arXiv:2301.06998v2 [physics.med-ph] 9 May 2023

用于创建患者特异性左心房模型的开源流程评估：一项可重复性研究

Jos´e Alonso Sol´ıs-Lemus[1], Tiffany Baptiste[1], Rosie Barrows[1], Charles Sillett[1],Ali Gharaviri[1,3], Giulia Raffaele[1],Orod Razeghi[4,1],Marina Strocchi[1],Iain Sim[1],Irum Kotadia[1],Neil Bodagh[1],Daniel O'Hare[1],Mark O'Neill[1],Steven E Williams[1,3],Caroline Roney[1,2,6] Steven Niederer[1,5,6]

1. 生物医学工程与影像科学学院，伦敦国王学院 2. 伦敦玛丽女王大学 3. 心血管科学中心，爱丁堡大学 4. 血液学系，英国国家医疗服务体系血液与移植中心，剑桥大学 5. 艾伦·图灵研究所 6. *Both collaborators serving as joint last-authors*

摘要

本研究介绍了一种开源软件流程，用于创建带有纤维方向和纤维化图的患者特异性左心房模型，适用于电生理模拟，并量化了模型创建的操作者内和操作者间可重复性。该半自动流程以增强磁共振血管造影和晚期钆增强对比增强磁共振（CMR）为输入。从一组包含50个心脏磁共振数据集的样本中，分配给5名操作者各20个病例，以创建共100个模型，用于评估操作者间及操作者内变异性。每个输出模型包含：(1) 一个在肺静脉和二尖瓣处开放的带标签表面网格；(2) 从人类扩散张量磁共振成像（DTMRI）图谱映射得到的纤维方向；(3) 从晚期钆增强心脏磁共振扫描中提取的纤维化图；以及(4) 局部激动时间（LAT）和相位奇点（PS）映射模拟。我们通过比较输出网格的形状、左心房主体中的纤维化分布以及纤维方向的一致性，评估该流程的可重复性。对于模拟输出，则通过比较LAT图中的总激活时间和平均传导速度（CV）来评估可重复性，并使用结构相似性指数（SSIM）比较PS图。用户总共处理了60个病例以评估操作者间变异性，处理了40个病例以评估操作者内变异性。我们的工作流程可在16.72 $\pm$ 12.25分钟内创建一个模型。我们通过形状、方向相同的纤维比例以及纤维化计算的组内相关系数（ICC）来衡量相似性。形状差异明显的部分仅在于用户对二尖瓣的选取，以及从静脉口到远端的肺静脉长度；纤维化一致性较高，操作者间ICC为0.909，操作者内ICC为0.999；纤维方向一致性也较高，操作者间为60.63%，操作者内为71.77%。LAT图呈现出良好的一致性，总激活时间绝对差值的中位数 $\pm$ 四分位距为操作者间2.02$\pm$ 2.45毫秒、操作者内1.37 $\pm$ 2.45毫秒。此外，平均传导速度差值的均值 $\pm$ 标准差为操作者间-0.00404 $\pm$ 0.0155 m/s 、操作者内0.0021 $\pm$ 0.0115 m/s 。最后，操作者间和操作者内的PS图均显示出中等偏好的一致性，其SSIM均值 $\pm$ 标准差分别为0.648 $\pm$ 0.21和0.608 $\pm$ 0.15。尽管我们发现模型存在显著差异，这是用户输入造成的，但测试结果表明，操作者间及操作者内变异性所导致的不确定性，与估算纤维和分割工具图像分辨率准确度所导致的不确定性相当。

研究亮点：

- 新的开源流程可根据心脏磁共振扫描创建患者特异性左心房模型。
- 在包含 100 个模型的研究中评估了操作者间/操作者内变异性。
- 模型构建时间缩短至仅 16.7 分钟。
- 操作者变异性导致的误差测量，与图像分辨率或纤维场变化所观察到的差异相当。

1 引言

心脏的患者特异性计算模型正从研究工具迈向工业和临床应用 [1]。监管机构和学会现正提供验证、确认和不确定性量化框架，以评估这些模型，并规定了在其预期使用情境下证明模型可信度所需的步骤和测试 [2]。

在患者特异性心脏模型领域，既往研究已关注代码验证，包括提供N版本和解析基准问题 [3, 4, 5], 、独立验证数据集的可用性，以及采用不确定性量化技术 [6]。然而，针对患者特异性心脏建模工作流程中由操作者决策引入的不确定性，相关研究较少。具体而言，**操作者内变异**是指同一操作者多次执行某项任务时所测量结果的差异，而**操作者间变异**是指不同操作者执行同一任务时所测量结果的差异；这两者的影响尚未得到充分研究。鉴于医学影像中通常会报告观察者内和观察者间变异性，这一知识空白尤为重要 [7, 8]。

迄今为止，模型创建的高昂成本和手动工作流程限制了对模型创建可重复性的评估。开展操作者间和操作者内变异研究，受限于不同操作者分析足够大规模数据集的能力。然而，目前创建此类数据集的能力仍然有限，因为以往的建模研究仅构建了少量患者特异性模型，通常少于10个。尽管近期研究已纳入20至50名患者 [9], ，但关于80个或更多病例的研究仍仅有少数报道 [10, 11]。为开展并推动操作者内和操作者间变异研究，有必要开发稳健的软件平台，以促进构建更大规模的模型队列。

CemrgApp [12] 是一个开源平台，整合了不同的开源工作流程，用于执行医学图像分析并创建患者特异性模型。具体而言，CemrgApp提供了用于左心房解剖与结构性心脏磁共振成像分析的工具，可测量解剖结构并估算组织纤维化负荷。我们及其他研究者已开展多项研究，证实该心房图像分析工作流程具有出色的组间和组内观察者变异性。我们已将该工作流程用于心房纤维化 [13], 、左心房瘢痕形成 [14], 的可重复性评估，以及消融后心房瘢痕 [15]的晚期钆增强心脏磁共振成像优化。独立的图像分析研究已使用该工具验证，CemrgApp的心房纤维化分析能够复现第三方软件 [16, 17]的结果。此外，CemrgApp的心房瘢痕分析已在不同厂商（Siemens和Phillips）的扫描图像中得到验证，并通过公共图像数据库 [18]进行了验证。用于左心房图像分析的瘢痕定量工具输出为表面网格，该网格可进行分析、导入电解剖标测系统，或作为创建患者特异性模型的基础。随后，可将带有估算纤维化负荷的网格与通用坐标系及心房纤维 [19], 相结合；后者源自离体人体扩散张量磁共振成像（DTMRI） [20]图谱。纤维化负荷可用于估算组织传导和细胞电生理特性，从而生成患者特异性模型。我们此前已采用这种方法生成患者特异性模型队列 [10]。然而，目前用于创建这些模型的工具通常分布在不同的软件平台中，每个患者病例平均需要4.5小时的处理时间 [21]。

尽管针对患者特异性心脏模型的研究已十分广泛，但文献中仍明显缺乏探讨观察者内和观察者间变异性的可重复性研究。弥补这一空白十分重要，因为在临床和监管应用中，考虑操作者变异性所导致的模型预测不确定性，对于确保模拟预测的可信度至关重要。此外，弥补这一空白也会影响现有建模方法的准确性，无论这些模型是用于指导操作 [22,23], ，还是其输出被用作分类器的输入，以预测临床结局 [10]。在此背景下，我们**旨在**通过以下方式弥补这一空白：(i) 引入一个开源工作流程，用于根据心脏磁共振成像创建患者特异性心房模型；(ii) 开展一项组内和组间研究，以展示创建患者特异性左心房模型这一方法的可重复性，并量化模型创建中的手动步骤所引入的模型预测不确定性。本研究的**目标**是量化观察者内和观察者间变异性对心房纤维图谱、激活模拟和颤动模拟的影响。

我们展示了，采用引导式半自动建模方法，可以生成不受操作者影响的患者特异性左心房模型。通过首次评估模型可重复性，我们能够估计人工操作所导致的不确定性程度，为解读临床与研究模拟研究提供背景。第2节介绍数据，并说明图像采集方案、用户、病例分配以及所开发的培训资源。第3节介绍方法学、模拟方案，以及所评估的可重复性实验和指标。第4节呈现所有实验的结果。

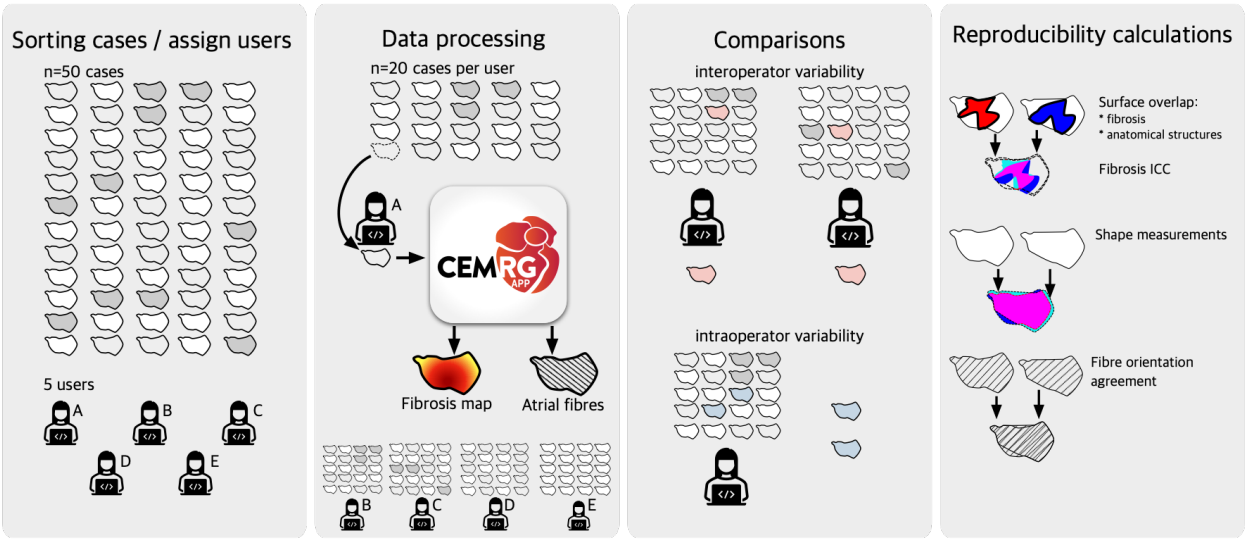


图1：本研究概述。5名独立用户从50个病例中随机选取20个进行处理。处理使用了为本研究开发的CemrgApp 流程，其中包括创建可用于模拟的网格、纤维取向和纤维化图。用户对部分病例进行了两次处理，以测试操作者内变异；另一些病例则由两名用户处理，以测试组间操作者变异性。我们在多个阶段评估了处理流程的可重复性：表面积重叠、各点的最短距离以及纤维取向。所有100个输出病例（20×5用户）均用于运行3次电生理模拟，并计算总激活时间、LAT绝对差值，以及通用心房坐标（UAC）中PS图的相关性。

