

Modelli matematici per il campo elettrico cardiaco

Marco Veneroni

In questa tesi viene studiata la buona positura di alcuni modelli matematici per la propagazione del campo elettrico cardiaco, sia a livello microscopico che macroscopico. I modelli da me studiati sono utilizzati in numerosi lavori in medicina, elettrofisiologia, bioingegneria, chimica e in simulazioni numeriche. La loro complessità permette di descrivere fedelmente diverse fasi della propagazione del campo elettrico cardiaco, riproducendo i comportamenti tipici in differenti patologie. Nel campo dell'elettrofisiologia e più precisamente nello studio di modelli per la descrizione del flusso di correnti ioniche nel tessuto cardiaco, la ricerca è avviata alla produzione di modelli sempre più precisi e complessi. Io non ho studiato un modello specifico, ma ho cercato di formulare delle ipotesi astratte abbastanza generali da rappresentare una vasta gamma di modelli. In particolare, queste ipotesi sono soddisfatte dal modello di Hodgkin e Huxley, descritto nel lavoro "*A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,*" pubblicato nel 1952, premiato dal Nobel nel 1963. Un altro modello più recente, a cui si applica il mio studio, è il "*Phase-I*" Luo-Rudy (LR1) "*A model of the ventricular cardiac action potential: depolarization, repolarization, and their interaction,*" (1991), basato su numerosi studi, ancora oggi è uno dei modelli più utilizzati per le simulazioni bi- e tri-dimensionali della propagazione del potenziale d'azione cardiaco (e.g. [1]), e a sua volta, costituisce la base per i più moderni modelli, come il "*Phase-II*" Luo-Rudy, (1994), e il "*dynamic*" Noble-Rudy, (2001).

Lo studio del solo modello di Hodgkin-Huxley in sé, dal punto di vista della buona positura, non costituisce un problema interessante. Invece, l'adozione di Hodgkin-Huxley (o di LR1) per la descrizione del flusso delle correnti ioniche in un modello, microscopico o macroscopico, per la propagazione del potenziale d'azione cardiaco, porta ad un sistema di equazioni di evoluzione di tipo parabolico degenerare, accoppiate con un sistema di ODE non lineari. Questo sistema di equazioni differenziali, pur essendo largamente usato nelle simulazioni numeriche, non è mai stato affrontato dal punto di vista della buona positura, e costituisce un interessante problema di analisi. Va osservato che in [2], attraverso metodi variazionali, viene dimostrata l'esistenza e unicità di una soluzione, sia per il modello microscopico, che per il macroscopico bidominio, con la semplificazione di Fitzhugh-Nagumo per la descrizione delle correnti ioniche.

I risultati di questa tesi di dottorato sono pubblicati in [3] e [4].

Il modello microscopico A livello microscopico, il tessuto cardiaco è composto da una struttura di cellule, collegate tra loro, immerse nel fluido extracellulare. La zona interna alla cellula e quella esterna sono separate dalla membrana cellulare; hanno una diversa conduttività e ciascuna delle due zone è connessa; questo permette di modellizzare il tessuto cardiaco attraverso due domini aperti, connessi, disgiunti, $\Omega_i, \Omega_e \subset \mathbb{R}^3$, separati dalla membrana cellulare $\Gamma = \partial\overline{\Omega}_i \cap \partial\overline{\Omega}_e$. Le incognite del problema sono:

$$\begin{aligned} u_{i,e} : \overline{\Omega}_{i,e} &\rightarrow \mathbb{R}, \text{ i potenziali elettrici intra- ed extra-cellulari,} \\ v := u_i - u_e : \Gamma &\rightarrow \mathbb{R}, \text{ la differenza di potenziale attraverso la membrana,} \\ \mathbf{z} : \Gamma &\rightarrow \mathbb{R}^m, \text{ le concentrazioni ioniche,} \end{aligned}$$

inoltre vi sono delle variabili (dette di *gating*) che descrivono lo stato (aperto–chiuso) dei canali posti sulla membrana e sono indicate da $\mathbf{w} : \Gamma \rightarrow \mathbb{R}^k$.

Riguardo alla corrente ionica, coerentemente con i modelli di Hodgkin-Huxley e LR1, assumo che sia descritta da una funzione

$$\begin{aligned} I_{ion} : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^k \times (0, +\infty)^m &\rightarrow \mathbb{R}, \\ (v, \mathbf{w}, \mathbf{z}) &\rightarrow I_{ion}(v, \mathbf{w}, \mathbf{z}) \end{aligned}$$

monotona nelle variabili z_j , e che verifichi alcune ipotesi tecniche che garantiscono

$$I_{ion}(v, \mathbf{w}, \mathbf{z}) \leq C(\mathbf{w})(1 + |v| + |\mathbf{z}| + |\mathbf{log} \mathbf{z}|).$$

