element-based analysis of ventricular myofiber stress after coapsys: importance of residual stress. *Ann Thorac Surg*, 93(6):1964–71.
- Chabiniok, R., Moireau, P., Lesault, P., Rahmouni, A., Deux, J., and Chapelle, D. (2012). Estimation of tissue contractility from cardiac cine-MRI using a biomechanical heart model. *Biomech Model Mechanobiol*, 11:609–630.
- Chapelle, D., Le Tallec, P., Moireau, P., and Sorine, M. (2012). Energy-preserving muscle tissue model: formulation and compatible discretizations. *Int J Multiscale Comput Eng*, 10:189–211.
- Chen, C., Sung, K. T., Shih, S. C., Liu, C. C., Kuo, J. Y., Cjy, H., Hung, C. L., and Yeh, H. I. (2016). Age, gender and load-related influences on left ventricular geometric remodeling, systolic mid-wall function, and nt-probnp in asymptomatic asian population. *PLoS ONE*, 11(6):e0156467.
- Choi, K. M., Kim, R. J., Gubernikoff, G., Vargas, J. D., Parker, M., and Judd, R. M. (2001). Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation*, 104(10):1101–7.
- Clarke, S. A., Ghanta, R. K., Ailawadi, G., and Holmes, J. W. (2013). Cardiac restraint and support following myocardial infarction. *Stud Mechanobiol Tissue Eng Biomater Cardiovasc Card Ther Devices*, 15:169–206.
- Costa, K. D., May-Newman, K., Farr, D., O'Dell, W. G., McCulloch, A. D., and Omens, J. H. (1997). Three-dimensional residual strain in mid-anterior canine left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 273:H1968–76.
- Crisfield, M. A. (1997). *Nonlinear Finite Element Analysis of Solids and Structures. Vol. 2 Advanced Topics*. Wiley, New York.
- Dang, A. B. C., Guccione, J. M., Zhang, P., Wallace, A. W., Gorman, R. C., Gorman, J. H., and Ratcliffe, M. B. (2005). Effect of ventricular size and patch stiffness in surgical anterior ventricular restoration : a finite element model study. *Ann Thorac Surg*, 79:185–193.
- de Oliveira, B. L. and Sundnes, J. (2016). Comparison of tetrahedral and hexahedral meshes for finite element simulation of cardiac electro-mechanics. In Papadarakakis, M., Papadopoulos, V., Stefanou, G., and Plevris, V., editors, *ECCOMAS Congress 2016*. Crete Island, Greece.
- Delgado, V., Tops, L. F., van Bommel, R. J., van der Kley, F., Marsan, N., Klautz, R., Versteegh, M., Holman, E., Schalij, M., and Bax, J. (2009). Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*, 30:3037–47.
- DeWitt, E. S., Black, K. J., Thiagarajan, R. R., DiNardo, J. A., Colan, S. D., McGowan, F. X., and Kheir, J. N. (2016). Effects of commonly used inotropes on myocardial function and oxygen consumption under constant ventricular loading conditions. *J Appl Physiol*, 121(1):7–14.
- Dobaczewski, M., Gonzalez-Quesada, C., and Frangogiannis, N. G. (2010). The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*, 48:504–11.
- Dokos, S., Smaill, B. H., Young, A. A., and LeGrice, I. J. (2002). Shear properties of passive ventricular myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283:H2650–H2659.
- Doltra, A., Amundsen, B. H., Gebker, R., Fleck, E., and Kelle, S. (2013). Emerging concepts for myocardial late gadolinium enhancement MRI. *Curr Cardiol Rev*, 9(3):185–190.
- Dong, S. J., MacGregor, J. H., Crawley, A. P., McVeigh, E., Belenkie, I., Smith, E. R., Tyberg, J. V., and Beyar, R. (1994). Left ventricular wall thickness and regional systolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A three-dimensional tagged magnetic resonance imaging study. *Circulation*, 90(3):1200–1209.

- Duchateau, N., De Craene, M., Allain, P., Saloux, E., and Sermesant, M. (2016). Infarct localization from myocardial deformation: prediction and uncertainty quantification by regression from a low-dimensional space. *IEEE Trans Med Imaging*, 35(10):2340–2353.
- Emilsson, K., Brudin, L., and Wandt, B. (2001). The mode of left ventricular pumping: is there an outer contour change in addition to the atrioventricular plane displacement? *Clin Physiol*, 21(4):437–46.
- Epstein, F. H. (2007). MRI of left ventricular function. *J Nucl Cardiol*, 14(5):729–744.
- Fernandes, V. R., Edvardsen, T., Rosen, B. D., Carvalho, B., Campos, O., Cordeiro, M. A., Kronmal, R., Bluemke, D. A., and Lima, J. A. (2007). The influence of left ventricular size and global function on regional myocardial contraction and relaxation in an adult population free of cardiovascular disease: a tagged CMR study of the MESA cohort. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9:921–30.
- Finegold, J. A., Asaria, P., and Francis, D. P. (2013). Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol*, 168(2):934–945.
- Flachskampf, F. A., Schmid, M., Rost, C., Achenbach, S., DeMaria, A. N., and Daniel, W. G. (2011). Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J*, 32(3):272–283.
- Fleischmann, D., Chin, A. S., Molvin, L., Wang, J., and Hallett, R. (2016). Computed tomography angiography: a review and technical update. *Radiol Clin North Am*, 54(1):1–12.
- Foley, T. A., Mankad, S. V., Anavekar, N. S., Bonnicksen, C. R., Miller, M. F., Morris, T. D., and Araoz, P. (2012). Measuring left ventricular ejection fraction - techniques and potential pitfalls. *European Cardiology*, 8(2):108.
- French, B. A. and Kramer, C. M. (2001). Mechanisms of post-infarct left ventricular remodeling. *Drug Discov Today Dis Mech*, 4(3):185–196.
- Fung, Y. C. (1981). *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*. Springer-Verlag, New York.
- Gao, H., Aderhold, A., Mangion, K., Luo, X., Husmeier, D., and Berry, C. (2017a). Changes and classification in myocardial contractile function in the left ventricle following acute myocardial infarction. *J R Soc Interface*, 14:20170203.
- Gao, H., Allan, A., McComb, C., Luo, X., and Berry, C. (2014a). Left ventricular strain and its pattern estimated from cine CMR and validation with DENSE. *Phys Med Biol*, 59:3637–3656.
- Gao, H., Carrick, D., Berry, C., Griffith, B., and Luo, X. (2014b). Dynamic finite-strain modelling of the human left ventricle in health and disease using an immersed boundary-finite element method. *J Appl Math*, 79:978–1010.
- Gao, H., Li, W., Cai, L., Berry, C., and Luo, X. Y. (2015). Parameter estimation in a Holzapfel-Ogden law for healthy myocardium. *J Eng Math*, 95:231–248.
- Gao, H., Mangion, K., Carrick, D., Husmeier, D., Luo, X., and Berry, C. (2017b). Estimating prognosis in patients with acute myocardial infarction using personalized computational heart models. *Sci Rep*, 7:13527.
- Geerts, L., Bovendeerd, P., Nicolay, K., and Arts, T. (2002). Characterization of the normal cardiac myofiber field in goat measured with mr-diffusion tensor imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(1):H139–H145.
- Genet, M., Lee, L. C., Ge, L., Acevedo-Bolton, G., Jeung, N., Martin, A., Cambronero, N., Boyle, A., Yeghiazarians, Y., Kozzerke, S., and Guccione, J. M. (2015). A novel method for quantifying smooth regional variations in myocardial contractility within an infarcted human left ventricle based on delay-enhanced magnetic resonance imaging. *J Biomech Eng*, 137(8):081009.
- Genet, M., Lee, L. C., Nguyen, R., Haraldsson, H., Acevedo-Bolton, G., Zhang, Z., Ge, L., Ordovas, K., Kozzerke, S., and Guccione, J. M. (2014). Distribution of normal human left ventricular myofiber stress at end diastole and end systole: a target for in silico design of heart failure treatments. *J Appl Physiol*, 117:142–152.
- Ghanta, R. K., Rangaraj, A., Umakanthan, R., Lee, L., Laurence, R., Fox, J., Bolman, R., Cohn, L., and Chen, F. (2007). Adjustable, physiological ventricular restraint improves left ventricular mechanics and reduces dilatation in an ovine model of chronic heart failure. *Circulation*, 115:1201–1210.

- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Blaha, M. J., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Franco, S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Huffman, M. D., Judd, S. E., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Mackey, R. H., Magid, D. J., Marcus, G. M., Marelli, A., Matchar, D. B., McGuire, D. K., Mohler, E. R., Moy, C. S., Mussolino, M. E., Neumar, R. W., Nichol, G., Pandey, D. K., Paynter, N. P., Reeves, M. J., Sorlie, P. D., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T. N., Virani, S. S., Wong, N. D., Woo, D., and Turner, M. B. (2014). Heart disease and stroke statistics - 2014 update. *Circulation*, 129(3):e28–e292.
- Gorman, R. C. and Gorman, J. H. (2001). Mechanism underlying mechanical dysfunction in the border zone left ventricular aneurysm. a finite element model study. invited commentary]. *Ann Thorac Surg*, 71:662.
- Götte, M. J., van Rossum, A. C., Twisk, J. W. R., Kuijper, J. P. A., Marcus, J. T., and Visser, C. A. (2001). Quantification of regional contractile function after infarction: strain analysis superior to wall thickening analysis in discriminating infarct from remote myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 37(3):808–17.
- Grossman, W., Jones, D., and McLaurin, L. P. (1975). Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*, 56:56–64.
- Guccione, J. M., Costa, K. D., and McCulloch, A. D. (1995). Finite element stress analysis of left ventricular mechanics in the beating dog heart. *J Biomech*, 10:1167–1177.
- Guccione, J. M., McCulloch, A. D., and Waldman, L. K. (1991). Passive material properties of intact ventricular myocardium determined from a cylindrical model. *J Biomech Eng*, 113(1):42–55.
- Guccione, J. M., Waldman, L. K., and McCulloch, A. D. (1993). Mechanics of active contraction in cardiac muscle: Part II - cylindrical models of the systolic left ventricle. *J Biomech Eng*, 115:82–90.
- Gupta, S., Prahash, A., and Anand, I. (2000). Myocyte contractile function is intact in the post-infarct remodeled rat heart despite molecular alterations. *Cardiovasc Res*, 48:77–88.
- Gurev, V., Lee, T., Constantino, J., Arevalo, H., and Trayanova, N. A. (2011). Models of cardiac electromechanics based on individual hearts imaging data. *Biomech Model Mechanobiol*, 10:295.
- Healy, L. J., Jiang, Y., and Hsu, E. W. (2011). Quantitative comparison of myocardial fiber structure between mice, rabbit, and sheep using diffusion tensor cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13:74.
- Helm, P., Beg, M. F., Miller, M. I., and Winslow, R. L. (2005). Measuring and mapping cardiac fiber and laminar architecture using diffusion tensor MR imaging. *Ann N Y Acad Sci*, 1047:296–307.
- Hess, A. T., Zhong, X., Spottiswoode, B. S., Epstein, F. H., and Meintjes, E. M. (2009). Myocardial 3D strain calculation by combining cine displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) and cine strain encoding (SENC) imaging. *Magn Reson Med*, 62:77–84.
- Hill, A. V. (1938). The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proc R Soc Lond Ser B Biol Sci*, 126:136–195.
- Holmes, J. W., Borg, T. K., and Covell, J. W. (2005). Structure and mechanics of healing myocardial infarcts. *Annu Rev Biomed Eng*, 7:223–53.
- Holmes, J. W., Scollan, D. F., and Winslow, R. L. (2000). Direct histological validation of diffusion tensor MRI in formaldehyde-fixed myocardium. *Magn Reson Med*, 44:157–61.
- Holzappel, G. A. (2000). *Nonlinear Solid Mechanics: A Continuum Approach for Engineering*. Wiley, New York.
- Holzappel, G. A. and Ogden, R. W. (2009). Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization. *Phil Trans R Soc A*, 367:3445–3475.
- Hoogendoorn, C., Duchateau, N., Sánchez-Quintana, D., Whitmarsh, T., Sukno, F. M., De Craene, M., Lekadir, K., and Frangi, A. F. (2013). A high-resolution atlas and statistical model of the human heart from multislice CT. *IEEE Trans Med Imaging*, 32(1):28–44.
- Hor, K. N., Gottliebson, W. M., Carson, C., Wash, E., Cnota, J., Fleck, R., Wansapura, J., Klimeczek, P., Al-Khalidi, H. R., Chung, E. S., Benson, D. W., and Mazur, W. (2010). Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3:144–151.
- Houser, S., Piacentino 3rd, V., Mattiello, J., Weisser, J., and Gaughan, J. (2000). Functional properties of failing human ventricular myocytes. *Trends Cardiovasc Med*, 10:101–107.