2 材料

分析了五十例病例，每例包含两组扫描图像：一组为心电图触发的增强磁共振血管造影（CE-MRA），另一组为晚期钆增强心脏磁共振（LGE-CMR）。心脏磁共振成像由 Phillips 和 Siemens 的 1.5T 扫描仪完成 [13]。 [15] 报告了图像采集的完整描述。所有输入的 DICOM 文件均经过重采样以实现各向同性、重新定向，并以 Nifti-2 格式存储，从而确保数据匿名化。图像经过重采样，使每个体素的分辨率为 1mm^3。所有图像均经过筛查，以符合 RAI 方向要求；该方向规定，体素在 X 轴上从右到左排列，在 Y 轴上从前到后排列，在 Z 轴上从下到上排列（图 2）。

数据分配与培训 数据分配给五名用户：开发者（d）、三名新手用户（abc），以及一名在医学图像方面经验更丰富的资深用户（s）。只有开发者在病例随机分配给各用户之前查看并筛查过所有病例。每位用户（abcd）被随机分配 20 例病例进行处理。分配给每位用户的数据分类如下：（i）**10 例病例** 用于**组内**操作者变异性分析；（ii）**5 例病例** 用于与另一名用户（abcd）比较**组间**操作者变异性；（iii）**5 例病例** 用于与资深用户（s）比较组间操作者变异性。为量化操作者间变异性，三十例病例均被分配了两次。对于操作者内变异性分析，每位用户从自己的病例集中独立重复处理 5 例。只有在模型创建和分析完成后，开发者才获知每位用户的病例集中哪些病例被重复分配。用户接受了培训资源支持，例如数据处理各阶段的视频。编写了一份标准操作规程（SOP）文档，对整个处理流程进行了说明。培训材料和文档作为补充材料提供。

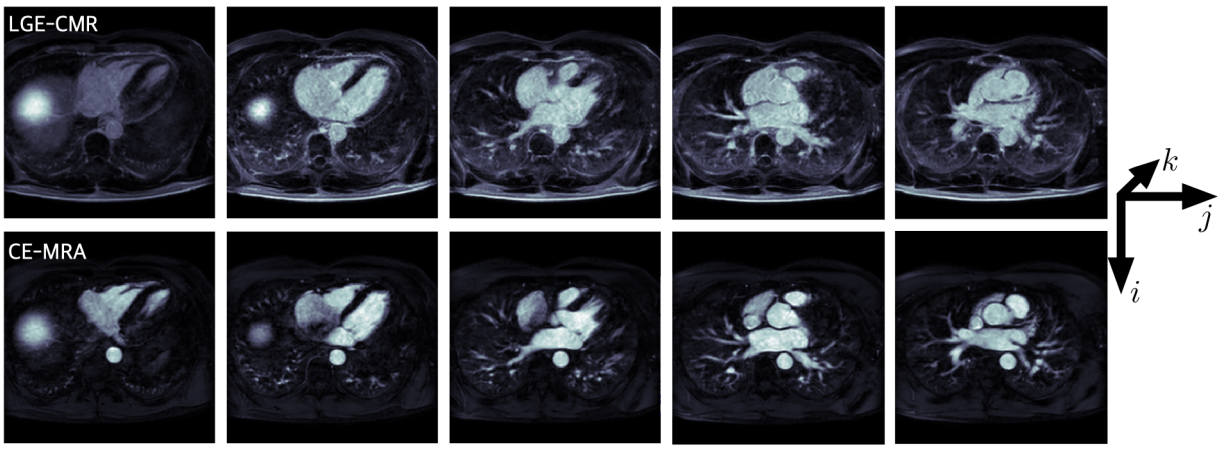


图 2：输入体数据的轴位切片示例。每个数据集均由一组晚期钆增强心脏磁共振扫描（上）及其对应的对比增强磁共振血管成像扫描（下）组成。对扫描图像进行筛查，以确保其方向为 RAI（从右到左、从前到后、从下到上）。扫描图像经过重采样以实现各向同性，即每个体素的分辨率均为 $1\ \text{mm}^3$。

3 方法

本研究包括三个处理阶段：图像到网格分析流程、通过通用心房坐标进行纤维映射，以及电生理模拟。软件流程，以及对贯穿这三个阶段的操作者间及操作者内变异性进行的可重复性评估，是本研究的主要贡献。

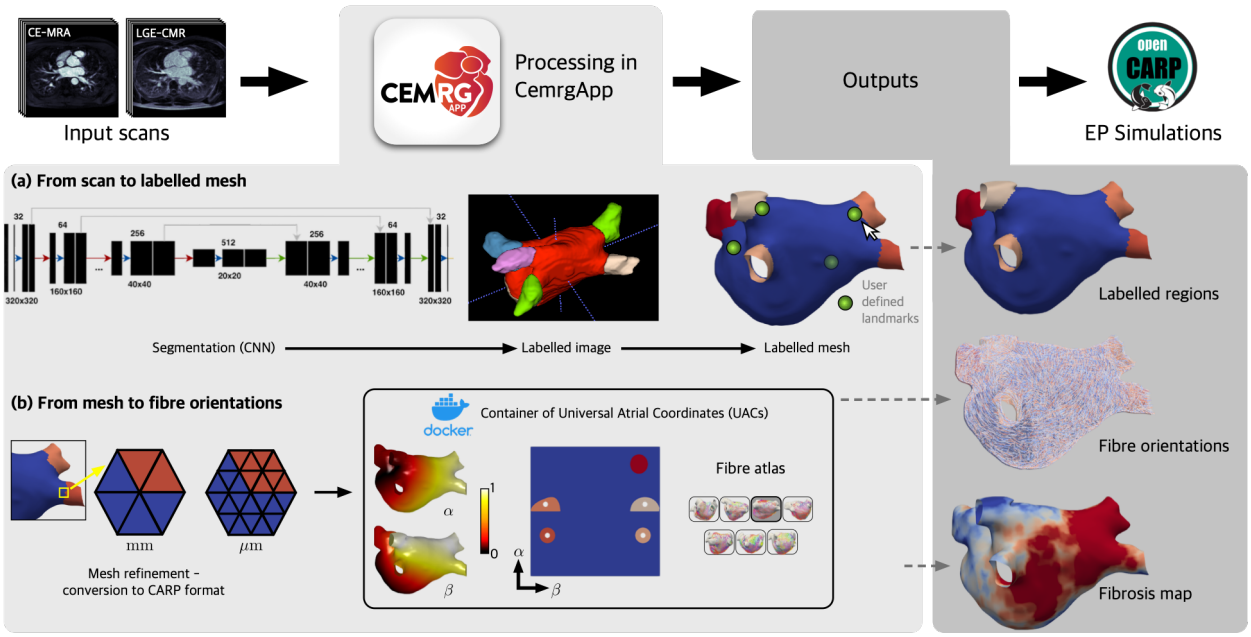


图3：处理单组 MRA/LGE 扫描图像的方法学概述。扫描图像在 CemrgApp 中处理，所用代码包括内嵌代码和通过 Docker 容器调用的外部代码。处理流程对扫描图像进行处理：(a) 从分割生成带标签网格，然后 (b) 使用 meshtool ([25]) 对其进行优化，并通过通用心房坐标（UAC）Docker 容器进行处理。UAC Docker 容器为网格建立标准化的参考坐标系，并将图谱中的 DTMRI 纤维投影到网格上。最后，用户根据 LGE 信号强度生成纤维化图。每个病例生成的输出包括：带标签网格、含纤维方向的文件，以及纤维化图。随后，在 openCARP 上运行心脏电生理学模拟。

图像到网格分析流程和纤维映射被整合到一个软件工作流中，该工作流基于 CemrgApp 框架（[12]）开发。CemrgApp 是一个用于开发图像分析和计算机视觉工作流的开源平台。CemrgApp 构成了一个用于开发具有特定任务的独立流程的平台。独立流程以一组按顺序排列的按钮形式开发，这些按钮称为插件。

本研究开发了一款插件，用于简化从心脏磁共振扫描创建可用于模拟的网格。该插件包含三个处理阶段：(1) 将一对扫描图像转换为带标签网格；(2) 通过 Docker 容器（托管于 hub.docker.com/repository/docker/cemrg/uac）计算通用心房坐标；(3) 根据 [20] 的报告，将图谱中的 DTMRI 纤维映射到网格上。所开发处理流程的输出包括：通用心房坐标、带纤维的带标签网格，以及带有纤维化投影的网格。每位用户均提交了自己的病例，这些病例均经过质量控制筛查。数据处理的下一阶段是在 openCARP 这一用于心脏电生理学的开源模拟环境中运行模拟 [24]。

3.1 在 CemrgApp 上进行处理

此阶段处理一对输入扫描图像，其中一个针对心房解剖结构进行了优化（对比增强磁共振血管成像），另一个针对组织表征进行了优化（晚期钆增强心脏磁共振），并输出带标签网格。根据输入的对比增强磁共振血管成像扫描生成分割结果。随后将该分割结果配准至 LGE-CMR 空间，以评估左心房的纤维化评分。通过识别肺静脉（PVs）和左心耳（LAA）来标注分割结果。根据带标签的分割结果生成对应的带标签表面网格。在此处理流程阶段，用户可选择两种操作模式：半自动

以及手动，如下所述。

半自动流程。 使用左心房的卷积神经网络（CNN） [18]生成心房血池的多标签分割结果。**(作者？)** 该多标签分割结果包含三个不同的标签：左心房（LA）主体、肺静脉（PV）和左心耳（LAA），以及二尖瓣（MV）。为区分各条肺静脉和左心耳，分别赋予初始标签。此阶段的标签按对象大小从大到小分配，因此之后需要由用户进行识别。生成表面网格，并将初始标签投影到网格上。

手动流程。 用户通过以下两种方式之一手动分割对比增强磁共振血管成像中的血池：使用前文提到的卷积神经网络的单标签选项，或使用 CemrgApp 的全手动分割模块。卷积神经网络的单标签选项会忽略已创建的肺静脉/左心耳和二尖瓣标签。为统一肺静脉和心房耳的标记方式，用户随后在每条静脉/心房耳的远端设置控制点，以识别肺静脉/心房耳。每次选择一组点后，系统都会提示用户确认所点击的心房结构：左心房主体（LA）、左心耳（LAA），以及左侧/右侧上肺静脉和下肺静脉（LSPV、LIPV、RSPV、RIPV）。系统会从每个点向心房质心绘制一条线，并据此计算各肺静脉或左心耳的半径；随后使用半径的拐点来确定各心房结构与心房主体之间的过渡位置。该位置以圆盘标示，用户可根据需要移动圆盘。确认后，系统会根据用户的选择，使用默认标签值为静脉/心房耳添加标签。

