



**POLITECNICO**  
MILANO 1863

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE  
E DELL'INFORMAZIONE

# GENERAZIONE SEMI-AUTOMATICA DELLA RETE DI PURKINJE E SIMULAZIONI DELL'ATTIVITÀ ELETTRICA VENTRICOLARE

TESI DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Tesi di Laurea di:  
**Francesca Duca**

Matricola: 962427

Relatore: Prof. Christian Vergara

LABS - Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica

Correlatori: Dott. Marco Fedele e Dott. Roberto Piersanti

MOX - Dipartimento di Matematica

Anno Accademico: 2021-2022



# Abstract

The heart is the hollow muscular organ on which all the functions of the cardiovascular system depend. It is mainly composed by muscular tissue but, unlike the striated muscle, it does not need innervation to contract: inside this organ there are specialized cells, provided with auto-rhythmicity, which allow the heart to beat on its own. These cells constitute the cardiac conduction system (CCS): a specialized network responsible for the rapid and coordinated generation and propagation of the electrical impulse throughout the heart. Purkinje fibers (PF) are a subendocardial network characterized by a “net” structure that extend from the septum to the apex and then to the base of the ventricles. The PF act as a fast conduction pathways (2-4  $m/s$ ), that provide coordinate excitation of various regions of the ventricular endocardium. PF are isolated from the surrounding myocardium by fibrous tissue except for the extremities, that are connected to the endocardium: the Purkinje-muscle junctions (PMJs). In normal condition, the electric signal at the PMJs travels from the Purkinje fibers to the endocardium (orthodromic propagation).

The use of computational models, for studying complex biophysical phenomena associated with normal and pathological conditions within the heart, has become a valuable tool in recent years. Considering its physiological importance, the inclusion of the Purkinje network and the Purkinje-muscle coupling in computational models of electrophysiology is mandatory. Unfortunately, the ventricular conduction system can not be customized starting from *in vivo* images, since its size is in the order of cell resolution, and therefore nowadays imaging techniques are unable to distinguish it from the rest of the myocardium.

In this thesis we present and implement a new electrocardiology model, with the inclusion of the Purkinje network, and the Purkinje-myocardium coupling, in the case of orthodromic propagation. For this purpose, a semi-automatic algorithm, based on a fractal law and already existing in literature, is exploited for the generation of a topographic model of the Purkinje system. The algorithm requires the user to define a series of parameters, which directly affect the morphology of the generated network. Therefore, by modifying the value of the main parameters of the algorithm (i.e. mean branch length, branch angle and repulsion parameter), we generate different types of Purkinje networks, in various

ideal and real ventricular geometries, and we carry out purely geometric evaluations of the results.

Subsequently, various computational simulations of the Purkinje-myocardium coupling are performed on each available ventricular geometry. Thanks to Fast Marching Method, implemented in this thesis in the finite element library `lifex`, it is possible to solve numerically the eikonal model, and compute the Purkinje network's activation times. The electrical activity of the ventricles is modeled by means of the partial differential equation of the monodomain model, suitably coupled with the human ventricular ten-Tusscher Panfilov model. For the numerical solution of the monodomain model, the finite element method for the spatial discretization, and the implicit-explicit BDF2 method for the temporal one are used. Purkinje-myocardium coupling is performed by applying spherical current impulses to each PMJ on the ventricular endocardium. This allowed to computationally solve the Purkinje-myocardium coupled problem in different ventricular geometries, including the case of a real biventricular mesh. Finally, the results of each simulation are analyzed in detail, referring to the effects of the Purkinje network's branch angle and conduction velocity on the activation of the ventricles and of the network itself.

In conclusion, the Purkinje-myocardium model, presented in this thesis, allows the semi-automatic generation of the Purkinje network, proving to be adaptable to different ventricular geometries, both ideal and real, and simulates the electrophysiology of the ventricles, providing reliable results.

**Keywords:** *Electrocardiology, Cardiac conduction system, Purkinje fibers, Purkinje-muscle junctions, Orthodromic propagation, Purkinje-myocardium coupling, Monodomain model, Eikonal model.*

## Abstract in lingua italiana

Il cuore è l'organo muscolare cavo da cui dipendono tutte le funzioni dell'apparato cardiovascolare. È composto principalmente da tessuto muscolare ma, a differenza del normale muscolo scheletrico, non ha bisogno di innervazione per contrarsi: al suo interno si trovano delle cellule specializzate, dotate di auto-ritmicità, che permettono al cuore di battere da solo. Tali cellule compongono il sistema di conduzione cardiaco (SCC): un insieme di cellule specializzate responsabili della generazione e propagazione rapida e coordinata dell'impulso elettrico in tutto il cuore. La rete di fibre di Purkinje è costituita da cellule specializzate con conduzione molto rapida ( $2-4\text{ m/s}$ ) collocate nel subendocardio, appena al di sotto la parete interna dei ventricoli. Questa rete è fondamentale per garantire una contrazione sincronizzata dell'endocardio di entrambi i ventricoli, e per mantenere il ritmo cardiaco. La rete delle fibre di Purkinje è totalmente isolata dal miocardio dal tessuto fibroso che la circonda, eccetto per i suoi punti terminali: le Purkinje-muscle junction (PMJ). È infatti attraverso le PMJ che il segnale giunge all'endocardio ventricolare dal SCC (propagazione ortodromica).

Negli ultimi anni, i modelli computazionali, in grado di simulare la propagazione del potenziale d'azione nel miocardio, sono diventati uno strumento prezioso per lo studio delle condizioni cardiache normali e patologiche. Al fine di descrivere adeguatamente l'attività elettrica dei ventricoli, è fondamentale includere nei modelli di elettrocardiologia la presenza della rete di Purkinje e la sua interazione con il miocardio. Purtroppo, il sistema di conduzione ventricolare non può essere personalizzato partendo da immagini *in vivo*, poiché la sua dimensione è nell'ordine della risoluzione cellulare, e quindi le odierne tecniche di imaging non sono in grado di distinguerlo dal resto del miocardio.

In questo progetto di tesi viene presentato e implementato un modello di elettrocardiologia, con l'inclusione della rete di Purkinje, e dell'accoppiamento Purkinje-miocardio, nel caso della propagazione ortodromica. Nell'elaborato è stato sfruttato un algoritmo semi-automatico, basato su una legge frattale e già esistente in letteratura, per la generazione di un modello topografico della rete di Purkinje. L'algoritmo richiede all'utente di definire una serie di parametri, il cui valore modifica direttamente la morfologia della rete generata. Perciò, modificando il valore dei principali parametri dell'algoritmo (cioè la lunghezza

media dei rami, l'angolo di biforcazione e il parametro di repulsione), è stato possibile generare diverse tipologie di reti di Purkinje, in varie geometrie ventricolari ideali e reali, e svolgere delle valutazioni puramente geometriche dei risultati ottenuti.

In seguito, in ogni geometria ventricolare a disposizione, sono state condotte diverse simulazioni computazionali dell'accoppiamento Purkinje-miocardio. Tramite l'implementazione del metodo Fast Marching nella libreria degli elementi finiti `lifex`, è stato possibile risolvere numericamente il modello eiconale, così da calcolare i tempi di attivazione di tutti i punti delle varie reti di Purkinje. L'attività elettrica dei ventricoli è stata modellata attraverso l'equazione differenziale alle derivate parziali del modello monodominio, adeguatamente accoppiata con il modello ionico ten-Tusscher Panfilov dei ventricoli umani. Per la risoluzione numerica del modello monodominio, è stato sfruttato il metodo degli elementi finiti per la discretizzazione spaziale, e il metodo implicito-esplicito BDF2 per la discretizzazione temporale. L'accoppiamento Purkinje-miocardio è stato eseguito applicando degli impulsi di corrente di forma sferica in corrispondenza di ogni PMJ, sull'endocardio ventricolare. Ciò ha permesso di risolvere computazionalmente il problema accoppiato Purkinje-miocardio in diverse geometrie ventricolari, tra cui il caso di una geometria biventricolare reale. Il risultato di ogni simulazione è stato poi dettagliatamente analizzato, facendo particolare riferimento agli effetti che l'angolo di biforcazione, e la velocità di conduzione della rete di Purkinje hanno sull'attivazione della rete stessa e dei ventricoli.

In conclusione, il modello di accoppiamento Purkinje-miocardio, presentato in questa tesi, consente la generazione semi-automatica della rete di Purkinje, dimostrandosi adattabile a diverse geometrie ventricolari, sia ideali che reali, e simula l'elettrofisiologia dei ventricoli, fornendo risultati attendibili.

**Parole chiave:** *Elettrocardiologia, Sistema di conduzione cardiaco, Fibre di Purkinje, Purkinje-muscle junction, Propagazione ortodromica, Accoppiamento Purkinje-miocardio, Modello monodominio, Modello eiconale.*

# Indice

<b>Abstract</b>	<b>i</b>
<b>Abstract in lingua italiana</b>	<b>iii</b>
<b>Indice</b>	<b>v</b>
<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1 Cuore e Modelli cardiaci</b>	<b>5</b>
1.1 Anatomia del cuore . . . . .	5
1.2 Il sistema di conduzione cardiaco . . . . .	7
1.2.1 Il nodo senoatriale . . . . .	8
1.2.2 Il nodo atrioventricolare . . . . .	8
1.2.3 Il fascio di His e la branca destra e sinistra . . . . .	9
1.2.4 Le fibre di Purkinje . . . . .	10
1.3 Cenni di elettrocardiologia . . . . .	11
1.3.1 Potenziale d'azione dei cardiomiociti . . . . .	12
1.3.2 Potenziale d'azione delle cellule del sistema di conduzione . . . . .	14
1.4 Disturbi della conduzione nel sistema His-Purkinje . . . . .	14
1.4.1 Blocchi di branca . . . . .	15
1.4.2 Aritmie ventricolari . . . . .	18
1.4.3 Terapie . . . . .	19
1.5 Stato dell'arte dei modelli matematici dell'elettrofisiologia cardiaca . . . . .	25
1.5.1 Elettrofisiologia computazionale nel miocardio . . . . .	26
1.5.2 Modelli per la generazione della rete di Purkinje . . . . .	29
1.5.3 Modelli di accoppiamento Purkinje-miocardio . . . . .	31
1.6 Contesto e obiettivi . . . . .	34
<b>2 Generazione della rete di Purkinje</b>	<b>37</b>