- Hutchins, G. M. and Bulkley, B. H. (1978). Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 41:1127–32.
- Huxley, A. F. (1957). Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Biophys Chem*, 7:255–318.
- Jackson, B. M., Gorman, J. H., Moainie, S. L., Guy, T. S., Narula, N., Narula, J., John-Sutton, M. G., Edmunds Jr, L. H., and Gorman, R. C. (2002). Extension of borderzone myocardium in postinfarction dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 40(6):1160–7.
- Jasaityte, R., Heyde, B., and D’hooge, J. (2013). Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 26(1):15–28.
- Jean-Charles, P. Y., Li, Y. J., Nan, C. L., and Huang, X. P. (2011). Insights into restrictive cardiomyopathy from clinical and animal studies. *J Geriatr Cardiol*, 8(3):168–183.
- Jik, O., Heikmakhtiar, A. K., Kim, C. H., Kim, Y. S., Choi, S. W., Song, K. S., and Lim, K. M. (2018). The effect of heart failure and left ventricular assist device treatment on right ventricular mechanics: a computational study. *BioMedical Engineering OnLine*, 17:62.
- Jolder, G., Wittekeemail, A., and Miller, K. (2009). Suite of finite element algorithms for accurate computation of soft tissue deformation for surgical simulation. *Med Image Anal*, 13(6):919–919.
- Jouk, P. S., Mourad, A., Milisic, V., Michalowicz, G., Raoult, A., Caillerie, D., and Usson, Y. (2007). Analysis of the fiber architecture of the heart by quantitative polarized light microscopy: Accuracy, limitations and contribution to the study of the fiber architecture of the ventricles during fetal and neonatal life. *Eur J Cardiothorac Surg*, 31:915–921.
- Jugdutt, B. I. (2003). Remodeling of the myocardium and potential targets in the collagen degradation and synthesis pathways. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, 3:1–30.
- Kalam, K., Otahal, P., and Marwick, T. H. (2014). Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*, 100:1673–1680.
- Kawel, N., Turkbey, E. B., Carr, J. J., Eng, J., Gomes, A. S., Hundley, W. G., Johnson, C., Masri, S. C., Prince, M. R., van der Geest, R., Lima, J., and Bluemke, D. (2012). Normal left ventricular myocardial thickness for middle aged and older subjects with SSFP cardiac MR: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5(4):500–508.
- Kerckhofs, R. C. P., Bovendeerd, P. H. M., Kotte, J. C. S., Prinzen, F. W., Smits, K., and Arts, T. (2003). Homogeneity of cardiac contraction despite physiological asynchrony of depolarization: a model study. *Ann Biomed Eng*, 31:536–547.
- Kinova, E., Spasova, N., Borizanova, A., and Goudev, A. (2018). Torsion mechanics as an indicator of more advanced left ventricular systolic dysfunction in secondary mitral regurgitation in patients with dilated cardiomyopathy: A 2D speckle-tracking analysis. *Cardiology*, 139:187–196.
- Kleijn, S. A., Pandian, N. G., Thomas, J. D., Perez de Isla, L., Kamp, O., Zuber, M., Nihoyannopoulos, P., Forster, T., Nesser, H. J., Geibel, A., Gorissen, W., and Zamorano, J. L. (2015). Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16(4):410–6.
- Klotz, S., Hay, I., Dickstein, M. L., Yi, G. H., Wang, J., Maurer, M. S., Kass, D. A., and Burkhoff, D. (2006). Single-beat estimation of end-diastolic pressure-volume relationship: a novel method with potential for noninvasive application. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291:H403–H412.
- Knaapen, P., de Haan, S., Hoekstra, O. S., Halbmeijer, R., Appelman, Y. E., Groothuis, J. G. J., Comans, E. F., Meijerink, M. R., Lammertsma, A. A., Lubberink, M., Götte, M. J. W., and van Rossum, A. C. (2010). Cardiac PET-CT: advanced hybrid imaging for the detection of coronary artery disease. *Neth Heart J*, 18(2):90–98.
- Kolipaka, A., McGee, K. P., Araoz, P. A., Glaser, K. J., Manduca, A., Romano, A. J., and Ehman, R. L. (2009). MR elastography as a method for the assessment of myocardial stiffness: comparison with an established pressure-volume model in a left ventricular model of the heart. *Magn Reson Med*, 62(1):135–40.
- Konstam, M. A., Kramer, D. G., Patel, A. R., Maron, M. S., and Udelson, J. E. (2011). Left ventricular remodeling in heart failure: Current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4(1):198–108.
- Kwong, R. Y. (2008). *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging*. Humana Press, Totowa, New Jersey.