细化网格，使其满足模拟要求。无论采用哪种操作模式（手动或自动），后续步骤均相同。此阶段的网格应包含六种不同的标签：心房主体（LA）、心房耳（LAA）以及四条肺静脉（LSPV、LIPV、RSPV、RIPV）。用户可以选择手动修正表面网格的标注错误。此外，我们还开发了标签验证工具，让用户能够自动检查并修复连通性问题，例如心房主体的某些单元被标记为左心耳。生成的网格在肺静脉和二尖瓣处需要保持开放。用户通过选择球体的中心和半径来裁剪网格，从而在肺静脉远端和二尖瓣处进行裁剪。裁剪完成后，将网格细化至平均边长为 0.3 mm；随后清理错误的拓扑定义，将其缩放至 μm，并使用 meshtool [25] 转换为 openCARP 格式。

纤维化图。通过将壁的最大强度投影到裁剪网格的表面单元上，对晚期钆增强心脏磁共振扫描进行分析。最初在对比增强磁共振血管成像扫描上完成分割，并将其配准至晚期钆增强心脏磁共振扫描。通过将表面网格叠加在扫描图像上，计算沿每个单元法向方向的体素最大强度投影，以估算壁的强度。由此生成纤维化图，可对其应用阈值，以识别存在纤维化或消融瘢痕的区域。确定阈值的一种常用技术是图像强度比（IIR） [26]，其阈值定义为血池平均强度乘以一个系数。常见的阈值为 0.97 [13], 1.2 和 1.32 [27]。获取纤维化评分的处理流程此前已有详尽描述。有关更详细的说明，请参阅 [12, 13, 15, 18] 的相关研究。

3.2 CermgApp 中的通用心房坐标。

通用心房坐标（UAC） [19, 20] 构成用于比较不同心房几何形态的二维参考框架。UAC通过求解两个拉普拉斯方程计算得出，这两个方程采用狄利克雷边界条件，边界条件由边界节点表面网格中的线定义。坐标 (α, β) 是相对于心房结构定义的：肺静脉和左心耳。第一个坐标 α 从房间隔延伸至侧壁；第二个坐标 β 从后侧二尖瓣开始，越过顶部，延伸至前侧二尖瓣。UAC处理完成后，所选图谱纤维文件会映射到特定网格上。UAC软件被打包到一个Docker容器中 [28]，，并通过CemrgApp运行

它通过命令行界面工具运行。可通过以下链接在Docker的仓库网站找到该容器：
https://hub.docker.com/repository/docker/cemrg/uac。

用户选定的标志点。 该处理流程的用户界面会显示网格的交互式视图，供用户选择计算 UAC 所需的标志点。与以往的实现相比，用户只需选择四个标志点：(1) 左上肺静脉 (LSPV) 与心房主体的交界处；(2) 右上肺静脉 (RSPV) 与心房主体的交界处；(3) LSPV、MV 和 LAA 之间的侧壁上；(4) 卵圆窝 (FO) 附近的房间隔壁上。标志点见图3。减少所选点的数量可以降低 UAC 软件中的用户输入错误。

纤维映射。 用户可选择要投射到网格上的纤维方向：心外膜、心内膜或两者（双层）。用户还可以选择要使用图谱中的哪种纤维场，该图谱由 [20] 报告。共有七个纤维文件 $(1, \cdots, 7)$，一个平均纤维场 (a)（汇总了所有病例的纤维方向），以及由 [29] 提供的基于规则的纤维场 (l) 。本研究将两种纤维场映射到处理后的网格上，分别对应 DTMRI 纤维文件 1 和 Labarthe 纤维文件。

3.3 来自 CemrgApp 流程的可重复性实验。

通过评估 CemrgApp 流程输出的变异性来评价可重复性。操作者变异性在**不同**（组间）用户之间以及同一用户**内部**进行评估。评估内容包括：形状测量、纤维化一致性和纤维方向一致性。

形状测量。计算一个网格中的任意点到另一个网格的最小欧几里得距离。在所得的最小距离数组上进行三项测量：(i) 豪斯多夫距离 [30], ，定义为最小距离数组中的最大值，作为最坏情况；(ii) 最小距离的平均值；以及 (iii) 中位数。

纤维化一致性。该指标针对瘢痕组织进行评估，瘢痕组织由以下表面定义：从晚期钆增强心脏磁共振投影得到的纤维化信号高于预先确定的阈值。通过组内相关系数（ICC）评估纤维化一致性， [31, 32], 该系数通过比较同一受试者不同评分之间的变异性与所有评分及所有受试者之间的总变异，来评估评分的可靠性。ICC 有 6 种不同的计算方法 [31]。本研究计算的 ICC 类型为具有绝对一致性的平均评分者 ICC。

纤维方向一致性。比较不同网格中最近元素对应的纤维方向。用于比较的指标是纤维方向点积的绝对值。请注意，纤维方向只需共线即可，即纤维间夹角为 0° 或 180° 时，均视为完全对齐。计算角度误差低于 $\pi/8 \quad (= 22.5^\circ)$的比例，作为纤维一致性 [20]的测量指标。

3.4 模拟

对处理后的 100 个病例分别进行了两类模拟：基线起搏，用于计算局部激动时间（LAT）图；以及心房颤动模拟，用于计算相位奇点（PS）图。使用 openCARP 模拟器 [24] 运行模拟，采用带有心房颤动电重构 [34]的 Courtemance人心房模型 [33]。与 [20], 的研究类似，纵向电导率设为 0.4S/m，横向电导率设为 0.1S/m。在基线起搏中，于右上肺静脉边缘处对模型进行刺激，并运行 1 秒。针对采用两种纤维场1和 Labarthe [29] 纤维场的双层模型模拟，计算局部激动时间（LAT）图。通过布置四个阿基米德螺旋来诱发心房颤动，并按照我们此前的研究 [35]计算相位奇点图。

评估指标。 局部激动时间（LAT）图通过两种方式进行比较：首先，根据 [36]的报告，利用映射数据计算两两相关系数；然后，在组间及组内操作者变异性两种情况下比较总激活时间。局部传导速度（CV）计算为梯度（$1/\|\nabla LAT\|$） [37]幅值的倒数。组间及组内操作者变异性两种情况下均比较平均传导速度。最后，根据 [38], 的报告，对每对相位奇点（PS）图进行两项计算：皮尔逊相关系数和结构相似性指数。

4 结果

五名用户共处理了 100 个病例，其中 40 个用于评估观察者内变异性，60 个用于评估观察者间变异性。处理完成后，用户提交病例以供评估，并对其进行质量控制筛查。所有网格均可在 Zenodo [39] 通过以下链接获取：https://doi.org/10.5281/zenodo. 7433015。两个病例出现了严重的用户操作错误问题：(i) 一名用户在半自动流程的网格预处理阶段，错误地确定了右肺静脉的顺序；(ii) 另一名用户在计算瘢痕投影前，忘记裁剪网格中的肺静脉。更多详情请见补充材料。

用于比较的点/元素对应关系。 我们在待比较网格的最近点与最近元素之间建立映射，并计算它们之间的距离。我们剔除了彼此相距超过 1 mm 的点。因此，除形状一致性测量外，所有比较均针对彼此距离小于 1 mm 的点（或元素）进行。

4.1 CemrgApp 流程的可重复性

完成整个处理流程的平均时间和中位时间分别为26分25秒和16分43秒。大多数病例在14至36分钟内完成。发现了4个离群值，处理时间分别为52、100、148和232分钟。所用硬件从配备8GB RAM和4个核心的笔记本电脑，到配备128GB RAM和64个核心的台式工作站不等。有9个病例的时间记录文档未创建或被用户删除。用户尝试了半自动处理流程（第3.1节），只有在多标签分割出现问题时才改用手动 处理流程。自动分割的问题主要与肺静脉的分割或标注有关。例如，神经网络可能会生成良好的心房主体几何结构，但肺静脉缺失或相连，因此需要人工干预。在100个病例中，半自动病例和手动病例的分布分别为51例和49例。所有手动病例均无需用户进行完全手动分割。

形状测量。 针对各心房结构、整个心房、左心房主体、左/右上/下肺静脉以及左心耳，分别计算了豪斯多夫距离、均值和中位数。考虑到图像分辨率，误差不超过 1 mm 被视为可接受。大多数最小距离的均值和中位数均低于 1 mm，其中左上肺静脉和左下肺静脉的差异最大。只有左肺静脉的平均距离超过 1 mm，但其第75百分位数仍约为 1 mm 或更低。作为最坏情况 测量指标，豪斯多夫距离的均值为 9.5 mm；但由于手动流程病例中二尖瓣位置存在不确定性，操作者间左心房主体的距离范围接近 30 mm。在所有测量中，操作者内变异的结果明显小于操作者间变异的结果。图 4 展示了不同测量结果的箱线图。

纤维化一致性。 图5展示了用户之间及用户内部的纤维化比较结果。我们计算了总体组内相关系数以及各个IIR阈值下的组内相关系数。IIR阈值通过将血池的均值乘以相应因子计算得出

在本研究中，相应因子为0.97、1.2和1.32。更多详情请参见第3.1节。在**组间**操作者变异性比较中，组内相关系数结果为： $ICC_{0.97} = 0.987$、 $ICC_{1.2} = 0.875$、 $ICC_{1.32} = 0.851$ 和 ICC_{all} =0。909。在**组内**操作者变异性比较中，组内相关系数结果为： $ICC_{0.97} = 0.985$、 $ICC_{1.2} = 0.999$、$ICC_{1.32} = 0.999$ 和 $ICC_{all} = 0.999$。我们已在补充材料中加入一张表格，其中完整列出了组内相关系数、p值和95%置信区间。

纤维方向一致性。 对所比较的网格对计算点积的绝对值，以此近似表示纤维方向之间的夹角。鉴于部分网格存在差异（如图4(c)所示），对应网格中距离大于1mm的元素未纳入计算。结果按不同的心房结构分类并堆叠展示，以呈现数值分布。接近1的数值表示完全对齐，因为这意味着纤维方向之间的夹角为 0°或 180°。为表示良好一致性，选取了 22.5° 这一阈值。在操作者间变异性配对中，一致性良好的纤维约占所有病例中纤维方向总数的**60.63%** 。在操作者内变异性配对中，一致性良好的纤维比例约为**71.77%**。

