Bollettino Unione Matematica Italiana

Sezione A – La Matematica nella Società e nella Cultura

Simona Sanfelici

Modelli matematici del comportamento elettrico del tessuto cardiaco: metodi numerici ed applicazioni

Bollettino dell'Unione Matematica Italiana, Serie 8, Vol. **2-A**—*La Matematica nella Società e nella Cultura* (1999), n.1S (Supplemento Tesi di Dottorato), p. 201–204.

Unione Matematica Italiana

<http://www.bdim.eu/item?id=BUMI_1999_8_2A_1S_201_0>

Bollettino dell'Unione Matematica Italiana, Unione Matematica Italiana, 1999.

La matematica nella Società e nella Cultura
Bollettino U. M. I.
(8) 2-A Suppl. (1999), pag. 201-204

Modelli matematici del comportamento elettrico del tessuto cardiaco: metodi numerici ed applicazioni.

SIMONA SANFELICI

La ricerca si inquadra nell'ambito dello studio e dello sviluppo di metodi numerici per la soluzione di alcuni sistemi di reazione-diffusione che descrivono il processo di eccitazione elettrica nel muscolo cardiaco.

In condizioni di riposo, la membrana delle cellule che costituiscono il tessuto muscolare cardiaco risulta essere elettricamente polarizzata a causa di una differente concentrazione di ioni K^+ e Na^+ sui due lati della membrana. Durante il battito cardiaco, la variazione della permeabilità della membrana alle diverse specie ioniche determina una alterazione di questa condizione di equilibrio (*potenziale d'azione*). La variazione della permeabilità della membrana è descritta in termini di attivazione e disattivazione di *canali* specifici. A livello macroscopico, il processo di eccitazione elettrica cardiaca, a partire dallo stato di riposo, è descritto dall'evoluzione dei *potenziali* v, u_i ed u_e, rispettivamente *transmembranario*, *intracellulare* ed *extracellulare*.

Il complesso fenomeno elettrofisiologico può essere descritto mediante il sistema di *reazione-diffusione* (RD) [1]

$$\begin{array}{ll}
\chi C_m v_t + \chi I_{\text{ion}}(v, \hat{q}) - \operatorname{div} \mathbf{M}_i \nabla v = \operatorname{div} \mathbf{M}_i \nabla u + I_{\text{app}}(\mathbf{x}, t) & \text{in } \Omega \times]0, T[\\
\operatorname{div} \mathbf{M} \nabla u = -\operatorname{div} \mathbf{M}_i \nabla v & \text{in } \Omega \times]0, T[\\
\hat{q}_t + \hat{f}(v, \hat{q}) = 0 & \text{in } \Omega \times]0, T[\\
\mathbf{n}^T \mathbf{M}_i \nabla v = 0 \qquad \mathbf{n}^T \mathbf{M} \nabla u = 0 & \text{on } \partial\Omega \times]0, T[\\
v(\mathbf{x}, 0) = v_r \qquad q_j(\mathbf{x}, 0) = q_{j,0}(v_r) \qquad j = 1, \ldots, p & \text{in } \Omega
\end{array}$$

dove $\hat{q} = (q_1, \ldots, q_p)^T$ rappresenta il vettore delle variabili di attivazione ed inattivazione dei canali di membrana. Lo studio del processo di eccitazione cardiaca riveste grande interesse, in quanto può aiutare a comprendere l'influenza della struttura del tessuto cardiaco sul processo di attivazione e le caratteristiche della propagazione in presenza di condizioni patologiche, come ischemie, aritmie e difetti di conduzione. In generale, data la complessità dei modelli che descrivono questi processi, l'unico approccio per effettuare un'analisi quantitativa di essi risulta essere di tipo numerico. Tuttavia, la natura del fenomeno fisiologico e, di conseguenza, del modello matematico che lo descrive rende particolarmente difficile e costosa la simulazione numerica, in quanto impone forti limitazioni ai passi di discretizzazione spaziale e temporale per ottenere stabilità ed accuratezza.

Nel lavoro di tesi è stato sviluppato lo studio di un metodo numerico stabile per la simulazione del potenziale d'azione cardiaco, a partire da un sistema RD che utilizza un modello macroscopico del tessuto muscolare cardiaco, il *bidomain* [1] e diverse rappresentazioni della corrente ionica di membrana I_{ion}. Il modello macroscopico qui utilizzato può includere sia la rotazione delle fibre miocardiche nello spessore della parete ventricolare, sia l'anisotropia del tessuto miocardico.