- Lagarias, J. C., Reeds, J. A., Wright, M. H., and Wright, P. E. (1998). Convergence properties of the nelder-mead simplex method in low dimensions. *SIAM Journal of Optimization*, 9(1):112–147.
- Land, S., Gurev, V., Arens, S., Augustin, C. M., Baron, L., Blake, R., Bradley, C., Castro, S., Crozier, A., Favino, M., Fastl, T. E., Fritz, T., Gao, H., Gizzi, A., Griffith, B. E., Hurtado, D. E., Krause, R., Luo, X., Nash, M. P., Pezzuto, S., Plank, G., Rossi, S., Ruprecht, D., Seemann, G., Smith, N. P., Sundnes, J., Rice, J. J., Trayanova, N., Wang, D., Wang, Z. J., and Niederer, S. A. (2015). Verification of cardiac mechanics software: benchmark problems and solutions for testing active and passive material behaviour. *Proc R Soc A*, 471:20150641.
- Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., Roman, M. J., Seward, J., Shanewise, J., Solomon, S., Spencer, K. T., Msj, S., and Stewart, W. (2006). Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography*, 7:79–108.
- Lee, A. W. C., Costa, C. M., Strochi, M., Rinaldi, C. A., and Niederer, S. A. (2018). Computational modeling for cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Trans Res*, 11:92.
- Lee, L. C., Ge, L., Zhang, Z., Pease, M., Nikolic, S. D., Mishra, R., Ratcliffe, M. B., and Guccione, J. M. (2014). Patient-specific finite element modeling of the cardiokinetix parachute[®] device: Effects on left ventricular wall stress and function. *Med Biol Eng Comput*, 52(6):557–566.
- Lee, L. C., Wenk, J. F., Klepach, D., Zhang, Z., Saloner, D., Wallace, A. W., Ge, L., Ratcliffe, M. B., and Guccione, J. M. (2011a). A novel method for quantifying in-vivo regional left ventricular myocardial contractility in the border zone of a myocardial infarction. *ASME J Biomech Eng*, 133(9):094506.
- Lee, P., Bollensdorff, C., Quinn, T. A., Wuskell, J. P., Loew, L. M., and Kohl, P. (2011b). Single-sensor system for spatially resolved, continuous, and multiparametric optical mapping of cardiac tissue. *Heart Rhythm*, 8(9):1482–91.
- Lee, S., Fukamachi, K., Golding, L., Moazami, N., and Starling, R. C. (2013). Left ventricular assist devices: From the bench to the clinic. *Cardiology*, 125:1–12.
- Lee, W. N., Qian, Z., Tosti, C. L., Brown, T. R., Metaxas, D. N., and Konofagou, E. E. (2008). Preliminary validation of angle-independent myocardial elastography using MR tagging in a clinical setting. *Ultrasound Med Biol*, 34(12):1980–97.
- LeGrice, I. J., Smaill, B. H., Chai, L. Z., Edgar, S. G., Gavin, J. B., and Hunter, P. J. (1995). Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 269:H571–82.
- Lewis, A. J. M. (2017). The age of diagnostic coronary angiography is over. *Br J Cardiol*, 24:105–7.
- Lichtenstein, M. J., Shipley, M. J., and Rose, G. (1985). Systolic and diastolic blood pressures as predictors of coronary heart disease mortality in the whitehall study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 291(6490):243–245.
- Lin, D. H. and Yin, F. C. (1998). Multiaxial constitutive law for mammalian left ventricular myocardium in steady-state barium contracture or tetanus. *J Biomech Eng*, 120:504–517.
- Loewe, A., Schulze, W. H. W., Jiang, Y., Wilhelms, M., Luik, A., Doessel, O., and Seemann, G. (2015). ECG-based detection of early myocardial ischemia in a computational model: Impact of additional electrodes, optimal placement, and a new feature for ST deviation. *Biomed Res Int*, page 530552.
- Lombaert, H., Peyrat, J. M., Croisille, P., Rapacchi, S., Fanton, L., Cheriet, F., Clarysse, P., Magnin, I., Delingette, H., and Ayache, N. (2012). Human atlas of the cardiac fiber architecture: study on a healthy population. *IEEE Trans Med Imaging*, 31(7):1436–47.
- Lopez-Perez, A., Sebastian, R., and Ferrero, J. M. (2015). Three-dimensional cardiac computational modelling: methods, features and applications. *BioMedical Engineering OnLine*, 14:35.
- Lorenz, C. H., Pastorek, J. S., and Bundy, J. M. (2000). Delineation of normal human left ventricular twist throughout systole by tagged cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2:97–108.
- Lorenzo-Valdés, M., Sanchez-Ortiz, G. I., Mohiaddin, R., and Rueckert, D. (2002). Atlas-based segmentation and tracking of 3D cardiac MR images using non-rigid registration. In Dohi, T. and Kikinis, R., editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2002*, pages 642–650. Springer-Verlag, LNCS 2488, Berlin/Heidelberg.
- Lu, J. C., Connelly, J. A., Zhao, L., Agarwal, P. P., and Dorfman, A. L. (2014). Strain measurement by cardiovascular magnetic resonance in pediatric cancer survivors: validation of feature tracking against harmonic phase imaging. *Pediatr Radiol*, 44:1070–1076.

- MacIver, D. H. (2012). The relative impact of circumferential and longitudinal shortening on left ventricular ejection fraction and stroke volume. *Exp Clin Cardiol*, 17(1):5–11.
- Mahmoud, A. I. and Lee, R. T. (2016). Adrenergic function restoration in the transplanted heart: a role for neural crest-derived cells. *Cardiovasc Res*, 109(3):348–349.
- Mangion, K., Clerfond, G., McComb, C., Carrick, D., Rauhalammi, S. M., McClure, J., Corcoran, D. S., Woodward, R., Orchard, V., Radjenovic, A., Zhong, X., and Berry, C. (2016). Myocardial strain in healthy adults across a broad age range as revealed by cardiac magnetic resonance imaging at 1.5 and 3.0t: Associations of myocardial strain with myocardial region, age, and sex. *J magn reson imaging*, 44:1197–1205.
- Marchesseau, S., Delingette, H., Sermesant, M., Cabrera-Lozoya, R., Tobon-Gomez, C., Moireau, P., Figueras i Ventura, R. M., Lekadir, K., Hernandez, A., Garreau, M., Donal, E., Leclercq, C., Duckett, S. G., Rhode, K., Rinaldi, C., Frangi, A. F., Razavi, R., Chappelle, D., and Ayache, N. (2013). Personalization of a cardiac electromechanical model using reduced order unscented kalman filtering from regional volumes. *Med Image Anal*, 17(7):816–829.
- Maron, B. J., Casey, S. A., Hurrell, D. G., and Aeppli, D. M. (2003). Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 91(10):1195–8.
- Mathey, D., Biefield, W., Hanrath, P., and Effert, S. (1974). Attempt to quantitate relation between cardiac function and infarct size in acute myocardial infarction. *Br Heart J*, 36:271–9.
- Medrano-Gracia, P., Suinesiaputra, A., Cowan, B., Bluemke, D., Frangi, A., Lee, D., Lima, J., and Young, A. (2012). An atlas for cardiac MRI regional wall motion and infarct scoring. In Camara, O., Mansi, T., Pop, M., Rhode, K., Sermesant, M., and Young, A., editors, *STACOM 2012*, pages 188–197. Springer, LNCS 7746, Berlin, Heidelberg.
- Mizuguchi, Y., Oishi, Y., Miyoshi, H., Iuchi, A., Nagase, N., and Oki, T. (2010). Concentric left ventricular hypertrophy brings deterioration of systolic longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation in hypertensive patients with preserved left ventricular pump function. *J Cardiol*, 55:23–33.
- Mollero, R., Pennec, X., Delingette, H., Ayache, N., and Sermesant, M. (2016). A multiscale cardiac model for fast personalisation and exploitation. In *GPNLPerf: Robust 4D non-rigid motion correction for Myocardial Perfusion analysis*, pages 174–182.
- Mooney, M. (1940). A theory of large elastic deformation. *Journal of Applied Physics*, 11(9):582–592.
- Moore, C. C., Lugo-Olivieri, C. H., McVeigh, E. R., and Zerhouni, E. A. (2000). Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: characterization with tagged MR imaging. *Radiology*, 214:453.
- Mor-Avi, V., Lang, R. M., Badano, L. P., Belohlavek, M., Cardim, N. M., Derumeaux, G., Galderisi, M., Marwick, T., Nagueh, S. F., Sengupta, P. P., Sicari, R., Smiseth, O. A., Smulevitz, B., Takeuchi, M., Thomas, J. D., Vannan, M., Voigt, J.-U., and Zamorano, J. L. (2011). Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese society of echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 12(3):167–205.
- Muchtar, E., Blauwet, L. A., and Gertz, M. A. (2017). Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Circ Res*, 121:819–837.
- Nash, M. P. and Hunter, P. J. (2000). Computational mechanics of the heart. *J Elast*, 61:113–141.
- Nasopoulou, A., Shetty, A. K., Lee, J., Nordsletten, D., Rinaldi, C. A., Lamata, P., and Niederer, S. A. (2017). Improved identifiability of myocardial material parameters by an energy-based cost function. *Biomech Model Mechanobiol*, 16(3).
- Niederer, S. A., Hunter, P. J., and Smith, N. P. (2006). A quantitative analysis of cardiac myocyte relaxation: a simulation study. *Biophys J*, 90:1697–722.
- Niederer, S. A., Kerfoot, E., Benson, A. P., Bernabeu, M. O., O., B., Bradley, C., Cherry, E. M., Clayton, R., Fenton, F. H., Garny, A., Heidenreich, E., Land, S., Maleckar, M., Pathmanathan, P., Plank, G., Rodríguez, J. F., Roy, I., Sachse, F. B., Seemann, G., Skavhaug, O., and Smith, N. P. (2011). Verification of cardiac tissue electrophysiology simulators using an N-version benchmark. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 369(1954):4331–51.
- Nielsen, P. M. F., LeGrice, I. J., Smaill, B. H., and Hunter, P. J. (1991). Mathematical model of geometry and fibrous structure of the heart. *Am J Physiol*, 260:H1365–H1378.
- Norum, I. B., Ruddox, V., Edvardsen, T., and Otterstad, J. E. (2015). Diagnostic accuracy of left ventricular longitudinal function by speckle tracking echocardiography to predict significant coronary artery stenosis: A systematic review. *BMC Med Imaging*, 15:25.