2.1	Descrizione dell'algoritmo <code>fractal-tree</code> . . . . .	38
2.2	Breve descrizione del codice . . . . .	40
2.2.1	Prerequisiti . . . . .	40
2.2.2	Classe dei parametri . . . . .	41
2.3	Risultati . . . . .	43
2.3.1	Ventricolo sinistro ideale . . . . .	43
2.3.2	Ventricoli sinistri reali . . . . .	46
2.3.3	Bi-ventricolo ideale . . . . .	49
2.3.4	Bi-ventricolo reale . . . . .	52
<b>3</b>	<b>Modellizzazione dell'attività elettrica dei ventricoli</b>	<b>55</b>
3.1	Problema continuo nel miocardio . . . . .	55
3.2	Problema continuo nella rete di Purkinje . . . . .	59
3.3	Problema accoppiato Purkinje-miocardio . . . . .	60
3.4	Discretizzazione numerica . . . . .	62
3.4.1	Discretizzazione in spazio del modello monodominio . . . . .	62
3.4.2	Discretizzazione in tempo del modello monodominio . . . . .	64
3.4.3	Discretizzazione del modello della rete di Purkinje . . . . .	65
3.4.4	Problema accoppiato Purkinje-miocardio discreto . . . . .	67
<b>4</b>	<b>Risultati delle simulazioni di elettrofisiologia e Discussione</b>	<b>69</b>
4.1	Parametri delle simulazioni . . . . .	69
4.2	Tempi di attivazione della rete di Purkinje . . . . .	71
4.2.1	Ventricolo sinistro ideale . . . . .	71
4.2.2	Ventricoli sinistri reali . . . . .	73
4.2.3	Bi-ventricolo ideale . . . . .	75
4.2.4	Bi-ventricolo reale . . . . .	76
4.3	Tempi di attivazione del miocardio . . . . .	77
4.3.1	Ventricolo sinistro ideale . . . . .	77
4.3.2	Ventricoli sinistri reali . . . . .	79
4.3.3	Bi-ventricolo ideale . . . . .	85
4.3.4	Bi-ventricolo reale . . . . .	88
4.4	Potenziale transmembrana . . . . .	89
4.4.1	Ventricolo sinistro ideale . . . . .	89
4.4.2	Ventricoli sinistri reali . . . . .	91
4.4.3	Bi-ventricolo ideale . . . . .	96
4.4.4	Bi-ventricolo reale . . . . .	96
4.5	Simulazione di un caso ischemico . . . . .	97



<b>Indice</b>	vii
4.6 Discussione riassuntiva . . . . .	101
4.7 Limiti e sviluppi futuri . . . . .	104
<b>5 Conclusioni</b>	<b>107</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>109</b>
<b>Elenco delle figure</b>	<b>125</b>
<b>Elenco delle tabelle</b>	<b>127</b>
<b>Ringraziamenti</b>	<b>129</b>



# Introduzione

Il cuore è un organo muscolare costituito da quattro cavità, gli *atri* e i *ventricoli*, che sono in comunicazione tra loro mediante le valvole atrioventricolari, *mitrale* a sinistra e *tricuspide* a destra. L'atrio destro riceve il sangue dalle vene cave superiore e inferiore, mentre il ventricolo destro immette il sangue nell'arteria polmonare, attraverso la valvola *tricuspide*. L'atrio sinistro riceve il sangue dalle vene polmonari, mentre il ventricolo sinistro lo spinge in aorta, attraverso la valvola *aortica*. Il cuore è un organo costituito principalmente da tessuto muscolare (*miocardio*), tuttavia si differenzia dal comune muscolo scheletrico in quanto non necessita di innervazione per contrarsi. Infatti, al suo interno, è presente una rete di cellule specializzate, il cosiddetto *sistema di conduzione cardiaco* (SCC), responsabile della generazione spontanea, e propagazione rapida e coordinata dell'impulso elettrico in tutto il cuore. In particolare, l'attività elettrica cardiaca è governata dal *nodo senoatriale* (NSA), microscopica struttura localizzata nell'atrio destro, alla base della vena cava superiore, formato da un insieme di cellule aventi proprietà auto-eccitatorie (cellule pacemaker), e dotato quindi di un'intrinseca capacità ad emettere ritmicamente impulsi elettrici, ad una frequenza variabile. La corrente da qui originata si trasmette agli atri attraverso alcune vie preformate, per poi giungere al *nodo atrioventricolare* (NAV). Questa seconda stazione fondamentale del sistema di conduzione, posta sul piano atrioventricolare, è l'unica connessione tra atri e ventricoli, ed è quindi il punto di passaggio obbligato per poter raggiungere questi ultimi. La propagazione degli impulsi elettrici dal NAV all'endocardio ventricolare avviene attraverso un sistema di conduzione specializzato. A livello prossimale, a partenza dal NAV, origina il *fascio di His*, che si divide, all'interno del setto interventricolare, nelle due branche, la destra e la sinistra. La branca destra discende in posizione subendocardica sul lato destro del setto. La branca sinistra, di maggior calibro rispetto alla destra, si separa in tre diramazioni principali: il fascio anteriore, il fascio settale e il fascio posteriore. Le due branche si diramano ulteriormente in una fitta maglia posta nel subendocardio, la rete delle *fibre di Purkinje*, che trasporta la corrente di depolarizzazione a tutto l'endocardio ventricolare. L'attivazione ventricolare si completa in un tempo breve poiché il sistema di conduzione, in particolare la rete di Purkinje, provvede a far sì che l'impulso raggiunga rapidamente le diverse regio-

ni dell'endocardio. Infatti, una rete di Purkinje funzionante è essenziale per generare una contrazione sincronizzata del ventricolo destro e sinistro, e mantenere un ritmo cardiaco consistente [110]. Le fibre di Purkinje sono in grado di condurre l'onda di depolarizzazione efficacemente e più rapidamente di ogni altra cellula del cuore. Infatti, la velocità di conduzione delle fibre di Purkinje è nel range di 2-4  $m/s$ , un valore decisamente maggiore rispetto alla conduzione del comune miocardio (0.6-0.8  $m/s$ ) [86]. Le cellule di Purkinje sono totalmente isolate dal circostante miocardio, eccetto per i loro punti terminali, le cosiddette Purkinje-muscle junction (PMJ), in corrispondenza dei quali l'impulso elettrico si trasferisce dalle fibre all'endocardio. Quest'ultima condizione è nota con il termine di *propagazione ortodromica*, caratterizzata da un ritardo di trasferimento dell'eccitazione dalle PMJ all'endocardio di circa 5-15  $ms$  [86-88, 102]. Tuttavia, in condizioni patologiche, l'impulso può tornare indietro dal miocardio alla rete (*propagazione antidromica*), subendo un ritardo decisamente inferiore (2-3  $ms$ ) [86-88, 102].

La pratica attuale della medicina moderna si basa sull'utilizzo di tecniche di imaging non invasive, come ad esempio la tomografia computerizzata (CT), la risonanza magnetica nucleare (MRI), e la tomografia ad emissione di protoni (PET), con il fine di diagnosticare eventuali patologie, e di conseguenza prescrivere una terapia adeguata. Nonostante le aritmie cardiache siano tra le maggiori cause di morte e disabilità, non è tuttora disponibile una tecnica di imaging non invasiva in grado di fornire una diagnosi accurata e affidabile dello stato elettrofisiologico del cuore [31]. Sebbene i progressi nella pratica medica migliorino continuamente le tecniche di diagnosi e trattamento, le simulazioni computerizzate della funzione cardiaca stanno gradualmente diventando un potente strumento per comprendere meglio la funzione cardiaca e per supportare le decisioni cliniche. In quest'ottica, risulta evidente che l'inclusione delle fibre di Purkinje nei modelli di elettrofisiologia ventricolare è fondamentale per riuscire a simulare il più fedelmente possibile l'eccitazione nei ventricoli. La rete di Purkinje può essere visualizzata nelle immagini istologiche *ex vivo*, attraverso l'utilizzo di specifici marcatori, come ad esempio dei coloranti chimici oppure certi anticorpi, ma la sua struttura non può essere ricostruita sfruttando le tecniche di imaging *in vivo*, dato che la sua dimensione è al di sotto del livello di risoluzione degli attuali sistemi di imaging clinici [68]. Perciò l'integrazione di quest'ultima nei modelli di elettrofisiologia è possibile solo grazie allo sviluppo di diversi metodi computazionali in grado di generare un modello della rete.

Questo progetto di tesi si concentra sullo studio dell'attività elettrica del cuore. Lo scopo principale è quello di sviluppare un modello di elettrofisiologia, che comprenda anche le fibre di Purkinje e il relativo accoppiamento Purkinje-miocardio, che fornisca dei risultati computazionali il più realistici possibili, in diverse geometrie ventricolari ideali e reali. In-

nanzitutto, la generazione di un modello topografico della rete di Purkinje è resa possibile grazie all'utilizzo di un algoritmo semi-automatico, già presente in letteratura, sviluppato da Costabal *et al.* in [32]. L'algoritmo in questione si basa su una legge frattale, permette di generare in maniera semi-automatica una rete di Purkinje su superfici endocardiche ventricolari ideali o reali, e consente all'utente di definire una serie di parametri, che influenzano direttamente la morfologia della rete. A questo proposito, nel presente elaborato, verrà investigato l'effetto che i principali parametri dell'algoritmo (cioè la lunghezza media dei rami, l'angolo di biforcazione e il parametro di repulsione) hanno sulla geometria della rete di Purkinje generata. Successivamente, verranno eseguite diverse simulazioni computazionali dell'accoppiamento Purkinje-miocardio, utilizzando le reti di Purkinje generate in precedenza, in diverse geometrie ventricolari: una mesh esaedrica di ventricolo sinistro ideale, tre mesh esaedriche di ventricolo sinistro reale di tre pazienti diversi, una mesh tetraedrica biventricolare ideale, e una mesh esaedrica biventricolare reale. Perciò, verranno discussi i modelli matematici scelti per la rappresentazione dell'attività elettrica del miocardio e della rete di Purkinje, così come le relative strategie numeriche utilizzate per risolverli numericamente. Verranno quindi presentati e discussi i risultati di un discreto numero di simulazioni dell'accoppiamento Purkinje-miocardio, eseguite nelle diverse geometrie ventricolari citate poc'anzi. Infine, verrà valutato nello specifico come l'angolo di biforcazione e la velocità di conduzione della rete di Purkinje influenzano l'attivazione elettrica del miocardio e della rete stessa.

Nel Capitolo 1 è presente un breve cenno all'anatomia e alla fisiologia cardiaca, seguita da una descrizione dettagliata del sistema di conduzione cardiaco, ponendo particolare attenzione alle fibre di Purkinje. Per comprendere al meglio l'importanza di tali cellule, sia a livello fisiologico che patologico, si discutono i principali disturbi, con le relative terapie, del sistema di conduzione ventricolare His-Purkinje. Infine, è possibile ritrovare un'intera Sezione in cui si discutono gli attuali modelli matematici sviluppati in letteratura per la descrizione dell'attività elettrica del miocardio (*modello bidominio*, *modello monodominio* e *modello eiconale*), per la generazione computazionale della rete di Purkinje, e per realizzare l'accoppiamento Purkinje-miocardio. Nel Capitolo 2 si descrive nel dettaglio l'algoritmo sfruttato per la generazione del modello topografico della rete di Purkinje. Alla fine del Capitolo, sono presentate tutte le tipologie di reti di Purkinje generate, per ciascuna delle geometrie endocardiche a disposizione, valutando l'effetto dei principali parametri dell'algoritmo, in termini di osservazioni puramente geometriche, e facendo riferimento alle nozioni anatomiche note a priori. Il Capitolo 3 riassume tutti i modelli matematici e numerici utilizzati per la risoluzione del problema accoppiato di elettrocardiologia. In particolare, è stato scelto il modello monodominio per la descrizio-

ne della propagazione del potenziale transmembrana all'interno del miocardio. Viceversa, è stato preferito il modello eiconale isotropo per il calcolo dei tempi di attivazione di ogni punto di ciascuna rete di Purkinje. Per la risoluzione numerica del problema continuo nel miocardio, è stato sfruttato uno schema implicito-esplicito per la discretizzazione temporale, mentre il metodo degli elementi finiti per quella spaziale. Invece, nel caso del problema continuo nella rete di Purkinje, è stato sviluppato *ex novo* un algoritmo appartenente alla classe dei Metodi Fast Marching (FMM). Infine, viene descritta nel dettaglio la metodologia attraverso la quale è stato possibile modellizzare l'accoppiamento Purkinje-miocardio. Nel Capitolo 4, dopo una breve accenno al setting dei parametri, sono presentati e discussi tutti i risultati ottenuti al seguito delle varie simulazioni computazionali dell'accoppiamento Purkinje-miocardio effettuate. In particolare, si espongono sia i tempi di attivazione calcolati in ogni modello topografico di rete di Purkinje, sia i tempi di attivazione dell'intero miocardio, sia la soluzione del potenziale transmembrana. È presente un'analisi critica dei risultati, ponendo l'attenzione sugli effetti della velocità di conduzione e dell'angolo di biforcazione delle varie reti di Purkinje, e sulla base di ciò che emerge dai vari studi di attivazione ventricolare presenti in letteratura. Inoltre, sono riportati e discussi i risultati ottenuti applicando il metodo anche ad un caso di ischemia miocardica, così come i limiti e i possibili sviluppi futuri del metodo implementato. Infine, nel Capitolo 5 sono riassunte le considerazioni finali del presente elaborato.