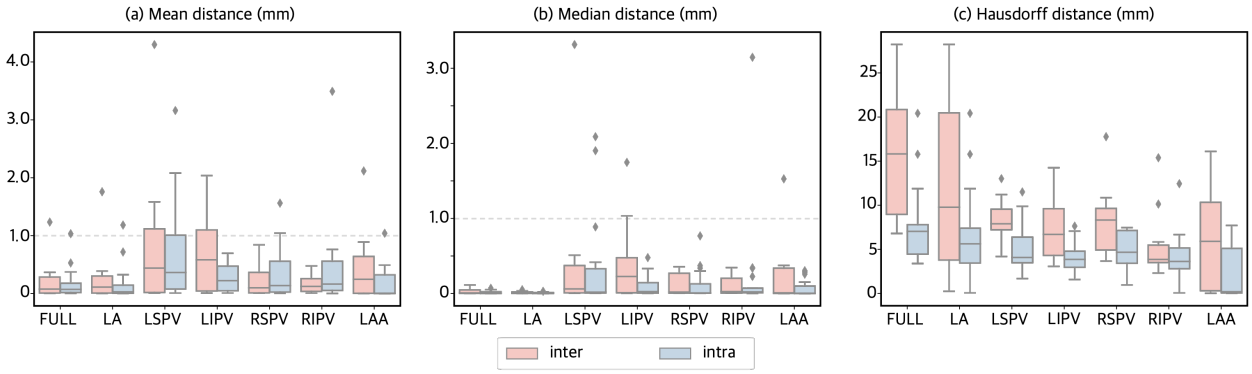


图4：不同指标的最近点距离箱线图：(a) 均值、(b) 中位数和(c) 豪斯多夫距离。操作者间和操作者内变异性图分别以粉色和蓝色显示。图中分别展示不同结构的箱线图：左心房主体（LA）、左心耳（LAA），以及左上肺静脉（LSPV）、左下肺静脉（LIPV）、右上肺静脉（RSPV）和右下肺静脉。最近点距离的均值(a)和中位数(b)总体均低于1mm。

4.2 仿真结果

局部激动时间（LAT）图在组间和组内比较中均呈现出极高的平均相关性，平均（± 标准差）相关系数分别为 0.992（± 0.007）和 0.996（± 0.003）。组间和组内计算所得总激活时间的中位数（±四分位距）分别为 131.31（± 18.59）和 132.61（± 19.08）。组间和组内总激活时间绝对差值的中位数（± 四分位距）分别为 2.02（± 2.45）毫秒和 1.37（± 2.45）毫秒。中位数的 Wilcoxon秩和检验结果显示，组间和组内的 p 值分别为 0.86 和 0.83，这表明该检验无法拒绝总激活时间分布中位数相等的假设。

平均传导速度（CV）在几乎所有病例中均存在统计学差异，50 个病例中只有 10 个（组间和组内各 5 个）无法判定存在统计学差异。相比之下，平均传导速度（CV）的均值无法判定存在统计学差异。平均传导速度（CV）的平均差值（± 标准差）在组间为 -0.00404（± 0.0155） m/s ，组内比较为 0.0021（± 0.0115） m/s 。平均传导速度均值差异的比较中，组间和组内的 p 值分别为 0.535 和 0.771。最后，**相位奇点图**显示其均值（± 标准差）

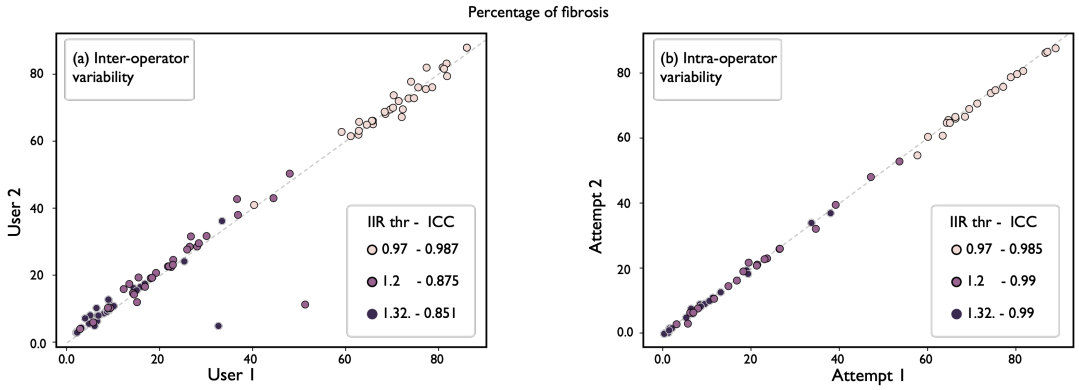


图5：纤维化一致性。通过展示不同的纤维化评分，呈现组间（左）和组内（右）操作者变异性。两个坐标轴均表示范围为0至1的纤维化评分。不同颜色表示IIR方法的不同阈值，阈值显示在ICC系数旁边。靠近恒等线的点表示一致性良好。

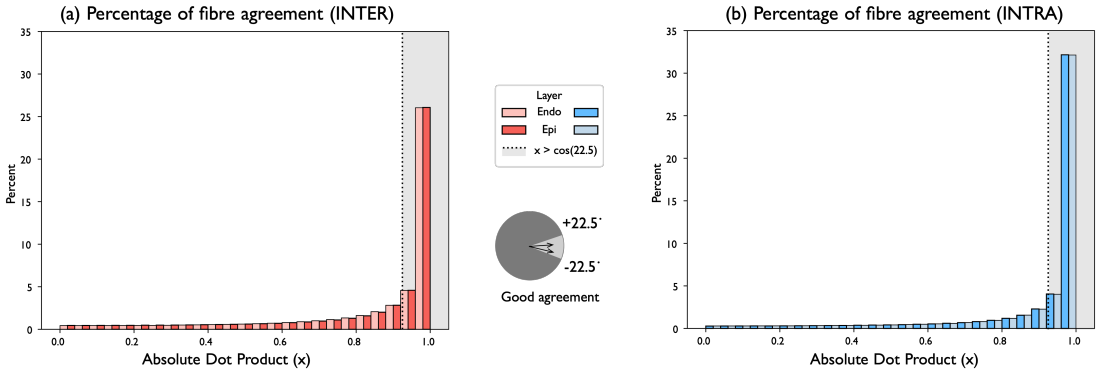


图6：纤维取向一致性分布。(a) 组间和 (b) 组内操作者的直方图，显示两种纤维取向之间点积绝对值的分布。为展示相对分布，分别标出了不同心房层（心内膜和心外膜）对应的直方图。大于 $\cos(22.5^\circ) \approx 0.924$ 的值对应于纤维间夹角介于$\pm 22.5^\circ$之间的情况，这些情况被视为一致性良好。

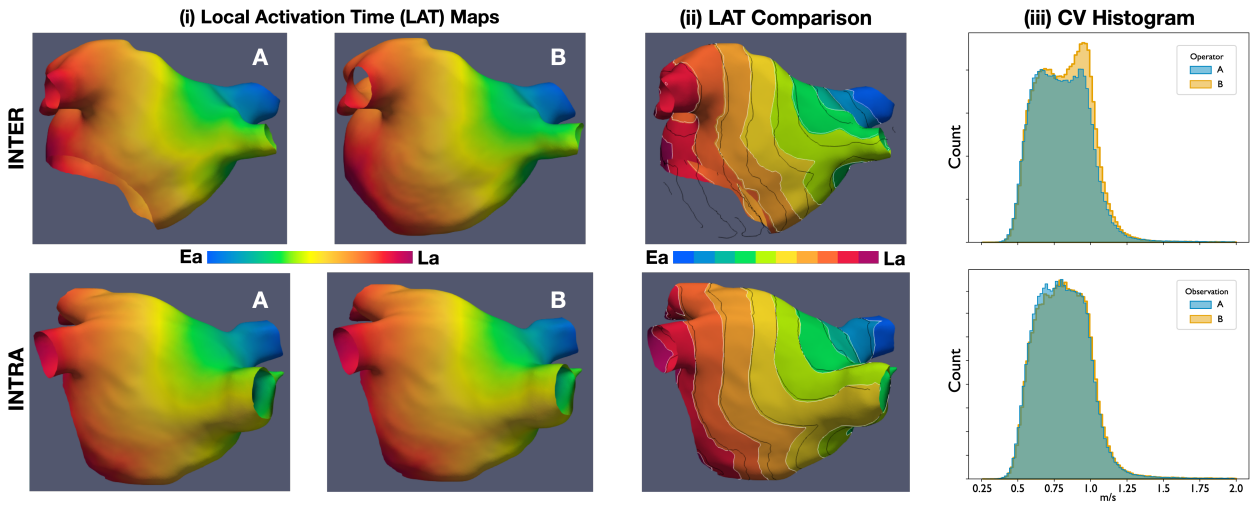


图7：局部激动时间（LAT）图和传导速度直方图的模拟示例。**上排**：操作者A与操作者B之间的比较，用于评估操作者间变异。**下排**：同一位操作者的观测A与观测B之间的比较。**各列**：(i) 局部激动时间图显示同一病例的两次观测，具体为组间还是组内取决于所在行。(ii) LAT比较图显示A的LAT图（白色轮廓），并叠加B的LAT轮廓（黑色）。(iii) 显示A和B的传导速度（CV）分布。Ea，早期激动；La，晚期激动；CV，传导速度；LAT，局部激动时间。

组间和组内操作者变异性比较的相关性分别为0.305（± 0.25）和0.248（± 0.19）。在结构相似性指数方面，组间和组内的均值（± 标准差）分别较高，为0.648（± 0.21）和0.608（± 0.15）。

图7展示了两个模拟输出示例，分别对应操作者间及操作者内变异性的情况。每幅LAT图均采用从早期激动（Ea）到晚期激动（La）的色彩图。第（iii）列对局部激动时间（LAT）图进行了定性比较，其中叠加显示了等值线，以便直观比较传播模式的差异。每个观测对应的局部传导速度直方图也以叠加方式显示。在操作者间变异性的情况下，二尖瓣周围的网格几何结构明显不同。图7的第（iii）列更清楚地展示了这一点。

5 讨论

本研究介绍了对 CemrgApp 的扩展，用于根据一对心脏磁共振扫描创建可用于模拟的网格。CemrgApp 是一个可通过独立插件进行扩展的软件平台。我们开展了一项模型可重复性研究，将 50 个病例分配给 5 名用户，以生成 100 个左心房模型，并采用两组纤维方向。在分析可重复性结果之前，我们先讨论两个一般性问题。首先，半自动病例与手动病例的处理比例分别为 51% 和 49%。值得注意的是，用户决定采用手动工作流程的病例数量较多，主要是由于标注错误，而不是心房主体分割不正确。尽管如此，与 [21]，的研究中处理一个病例需要 4.5 小时（15GB、4 个核心）相比，本研究中处理时间大幅缩短至中位数 16 分 43 秒。即使仅考虑使用笔记本电脑的病例，处理一个病例的时间也缩短至中位数 17 分 32 秒。硬件似乎并未成为处理时间的瓶颈。其次，在收集用户数据后进行的质量控制阶段中，仅发现并纠正了两处用户错误。需要指出的是，第 4 节所述的质量控制阶段是在