- Omens, J. H. and Fung, Y. C. (1990). Residual strain in rat left ventricle. *Circ Res*, 66:37–45.
- Ordas, S., Oubel, E., Sebastian, R., and Frangi, A. F. (2007). Computational anatomy atlas of the heart. In *Int Symp Image Signal Process Anal-ISPAA 2007*, pages 338–42. IEEE, Istanbul, Turkey.
- Ortiz-Pérez, J. T., Rodriguez, J., Meyers, S. N., Lee, D. C., Davidson, C., and Wu, E. (2008). Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, 1(3):282–93.
- Osman, N. F. and Prince, J. L. (2000). Visualizing myocardial function using HARP MRI. *Phys Med Biol*, 45(6):1665–1682.
- Padiyath, A., Gribben, P., Abraham, J. R., Li, L., Rangamani, S., Schuster, A., Danford, D. A., Pedrizzetti, G., and Kutty, S. (2013). Echocardiography and cardiac magnetic resonance-based feature tracking in the assessment of myocardial mechanics in tetralogy of fallot: an intermodality comparison. *Echocardiography*, 30:203–210.
- Panerai, R. B. (1980). A model of cardiac muscle mechanics and energetics. *J Biomech*, 13:929–940.
- Panerai, R. B. (1985). Continuum rheology of muscle contraction and its application to cardiac contractility. *Biophys J*, 47:303–309.
- Parfrey, P. S., Griffiths, S. M., Harnett, J. D., Taylor, R., King, A., Hand, J., and Barre, P. E. (1990). Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease, and ischemic heart disease in dialysis patients. *Am J Nephrol*, 10(3):213–21.
- Payan, Y. and Ohayon, J. (2017). *Biomechanics of Living Organs: Hyperelastic Constitutive Laws for Finite Element Modeling*. Academic Press, Cambridge, MA.
- Peña, E., Tracqui, P., Azancot, A., Doblare, M., and Ohayon, J. (2010). Unraveling changes in myocardial contractility during human fetal growth: A finite element analysis based on in vivo ultrasound measurements. *Ann Biomed Eng*, 38(8):2702–15.
- Peressutti, D., Bai, W., Shi, W., Tobon-Gomez, C., Jackson, T., Sohal, M., Rinaldi, A., Rueckert, D., and King, A. (2015). Towards left ventricular scar localisation using local motion descriptors. In Camara, O., Mansi, T., Pop, M., Rhode, K., Sermesant, M., and Young, A., editors, *STACOM 2015*, pages 30–39. Springer, LNCS 9534, Cham.
- Peyrat, J. M., Sermesant, M., Pennec, X., Delingette, H., Xu, C., McVeigh, E. R., and Ayache, N. (2007). A computational framework for the statistical analysis of cardiac diffusion tensors: application to a small database of canine hearts. *IEEE Trans Med Imaging*, 26:1500–14.
- Pfeffer, J., Pfeffer, M., Fletcher, P., and Braunwald, E. (1991). Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 260:H1406–14.
- Pieske, B. (2004). Reverse remodeling in heart failure? fact or fiction? *Eur Heart J*, 6:Suppl. D66–78.
- Rahman, Z. U., Sethi, P., Murtaza, G., Huh, V., Rai, A., Mahmood, M., Schoondyke, J., and Albalbissi, K. (2017). Feature tracking cardiac magnetic resonance imaging: A review of a novel non-invasive cardiac imaging technique. *World J Cardiol*, 9(4):312–319.
- Ratcliffe, M. B. (2002). Non-ischemic infarct extension: a new type of infarct enlargement and a potential therapeutic target [invited commentary]. *J Am Coll Cardiol*, 40:1168–71.
- Richardson, W. J., Clarke, S. A., Quinn, T. A., and Holmes, J. W. (2016). Physiological implications of myocardial scar structure. *Compr Physiol*, 5(4):1877–1909.
- Richfield, D. (2014). Medical gallery of David Richfield. *WikiJournal of Medicine*, 1:2.
- Rijcken, J., Bovendeerd, P. H. M., Schoofs, A. J. G., van Campen, D. H., and Arts, T. (1999). Optimization of cardiac fiber orientation for homogeneous fiber strain at beginning of ejection. *Am Biomed Eng*, 27:289–297.
- Rivlin, R. S. (1948). Large elastic deformations of isotropic materials. IV. further developments of the general theory. *Phil Trans R Soc A-Math Phys Eng Sci*, 241(835):379–397.
- Rodrigues, J. C., Rohan, S., Dastidar, A. G., Trickey, A., Szantho, G., Ratcliffe, L., Burchell, A. E., Hart, E. C., Bucciarelli-Ducci, C., Hamilton, M. C., Nightingale, A. K., Paton, J. F., Manghat, N. E., and MacIver, D. H. (2016). The relationship between left ventricular wall thickness, myocardial shortening, and ejection fraction in hypertensive heart disease: Insights from cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Hypertens*, 18(11):1119–1127.