# 1 | Cuore e Modelli cardiaci

## 1.1. Anatomia del cuore

Il cuore è l'organo muscolare cavo da cui dipendono tutte le funzioni dell'apparato cardiovascolare. Difatti, la sua funzione primaria è quella di permettere la circolazione del sangue in tutto il corpo umano: dagli organi ai tessuti e alle cellule, soddisfacendo il loro fabbisogno di ossigeno. Allo stesso tempo, ha il compito di raccogliere e riportare ai polmoni l'anidride carbonica da espellere. Partendo dall'aorta, il sangue arterioso raggiunge tutto il corpo e, grazie alla diramazione dei vasi in capillari con calibro progressivamente minore, nutre ogni tessuto. In seguito, il sangue ricco di anidride carbonica, frutto del lavoro cellulare, fa ritorno al cuore per mezzo delle vene cave. Durante una normale vita quotidiana, il cuore fornisce al corpo circa 5 litri di sangue al minuto (*gittata cardiaca*); in piena attività fisica, l'apporto di sangue raggiunge anche i 20 o 30 litri al minuto [131].

Il cuore è situato al centro del torace, leggermente spostato verso sinistra, protetto dallo sterno e appoggiato sul diaframma. Ricorda una forma conica e la sua parete è composta dalla sovrapposizione di tre tessuti: l'*endocardio*, ovvero il suo rivestimento più interno; il muscolo cardiaco, ossia il *miocardio*; e l'*epicardio*, cioè lo strato più esterno. L'epicardio è a sua volta circondato dal pericardio, una membrana sierosa che isola il cuore dagli organi più vicini, facilitandone i movimenti [102].

Facendo riferimento alla Figura 1.1a, si nota che il cuore è formato da una coppia di pompe muscolari (i cosiddetti *cuore destro e sinistro*), dotate di valvole, separate dal setto interatriale e interventricolare. Anche se la componente fibromuscolare e il tessuto di conduzione di queste due pompe sono strutturalmente integrati, ciascuna pompa è fisiologicamente separata dall'altra ed è disposta in serie in una posizione diversa nella circolazione sistemica e polmonare. La parte destra del cuore riceve il sangue proveniente da tutti i tessuti (eccetto i polmoni) e lo spinge nella circolazione polmonare (o *piccola circolazione*), mentre la parte sinistra, ricevuto il sangue proveniente dai polmoni, lo pompa nella circolazione sistemica (o *grande circolazione*). Ciascuna sezione del cuore comprende due cavità (o camere), una superiore e una inferiore, chiamate rispettivamente

*atrio e ventricolo*. I due atri ricevono il sangue arterioso e venoso e, pur essendo serbatoi debolmente contrattili, contribuiscono al completo riempimento dei due ventricoli. Questi ultimi si contraggono, fornendo la forza propulsiva necessaria a spingere il sangue nei tronchi arteriosi principali [131].

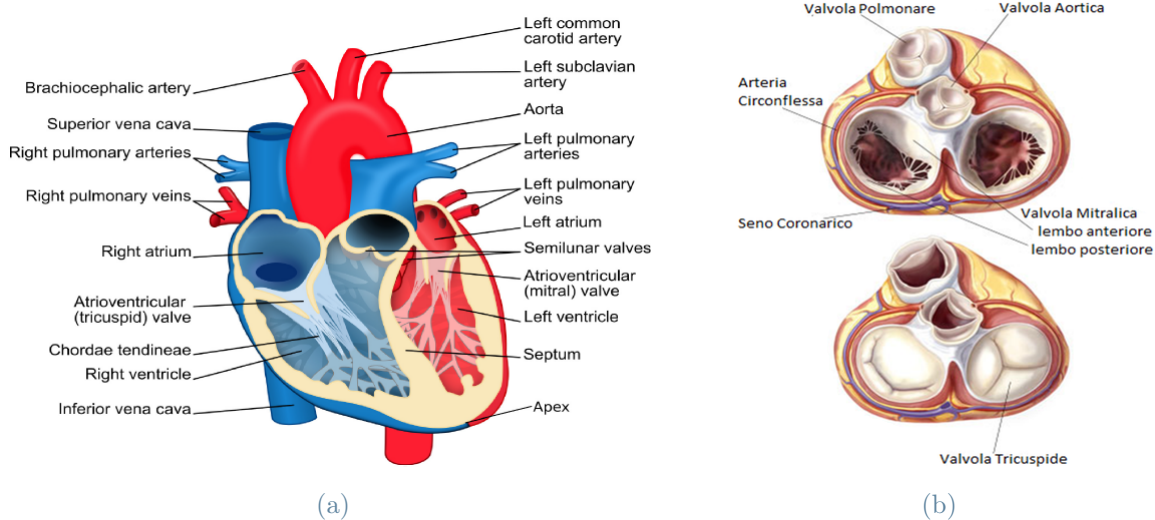


Figura 1.1: (a) Rappresentazione schematica del cuore [102]. (b) Le quattro valvole cardiache [33].

Come precedentemente anticipato, il cuore è dotato di quattro valvole (Figura 1.1b), la cui funzione consiste nel mantenere la direzionalità del flusso, stabilita dal gradiente pressorio, durante la contrazione e il rilassamento delle camere cardiache. In particolare, gli atri e i ventricoli sono collegati tra loro attraverso le valvole atrioventricolari (*valvola tricuspide* nel cuore destro, e *valvola mitrale* nel cuore sinistro). Quest'ultime si aprono quando la pressione atriale supera la pressione ventricolare e si chiudono non appena il flusso di sangue diventa negativo, in modo da evitare che il sangue dal ventricolo ritorni all'atrio. I muscoli papillari, localizzati nei ventricoli, ancorano alle cuspidi delle valvole attraverso le corde tendinee, prevenendo la loro inversione durante la chiusura [102]. Inoltre, i ventricoli sono separati dal sistema circolatorio da due ulteriori valvole: la *valvola aortica* nel cuore sinistro e la *valvola polmonare* nel cuore destro. Il loro meccanismo di apertura/chiusura è simile a quello delle valvole atrioventricolari: si aprono quando la pressione nel ventricolo è maggiore rispetto a quella nella corrispondente arteria, mentre si chiudono quando il flusso diventa negativo. Nessuna valvola è localizzata tra gli atri e le corrispettive vene terminali.

L'atrio destro riceve il sangue venoso dalla circolazione sistemica tramite le vene cave



superiore e inferiore, nonché il sangue refluo dal cuore stesso attraverso il seno coronarico. Il sangue, attraversando l'orifizio atrioventricolare di destra, che è provvisto della valvola tricuspide, entra nel segmento di afflusso del ventricolo destro [131]. La contrazione di questo determina la chiusura della valvola tricuspide; l'ulteriore aumento della pressione intraventricolare determina l'apertura della valvola polmonare. Questo provoca l'espulsione del sangue attraverso il tratto di deflusso nel tronco polmonare e quindi nel letto vascolare polmonare. L'atrio sinistro riceve il sangue ossigenato proveniente dai polmoni e una piccola parte del sangue refluo dal circolo coronarico [131]. La sua contrazione spinge il sangue attraverso l'orifizio atrioventricolare sinistro, tramite la valvola mitrale. La successiva contrazione ventricolare aumenta rapidamente la pressione, determinando la chiusura della valvola mitrale e l'apertura della valvola aortica. Il sangue viene allora spinto, attraverso il segmento di efflusso del ventricolo sinistro, nei seni aortici e nell'aorta ascendente e, successivamente, nell'intero albero circolatorio sistemico, comprese le arterie coronarie.

## 1.2. Il sistema di conduzione cardiaco

Il cuore è un organo costituito principalmente da tessuto muscolare e la sua attività meccanica è determinata dalla propagazione di un potenziale d'azione sia nel miocardio, che costituisce il sincizio funzionale, sia attraverso un sistema di cellule specializzate (*sistema di conduzione cardiaco*, SCC), che sono simili ai cardiomiociti, ma povere di materiale contrattile. Il cuore non ha bisogno di innervazione per contrarsi: al suo interno si trovano delle cellule specializzate, dotate di auto-ritmicità, che permettono al cuore di battere da solo, anche se non è innervato. Il SCC è una rete specializzata responsabile della generazione e propagazione rapida e coordinata dell'impulso elettrico in tutto il cuore.

Riferendosi alla Figura 1.2, i principali componenti del sistema di conduzione cardiaco sono: il *nodo senoatriale*, il naturale pacemaker del cuore; il *nodo atrioventricolare*, che regola la propagazione del segnale dagli atri ai ventricoli; il *fascio di His* che, attraverso la *branca destra* e *sinistra*, permette all'impulso elettrico di giungere ai ventricoli; e le *fibre di Purkinje*, una rete complessa di fibre che si dirama nel subendocardio permettendo al segnale di diffondersi nell'endocardio di entrambi i ventricoli. Il primo evento consiste nella depolarizzazione auto-generata delle cellule situate nel nodo senoatriale. Successivamente la depolarizzazione diffonde ad entrambi gli atri e giunge al nodo atrioventricolare, in cui subisce un ritardo di circa  $100\text{ ms}$  [86], così da permettere una contrazione completa del muscolo atriale. Da qui, il segnale passa nel fascio di His e, propagandosi nelle due branche,

giunge alle fibre del Purkinje. A questo punto, dai punti terminali della rete, l'impulso si trasferisce all'endocardio ventricolare, per poi propagarsi transmuralmente in tutto il miocardio, verso l'epicardio. In generale, la propagazione del potenziale d'azione nel SCC è molto veloce (all'incirca  $3.5 \text{ m/s}$  contro  $0.8 \text{ m/s}$  nel miocardio [102]), permettendo così all'impulso elettrico di diffondersi rapidamente all'endocardio ventricolare, attraverso la fitta rete di Purkinje. Nei successivi paragrafi verranno descritti maggiormente nel dettaglio i principali componenti del SCC.