Indico con $\sigma_{i,e} : \overline{\Omega}_{i,e} \rightarrow \mathbb{M}^{3 \times 3}$, le diverse conduttività intra-ed extracellulari, con \mathbf{F}, \mathbf{G} funzioni localmente lipschitziane, (che soddisfino anche altre ipotesi tecniche), e con $I_{i,e}^s$ le correnti (date) applicate al sistema. Imponendo la legge di conservazione della corrente, e supponendo che la membrana sia modellizzabile come un circuito RC, si ottiene il sistema su Ω_i e Ω_e

$$\begin{aligned} -\operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i) &= I_i^s && \text{in } \Omega_i \times (0, T), \\ -\operatorname{div}(\sigma_e \nabla u_e) &= I_e^s && \text{in } \Omega_e \times (0, T), \\ &+ \text{condizioni al bordo di Neumann o Dirichlet} \end{aligned} \tag{1}$$

e il sistema di evoluzione sulla membrana Γ (sia $\Sigma := \Gamma \times (0, T)$)

$$\partial_t v + I_{ion}(v, \mathbf{w}, \mathbf{z}) = -\sigma_i \nabla u_i \cdot \nu_i \quad \text{in } \Sigma, \tag{2a}$$

$$\partial_t v + I_{ion}(v, \mathbf{w}, \mathbf{z}) = \sigma_e \nabla u_e \cdot \nu_e \quad \text{in } \Sigma, \tag{2b}$$

$$\partial_t \mathbf{w} = \mathbf{F}(v, \mathbf{w}) \quad \text{in } \Sigma, \tag{2c}$$

$$\partial_t \mathbf{z} = \mathbf{G}(v, \mathbf{w}, \mathbf{z}) \quad \text{in } \Sigma, \tag{2d}$$

(più dati iniziali). La dimostrazione dell'esistenza è divisa in tre parti. In un primo passo si considera v come una funzione assegnata e si risolvono i sistemi ordinari (2c) e (2d) delle variabili \mathbf{w} e \mathbf{z} , ottenendo opportune stime a priori e informazioni qualitative sulle soluzioni. In un secondo passo si scrive una formulazione variazionale per la rimanente parte del modello (1), (2a), (2b), che conduce ad un'equazione di reazione–diffusione di tipo *parabolico degenerare* in una classica terna Hilbertiana, e la si risolve considerando $I_{ion}(v, \mathbf{w}, \mathbf{z})$ una funzione nota. Infine, scegliendo i corretti spazi funzionali per $v, \mathbf{w}, \mathbf{z}$, si può dimostrare l'esistenza di una soluzione usando il

Teorema di Punto Fisso di Schauder. La continuità dell'operatore di punto fisso è ottenuta per mezzo di una disuguaglianza di interpolazione classica, combinata con una versione infinito dimensionale di un teorema sulla continuità degli operatori di Nemitski.

Le principali difficoltà nella soluzione dell'equazione parabolica, consistono nella sua struttura degenerare, e nella mancanza di un principio del massimo. Infatti, mentre le equazioni (1) coinvolgono i potenziali u_i, u_e su $\Omega_{i,e}$, la derivata temporale nelle equazioni (2a) e (2b) riguarda solo la *differenza* dei potenziali, e questa differenza "vive" solo sulla membrana cellulare Γ , ovvero solo su una superficie bidimensionale che rappresenta l'intersezione dei bordi dei domini $\Omega_{i,e}$. La mancanza di un principio del massimo, in particolare, impedisce una formulazione variazionale per il sistema di ODE (2c), in cui v appare come argomento di funzioni esponenziali (dato che $v \notin L^\infty$, non sappiamo se $F \in L^1_{loc}$ e l'equazione non si può intendere nel senso delle distribuzioni). Inoltre le concentrazioni z_j appaiono come argomento di funzioni logaritmiche in \mathbf{G} e I_{ion} e quindi è necessario limitare \mathbf{z} lontano da zero, e questo è reso problematico, ancora una volta, dalla mancanza di un principio del massimo per v nell'equazione parabolica degenerare.

Il modello Macroscopico Bidominio A livello macroscopico, nonostante la struttura cellulare discreta, il tessuto cardiaco può essere rappresentato da un modello continuo, detto *modello bidominio*, che descrive le medie dei potenziali elettrici e dei flussi di correnti, all'interno della cellula, all'esterno, e attraverso la membrana cellulare. In questo modello il tessuto cardiaco è descritto come sovrapposizione di due elementi continui e anisotropi, il tessuto cellulare e la regione extracellulare, coesistenti in ogni punto, e collegati da una membrana continua e uniformemente distribuita. Il dominio (la regione fisica occupata dal cuore) è quindi costituito da: $\Omega \equiv \Omega_i \equiv \Omega_e \equiv \Gamma \subset \mathbb{R}^3$, e le incognite del problema sono, analogamente al caso microscopico:

$$\begin{aligned} u_{i,e} : \Omega &\rightarrow \mathbb{R}, \text{ i potenziali elettrici intra- ed extra-cellulari,} \\ v := u_i - u_e : \Omega &\rightarrow \mathbb{R}, \text{ la differenza di potenziale attraverso la membrana,} \\ \mathbf{z} : \Omega &\rightarrow \mathbb{R}^m, \text{ le concentrazioni ioniche,} \\ \mathbf{w} : \Omega &\rightarrow \mathbb{R}^k, \text{ le variabili di } \textit{gating}. \end{aligned}$$