- Rosen, B. and Lima, J. A. C. (2015). The prognostic value of global circumferential strain in patients with suspected myocardial disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8(5):550–552.
- Rumindo, G. K., Croisille, P., Ohayon, J., and Clarysse, P. (2017a). Personalized left ventricle mode: evaluation on healthy volunteers. In *Young Scientist Conference: Frontiers of simulation and experimentation for personalized cardiovascular management and treatment*. University College London, UK.
- Rumindo, G. K., Duchateau, N., Croisille, P., Ohayon, J., and Clarysse, P. (2017b). Strain-based parameters for infarct localization: Evaluation via a learning algorithm on a synthetic database of pathological hearts. In Pop, M. and Wright, G., editors, *Functional imaging and modelling of the heart-FIMH 2017*, pages 106–114. Springer-Verlag, LNCS 10263, Berlin/Heidelberg.
- Ryf, S., Spiegel, M. A., Gerber, M., and Boesiger, P. (2002). Myocardial tagging with 3D-CSPAMM. *J Magn Reson Imaging*, 16(3):320–325.
- Sachse, F. B., Seemann, G., and Mohr, M. B. (2004). Electro-mechanics in biventricular models. *Comput Cardiol*, 31:537–540.
- Saez, P. and Kuhl, E. (2016). Computational modeling of acute myocardial infarction. *Comput Method Biomec*, 19(10):1107–1115.
- Sagawa, K. (2011). Baroreflex control of systemic arterial pressure and vascular bed. *Handbook of Physiology*, 8:453–496.
- Schinkel, A. F. L., Poldermans, D., Rizzello, V., Vanoverschelde, J. L., Elhendy, A., Boersma, E., Roelandt, J. R., and Bax, J. J. (2004). Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127(2):385–90.
- Schuster, A., Morton, G., Hussain, S. T., Jogiya, R., Kutty, S., Asress, K. N., Makowski, M. R., Bigalke, B., Perera, D., Beerbaum, P., and Nagel, E. (2013). The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol*, 82:296–301.
- Schuster, E. H. and Bulkley, B. H. (1979). Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation*, 60:1532–1538.
- Schwitzer, J. and Arai, A. E. (2011). Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*, 32(7):799–809.
- Shimkunas, R., Makwana, O., Spaulding, K., Bazargan, M., Khazalpour, M., Takaba, K., Soleimani, M., Myagmar, B. E., Lovett, D. H., Simpson, P. C., Ratcliffe, M. B., and Baker, A. J. (2014). Myofilament dysfunction contributes to impaired myocardial contraction in the infarct border zone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 307(8):H1150–H1158.
- Simo, J. C. and Hughes, T. J. R. (1998). *Computational Inelasticity*. Chap. 10. Springer-Verlag Inc; New York, NY.
- Smiseth, O. A., Torp, H., Opdahl, A., Haugaa, K. H., and Urheim, S. (2016). Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*, 37(15):1196–1207.
- Smulyan, H., Mukherjee, R., Sheehe, P. R., and Safar, M. E. (2010). Cuff and aortic pressure differences during dobutamine infusion: a study of the effects of systolic blood pressure amplification. *Am Heart J*, 159(3):399–405.
- Soleimanifard, S., Abd-Elmoniem, K. Z., Agarwal, H. K., Tomas, M. S., Sasano, T., Vonken, E., Youssef, A., Abraham, M. R., Abraham, T. P., and Prince, J. L. (2010). Identification of myocardial infarction using three-dimensional strain tensor fractional anisotropy. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*, pages 468–471.
- Streeter, D. D. (1979). Gross morphology and fiber geometry of the heart. In Berne, R., editor, *Handbook of physiology - the cardiovascular system I*, pages 61–112. Am Physiol Soc, Bethesda, MD.
- Sudarshan, V. K., Acharya, U. R., Ng, E., Chou, S. M., Tan, R. S., and Ghista, D. (2014). Automated identification of infarcted myocardium tissue characterisation using ultrasound images: A review. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*.
- Sun, K., Stander, N., Jhun, C. S. S., Zhang, Z., Suzuki, T., Wang, G. Y., Saeed, M., Wallace, A. W., Tseng, E. E., Baker, A. J., Saloner, D. A., Einstein, D. R., Ratcliffe, M. B., and Guccione, J. M. (2009). A computationally efficient formal optimization of regional myocardial contractility in a sheep with left ventricular aneurysm. *J Biomech Eng*, 131(11):111001.