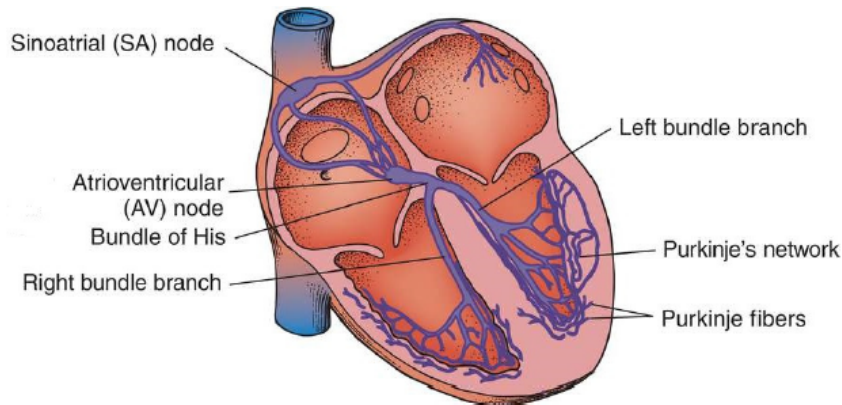


Figura 1.2: Rappresentazione schematica del sistema di conduzione cardiaco [102]

### 1.2.1. Il nodo senoatriale

È a livello del nodo seno atriale (NSA) (Figura 1.2) che ha origine il processo di attivazione della muscolatura cardiaca. Collocato circa allo sbocco della vena cava superiore, le sue cellule sono caratterizzate da un'intensa espressione di una specifica conduttanza di membrana (canali della corrente pacemaker) [44]. Sono dunque in grado di depolarizzarsi a riposo fino a raggiungere la soglia di scarica del potenziale d'azione e scaricano automaticamente e ritmicamente, dettando il ritmo cardiaco (60-90 battiti al minuto). Al seguito dell'attivazione del NSA, l'impulso elettrico si propaga verso il nodo atrioventricolare con una velocità di conduzione di circa  $1.0-1.2 \text{ m/s}$  [58] attraverso tre percorsi preferenziali situati nell'atrio destro: la banda anteriore, media e posteriore. Inoltre, è necessario sottolineare la presenza della *banda di Bachmann*, un percorso di tessuto muscolare, attraverso la quale la depolarizzazione giunge dall'atrio destro al sinistro. L'eccitazione di entrambi gli atri richiede approssimativamente  $50 \text{ ms}$  [86].

### 1.2.2. Il nodo atrioventricolare

Collocato alla base dell'atrio destro, il nodo atrioventricolare (NAV) (Figura 1.2) costituisce l'unico punto di connessione elettrica tra atri e ventricoli, a causa della presenza

del setto che, essendo formato da cellule non eccitabili, funge da barriera elettrica. Il NAV è caratterizzato da una propagazione molto lenta dell'impulso, che raggiunge così i ventricoli dopo un significativo ritardo (100  $ms$  [86]) con una velocità di circa 0.02-0.05  $m/s$  [58]. Queste cellule possiedono una marcata attività pacemaker tale per cui, in mancanza dell'impulso dal NSA, il NAV è in grado di mantenere una contrazione ritmica e funzionalmente efficace dei ventricoli. Inoltre, il NAV funge da filtro, limitando le possibili alte frequenze del segnale proveniente dagli atri, indotti da un'eventuale fibrillazione, così da proteggere i ventricoli.

### 1.2.3. Il fascio di His e la branca destra e sinistra

Il fascio di His (Figura 1.2) è situato nel setto interventricolare ed è isolato dalle cellule circostanti da strati di tessuto fibroso [86]. Il segnale elettrico attraversa il setto interventricolare con una velocità di circa 1.2-2.0  $m/s$  [58] e si sdoppia nelle due branche (destra e sinistra) del sistema di conduzione ventricolare, che portano l'impulso al ventricolo destro e sinistro rispettivamente. Le due branche sono anch'esse isolate dal miocardio circostante grazie alla presenza di tessuto fibroso e permettono la trasmissione del segnale con una velocità di conduzione maggiore (2-4  $ms/s$  [58]).

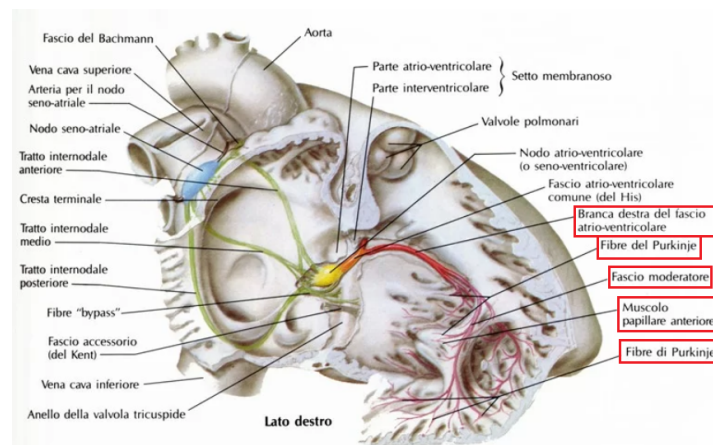
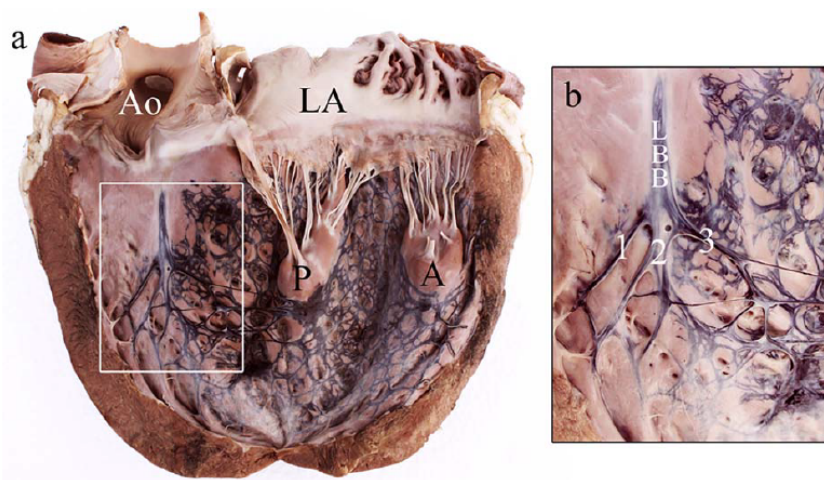


Figura 1.3: Anatomia della branca destra [131]

La branca destra del fascio (Figura 1.3) è formata da un gruppo ristretto e rotondeggiante di fascetti che decorre inizialmente nel miocardio per poi portarsi sotto l'endocardio, verso l'apice del ventricolo, raggiungendo il *muscolo papillare anteriore*, attraverso il *fascio moderatore*. Nel suo decorso all'interno del setto, la branca destra emette solo un numero relativamente piccolo di fasci collaterali per le pareti del ventricolo, ma raggiunto il muscolo papillare anteriore, si divide in una miriade di sottili fibre subendocardiche divergenti

(fibre di Purkinje) che circondano i muscoli papillari, distribuendosi successivamente alle restanti pareti del ventricolo [24, 38, 75, 82, 119, 131].

La branca sinistra (Figura 1.4) origina sotto forma di numerosi fascetti sottili e intrecciati, che si dipartono dal margine sinistro del fascio di His, e per la maggior parte del suo decorso lungo la cresta del setto interventricolare. Dirigendosi verso l'apice e al di sotto dell'endocardio lungo la faccia sinistra del setto, la branca sinistra si divide in un *fascio anteriore, settale* e uno *posteriore* [24, 38, 70, 74, 75, 82, 113, 119, 126, 131] (Figura 1.4). Il ramo settale serve la porzione media del setto e comunemente origina direttamente dalla branca sinistra, ma in alcuni casi può avere origine dal fascio anteriore o posteriore, oppure dal plesso di reti generato da essi [82]. Il fascio anteriore invece è una struttura sottile e lunga che attraversa il subendocardio in direzione del muscolo papillare anteriore [82]. Viceversa, il fascio posteriore è una spessa e corta struttura diretta verso il muscolo papillare posteriore [82]. Dal decorso delle tre diramazioni della branca sinistra si distacca una miriade di esili diramazioni, formando una rete subendocardica (fibre di Purkinje) che circonda i muscoli papillari, per poi assumere un decorso ricorrente e distribuirsi a tutti i settori del ventricolo sinistro.



**Figura 1.4:** **a.** L'inchiostro iniettato nel ventricolo sinistro mette in evidenza le caratteristiche della branca sinistra e le sue tre diramazioni: il fascio anteriore (1) diretto al muscolo papillare anteriore (A), il fascio settale (2) diretto verso l'apice, e il fascio posteriore (3) diretto al muscolo papillare posteriore (P). **b.** Un ingrandimento delle tre diramazioni della branca sinistra [38].

#### 1.2.4. Le fibre di Purkinje

Le fibre di Purkinje (Figura 1.2, 1.3 e 1.4) sono cellule specializzate con conduzione molto rapida (2–4 m/s [58]) collocate nel subendocardio, appena al di sotto la parete interna

del cuore. Sono cellule più grandi rispetto ai cardiomiociti, con meno miofibre e più mitocondri, in modo da condurre l'onda di eccitazione più efficacemente e più rapidamente di qualsiasi altra cellule del cuore [32]. Questa rete è fondamentale per garantire una contrazione sincronizzata dell'endocardio di entrambi i ventricoli, e per mantenere il ritmo cardiaco. Le fibre di Purkinje sono organizzate in modo tale da formare una struttura simile ad una rete che si estende dall'apice verso la base del cuore. Queste cellule garantiscono, in circa 80-130  $ms$ , l'eccitazione coordinata di entrambi i ventricoli. Dopo di che, il segnale si propaga verso l'epicardio con una velocità più ridotta (0.6-0.8  $m/s$ ) [102].

La rete delle fibre di Purkinje è totalmente isolata dal miocardio dal tessuto fibroso che la circonda, eccetto per i suoi punti terminali: le *Purkinje-muscle junction* (PMJ). È infatti attraverso le PMJ che il segnale giunge al miocardio ventricolare dal SCC. In principio, il segnale elettrico alle PMJ può propagare in entrambe le direzioni, dalle fibre di Purkinje al miocardio (*propagazione ortodromica*), oppure dal miocardio alle fibre (*propagazione antidromica*). In condizioni sane è presente esclusivamente la propagazione ortodromica. A causa della discrepanza sorgente/carico tra la rete di Purkinje e il miocardio circostante, esiste un ritardo nella conduzione del segnale alle PMJ, corrispondente al tempo necessario alle PMJ di accumulare sufficiente carica per eccitare correttamente il miocardio [86]. Questo ritardo è diverso nelle due direzioni di propagazione, e in particolare è maggiore nel caso ortodromico (5-15  $ms$ ) rispetto a quello antidromico (2-3  $ms$ ) [86–88, 102]. Questa differenza è una conseguenza del mismatch di eccitazione presente tra le fini cellule di Purkinje e la grande massa del tessuto miocardico circostante.