不引入分析偏差的情况下进行的。正如补充材料中所述，（i）修正分配给肺静脉的标签是一个自动过程，不会影响用户对静脉位置或形状的判断；（ii）在瘢痕投影网格中裁剪肺静脉时，使用的是用户预先定义的裁剪器。

形状一致性。 平均距离和中位距离均在 1–2 mm 以内，接近所有心房结构的图像分辨率。在某些病例中，左肺静脉的最小距离值高于 1 mm。主要原因是对静脉起始位置及截断位置的判定存在差异。在最坏情况下计算豪斯多夫距离时，较大的问题出现在左心房主体和心耳，差异超过 5 mm。平均豪斯多夫距离为 9.5 mm，与其他分割研究的结果相当；这些研究分别报告了 [40] 和 [41], 的平均豪斯多夫距离为 20 mm 和 4.2 mm。值得注意的是，这些研究采用的是全自动卷积神经网络方法。此外， [40] 报告称，另一种基于U-Net的分割方法的豪斯多夫距离为 36.4 mm，而本研究中的最大豪斯多夫距离为 29.9 mm。左心房主体的主要问题是二尖瓣的截断，其位置差异很大。最大的差异出现在操作者间变异性的比较中。

纤维化一致性。 与 [13], 报告的可重复性测量相比，我们的纤维化一致性总体更高，组间变异性的组内相关系数为0.909，操作者内变异性的组内相关系数为0.999。若对各阈值分别进行分析，结果则与我们此前的研究相当，操作者间变异性的最低组内相关系数为IIR 1.32。从图5（左）中可以看到两个突出的数据点，分别对应IIR=1.2和IIR=1.32处的测量。作为参考， [13] 研究了手动分割心房主体、识别并裁剪二尖瓣、肺静脉和左心耳的可重复性；报告的组间变异性组内相关系数为0.88，操作者内变异性的组内相关系数为0.94。

纤维方向一致性。 在操作者间和操作者内变异性测试中，纤维方向的分布均表现出良好的一致性。图6所示的分布中，1表示完全一致， $\pm 22.5^\circ$ 之间的角度百分比分别为：操作者间变异性病例为60.63%，操作者内变异性病例为71.77%。作为参考， [20]报告的纤维一致性约为33.36%（± 6.88）；该研究比较了纤维场1与本研究同样采用的基于规则的Labarthe场。

仿真结果。 我们的结果表明，组间和组内比较的总激活时间分布相似。首先，总激活时间的 Wilcoxon秩和检验未达到统计学显著性，这意味着无论是组间还是组内比较，都无法拒绝均值相等这一假设。此外，组间和组内操作者变异的中位数和四分位距都非常相似。这与 [20], 报告的不同心房纤维场之间的差异相当，这意味着组间和组内观察者的不确定性与固有不确定性处于同一量级，后者源于无法测量心房纤维。平均传导速度也出现了类似情况，但根据各项单独 t检验的结果，各项比较均存在显著差异。图7中的示例显示，在组内操作者变异的结果中，早期激动（Ea）与晚期激动（La）的等高线更为相似；而组间操作者变异的结果则呈现出明显不同的形状。这一结果与本研究中展示的其他一致性指标相符，例如形状、纤维化或纤维一致性。所呈现的比较指标显示，PS图之间的相关性较低，相似性指数也仅为中等。我们注意到，随着复杂度增加，引入变异的风险也会增加。因此，即使局部激动时间能够产生一致的结果，颤动结果也不可避免地更容易出现变异，因为其涉及更复杂的模拟。在 [20],中，不同纤维场之间 PS 图的平均相关性较低，范围为 0.14–0.44，且结果因纤维场和解剖结构而异。值得注意的是，我们仅对心房颤动进行了一次模拟，然而

汇总多个起搏方案的 PS 图 [22, 42] 可能会带来更一致的结果。延长模拟时间也可能使结果更加稳定 [43]。

5.1 局限性

CemrgApp 流程的局限性。 形状差异最大之处来自手动选择的二尖瓣位置。可以改进手动版本，使其保留二尖瓣分割结果并直接使用，从而不再需要用户输入。当前，只有应用程序的自动版本支持这一功能。这一局限性会影响通用心房坐标的生成，因为通用心房坐标取决于网格的几何结构，进而影响纤维映射和模拟输出。我们目前正在开发通用心房坐标的扩展，以免除对网格进行标注的要求。

通用心房坐标实现的局限性。 通用心房坐标处理流程假设存在四条肺静脉。对于 CemrgApp 插件，我们加入了忽略检测到的较小静脉的工具。一种可能的扩展方案是在通用心房坐标中标记这些额外静脉的位置，以便更详细地研究这些结构的影响。

6 结论

我们介绍了一种开源处理流程，可从一对心脏磁共振扫描开始，生成左心房模型，最终得到可用于模拟的网格，其中包含（1）估算的纤维化，以及（2）投射到网格表面的纤维方向。我们生成了100个模型，用于测试该处理流程的组间及组内操作者变异性（按60/40的比例划分）。尽管存在显著差异，且这些差异从形状一致性指标开始沿处理流程传递并产生误差，但组间及组内操作者变异性与图像分辨率或使用估算纤维方向所导致的心房模型不确定性相当。

实际意义。 （i）心脏患者特异性计算模型日益广泛地用于开发和指导临床治疗 [1]。我们开发的软件流程旨在支持即将推出的患者特异性心房模型生成框架，这些模型将影响针对心房颤动及其他疾病的个体化治疗的开发。（ii）模型解剖结构、纤维及模拟中存在的不确定性，为解读模拟研究结果提供了背景。因此，本研究首次开展可重复性研究，可作为报告模拟研究可重复性的初步模板，并为未来改进模型创建提供基准。（iii）该软件入门门槛低、学习曲线平缓，因而适用于广泛的用户。用户只需接受少量培训（最长约一小时），并借助教学视频和标准操作规程文档等资源（可作为补充材料获取），即可快速熟悉该软件流程。该软件完全开源，可在普通笔记本电脑上于较短时间内运行，且其方法已实现标准化。所有这些因素对于临床应用都至关重要。

最后总结。 总的来说，我们认为这一软件流程为开发患者特异性的心脏计算模型作出了重大贡献，将有助于推动计算模型在临床应用中的采用，并为开展更大规模队列的进一步研究铺平道路。

代码、二进制文件和文档的获取

本研究开发的插件所对应的 CemrgApp 版本托管于 GitHub，提交编号为 0539e31；撰写本文时，可通过 https://github.com/CemrgAppDevelopers/ 访问。

[1]这篇预印本已投稿至《生物学与医学中的计算机》期刊。

CemrgApp/tree/0539e31。Windows、Linux（Ubuntu）和 macOS（英特尔）版本的二进制文件可应要求提供。除作为补充材料提交的标准操作规程文档外，我们还在 YouTube 上传了自动化流程和手动流程的教程视频，网址分别为 https://youtu.be/zU_czEPaCIs 和 https://youtu.be/G4G4y-QuVV4。

参考文献

[1] Tina M. Morrison、Pras Pathmanathan、Mariam Adwan 和 Edward Margerrison。通过计算建模推进医疗器械监管科学：美国食品药品监督管理局科学与工程实验室办公室的工作。*Frontiers in Medicine*，5，2018年。

[2]Bahram Parvinian、Ramin Bighamian、Christopher George Scully、Jin-Oh Hahn 和 Pras Pathmanathan。用于预测失血性休克和液体复苏时生理反应的个体特异性血容量动力学数学模型的可信度评估。*Frontiers inPhysiology*，12，2021年。

[3] Steven A. Niederer、Eric Kerfoot、Alan P. Benson、Miguel O. Bernabeu、Olivier Bernus、Chris Bradley、ElizabethM.Cherry、Richard Clayton、Flavio H.Fenton、AlanGarny、ElvioHeidenreich、Sander Land、Mary Maleckar、Pras Pathmanathan、Gernot Plank、Jos´e F. Rodr´ıguez、Ishani Roy、Frank B. Sachse、Gunnar Seemann、Ola Skavhaug 和 Nic P. Smith。使用 ¡i¿n¡/i¿ 版本基准验证心脏组织电生理模拟器。*Philosophical Transactions of the Royal Society A:Mathematical, Physical and Engineering Sciences*，369(1954)：4331–4351，2011年。

[4] Pras Pathmanathan 和 Richard A. Gray。心脏电生理计算模型的验证。*InternationalJournalfor Numerical Methods in Biomedical Engineering*，30(5):525–544，2014年。

[5] Sander Land、Viatcheslav Gurev、Sander Arens、Christoph M. Augustin、Lukas Baron、Robert Blake、Chris Bradley、Sebastian Castro、Andrew Crozier、Marco Favino、Thomas E. Fastl、Thomas Fritz、Hao Gao、Alessio Gizzi、Boyce E. Griffith、Daniel E. Hurtado、Rolf Krause、Xiaoyu Luo、Martyn P. Nash、Simone Pezzuto、Gernot Plank、Simone Rossi、Daniel Ruprecht、Gunnar Seemann、Nicolas P. Smith、Joakim Sundnes、J. Jeremy Rice、Natalia Trayanova、Dafang Wang、Zhinuo Jenny Wang 和 Steven A. Niederer。心脏力学软件的验证：用于测试主动和被动材料行为的基准问题及其解答。*Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical andEngineering Sciences*，471(2184):20150641，2015年。

[6] Pras Pathmanathan 和 Richard A. Gray。心脏电生理多尺度模型的确认与可信度。*Frontiers in Physiology*，9，2018年。

[7] Frank Grothues、Gillian C Smith、James C.C Moon、Nicholas G Bellenger、Peter Collins、Helmut U Klein 和 Dudley J Pennell。比较正常受试者以及心力衰竭或左心室肥厚患者中，心血管磁共振与二维超声心动图的研究间可重复性。《美国心脏病学杂志》，90(1):29–34，2002年。

[8] Samer Alabed、Ahmed Maiter、Mahan Salehi、Aqeeb Mahmood、Sonali Daniel、Sam Jenkins、Marcus Goodlad、Michael Sharkey、Michail Mamalakis、Vera Rakocevic、Krit Dwivedi、Hosamadin Assadi、Jim M. Wild、Haiping Lu、Declan P. O'Regan、Rob J. vander Geest、Pankaj Garg 和 Andrew J. Swift。人工智能心脏磁共振成像分割研究的报告质量——系统综述及对未来研究的建议。心血管医学前沿，9，2022年。

[9] Angela Wing Chung Lee、Declan P. O'Regan、Justin Simon Gould、Baldeep Singh Sidhu、Benjamin Sieniewicz、Gernot Plank、David R Warriner、Pablo Lamata、Christopher Aldo Rinaldi 和 Steven AlexanderNiederer。基于计算机模型预测的心脏再同步治疗性别依赖型 QRS 指南。《生物物理学杂志》，117(12)：2375–2381，2019年12月。

[10] Caroline H. Roney、Iain Sim、Jin Yu、Marianne Beach、Arihant Mehta、Jose Alonso Solis-Lemus、Irum Kotadia、John Whitaker、Cesare Corrado、Orod Razeghi、Edward Vig mond、Sanjiv M Narayan、Mark O'Neill、Steven E. Williams 和 Steven A. Niederer。结合人群数据与患者特异性左心房模型虚拟队列预测心房颤动复发。《循环：心律失常与电生理学》，2022年1月。[11] Savannah F Bifulco、Griffin D Scott、Sakher Sarairah、Zeinab Birjandian、Caroline H Roney、Steven A Niederer、Christian Mahnkopf、Peter Kuhnlein、Marcel Mitlacher、David Tirschwell、WT Longstreth、Nazem Akoum 和 Patrick M Boyle。计算建模识别出具有潜在心律失常基质的栓塞性来源不明卒中患者。*eLife*，10：e64213，2021年5月。出版方：eLife Sciences Publications, Ltd.