- Talbot, H., Marchesseau, S., Duriez, C., Sermesant, M., Cotin, S., and Delingette, H. (2013). Towards an interactive electromechanical model. *Interface Focus*, 3(2):20120091.
- Tang, D., Yang, C., Geva, T., and del Nido, P. J. (2010). Image-based patient-specific ventricle models with fluid-structure interaction for cardiac function assessment and surgical design optimization. *Prog Pediatr Cardiol*, 30(1-2):51–62.
- Tariq, S. and Aronow, W. S. (2015). Use of inotropic agents in treatment of systolic heart failure. *Int J Mol Sci*, 16(12):29060–29068.
- Tavakol, M., Ashraf, S., and Brener, S. J. (2012). Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci*, 4(1):65–93.
- ter Keurs, H. E. D. J. (1983). Calcium in contractility. In Drake-Holland, A. J. and Noble, M. I. M., editors, *Cardiac Metabolism*. Wiley, New York.
- Thiele, H., Smalling, R. W., and Schuler, G. C. (2007). Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*, 28:2057–63.
- Tobon-Gomez, C., De Craene, M., McLeod, K., Tautz, L., Shi, W., Hennemuth, A., Prakosa, A., Wang, H., Carr-White, G., Kapetanakis, S., Lutz, A., Rasche, V., Schaeffter, T., Butakoff, C., Friman, O., Mansi, T., Sermesant, M., Zhuang, X., Ourselin, S., Peitgen, H. O., Razavi, R., Rueckert, D., Frangi, A. F., and Rhode, K. S. (2013a). Benchmarking framework for myocardial tracking and deformation algorithm: An open access database. *Med Image Anal*, 17(6):632–48.
- Tobon-Gomez, C., Duchateau, N., Sebastian, R., Marchesseau, S., Camara, O., Donal, E., De Craene, M., Pashaei, A., Relan, J., Steghofer, M., Lamata, P., Delingette, H., Duckett, S., Garreau, M., Hernandez, A., Rhode, K. S., Sermesant, M., Ayache, N., Leclercq, C., Razavi, R., Smith, N. P., and Frangi, A. F. (2013b). Understanding the mechanisms amenable to CRT response: from pre-operative multimodal image data to patient-specific computational models. *Med Biol Eng Comput*, 51(11):1235–50.
- Toussaint, N., Stoeck, C. T., Schaeffter, T., Kozerke, S., Sermesant, M., and Batchelor, P. (2013). In vivo human cardiac fibre architecture estimation using shape-based diffusion tensor processing. *Med Image Anal*, 17(8):1243–1255.
- Toyoda, K., Okada, Y., Fujimoto, S., Hagiwar, N., Nakachi, K., Kitazono, T., Ibayashi, S., and Iida, M. (2006). Blood pressure changes during the initial week after different subtypes of ischemic stroke. *Stroke*, 37:2637–2639.
- Tseng, W. Y., Wedeen, V. J., Reese, T. G., Smith, R. N., and Halpern, E. F. (2003). Diffusion tensor MRI of myocardial fibers and sheets: correspondence with visible cut-face texture. *J Magn Reson Imaging*, 17:31–42.
- Ubachs, J., Heiberg, E., Steding, K., and Arheden, H. (2009). Normal values for wall thickening by magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*, 11(Suppl 1):P61.
- Ubbink, S. W. J., Bovendeerd, P. H. M., Delhaas, T., Arts, T., and van de Vosse, F. N. (2006). Towards model-based analysis of cardiac MR tagging data: relation between left ventricular shear strain and myofiber orientation. *Med Image Anal*, 10:632–641.
- Usyk, T. P., Mazhari, R., and McCulloch, A. D. (2000). Effect of laminar orthotropic myofiber architecture on regional stress and strain in the canine left ventricle. *J Elast*, 61:143–164.
- Vadakkumpadan, F., Gurev, V., Constantino, J., Arevalo, H., and Trayanova, N. (2010). Modeling of whole-heart electrophysiology and mechanics: toward patient-specific simulations. In Kerckhoffs, R., editor, *Patient-Specific Modeling of the Cardiovascular System*, pages 145–65. Springer, New York.
- Viallon, M., Spaltenstein, J., de Bourguignon, C., Vandroux, C., Ammor, A., Romero, W., Bernard, O., Croisille, P., and Clarysse, P. (2015). Automated quantification of myocardial infarction using a Hidden Markov Random Field Model and the EM algorithm. In van Assen, H., Bovendeerd, P., and Delhaas, T., editors, *Functional imaging and modelling of the heart-FIMH 2015*, pages 106–114. Springer.
- Viallon, M., Spaltenstein, J., de Bourguignon, C., Vandroux, C., Bernard, O., Belle, L., Clarysse, P., and Croisille, P. (2014). CMRSegTools: an Osirix plugin for myocardial infarct sizing on DE-CMR images. *J Cardiovasc Magn Reson*, 16(Suppl 1):P204.
- Vindis-Jesic, M., Dejanovic, J., Adic, N. C., and Jung, R. (2002). Wall tension or stress in ischemic heart disease. *Med Pregl*, 55(3-4):125–8.

- Vossoughi, J., Vaishnav, R. N., and Patel, D. J. (1980). Compressibility of the myocardial tissue. In Mow, V., editor, *Advances in bioengineering*, pages 45–48. Bioengineering Division, American Society of Mechanical Engineers, New York.
- Walker, J., Ratcliffe, M., Zhang, P., Wallace, A., Fata, B., Hsu, E., Saloner, D., and Guccione, J. (2005). MRI-based finite-element analysis of left ventricular aneurysm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289:H692–H700.
- Wandt, B., Brodin, L. A., and Lundbäck, S. (2006). Misinterpretation about the contribution of the left ventricular long-axis shortening to the stroke volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(5):H2550.
- Wang, H. M., Luo, X. Y., Gao, H., Ogden, R. W., Griffith, B. E., Berry, C., and Wang, T. J. (2014). A modified Holzapfel-Ogden law for a residually stressed finite strain model of the human left ventricle in diastole. *Biomech Model Mechanobiol*, 13:99–113.
- Wang, V. Y., Lam, H. I., Ennis, D. B., Cowan, B. R., Young, A. A., and Nash, M. P. (2009). Modelling passive diastolic mechanics with quantitative MRI of cardiac structure and function. *Med Image Anal*, 13:773–784.
- Wang, V. Y., Nielsen, P. M. F., and Nash, M. P. (2015). Image-based predictive modeling of heart mechanics. *Annu Rev Biomed Eng*, 17:351–83.
- Wang, V. Y., Niestrawska, J. A., Wilson, A. J., Sands, G. B., Young, A. A., LeGrice, I. J., and Nash, M. P. (2016). Image-driven constitutive modeling of myocardial fibrosis. *Int J Comput Methods Eng Sci Mech*, 17(3):211–221.
- Wang, V. Y., Young, A. A., Cowan, B. R., and Nash, M. P. (2013). Changes in in vivo myocardial tissue properties due to heart failure. In Ourselin, S., Rueckert, D., and Smith, N., editors, *Functional imaging and modeling of the heart-FIMH 2013*. Springer-Verlag, LNCS 7945, Berlin/Heidelberg.
- Wei, H., Viallon, M., Delattre, B. M., Moulin, K., Yang, F., Croisille, P., and Zhu, Y. (2015). Free-breathing diffusion tensor imaging and tractography of the human heart in healthy volunteers using wavelet-based image fusion. *IEEE Trans Med Imaging*, 34(1):306–16.
- Weiss, D. L., Ifland, M., Sachse, F. B., Seemann, G., and Dóssel, O. (2009). Modeling of cardiac ischemia in human myocytes and tissue including spatiotemporal electrophysiological variations. *Biomed Tech (Berl)*, 54(3):L107–25.
- Wenk, J. F., Eslami, P., Zhang, Z., Xu, C., Kuhl, E., Gorman, J. H., Robb, J. D., Ratcliffe, M. B., Gorman, R. C., and Guccione, J. M. (2011a). A novel method for quantifying the in-vivo mechanical effect of material injected into a myocardial infarction. *Ann Thorac Surg*, 92(3):935–41.
- Wenk, J. F., Klepach, D., Lee, L. C., Zhang, Z., Ge, L., Tseng, E. E., Martin, A., Kozerke, S., Gorman, J. H., Gorman, R. C., and Guccione, J. M. (2012). First evidence of depressed contractility in the border zone of a human myocardial infarction. *Ann Thorac Surg*, 93:1188–1193.
- Wenk, J. F., Sun, K., Zhang, Z., Soleimani, M., Ge, L., Saloner, D. A., Wallace, A. W., Ratcliffe, M. B., and Guccione, J. M. (2011b). Regional left ventricular myocardial contractility and stress in a finite element model of posterobasal myocardial infarction. *ASME J Biomech Eng*, 133(4):044501.
- Wolterink, J. M., Leiner, T., de Vos, B. D., van Hamersvelt, R. W., Viergever, M. A., and Isgum, I. (2016). Automatic coronary artery calcium scoring in cardiac CT angiography using paired convolutional neural networks. *Med Image Anal*, 34:123–136.
- Wong, K. C., Tee, M., Chen, M., Bluemke, D. A., Summers, R. M., and J., Y. (2016). Regional infarction identification from cardiac ct images: a computer-aided biomechanical approach. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 11(9):1573–83.
- Xi, J., Lamata, P., Niederer, S., Land, S., Shi, W., Zuang, X., Ourselin, S., Duckett, S. G., Shetty, A. K., Rinaldi, C. A., Rueckert, D., Razavi, R., and Smith, N. P. (2013). The estimation of patient-specific cardiac diastolic functions from clinical measurements. *Med Image Anal*, 17:133–146.
- Xu, C., , Xu, L., Brahm, G., Zhang, H., and Li, S. (2018). MuTGAN: Simultaneous segmentation and quantification of myocardial infarction without contrast agents via joint adversarial learning. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2018*, pages 525–534. Springer, LNCS 11070, Cham.
- Xu, C., Xu, L., Gao, Z., Zhao, S., Zhang, H., Zhang, Y., Du, X., Zhao, S., Ghista, D., and Li, S. (2017). Direct detection of pixel-level myocardial infarction areas via a deep-learning algorithm. In Descoteaux, M., Maier-Hein, L., Franz, A., Jannin, P., Collins, D., and Duchesne, S., editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2017*, pages 240–249. Springer.