### 1.3. Cenni di elettrocardiologia

La struttura del muscolo del cuore ha un'unità contrattile di base, che è il *sarcomero*. Il *sarcolemma* è la membrana cellulare dei cardiomiociti ed è costituito da un doppio strato di fosfolipidi, molecole polari dotate di una testa idrofila e due code idrofobiche. Nel sarcolemma sono presenti canali ionici e pompe ione-specifiche che regolano la concentrazione degli ioni nello spazio intracellulare, modificandola e permettendo la generazione del potenziale d'azione [44]. I cardiomiociti sono uniti tra loro attraverso le estremità per mezzo dei cosiddetti dischi intercalati, zone nelle quali la superficie del sarcolemma è molto frastagliata così da aumentare il contatto tra una cellula e l'altra. In queste zone sono presenti le *gap junction*: vie di bassa resistenza elettrica attraverso le quali il potenziale d'azione viene trasmesso da una cellula all'altra [44]. La caratteristica comune tra le cellule del miocardio e quelle del muscolo scheletrico è che sono ambedue cellule striate, in cui i filamenti di actina e miosina sono organizzati in *sarcomeri*. Tuttavia,

avendo funzioni totalmente diverse, le cellule muscolari sono assolutamente indipendenti le une dalle altre (seppur organizzate in unità motorie), mentre il miocardio è un sincizio: deve eccitarsi in modo ordinato fino ad arrivare ad una contrazione unica e contemporanea a livello ventricolare [44]. Quando un gruppo di cardiomiociti si eccita, l'eccitazione si diffonde attraverso tutto il miocardio. Questo è possibile, come già detto, grazie alla presenza delle gap junction. Quest'ultime sono sinapsi elettriche in cui vi è una perfetta giustapposizione tra i canali ionici presenti sulle membrane dei cardiomiociti a contatto e permettono il passaggio diretto di ioni tra una cellula e la sua vicina. Attraverso questo sistema si ottiene l'attivazione e la generazione coordinata e sincronizzata della forza sviluppata da tutti i cardiomiociti. Questa sincronizzazione è assolutamente necessaria perché un'attivazione disordinata o parziale impedirebbe lo sviluppo della forza sufficiente a garantire la funzionalità cardiaca.

### 1.3.1. Potenziale d'azione dei cardiomiociti

I cardiomiociti sono caratterizzati da un'eccitabilità intrinseca. Quindi, se correttamente stimolati, sono in grado di produrre una variazione significativa del potenziale di membrana [102]. In Figura 1.5a è rappresentato l'andamento del potenziale d'azione in un cardiomiocita. Tale andamento è dovuto all'azione di diversi canali ionici, presenti nel sarcolemma, che si aprono e si chiudono, permettendo il passaggio di corrente attraverso le membrane cellulari. I principali responsabili sono i canali del Sodio ( $\text{Na}^+$ ), del Potassio ( $\text{K}^+$ ) e del Calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Facendo sempre riferimento alla Figura 1.5a si possono identificare cinque fasi:

1. *Depolarizzazione rapida* (Fase 0). Il potenziale di membrana passa in un breve lasso di tempo (circa 2 ms [102]) dal valore a riposo di circa  $-90\text{ mV}$  a valori decisamente positivi (circa  $+20\text{-}30\text{ mV}$ ). Questa fase è sostenuta dall'intensa corrente del  $\text{Na}^+$  ed è autolimitante, per via della rapida inattivazione dei canali stessi. La fase 0 risulta molto evidente solo nelle cellule cosiddette veloci, ovvero che esprimono significativi livelli di conduttanza del  $\text{Na}^+$  [44];
2. *Ripolarizzazione parziale precoce* (Fase 1). Determinata dalla concomitanza dell'inattivazione dei canali del  $\text{Na}^+$  con un'attivazione transitoria di una corrente del  $\text{K}^+$ ;
3. *Plateau* (Fase 2). Al seguito della depolarizzazione, il potenziale rimane pressoché costante attorno al valore di  $0\text{ mV}$  per qualche ms. Questa fase è determinata dall'attivazione di conduttanze lente del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti controbilanciate dall'attivazione lenta delle conduttanze del  $\text{K}^+$  anch'esse voltaggio-dipendenti [44];

4. *Ripolarizzazione* (Fase 3). Dopo il plateau, il potenziale d'azione torna al suo valore di riposo, per permettere così una nuova depolarizzazione. Avviene grazie alla graduale inattivazione delle conduttanze del  $\text{Ca}^{2+}$ , contrapposto al graduale aumento delle correnti del  $\text{K}^+$  [102]. La situazione di momentaneo equilibrio cede il passo a un processo di rapida e completa ripolarizzazione;
5. *Depolarizzazione diastolica lenta o fase di riposo* (Fase 4). Secondo il grado di espressione di una conduttanza detta corrente pacemaker e dei livelli di potenziale raggiunto dalla ripolarizzazione, la cellula può mostrare una più o meno marcata e graduale ripolarizzazione, che può raggiungere la soglia e determinare l'avvio di un nuovo potenziale d'azione. Tale depolarizzazione diastolica però è presente solo nelle cellule del sistema di conduzione. Dunque, i cardiomiociti ne sono sprovvisti e hanno una Fase 4 di riposo [81].

È importante anche ricordare che l'inattivazione delle correnti del  $\text{Na}^+$ , a seguito della depolarizzazione, persiste finché la membrana non riprende la propria corretta polarizzazione. Pertanto, durante il prolungato potenziale d'azione cardiaco, i canali del  $\text{Na}^+$  sono inattivati e non si rendono disponibili a generare un nuovo potenziale d'azione fintantoché la cellula resta depolarizzata. Questo dà luogo ad un fenomeno indicato con il termine di *refrattarietà*: se si cerca di stimolare una fibra cardiaca, iniettando corrente, durante il suo normale potenziale d'azione, si ottengono solo risposte passive, finché un adeguato numero di canali del  $\text{Na}^+$  non sia uscito dalla condizione d'inattivazione [44].

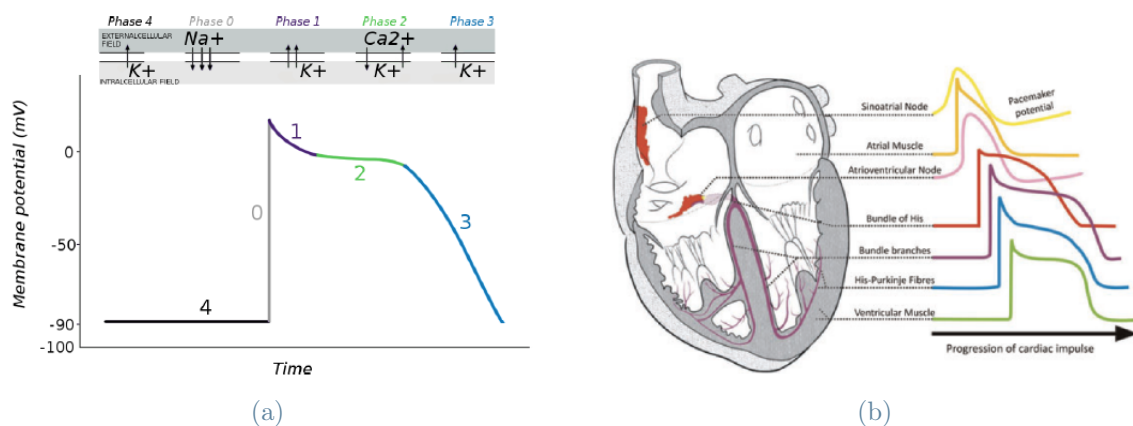


Figura 1.5: (a) Potenziale d'azione di un cardiomiocita [102]. (b) Gli andamenti del potenziale d'azione nelle diverse cellule del SCC [131].

### 1.3.2. Potenziale d'azione delle cellule del sistema di conduzione

Il differente grado d'espressione delle varie conduttanze di membrana cellulare dei diversi tratti del sistema di conduzione e nel miocardio comune permette di distinguere tre principali tipi cellulari: *cellule lente*, che costituiscono il NSA e il NAV, *cellule veloci*, ovvero il resto del sistema di conduzione e le cellule di Purkinje, e il *miocardio comune*. Le principali differenze tra questi tre tipi fondamentali di cellule cardiache riguardano la depolarizzazione spontanea e la fase di depolarizzazione [44] (Figura 1.5b).

Per quanto riguarda la depolarizzazione spontanea, le cellule lente esprimono una conduttanza cationica detta corrente *pacemaker* molto marcata e sono pertanto in grado di sostenere un'attività ritmica spontanea; le cellule veloci esprimono la conduttanza della corrente pacemaker molto meno evidente e, benché quando isolate possano generare un'attività ripetitiva, nel cuore vengono normalmente attivate dalla propagazione del potenziale d'azione ben prima che possano raggiungere la soglia e scaricare automaticamente (possono però, in situazioni patologiche, avviare potenziali spontanei ectopici alterando il ritmo cardiaco, generando cioè aritmie); il miocardio comune, infine, non mostra alcuna attività pacemaker.

Per quanto concerne la fase di depolarizzazione, mentre le cellule di Purkinje e del miocardio comune mostrano un'intensa corrente di  $\text{Na}^+$  e un'evidente fase 0 di depolarizzazione rapida, seguita dalla fase 1 di parziale ripolarizzazione, le cellule lente non esprimono corrente di  $\text{Na}^+$  in misura significativa e sono pertanto caratterizzate da un potenziale d'azione a salita lenta, sostenuto da correnti di  $\text{Ca}^{2+}$  [110]. I vari tipi cellulari differiscono inoltre per la durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario.

## 1.4. Disturbi della conduzione nel sistema His-Purkinje

Il sistema di conduzione ventricolare è formato dal fascio di His, delle branche destra e sinistra del fascio, dalle suddivisioni delle branche e dalla rete di Purkinje (si veda Sezione 1.2.3 e 1.2.4). Normalmente l'impulso proveniente dagli altri, dopo aver attraversato il nodo atrioventricolare e il fascio di His, raggiunge nello stesso momento le due branche e viene da queste distribuito simultaneamente ai ventricoli. L'attivazione ventricolare si completa in un tempo breve poiché il sistema di conduzione, in particolare la rete di Purkinje, provvede a far sì che l'impulso raggiunga rapidamente le diverse regioni del miocardio ventricolare. Anche se l'attivazione iniziale dipende dalla branca sinistra, e il versante sinistro del setto è la prima regione ventricolare in cui si manifesta il potenziale d'azione, la depolarizzazione dei due ventricoli è pressoché contemporanea [110]. Nei



paragrafi precedenti è stato sottolineato il ruolo del SCC nel regolare e coordinare la propagazione del segnale elettrico, garantendo la corretta contrazione del cuore. In condizioni fisiologiche sane, le fibre di Purkinje esercitano un ruolo fondamentale nella conduzione del battito cardiaco, permettendo una contrazione sincronizzata e quasi istantanea di entrambi i ventricoli. In più, in caso di malfunzionamento del nodo atrioventricolare (*Nodo di Aschoff-Tawara*) e del nodo senoatriale (*Nodo di Keith-Flack*), subentrano a tali cellule nell'attività pacemaker, scaricando in modo molto caratteristico: ad alta intensità e a bassa frequenza (*pacemaker idioventricolare*) [44].