Gli scopi di questa ricerca sono principalmente due:

1) Il primo consiste nell'individuare un metodo numerico stabile, che permetta di utilizzare mesh spaziali e temporali rade, in modo da ridurre il costo computazionale connesso alla approssimazione del problema RD. In particolare, il metodo numerico messo a punto è stato impiegato per studiare l'effetto della discretizzazione sulla propagazione nel mezzo cardiaco. È stato visto infatti che, nonostante la stabilità del metodo di approssimazione consenta l'utilizzo di passi di discretizzazione grandi, la scelta di tali passi può condizionare sia quantitativamente che qualitativamente i risultati ottenuti. Questi effetti sono stati riscontrati da vari autori, come ad esempio Joyner [2], e sono strettamente legati alla natura del fenomeno fisico, che rende necessario l'impiego di passi di discretizzazione piccoli nelle zone di attraversamento del fronte, soprattutto in condizioni di propagazione lenta.

2) Il secondo aspetto rilevante è l'analisi teorica del metodo numerico messo a punto, nel tentativo di far luce sulle proprietà numeriche di convergenza e stabilità del metodo di discretizzazione. Infatti, sebbene una grande quantità di simulazioni numeriche siano state compiute negli ultimi trent'anni del processo di attivazione cardiaca, scarsi sono i risultati riguardanti le proprietà dei vari metodi impiegati.

È stato studiato un metodo di semidiscretizzazione, basato su una opportuna formulazione in senso debole del problema RD. Tale metodo consiste nel classico metodo di Galerkin, in opportuni spazi di approssimazione di dimensione finita. L'analisi dettagliata di tale metodo richiede una distinzione a seconda delle proprietà di anisotropia del mezzo cardiaco, poiché lo studio della convergenza nei vari casi si basa su tecniche differenti.

In particolari condizioni di anisotropia del tessuto cardiaco (*eguale anisotropia*), il sistema RD si riduce ad un sistema *parabolico-ordinario semilineare*, in quanto l'equazione ellittica dovuta all'accoppiamento dei mezzi intra ed extracellulare può essere facilmente eliminata. Di tale problema si conoscono risultati di esistenza e di unicità della soluzione in senso classico, basati su tecniche di punto fisso e di principi del massimo.

Questo tipo di sistemi differenziali è stato studiato in generale, a prescindere dal problema cardiaco, individuando vari risultati di convergenza in norma L^2 della soluzione semidiscreta, in relazione alla regolarità della soluzione esatta e in ipotesi di lipschitzianità globale e locale sui termini non lineari. In particolare, la locale lipschitzianità di tali funzioni rende più laboriosa la dimostrazione della convergenza, in quanto essa non garantisce in generale l'esistenza globale della soluzione semidiscreta e richiede, pertanto, l'individuazione di stime che ne assicurino la limitatezza in norma infinito. Particolare attenzione viene rivolta all'analisi del metodo di Galerkin agli elementi finiti, in cui la particolare natura degli spazi di approssimazione consente di ottenere una convergenza ottimale del secondo ordine in norma L^2. I risultati di questa ricerca sono contenuti in [3].

In condizioni più generali di anisotropia del tessuto cardiaco, l'accoppiamento tra i mezzi intra ed extracellulari dà luogo ad un sistema di reazione-diffusione di tipo *parabolico degenere*. Lo studio dell'approssimazione numerica di tale problema mediante il metodo di Galerkin può essere ricondotto, sulla base di una opportuna formulazione variazionale del problema RD, allo studio della semidiscretizzazione relativa ad una particolare classe di equazioni di evoluzione degeneri della forma

$$\begin{aligned}&(Bu)' + Au + \mathcal{F}u = \mathcal{L}(t), \qquad a.e.\ in\ ]0, T[\\&(Bu)(0) = \mathcal{L}_0.\end{aligned}$$

dove A e B sono operatori lineari continui definiti su uno spazio di Hilbert V a valori nel suo duale V' e $\mathcal{F}$ è un operatore non lineare che sia una perturbazione lineare del sottodifferenziale di un funzionale convesso semicontinuo inferiormente. Le forme bilineari $a(\cdot, \cdot)$ e $b(\cdot, \cdot)$ associate agli operatori A e B, sono tali che la loro somma sia coerciva su V; inoltre, $b(\cdot, \cdot)$ è simmetrica e positiva a nucleo non nullo, mentre la parte emisimmetrica di $a(\cdot, \cdot)$ può essere controllata in termini di $b(\cdot, \cdot)$.