- Yin, F. C. P., Strumpf, R. K., Chew, P. H., and Zeger, S. L. (1987). Quantification of the mechanical properties of noncontracting canine myocardium under simultaneous biaxial loading. *J Biomech*, 20:577–589.
- Young, A. A. and Cowan, B. R. (2012). Evaluation of left ventricular torsion by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14(1):49.
- Young, A. A., Imai, H., Chang, C. N., and Axel, L. (1994). Two-dimensional left ventricular deformation during systole using magnetic resonance imaging with spatial modulation of magnetization. *Circulation*, 89:740–752.
- Young, A. A., LeGrice, I. J., and Smaill, B. H. (1998). Extended confocal microscopy of myocardial laminae and collagen network. *J Microsc*, 192:139–50.
- Young, A. A. and Prince, J. L. (2013). Cardiovascular magnetic resonance: deeper insights through bioengineering. *Annu Rev Biomed Eng*, 15:433–61.
- Zeng, X., Zou, L., Levine, R. A., Guerrero, J. L., Handschumacher, M. D., Sullivan, S. M., Braithwaite, G. J. C., Stone, J. R., Solis, J., Muratoglu, O. K., Vlahakes, G. K., and Hung, J. (2015). Efficacy of polymer injection for ischemic mitral regurgitation: Persistent reduction of mitral regurgitation and attenuation of left ventricular remodeling. *JACC Cardiovasc Inter*, 8(2):355–363.
- Zerhouni, E. A., Parish, D. M., Rogers, W. J., Yang, A., and Shapiro, E. P. (1988). Human heart: tagging with MR imaging - a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*, 169:59–63.
- Zhang, Y., Liang, X., Ma, J., Jing, Y., Gonzales, M. J., Villongco, C., Krishnamurthy, A., Frank, L. R., Nigam, V., Stark, P., Narayan, S. M., and McCulloch, A. D. (2012a). An atlas-based geometry pipeline for cardiac hermite model construction and diffusion tensor reorientation. *Med Image Anal*, 16(6):1130–41.
- Zhang, Z., Sun, K., Saloner, D. A., Wallace, A. W., Ge, L., Baker, A. J., Guccione, J. M., and Ratcliffe, M. B. (2012b). The benefit of enhanced contractility in the infarct borderzone: a virtual experiment. *Front Physiol*, 3:86.



FOLIO ADMINISTRATIF

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON OPEREE AU SEIN DE L'INSA LYON

NOM : RUMINDO
(avec précision du nom de jeune fille, le cas échéant)

DATE de SOUTENANCE : 12/02/2019

Prénoms : Gerardo Kenny

TITRE : Predictive cardiac modelling for the study of myocardial injuries

NATURE : Doctorat

Numéro d'ordre : AAAALYSEIXXXX

Ecole doctorale : Electronique, Electrotechnique et Automatique (EDA160)

Spécialité : Ingénierie pour le Vivant

RESUME :

Ischemic heart disease is initiated by the constriction of the coronary arteries, causing myocardial infarction. This leads to the formation of myocardial scar tissue or infarct. The underlying mechanism of how the whole myocardium remodels and the mechanical interactions between the infarct and the healthy tissue are still not well understood. In order to better understand the mechanics of the heart under normal and pathological conditions, computational models are being increasingly used, since they are able to provide physicians with information that cannot be measured with the current clinical tools. This information can then be used to improve the diagnosis and subsequently, the treatment course of each specific patient.

The main goal of this PhD project is to develop and evaluate a model-based approach to extract novel biomechanical indices that characterize myocardial stiffness and contractility. These indices would serve to improve the assessment of the regional myocardial functional status and viability, as well as the prognosis of the functional recovery of ischemic myocardium. In this PhD report, we first introduce an approach to retrieve the biomechanical indices from normal healthy volunteer data obtained from routine cardiac cine magnetic resonance acquisitions. In turn, we investigate the prognostic value of the retrieved indices on a magnetic resonance-based longitudinal study of clinical patients with ischemic heart disease. Lastly, we test the feasibility of our proposed pipeline to estimate biomechanical indices of pathological cases by combining learning-based infarct localization algorithm and inverse dynamics finite element modelling.

MOTS-CLÉS : Computational modelling, Finite Element, cardiac mechanics, cardiac magnetic resonance imaging, infarct localization

Laboratoire (s) de recherche : Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé (CREATIS)

Directeurs de thèse: Patrick Clarysse, Jacques Ohayon

Président de jury : Denis Friboulet

Composition du jury : Estefania Peña (rapporteuse), Maxime Sermesant (rapporteur), Peter Bovendeerd (examineur), Patrick Clarysse (co-directeur de thèse), Jacques Ohayon (co-directeur de thèse), Pierre Croisille (invité)