Alterazioni dell'attivazione elettrica del cuore, dovuti ad esempio a disturbi della conduzione nel SCC, possono causare una propagazione disorganizzata e disomogenea dell'impulso elettrico, riducendo l'efficienza della contrazione cardiaca. I disturbi della conduzione comprendono vari tipi di alterazioni elettrocardiografiche, che sono secondarie ad un rallentamento o ad un blocco della progressione dello stimolo elettrico attraverso le varie stazioni del sistema di conduzione. La precisazione della sede in cui si localizzano tali blocchi è fondamentale per la prognosi e per la terapia [81]. Vengono a tal fine distinti i *blocchi soprahissiani* (localizzati nel NAV), i *blocchi intrahissiani* (con sede nel fascio di His) e i *blocchi sottohissiani* (a sede nelle branche) [110], descritti più nel dettaglio nei successivi paragrafi (si veda Sezione 1.4.1). I disturbi della conduzione sono condizioni patologiche molto serie, in quanto possono portare allo sviluppo di aritmie potenzialmente mortali (si veda Sezione 1.4.2).

### 1.4.1. Blocchi di branca

Un blocco di branca si verifica se la progressione dell'impulso sopraventricolare è bloccata o ritardata in una branca. Si realizza così uno sfasamento nella depolarizzazione dei ventricoli: uno è attivato normalmente e l'altro in ritardo [81]. Quando la conduzione attraverso una branca è interrotta o eccessivamente rallentata, l'impulso sopraventricolare depolarizza inizialmente il ventricolo la cui branca è normale, poi attraversa il setto e comunica al ventricolo la cui branca è compromessa. In questo ventricolo, però, l'impulso non diffonde tramite la rete di Purkinje, ma almeno in parte attraverso il miocardio comune, per cui la progressione dell'attivazione è più lenta che di norma e ha una durata prolungata. In più, la porzione di rete di fibre di Purkinje, che inevitabilmente resta elettricamente isolata a causa del blocco, viene così attivata dall'impulso elettrico che dal muscolo giunge alle PMJ (propagazione antidromica).

I blocchi di branca si presentano all'elettrocardiogramma (ECG) con un allargamento del complesso QRS (Figura 1.6a) e si definiscono completi, quando la durata del  $QRS \geq 120$

*ms*, oppure incompleti se la durata è compresa tra 90 e 120 *ms* [110]. I blocchi di branca possono essere permanenti o temporanei, regredire cioè con un miglioramento delle condizioni che li hanno generati (ischemia acuta o cuore polmonare acuto). Possono essere stabili o intermittenti; in questo caso i blocchi di branca compaiono generalmente con l'incremento della frequenza cardiaca (blocchi di branca frequenza dipendenti). Come accennato poc'anzi, un blocco di branca può essere completo o incompleto, ma la distinzione fra queste due categorie non è agevole. Teoricamente un blocco completo dovrebbe essere caratterizzato da una totale interruzione della branca, con assenza di conduzione, mentre nel blocco incompleto dovrebbe verificarsi solo un rallentamento, più che un arresto nella progressione dell'impulso [81].

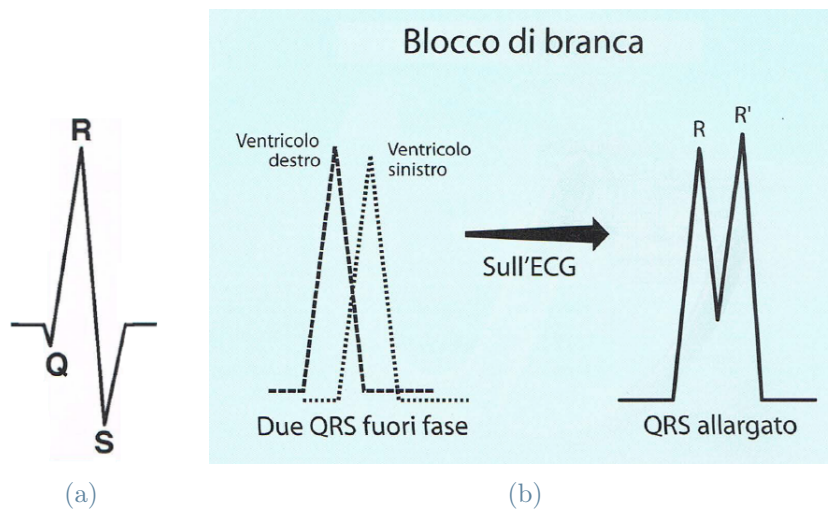


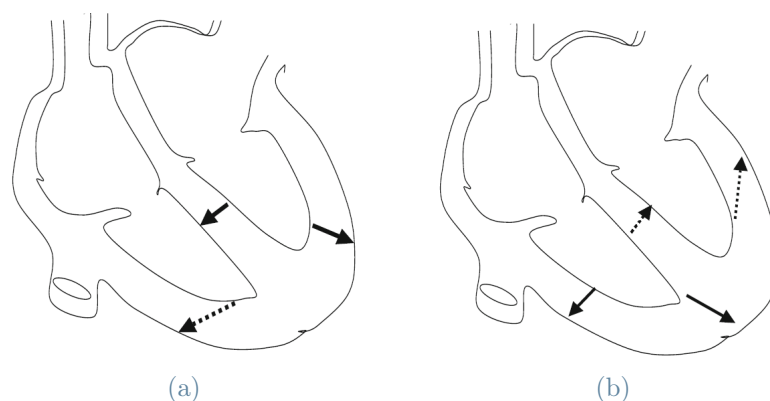
Figura 1.6: (a) Un normale complesso QRS dell'ECG [39]. (b) Nel blocco di branca, uno dei due ventricoli si depolarizza leggermente in ritardo rispetto all'altro, provocando all'ECG un complesso QRS "allargato", di durata maggiore di 120 *ms*, con due onde R (R e R'). R' indica il ritardo nella depolarizzazione del ventricolo bloccato [39].

### Blocco di branca destra

Nel blocco di branca destra (Figura 1.7a), gran parte del ventricolo destro (la parete libera e le zone basali) è attivata in ritardo, dopo che il ventricolo sinistro si è depolarizzato in parte (o quasi per intero) [110]. L'attivazione iniziale (settale) è normale nel blocco di branca destra, ossia da sinistra verso destra. Successivamente, il processo di depolarizzazione raggiunge la parete libera del ventricolo sinistro e, quando in fase successiva si depolarizza il ventricolo destro, il sinistro ha quasi terminato l'attivazione.

## Blocco di branca sinistra

Nel blocco di branca sinistra (Figura 1.7b), l'attivazione ventricolare è profondamente sovvertita. Infatti, il disturbo di conduzione è localizzato a livello della branca sinistra, prima della suddivisione in fascicoli, e provoca l'inversione del senso della depolarizzazione nel setto interventricolare e ritardo nella parete libera del ventricolo sinistro [110]. Tuttavia è possibile, in una minoranza di casi, che il ritardo di attivazione sia localizzato nel fascio di His, dove le fibre destinate alle due branche decorrono già separatamente. L'interruzione della branca sinistra determina la precoce attivazione del lato destro del setto e del miocardio ventricolare destro; l'attivazione transettale da destra a sinistra avviene attraverso il miocardio ventricolare, è lenta e probabilmente rappresenta la causa principale della prolungata attivazione ventricolare. Infatti, quando sussiste un blocco completo della conduzione lungo il sistema della branca sinistra, vi è un ritardo nell'inizio e nella velocità di depolarizzazione della parete libera del ventricolo sinistro, ma soprattutto avviene l'inversione della direzione di depolarizzazione nel setto interventricolare [81].



**Figura 1.7:** (a) Schema dell'alterata sequenza di attivazione ventricolare nel caso del blocco di branca destra. Le frecce continue evidenziano la mantenuta attivazione del setto interventricolare e della parete libera del ventricolo sinistro, mentre la freccia tratteggiata sottolinea il ritardo dell'attivazione del versante destro del setto interventricolare e della parete libera del ventricolo destro [110]. (b) Schema dell'alterata attivazione ventricolare nel caso del blocco di branca sinistra. Rimane inalterata l'attivazione del ventricolo destro (frecce continue), mentre è invertita l'attivazione settale e rallentata l'attivazione della parete libera del ventricolo sinistro (frecce tratteggiate) [110].

### 1.4.2. Aritmie ventricolari

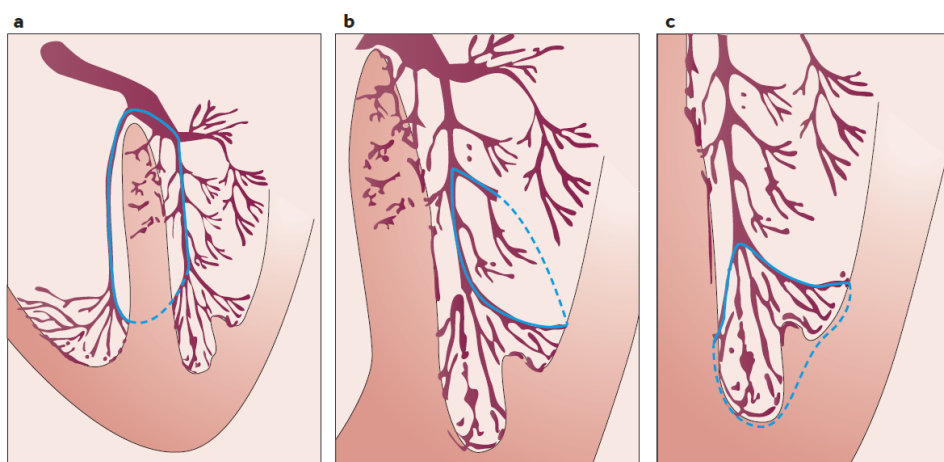
Le due principali cause di aritmie non sinusali sono i ritmi ectopici e i ritmi da rientro [135]. I *ritmi ectopici* sono ritmi anomali che nascono in altre sedi fuori dal nodo senoatriale. Possono consistere in battiti singoli, isolati o ritmi sostenuti. Come già accennato, il pacemaker più rapido solitamente guida il cuore e, in circostanze normali, coincide con il NSA. In circostanze anomale, tuttavia, le altre cellule pacemaker distribuite in tutto il cuore possono essere accelerate, cioè stimolate a depolarizzare sempre più velocemente fino a quando possono sopravanzare il normale ritmo sinusale, facendo prevalere il loro ritmo ectopico in modo transitorio o sostenuto [135].

La seconda principale causa di aritmie non sinusali si chiama *rientro*. Mentre un battito ectopico rappresenta un disturbo di formazione degli impulsi, il rientro rappresenta un disturbo della trasmissione degli impulsi [135]. I risultati, tuttavia, sono simili: la creazione di un focus di attività elettrica anomala. Il rientro si verifica quando un impulso ectopico prematuro, procedendo lungo le abituali vie di conduzione, incontra due vie del circuito, dotate di caratteristiche elettrofisiologiche differenti. Una via è dotata di lenta velocità di conduzione e di periodo refrattario breve (via lenta), l'altra ha maggiore velocità di conduzione, ma un periodo refrattario più lungo (via veloce) [110]. L'impulso ectopico si blocca in senso anterogrado lungo la via veloce, poiché a refrattarietà maggiore, mentre può procedere lungo la via lenta, perché dotata di breve periodo refrattario. Se la velocità di conduzione lungo quest'ultima è sufficientemente lenta, lo stimolo elettrico raggiunge la via bloccata quando è uscita dalla refrattarietà ed è quindi percorribile in senso retrogrado. Quando l'impulso elettrico gira in questo anello, le onde di depolarizzazione vengono inviate in tutte le direzioni. Questo è chiamato circuito di rientro e si comporta come un circuito elettrico, fornendo una fonte di attivazione elettrica che può sopravanzare il meccanismo sinusale e assumere il comando nella depolarizzazione del cuore [135].