Definendo $I_{ion}, I_{i,e}^s, \mathbf{F}, \mathbf{G}$ come nel caso microscopico, il modello Macroscopico Bidominio è costituito da un sistema di reazione-diffusione di tipo parabolico degenerare:

$$\partial_t v + I_{ion}(v, \mathbf{w}, \mathbf{z}) = \text{div}(M_i \nabla u_i) + I_i^s \quad \text{in } \Omega \times (0, T), \quad (3a)$$

$$\partial_t v + I_{ion}(v, \mathbf{w}, \mathbf{z}) = -\text{div}(M_e \nabla u_e) - I_e^s \quad \text{in } \Omega \times (0, T), \quad (3b)$$

+ condizioni al bordo e dato iniziale per v ,

accoppiato con un sistema di ODE nonlineari (più dati iniziali)

$$\partial_t \mathbf{w} = \mathbf{F}(v, \mathbf{w}) \quad \text{in } \Omega \times (0, T), \quad (4a)$$

$$\partial_t \mathbf{z} = \mathbf{G}(v, \mathbf{w}, \mathbf{z}) \quad \text{in } \Omega \times (0, T), \quad (4b)$$

La dimostrazione dell'esistenza e unicità è divisa in tre parti. Nel primo passo fissiamo v e risolviamo i sistemi di ODE delle variabili di gating (4a) e delle concentrazioni (4b). Nel secondo passo usiamo una tecnica di riduzione per dividere il

sistema (3a)-(3b) in un'equazione ellittica, accoppiata con un'equazione parabolica non degenera, governata dal generatore di un semigruppato analitico. Considerando $I_{ion}(v, \mathbf{w}, \mathbf{z})$ come funzione nota, applichiamo un risultato di regolarità massimale in L^p , ottenendo esistenza e unicità in determinati spazi di Sobolev, per i potenziali u_i, u_e e la differenza di potenziale v . Dopodiché, utilizzando tecniche standard di interpolazione si riesce a stimare v in $C^0(\Omega \times (0, T))$. Grazie a quest'ultima stima, in un terzo passo si può utilizzare il Teorema di Punto Fisso di Banach per ottenere esistenza e unicità per la soluzione del modello Macroscopico Bidominio.

In questo problema si ripresentano, come già nel modello microscopico, le difficoltà relative alla mancanza del principio del massimo, alla presenza di funzioni esponenziali e logaritmiche, rispettivamente in (4a) e (4b), e alla struttura degenera dell'equazione di evoluzione, dove la derivata temporale coinvolge solo la differenza dei potenziali. In questo caso, però, vi è un unico dominio Ω su cui sono definite tutte le funzioni incognite. Questo permette di ritrovare una regolarità di tipo $W^{1,p}(0, T; L^2(\Omega)) \cap L^p(0, T; H^2(\Omega))$ per v , e quindi attraverso tecniche di interpolazione, di stimare v in $C^0(\Omega \times (0, T))$, e utilizzare una tecnica di contrazioni in $L^2(\Omega \times (0, T))$, con una norma pesata, per trovare esistenza e unicità.

Riferimenti bibliografici

- [1] COLLI FRANZONE P., PAVARINO L. F. e TACCARDI B., *Simulating patterns of excitation, repolarization and action potential duration with cardiac bidomain and monodomain models*, Math. Biosci., **197(1)**, (2005), 35–66
- [2] COLLI FRANZONE P. e SAVARÉ G., *Degenerate evolution systems modeling the cardiac electric field at micro- and macroscopic level*, Evolution equations, semi-groups and functional analysis (Milano, 2000), volume 50 of Progr. Nonlinear Diff. Equations Appl. Birkhäuser, Basel, (2002), 49–78
- [3] VENERONI M., *Reaction-diffusion systems for the microscopic cellular model of the cardiac electric field*, Math. Meth. Appl. Sci., **29**, (2006), 1631–1661
- [4] VENERONI M., *Reaction-diffusion systems for the macroscopic bidomain model of the cardiac electric field*, Nonlinear Anal. Real World Appl., **to appear**,

Indirizzo attuale:

Dept. of Mathematics and Computer Science,
 Technische Universiteit Eindhoven
 P.O. Box 513, 5600 MB Eindhoven, Paesi Bassi
 e-mail: m.veneroni@tue.nl

Dottorato di Ricerca in Matematica e Statistica, (sede amm.: Pavia) - XIX ciclo.

Direttore di ricerca: Prof. Giuseppe Savaré, Università di Pavia