[12] Orod Razeghi、Jos´e Alonso Sol´ıs-Lemus、Angela W. C. Lee、Rashed Karim、Cesare Corrado、Caro- line H. Roney、Adelaide de Vecchi 和 Steven A. Niederer。CemrgApp：一款面向心血管研究的交互式医学影像应用，集成了图像处理、计算机视觉和机器学习工具包。*SoftwareX*，12:100570，2020年7月。

[13]Iain Sim、Orod Razeghi、Rashed Karim、Henry Chubb、John Whitaker、Louisa O'Neill、Rahul K. Mukherjee、Caroline H. Roney、Reza Razavi、Matthew Wright、Mark O'Neill、Steven Niederer 和 Steven E. Williams。使用心脏磁共振成像和开源平台进行心房纤维化评估的可重复性。《美国心脏病学会杂志：心血管影像》，12(10):2076–2077，2019年10月。

[14] Louisa O'Neill、Rashed Karim、Rahul K. Mukherjee、John Whitaker、Iain Sim、James Harrison、Orod Razeghi、Steven Niederer、Tevfik Ismail、Matthew Wright、Mark D. O'Neill 和 Steven E. Williams。使用消融指数引导的逐点工作流程进行肺静脉环绕消融：通过心血管磁共振评估左心房瘢痕形成。*EP Europace*，21(12):1817–1823，2019年12月。

[15]Henry Chubb、Rashed Karim、S´ebastien Roujol、Marta Nu˜nez Garcia、Steven E. Williams、John Whitaker、James Harrison、Constantine Butakoff、Oscar Camara、Amedeo Chiribiri、Tobias Schaeffter、Matthew Wright、Mark O'Neill 和 Reza Razavi。消融后心房瘢痕钆延迟强化心血管磁共振成像的可重复性：一项交叉研究。《心血管磁共振杂志》，20(1):21，2018年3月。

[16] Luuk H G A Hopman, Pranav Bhagirath, Mark J Mulder, Iris N Eggink, Albert C van Rossum, Cornelis P Allaart, and Marco J W G¨otte. 在心房颤动患者中，采用三维钆延迟增强心脏磁共振成像对左心房纤维化进行定量：不同分析方法的影响。*European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*，23(9):1182–1190，2021年11月。

[17] Luuk H G A Hopman, Julia E Visch, Pranav Bhagirath, Anja M van der Laan, Mark J Mulder, Orod Razeghi, Michiel J B Kemme, Steven A Niederer, Cornelis P Allaart, and Marco J W G¨otte. 右心房功能与纤维化和心房颤动消融成功之间的关系。*European Heart Journal- Cardiovascular Imaging*，第 jeac152 页，2022 年 8 月。[18] Orod Razeghi, Iain Sim, Caroline H. Roney, Rashed Karim, Henry Chubb, John Whitaker, Louisa O'Neill, Rahul Mukherjee, Matthew Wright, Mark O'Neill, Steven E. Williams, and Steven Niederer. 使用多标签卷积神经网络进行全自动心房纤维化评估。*Circulation.Cardiovascular Imaging*，13(12):e011512，2020年12月。

[19] Caroline H. Roney、Ali Pashaei、Marianna Meo、R´emi Dubois、Patrick M. Boyle、Natalia A. Trayanova、Hubert Cochet、Steven A. Niederer 和 Edward J. Vigmond。将通用心房坐标应用于患者特异性网格的可视化、配准与构建。*Medical Image Analysis*，55：65–75，2019年7月。

[20] Caroline H. Roney、Rokas Bendikas、Farhad Pashakhanloo、Cesare Corrado、Edward J. Vigmond、El- liot R. McVeigh、Natalia A. Trayanova 和 Steven A. Niederer。构建人类心房纤维图谱。《生物医学工程年鉴》，49(1)：233–250，2021年1月。[21] Caroline H. Roney、Marianne Beach、Arihant Mehta、Iain Sim、Cesare Corrado、Rokas Bendikas、Jose A. Solis-Lemus、Orod Razeghi、John Whitaker、Louisa O. O'Neill、Gernot Plank、Edward Vigmond、Steven E. Williams、Mark D. O'Neill 和 Steven A. Niederer。构建用于模拟心房颤动消融的虚拟患者队列，第1–4页。《心脏病学计算》。IEEE计算机学会，美国，2020年9月。[22] Patrick M Boyle、Alexander R Ochs、Rheeda L Ali、Nikhil Paliwal 和 Natalia A Trayanova。在心房颤动个性化模型中表征致心律失常基质：心房颤动模型对网格分辨率和起搏方案的敏感性。*EP Europace*，23(增刊1)：i3–i11，2021年3月。[23] Patrick M. Boyle、Tarek Zghaib、Sohail Zahid、Rheeda L. Ali、Dongdong Deng、William H. Franceschi、Joe B. Hakim、Michael J. Murphy、Adityo Prakosa、Stefan L. Zimmerman、Hiroshi Ashikaga、Joseph E. Marine、Aravindan Kolandaivelu、Saman Nazarian、David D. Spragg、Hugh Calkins 和 Natalia A. Trayanova。计算引导的持续性心房颤动个性化靶向消融。*Na-ture Biomedical Engineering*，3：870–879，2019年。[24] Gernot Plank、Axel Loewe、Aurel Neic、Christoph Augustin、Yung-Lin Huang、Matthias A. F. Gsell、Elias Karabelas、Mark Nothstein、Anton J. Prassl、Jorge S´anchez、Gunnar Seemann 和 Edward J. Vigmond。用于心脏电生理学的 openCARP 模拟环境。《生物医学中的计算机方法与程序》，208：106223，2021年9月。[25] Aurel Neic、Matthias A.F. Gsell、Elias Karabelas、Anton J. Prassl 和 Gernot Plank。使用 meshtool 自动完成心脏建模工作流程中的基于图像的网格生成与操作任务。*SoftwareX*，11：100454，2020年。[26]Irfan M. Khurram、Roy Beinart、Vadim Zipunnikov、Jane Dewire、Hirad Yarmohammadi、Takeshi Sasaki、David D. Spragg、Joseph E. Marine、Ronald D. Berger、Henry R. Halperin、Hugh Calkins、Stefan L. Zimmerman 和 Saman Nazarian。磁共振图像强度比：一种归一化指标，可实现左心房纤维化的患者间可比性。《心律》，11(1)：85–92，2014年。[27] Eva M. Benito、Alicia Carlosena-Remirez、Eduard Guasch、Susana Prat-Gonz´alez、Rosario J. Perea、Rosa Figueras、Roger Borr`as、David Andreu、Elena Arbelo、J. Maria Tolosana、Felipe Bisbal、Josep Brugada、Antonio Berruezo 和 Lluis Mont。通过钆增强延迟磁共振对左心房纤维化进行定量：一种用于标准化阈值、提高可重复性的新方法。*EPEuropace*，19(8)：1272–1279，2016年12月。[28] Dirk Merkel。Docker：用于一致开发与部署的轻量级 Linux 容器。《*Linux journal*》，2014(239)：2，2014年。[29] Simon Labarthe、Jason Bayer、Yves Coudi`ere、Jacques Henry、Hubert Cochet、Pierre Ja¨ıs 和 Edward Vigmond。人类心房双层模型：数学基础、构建与评估。*EP Europace*，16(增刊4)：iv21–iv29，2014年11月。[30] F. Commandeur、J. Velut 和 O Acosta。一种用于计算豪斯多夫距离的 VTK 算法。《*VTK*期刊》，2011年7月。[31] P. E. Shrout 和 J. L. Fleiss。组内相关：在评估评定者信度中的用途。《心理学公报》，86(2)：420–428，1979年3月。[32] David Liljequist、Britt Elfving 和 Kirsti Skavberg Roaldsen。组内相关——基本特征的讨论与演示。《*PLOS ONE*》，14：1–35，2019年7月。