Le aritmie collegate alla rete di Purkinje variano da battiti ectopici isolati alla tachicardia ventricolare monomorfa o polimorfa, e si registrano in pazienti con e senza un cuore strutturalmente sano [52]. È stato inoltre dimostrato che le cellule di Purkinje sono in grado di scatenare la fibrillazione ventricolare (FV) negli uomini [117]. Studi clinici hanno dimostrato che i battiti ectopici registrati a livello della rete di Purkinje sono un fattore importante nell'innescare la fibrillazione ventricolare in un ampio range di disturbi cardiaci. In più, il ruolo delle fibre di Purkinje nell'innescare la fibrillazione ventricolare è stato clinicamente confermato dall'efficacia delle terapie di ablazione. Tuttavia, il meccanismo attraverso il quale si verificano questi episodi di FV spontanei non sono ancora del tutto chiari; infatti, è stato pubblicato solo un numero ristretto di studi riguardanti

tale argomento [19, 61, 117].

Come già accennato in precedenza, nella propagazione ortodromica, la trasmissione elettrica in corrispondenza delle giunzioni subisce un ritardo maggiore rispetto al caso antidromico (si veda Sezione 1.2.4). Questa trasmissione elettrica asimmetrica, che si registra a livello delle PMJ, può portare, in alcune condizioni di eccitazione anomala, ad un blocco preferenziale della propagazione ortodromica, predisponendo così la formazione di meccanismi di rientro [52]. Le tipologie di aritmie ventricolari associate alle cellule di Purkinje derivano primariamente dalla formazione di un circuito di rientro stabile all'interno della fitta rete. Il rientro può coinvolgere sia la branca destra che sinistra, solo un fascicolo della branca sinistra, oppure tutti e tre, in concomitanza con un miocardio caratterizzato da una conduttività ridotta (Figura 1.8).



**Figura 1.8:** Rappresentazione schematica del rientro nella rete di Purkinje. **a.** Percorso di rientro che coinvolge entrambe le branche. **b.** Percorso di rientro che coinvolge solo un fascicolo della branca sinistra. **c.** Percorso di rientro che coinvolge solo la porzione distale della rete di Purkinje [52].

### 1.4.3. Terapie

I disturbi della conduzione ventricolare possono causare una contrazione inadeguata del cuore, e dunque una riduzione del quantitativo di ossigeno che giunge ai tessuti, provocando una condizione di fatica costante nei pazienti mentre svolgono qualunque attività di vita quotidiana. In più, in diversi casi i blocchi di branca possono sfociare in aritmie potenzialmente mortali. Perciò, in clinica, sono state sviluppate diverse terapie con lo scopo di prevenire lo sviluppo di aritmie e di ripristinare la corretta attivazione elettrica cardiaca. In particolare, in questa Sezione verranno menzionate le tecniche di ablazione,

in grado di trattare le aritmie e le attivazioni premature, la terapia di resincronizzazione cardiaca e la stimolazione dell'His, in grado di ristabilire la corretta attivazione elettrica.

## Tecnica di ablazione

L'ablazione transcatetere o ablazione cardiaca è una procedura mininvasiva, utilizzata per correggere i disturbi del ritmo cardiaco. Viene effettuata in un laboratorio di elettrofisiologia mediante l'utilizzo di sonde, in grado di emettere energia sotto forma di calore o di freddo estremo, che riescono a cicatrizzare o distruggere le aree del tessuto cardiaco responsabili dell'aritmia, ripristinando così il regolare ritmo del cuore, senza danneggiare i tessuti cardiaci sani. La procedura di ablazione cardiaca, di solito, viene effettuata quando l'aritmia non è controllabile con la sola terapia farmacologica. La procedura prevede il passaggio di un catetere (collegato ad un'opportuna apparecchiatura) in un'arteria o una vena del collo, del braccio o dell'inguine, che viene guidato fino a raggiungere dei punti specifici all'interno delle camere cardiache. Attraverso il catetere, in corrispondenza delle aree identificate come responsabili dell'aritmia, l'apparecchio invia una corrente che genera calore (radiofrequenza, luce laser), oppure un gas a temperature estremamente basse (crioterapia) per creare una vera e propria cicatrice, chiamata linea di ablazione. Nel caso dell'ablazione con radiofrequenza, la temperatura della punta del catetere varia tra i 50°C e i 70°C, che sono sufficienti per causare un danno cellulare irreversibile e la morte del tessuto interessato [86]. La cicatrice forma una barriera che impedisce agli impulsi elettrici di passare oltre, evitando lo sviluppo di possibili aritmie.

Per la localizzazione della porzione di tessuto che sarà soggetto ad ablazione, il cardiologo esegue una mappatura elettrica della camera cardiaca interessata. La mappatura elettrica consiste nel misurare il segnale elettrico in diversi punti dell'endocardio attraverso un catetere inserito nella camera cardiaca, e ricostruendo una mappa di attivazione che mostra come il segnale elettrico si propaga. Nel caso delle aritmie, il cardiologo identifica come candidati per l'ablazione le regioni della camera cardiaca in cui vi è una conduzione lenta. Per convalidare l'ipotesi, il cardiologo stimola tali regioni con un elettrodo e verifica se il paziente sviluppa un'aritmia. Se ciò avviene, isola la sorgente dell'aritmia eseguendo un'ablazione di tutto il tessuto circostante. L'ablazione con radiofrequenza si è dimostrata essere una terapia molto efficace nel trattare le aritmie, riuscendo ad eliminare episodi spontanei di tachicardia ventricolare nel 70% dei pazienti dopo un infarto del miocardio [129].

## Terapia di resincronizzazione cardiaca

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) consiste nell'impianto di un pacemaker, chiamato CRT-device, in grado di ripristinare la corretta attivazione del cuore e dunque la normale contrazione. Avviene mediante l'impianto, nella regione sottoclaveare, di un dispositivo sottocutaneo capace di stimolare attraverso degli elettrocateri le camere cardiache, resincronizzando i ventricoli e facendo incrementare la funzione sistolica. I clinici considerano questa terapia nel caso di asincronie ventricolari severe, di insufficienza cardiaca e di blocco di branca sinistra [66]. A differenza dei normali pacemaker che stimolano solamente un ventricolo alla volta, i device utilizzati nella CRT sono composti almeno da due elettrodi (pacing biventricolare BVP), uno localizzato nel ventricolo destro, passando dalla vena cava superiore e dall'atrio destro, e l'altro inserito attraverso il seno coronarico, in grado di attivare la parete epicardica del ventricolo sinistro. In alcuni pazienti potrebbe essere necessario posizionare un terzo catetere nell'atrio destro, per facilitare la sincronizzazione con la contrazione atriale [86] (Figura 1.9). L'ingegnere biomedico e l'elettrofisiologo, prima di connettere il device, effettuano diverse misurazioni dei potenziali elettrici generati dagli elettrodi, con lo scopo di ridurre all'ECG l'ampiezza del complesso QRS con il minor dispendio energetico possibile.

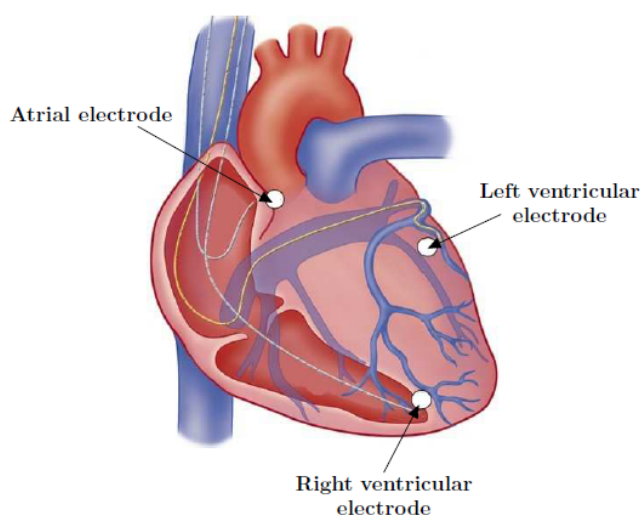


Figura 1.9: Illustrazione della collocazione dei tre elettrodi nella CRT: uno all'interno dell'atrio destro, uno all'interno del ventricolo destro e l'ultimo sull'epicardio del ventricolo sinistro [86].

Esistono due principali criticità legate al successo della CRT:

- individuare i siti di collocamento degli elettrodi nel ventricolo destro e sinistro;

- determinare il tempo che intercorre tra lo stimolo fornito al ventricolo sinistro e al ventricolo destro.

Per quanto riguarda la prima criticità, studi clinici hanno dimostrato che, per ottenere il massimo beneficio da questa terapia, è necessario collocare l'elettrodo in corrispondenza dell'apice del ventricolo destro [16, 23], mentre invece non è altrettanto chiara la posizione migliore per l'elettrodo del ventricolo sinistro. Alcuni studi evidenziano che la parete medio-laterale del ventricolo sinistro potrebbe essere il luogo ottimale [8, 9], attualmente però, i siti ideali per la collocazione dell'elettrodo sono costituiti dalle pareti laterale e latero-posteriore dell'epicardio ventricolare sinistro [58, 94]. Anche il tempismo tra i due stimoli non è ben definito, poiché dipende dal grado di asincronia mostrato da un determinato paziente e dalla posizione degli elettrodi. Se comparato con la stimolazione simultanea di entrambi i ventricoli, alcuni studi dimostrano che una stimolazione sequenziale potrebbe migliorare significativamente la performance sistolica e diastolica del ventricolo sinistro [73, 93, 94].

## Stimolazione dell'His

Nonostante siano diversi gli anni di successi della terapia di resincronizzazione cardiaca, vi è un continuo dibattito riguardo i siti ottimali di collocamento degli elettrodi nei ventricoli. Storicamente i primi device introdotti erano costituiti da un solo elettrodo ventricolare destro, fissato a livello dell'apice ventricolare, ed erano in grado di fornire un discreto supporto al ritmo cardiaco. Tuttavia, tale posizione provocava, con il passare del tempo, la comparsa di dissincronia intra e interventricolare [136, 137], un'aumentata incidenza di fibrillazione atriale, di scompenso cardiaco, e della mortalità [78, 132, 151]. I benefici clinici della terapia di resincronizzazione cardiaca con pacing biventricolare sono ben radicati in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta, insufficienza cardiaca e blocco di branca sinistra [152]. Tuttavia, il BVP garantisce la resincronizzazione cardiaca attraverso l'azione non fisiologica dei fronti d'onda generati dagli elettrodi, che si propagano con la conduzione lenta tipica del miocardio comune, dall'endocardio ventricolare destro all'epicardio ventricolare sinistro, riducendo così il potenziale beneficio clinico della CRT [99]. Infatti, ad esempio, il BVP si è dimostrato essere una terapia efficace solo nel 10-30 % dei casi in pazienti con scompenso cardiaco sintomatico [42], mentre fino al 30% dei pazienti sembra non aver ricevuto un beneficio significativo [15]. Infine, il suo ruolo, in pazienti in cui la funzione sistolica del ventricolo sinistro è preservata, rimane tuttora irrisolto [145].