Anche in questo caso, è possibile individuare varie stime di stabilità a priori e vari risultati di convergenza, in relazione alle proprietà di regolarità della soluzione e alla natura degli spazi di approssimazione. La scelta degli spazi del metodo degli elementi finiti, costituiti da funzioni lineari a tratti a supporto locale, permette di ottenere una convergenza ottimale del primo ordine in norme opportune, strettamente legate alla natura variazionale del problema RD. Questi risultati sono stati raccolti in [4].

Il sistema algebrico-differenziale ottenuto mediante semidiscretizzazione viene poi discretizzato nel tempo, mediante un metodo ottenuto combinando il classico schema di Crank-Nicholson con tecniche di quasilinearizzazione. Il metodo che si ottiene risulta del secondo ordine e convergente.

La discretizzazione spazio-temporale del sistema RD conduce ad un sistema lineare algebrico a blocchi della forma

$$\begin{aligned}&\mathbf{G}^l \mathbf{v}^{l+1} + \mathbf{A}_i \mathbf{u}^{l+1} = \mathbf{b}^l\\&\mathbf{A}_i \mathbf{v}^{l+1} + \mathbf{A}\mathbf{u}^{l+1} = \mathbf{0}\end{aligned} \tag{2}$$

che viene risolto mediante un metodo iterativo a due stadi, che utilizza come iterazione esterna uno schema di Gauss-Seidel a blocchi, e come iterazione interna vari metodi iterativi (metodo dei gradienti coniugati, metodo dei gradienti coniugati «squared», metodo dei gradienti biconiugati stabilizzato), combinati con varie tecniche di precondizionamento, dei quali è stata verificata l'efficienza.

Il metodo di discretizzazione è stato utilizzato per lo studio di aspetti significativi del processo di attivazione cardiaca e di fenomeni patologici, come *ischemia* e *blocchi della conduzione*, sui quali si sta ora focalizzando l'interesse generale.

È stata effettuata l'analisi dell'influenza della rotazione delle fibre sulla distribuzione di potenziale e lo studio del processo di attivazione in presenza di aree patologiche di diversa natura. Sono state eseguite numerose simulazioni, allo scopo di evidenziare il ruolo giocato dalle diverse componenti della corrente ionica nel determinare blocchi di conduzione e di analizzare l'effetto di variazioni nell'accoppiamento cellulare sulla velocità di propagazione. In particolare, viene analizzato il complesso fenomeno del *frazionamento* degli elettrogrammi extracellulari, legato alla presenza di discontinuità nelle caratteristiche di conducibilità del mezzo cardiaco. Tali risultati sono stati presentati al *XXV International Congress on Electrocardiology*, dove hanno ricevuto il secondo premio del *Young Inverstigators' Award.*

Di particolare interesse è l'analisi, già menzionata, del legame tra l'aumento eccessivo dei passi di discretizzazione spaziale e la variazione di certi parametri fisiologici; è stato notato come la natura discreta degli schemi numerici reintroduca, in qualche modo, anche nei modelli continui della conduzione quali il bidomain, quella stessa natura discreta che è propria della fibre cardiache e che deriva dalla distribuzione non omogenea ed anisotropa delle connessioni cellulari [5].

BIBLIOGRAFIA

[1] Colli Franzone P. and Guerri L., *Spreading of excitation in 3-D models of the anisotropic cardiac tissue. Validation of the eikonal model*, Mathematical Biosciences, **113** (1993), 145-209.

[2] Joyner R. W., *Effects of the discrete pattern of electrical coupling on propagation through an electrical syncytium*, Circ. Res., **50** (1982), 192-200.

[3] Sanfelici S., *On the Galerkin Method for Semilinear Parabolic-Ordinary Systems*, Proceedings of the Congress PDE Prague98, August 1998. Pitman Res. Notes Math. Ser., Adison, Wesley, Longman, Pitman publishers, CRC Press LLC, Boca Raton, Florida (in corso di stampa).

[4] Sanfelici S., *Convergence of the Galerkin approximation of a degenerate evolution problem in electrocardiology*, Rapporto tecnico del C.N.R., Gennaio 1999. Sottomesso a Numerical Methods for Partial Differential Equations.

[5] Sanfelici S., *Numerical simulations of electrograms fractionation and pathological cardiac action potential*, in preparazione.

Dipartimento di Matematica, Università di Parma; e-mail: sanfelic@prmat.math.unipr.it
Dottorato in Matematica Computazionale e Ricerca Operativa
Sede amministrativa: Università di Milano - Ciclo X
Direttori di ricerca: Prof. Giulio Di Cola, Università di Parma
Dott. Giuseppe Savaré, Istituto di Analisi Numerica del C.N.R. di Pavia