[33] Marc Courtemanche、Rafael J Ramirez 和 Stanley Nattel。人类心房动作电位特性的离子机制：来自数学模型的见解。美国生理学杂志：心脏与循环生理学，275(1):H301–H321，1998年。[34] Marc Courtemanche、Rafael J Ramirez 和 Stanley Nattel。药物治疗和心房颤动诱发的电重构的离子靶点：来自数学模型的见解。心血管研究，42(2):477–489，1999年。[35] Caroline H Roney、Marianne L Beach、Arihant M Mehta、Iain Sim、Cesare Corrado、Rokas Bendikas、Jose A Solis-Lemus、Orod Razeghi、John Whitaker、Louisa O'Neill 等。针对心房颤动解剖、结构和电学基质的左心房消融技术的计算机模拟比较。*Frontiers in Physiology*，11:1145，2020年。[36] Jolijn M Lubrecht、Thomas Grandits、Ali Gharaviri、Ulrich Schotten、Thomas Pock、Gernot Plank、Rolf Krause、Angelo Auricchio、Giulio Conte 和 Simone Pezzuto。通过在患者特异性模型中逆向估计纤维结构和各向异性传导，利用稀疏心内接触记录自动重建左心房激动。*EP Europace*，23(增刊1):i63–i70，2021年3月。[37] C.D. Cantwell、C.H. Roney、F.S. Ng、J.H. Siggers、S.J. Sherwin 和 N.S. Peters。心脏标测中局部激动时间自动标注和传导速度估计的技术。《生物学与医学中的计算机》，65:229–242，2015年。[38] Xin Li、Tiago P. Almeida、Nawshin Dastagir、Mar´ıa S. Guillem、Jo˜ao Salinet、Gavin S. Chu、Peter J. Stafford、Fernando S. Schlindwein 和 G. Andr´e Ng。标准化人类心房颤动相位标测中的单帧相位奇点识别算法及参数。*Frontiersin Physiology*，11，2020年。[39] Jose Alonso Solis Lemus、Tiffany Baptiste、Rosie Barrows、Charles Sillet、Ali Gharaviri、Giulia Raffaele、Orod Razeghi、Marina Strocchi、Iain Sim、Irum Kotadia、Neil Bodagh、Daniel O'Hare、Mark O'Neill、Steven Williams、Caroline Roney 和 Steven Niederer。左心房纤维模型可重复性研究，2022年。[40] Lei Li、Xin Weng、Julia A. Schnabel 和 Xiahai Zhuang。基于具有空间编码和形状注意力的深度神经网络的左心房分割与瘢痕定量联合方法。载于 Anne L. Martel、Purang Abolmaesumi、Danail Stoyanov、Diana Mateus、Maria A. Zuluaga、S. Kevin Zhou、Daniel Racoceanu 和 Leo Joskowicz 编，《医学图像计算与计算机辅助干预 – MICCAI 2020》，第118–127页，Cham，2020年。施普林格国际出版。[41] Shrimanti Ghosh、Nilanjan Ray、Pierre Boulanger、Kumaradevan Punithakumar 和 Michelle Noga。利用结合自编码器的深度卷积神经网络，从磁共振图像序列中自动分割左心房。载于*2020 IEEE第17届生物医学成像国际研讨会（ISBI）*，第1756–1760页，2020年。[42] Luca Azzolin、Steffen Schuler、Olaf D¨ossel 和 Axel Loewe。用于计算机模拟评估心律失常易感性的可重复方案：在有效不应期末进行起搏。*Frontiers in Physiology*，12，2021年。[43] Cesare Corrado、Steven Williams、Caroline Roney、Gernot Plank、Mark O'Neill 和 Steven Niederer。利用机器学习识别支持心房颤动患者特异性模型中折返性激动的局部细胞特性。*EP Europace*，23(增刊1):i12–i20，2021年1月。

A 代码和二进制文件获取

本研究所开发插件对应的 CemrgApp 版本托管于 GitHub，提交编号为 0539e31。截至撰写本文时，可通过 https://github.com/CemrgAppDevelopers/ 访问。

CemrgApp/tree/0539e31。根据请求，可提供适用于 Windows、Linux（Ubuntu）和 macOS（英特尔）的二进制文件。

B 数据获取与培训材料

模型已通过数字对象标识符 10.5281/zenodo.7433015 发布于 Zenodo。除作为补充材料提交的标准操作规程文档外，我们还在 YouTube 上上传了自动化流程和手动流程的教程视频，网址分别为 https://youtu.be/zU_czEPaCIs 和 https://youtu.be/G4G4y-QuVV4。

C 病例在用户间的分配与分布

数据被分配给五名用户：开发者（d）、三名新手用户（abc），以及一名医学图像处理经验更丰富的资深用户（s）。只有开发者在病例随机分配给各用户之前查看并筛查了每个病例。图 8 展示了病例在各用户间的分配与分布，以及资深用户的角色；其中以一对用户（来自 abcd）为例展示了数据分配情况。图右侧显示了资深用户（s）的角色。每位用户（abcd）随机分配到 20 个病例进行处理。分配给每位用户的数据分类如下：（i）**10 个病例** 用于**组内**操作者变异性；（ii）**5 个病例** 用于与另一位用户（abcd）比较**组间**操作者变异性；以及（iii）**5 个病例** 用于与资深用户（s）比较组间操作者变异性。

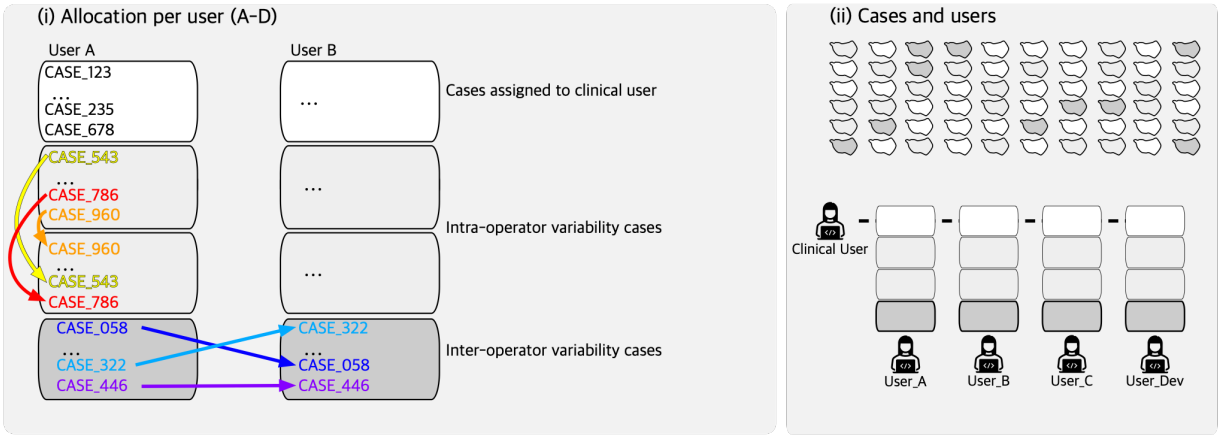


图8：各用户的病例分配情况及资深用户的角色。(a) 显示各用户组合分配到的病例。灰度表示所分配病例的类别。(b) 显示从总计50个病例中抽取的病例类别分布。50个病例中，20个为未重复病例（白色），20个用于评估操作者内变异性，10个用于评估操作者间变异性（深灰色）。

D 方法

本研究开发的 CemrgApp 插件基于一系列按钮。图12以图形方式展示了这些按钮及其与正文第3.1节和第3.2节的对应关系。

D.1 半自动流程与手动流程

所介绍的 CemrgApp 插件提供了两种生成带标签网格的操作模式：半自动和手动。半自动处理流程基于 [18]，的工作，该工作使用

207 个病例进行训练，骰子系数达到 0.91 ± 0.2。图 9 展示了两种流程如何无缝整合到网格中的图形表示，其中带标签的元素代表不同的心房结构。该图还展示了 MRA 扫描与延迟钆增强图像配准的位置，以便后续进行纤维化识别。最后，通过在肺静脉和二尖瓣的远端截取网格，生成可用于模拟的网格。随后，将网格细化至边长为 0.3mm ，并缩放至 μm。

D.2 网格后处理与细化

作为 CemrgApp 流程的一部分，开发了相关工具，用于手动编辑标签并自动纠正标注错误，见图 10。用户可以通过在表面网格中所需区域上设置控制点来手动编辑标签，然后选择想要用于覆盖的标签。接着，用户按下按钮，系统将按照控制点的选择顺序，在这些点之间定义最短的测地路径，并将所选标签分配给通道中的所有点及其在网格中的相邻元素。此外，还开发了自动验证工具，用于遍历网格中的标签，检查是否存在标签与应有标签不同的元素孤岛。例如，在图 10（中间）中，错误标注的元素被突出显示。这些元素随后会被自动重新标注为正确值。

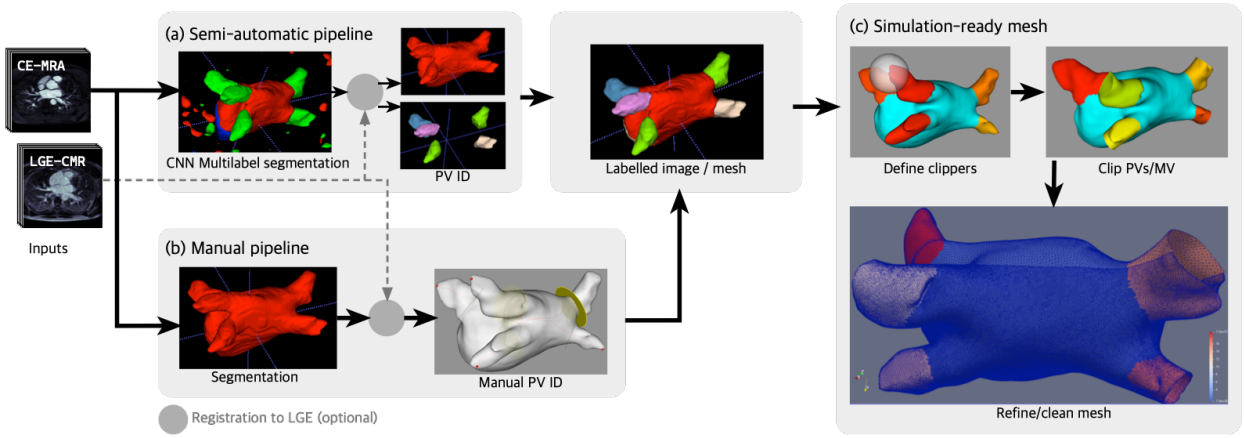


图 9：CemrgApp 模块中半自动分割与手动分割以及肺静脉识别的区别。从左到右，输入扫描图像（MRA 和延迟钆增强）被加载到系统中，并通过基于多标签卷积神经网络的自动分割（a）或手动分割（b）进行分割。该自动分割来自 [18], 的工作，其中包含三个标签：心房主体、肺静脉和二尖瓣。手动分割可以通过编辑前文提到的卷积神经网络单标签版本来完成。虚线箭头显示了处理流程中的这一时刻：基于 MRA 扫描图像的分割被配准到延迟钆增强扫描图像。为了创建可用于模拟的网格（c），在肺静脉的远端使用用户定义的球体对肺静脉进行裁剪。同时移除二尖瓣。最后，将网格细化至边长 0.3mm，并重新缩放为 μm。

D.3 CemrgApp 与通用心房坐标 Docker 容器的连接

用户选择四个标志点，以指导通用心房坐标（UAC） [19]的创建。UAC 代码已打包在 Docker 容器中（hub.docker.com/repository/docker/cemrg/uac）。通用心房坐标可用于将纤维方向从图谱映射过来 [20]。详细描述——

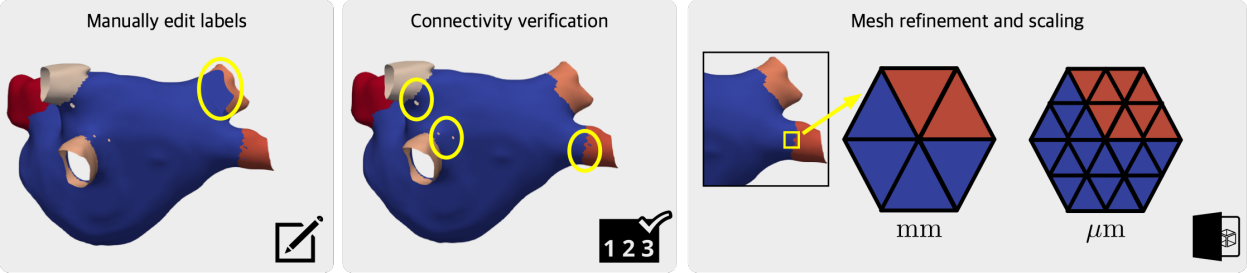


图 10：网格后处理与细化。CemrgApp 处理流程中集成了用于手动编辑（左）和自动纠错（中）的工具，可对网格中的标签进行处理。最后，通过 meshtool 对网格进行细化和清理（右）； [25], CemrgApp 通过 openCARP 的 Docker 容器集成了该工具。

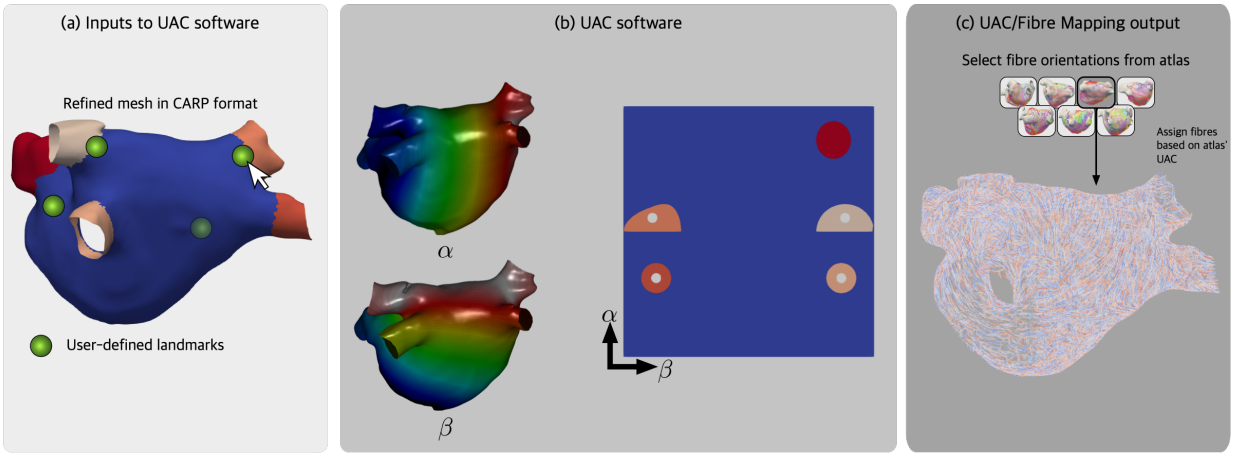


图11：通用心房坐标与纤维映射阶段。该图展示了从用户标志点到纤维映射的各个步骤。

有关通用心房坐标（UAC）和纤维映射算法的说明见相关文献 [19, 20]。图11展示了一个具体案例中从用户标志点到通用心房坐标，再到纤维映射的流程示意图。

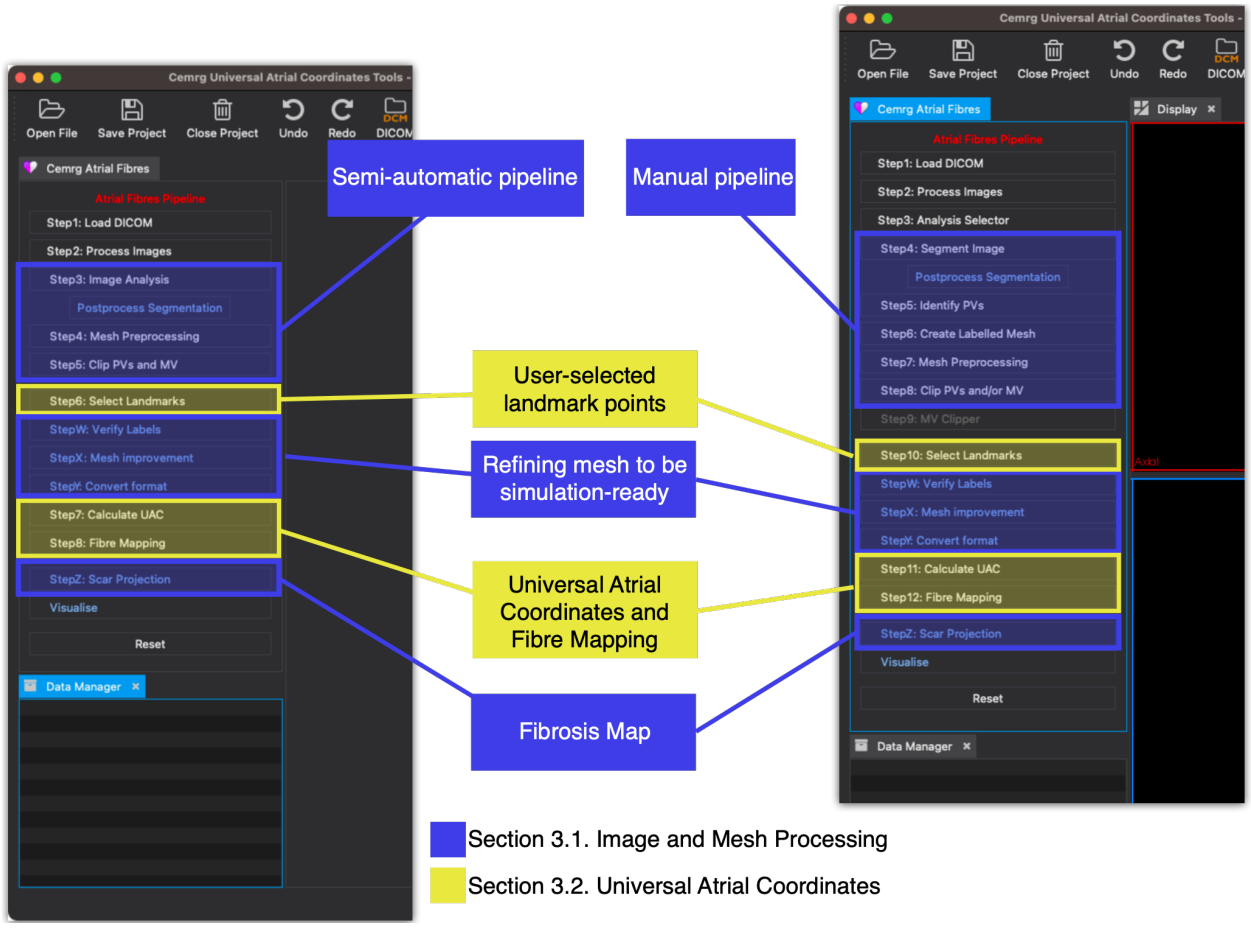


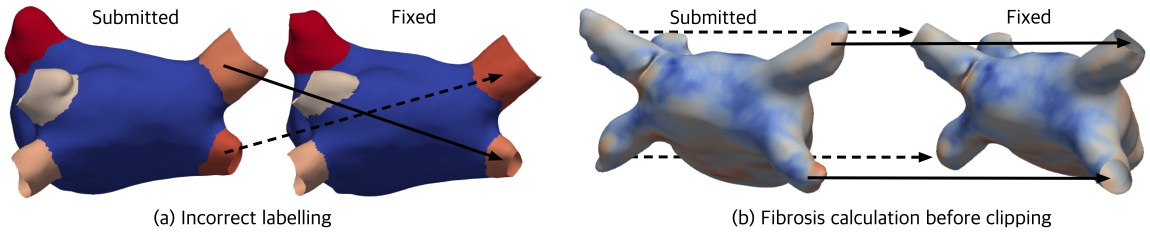
图12：CemrgApp 插件中用户界面（UI）元素及其与正文说明的对应关系。UI 元素分为两类：（1）用于图像和网格处理的按钮（蓝色）；（2）用于通用心房坐标（UAC）和纤维映射处理的按钮（黄色）。图中展示了两种 UI 实例，因为部分按钮会根据用户选择的处理模式而变化。左：半自动处理模式。右：手动处理模式。请注意，手动流程显示的按钮更多，因为各步骤需要用户提供更多输入。按钮会根据所选处理模式自动编号。

E 结果

E.1 质量控制

对处理后的100个病例进行了质量控制筛查。其中两个病例存在用户操作问题，若未予以纠正，便会被排除在分析之外。这两个病例均来自观察者内变异数据集。第一个病例中，用户在第3.1节所述的半自动流程 的网格预处理阶段，以不同顺序识别了右上肺静脉和右下肺静脉。随后，同一用户从最初的一对扫描图像开始重新处理该病例。第二个错误发生在另一位用户尚未裁剪网格时，就计算了该处理流程的瘢痕投影。带有瘢痕投影的表面网格

使用处理流程相应阶段保存的同一组裁剪器进行了裁剪。由于用户的操作已记录在裁剪器的位置和半径中，因此由开发者进行了修正。图13展示了质量控制筛查中发现并重新处理的两个病例。



(a) Incorrect labelling　　(b) Fibrosis calculation before clipping

图13：本研究质量控制阶段发现的病例。两种情况下，提交的网格和修正后的网格均以标签和箭头标示。（a）错误的标注将右上肺静脉和右下肺静脉的顺序标反了。（b）计算瘢痕投影时，网格尚未裁剪。

E.2 纤维化一致性

表1详细展示了纤维化一致性重复性测试的组内相关系数（ICC）结果。针对计算出的每个IIR阈值分别计算了ICC。报告了置信区间和p值。在所有病例中，ICC的p值均低于标准阈值0.05。

表1：纤维化评分观察者间和观察者内测试的组内相关系数（ICC）。计算了总体ICC，以及IIR阈值为0.97、1.2和1.32时的ICC。报告了p值和95%置信区间。

组间	ICC	pval	CI95%	**组内**	ICC	pval	CI95%
总体	0.909	1.77e-9	[0.81 0.96]	总体	0.999	2.23e-6	[0.99 1.]
0.97	0.987	3.56e-21	[0.97 0.99]	0.97	0.985	6.89e-4	[0.85 1.]
1.2	0.875	9.36e-8	[0.74 0.94]	1.2	0.999	3.03e-7	[0.99 1.]
1.32	0.851	7.06e-7	[0.69 0.93]	1.32	0.999	7.83e-7	[0.99 1.]