Idealmente, la stimolazione ventricolare dovrebbe coinvolgere il sistema His-Purkinje, in modo da ripristinare la normale conduzione elettrica. Nel 2000, Deshmukh *et al.* [36]



hanno per la prima volta posizionato l'elettrocattetero ventricolare destro sul fascio di His, anziché in apice, in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa. Da allora gli studi clinici, sulla fattibilità e la sicurezza dell'impianto in tale sede, si sono moltiplicati [80, 120, 125, 154], dimostrando che la stimolazione ventricolare dal fascio di His evita la dissincronia intra e interventricolare, ed è un'alternativa più fisiologica alla classica stimolazione biventricolare. Studi clinici hanno dimostrato che il blocco e il ritardo della conduzione, nei pazienti affetti dal tipico blocco di branca sinistra, possono essere corretti grazie alla stimolazione dell'His, garantendo un miglioramento significativo della funzione cardiaca [57, 139]. Infatti, alcuni pazienti con disturbi della conduzione a livello del sistema His-Purkinje presentano tale disfunzione in zone relativamente prossimali, e quindi basterebbe fornire la stimolazione distalmente al sito in cui si registra il blocco della conduzione. Narula *et al.* [76] hanno dimostrato con successo che alcuni pazienti, soggetti a blocchi di branca sinistra, possano essere trattati stimolando il sistema His-Purkinje appena al di sotto del sito in cui è presente il blocco.

Esistono essenzialmente tre tipologie di stimolazione dell'His (Figura 1.10a):

- *stimolazione dell'His non selettiva.* Prevede una stimolazione con un impulso di 2 V, permettendo così di catturare il fascio di His, entrambe le branche e anche il tessuto ventricolare locale;
- *stimolazione dell'His selettiva con correzione del blocco di branca sinistra.* In questo caso, la stimolazione avviene sfruttando un impulso di 1.5 V, attivando così entrambe le branche ma non il tessuto ventricolare circostante;
- *stimolazione dell'His selettiva.* Stimolando con un impulso di solo 1 V, è possibile catturare esclusivamente la branca destra, in presenza di un blocco di branca sinistra.

Nonostante il suo ruolo elettrofisiologico nella conduzione atrioventricolare renda il fascio di His un sito attraente in cui collocare un elettrodo per la terapia di stimolazione, nella pratica l'effettivo posizionamento dell'elettrodo è difficoltoso, a causa del sito anatomico in cui si trova e della presenza delle strutture cardiache circostanti. Inizialmente, la stimolazione permanente dell'His era effettuata utilizzando un elettrocattetero standard, semplicemente ridefinendone lo stiletto oppure usandone uno con stiletto flessibile, in modo da riuscire a posizionare precisamente l'elettrocattetero nel sito corretto. Tuttavia, questo approccio era difficoltoso dal punto di vista tecnico e inoltre richiedeva molto tempo. Attualmente, con l'introduzione di un elettrocattetero specifico per lo scopo, la stimolazione permanente dell'His è diventata una terapia fattibile nella pratica clinica, e in più del 95% dei pazienti è stato possibile localizzare in maniera precisa la regione del fascio di His, senza prolungare inutilmente la procedura di impianto del device [145]. L'elettrocattetero

così ideato (Figura 1.10b) viene inserito nell'atrio destro, effettuando l'accesso a livello della vena femorale e la vena cava inferiore, e spinto attraverso la valvola tricuspide. Esso presenta una curvatura nella sua porzione prossimale che permette di direzionarlo verso l'annulus della valvola, ed è dotato di un secondo incurvamento che consente di posizionare l'elettrocattetero perpendicolarmente alla superficie del setto membranoso, fissandolo in sicurezza.

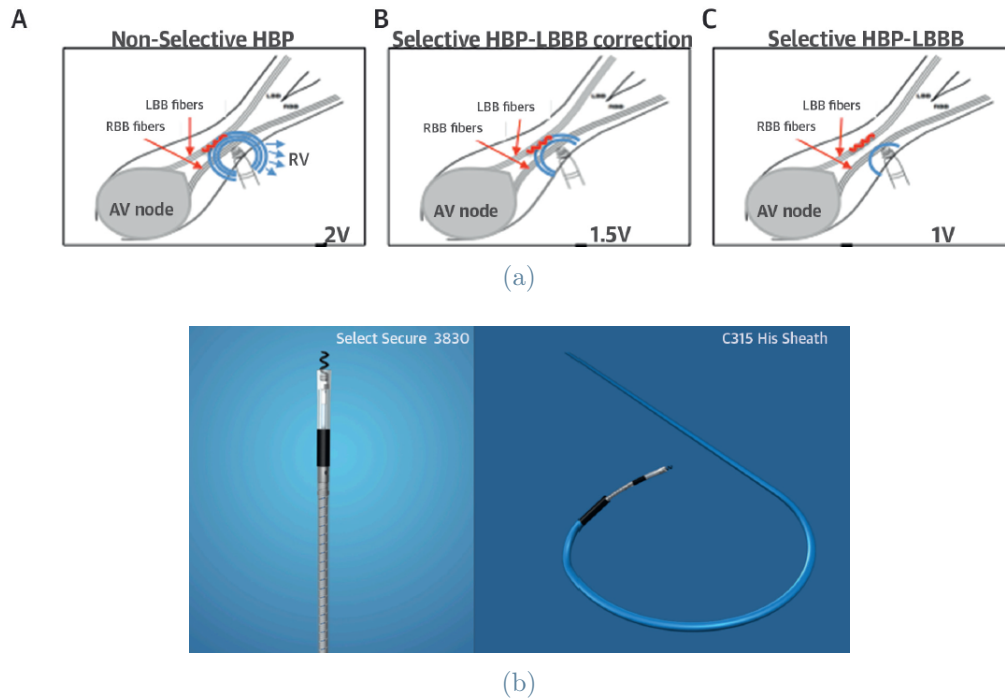


Figura 1.10: (a) Tipologie di tecniche di stimolazione dell'His. **A.** Stimolazione dell'His non selettiva. **B.** Stimolazione dell'His selettiva con correzione del blocco di branca sinistra. **C.** Stimolazione dell'His selettiva [145]. (b) Elettrocattetero ideato per la stimolazione permanente del fascio di His [145].

Nonostante i recenti progressi nella tecnica di stimolazione dell'His, rimangono comunque diversi aspetti ancora irrisolti. Sebbene questa terapia sia un'opzione valida per la stimolazione fisiologica applicabile ad un discreto numero di pazienti, la sua affidabilità e le sue performance a lungo termine devono essere ancora validate completamente in altri studi clinici. In particolare, l'affidabilità a lungo termine della stimolazione permanente dell'His in pazienti che presentano blocchi atrioventricolari infranodali o intra-hissiani, oppure blocchi di branca, deve ancora essere adeguatamente esaminata [145].

## 1.5. Stato dell'arte dei modelli matematici dell'elettrofisiologia cardiaca

L'elettrocardiologia si occupa della descrizione sia dei fenomeni bioelettrici intracardiaci, sia del campo elettrico extracardiaco generato dagli animali o dal corpo umano. La pratica attuale della medicina moderna si basa sull'utilizzo di tecniche di imaging non invasive, come ad esempio la tomografia computerizzata (CT), la risonanza magnetica nucleare (MRI) e la tomografia ad emissione di protoni (PET), con fini diagnostici e terapeutici. Nonostante le aritmie cardiache siano tra le maggiori cause di morte e disabilità, non è tuttora disponibile una tecnica di imaging non invasiva in grado di fornire una diagnosi accurata e affidabile dello stato elettrofisiologico del cuore [31]. Infatti, l'elettrocardiografia clinica si basa sulla rilevazione e sull'interpretazione di misurazioni non invasive del potenziale, ottenute tramite l'ECG, da alcuni punti della superficie del corpo umano. Dato che la collocazione degli elettrodi dell'ECG si trova a diversi centimetri di distanza dalla superficie del cuore e la conduzione di corrente dal cuore al torace provoca un'evidente attenuazione del segnale, l'informazione contenuta nell'ECG è limitata, e non sempre è possibile estrapolare informazioni dettagliate sui potenziali stati patologici del cuore [31].

Negli ultimi anni, i modelli computazionali, in grado di simulare la propagazione del potenziale d'azione nel miocardio, sono diventati uno strumento prezioso per lo studio delle condizioni cardiache normali e patologiche. Infatti, con lo sviluppo della ricerca in ambito cardiovascolare e delle moderne risorse computazionali, questi modelli sono diventati progressivamente più sofisticati, includendo sempre più dettagli biofisici e geometrici, e multifisici, permettendo di eseguire anche simulazioni accoppiate di elettromeccanica [138]. Come già ampiamente discusso, la presenza delle fibre di Purkinje è vitale per garantire la contrazione sincronizzata dei ventricoli. Perciò, al fine di descrivere adeguatamente l'attività elettrica ventricolare, è fondamentale includere nei modelli di elettrocardiologia la presenza della rete di Purkinje, e la sua interazione con il miocardio. Purtroppo, il sistema di conduzione ventricolare non può essere personalizzato partendo da immagini *in vivo*, poiché la sua dimensione e la sua struttura sono nell'ordine della risoluzione cellulare, e quindi le odierne tecniche di imaging non sono in grado di distinguerlo dal resto del miocardio [68]. Per questo motivo, sono stati sviluppati diversi metodi per generare un modello della rete, sia per scopi di visualizzazione, sia per eseguire simulazioni computazionali.

In questa Sezione si discute dei principali metodi matematici introdotti fino ad oggi per descrivere l'elettrofisiologia nel miocardio (Sezione 1.5.1), delle tecniche per la generazione

di un modello morfologico di rete di Purkinje (Sezione 1.5.2), e di alcune delle strategie adottate in letteratura per simulare l'accoppiamento Purkinje-miocardio (Sezione 1.5.3).

### 1.5.1. Elettrofisiologia computazionale nel miocardio

Attualmente, la descrizione più completa dell'attività elettrica del cuore è fornita dalla formulazione del *modello bidominio* [48], in grado di rappresentare il miocardio alla scala macroscopica, correlando le correnti ioniche, che attraversano la membrana cellulare, il potenziale transmembrana, e il potenziale extracellulare. Il modello bidominio si basa sull'ipotesi che il tessuto cardiaco macroscopico possa essere rappresentato come la sovrapposizione di due media anisotropi e continui, l'ambiente intracellulare e l'ambiente extracellulare, coesistenti in ogni punto del tessuto, e separati dalla membrana cellulare.

Storicamente, il modello bidominio è stato utilizzato per calcolare i potenziali extracellulare e della superficie corporea, partendo da un certo valore di potenziale di membrana noto [50, 51, 71, 72]. Attualmente, una delle applicazioni principali di questo modello riguarda la simulazione della fase di depolarizzazione, e la successiva fase di ripolarizzazione del potenziale transmembrana, durante il battito cardiaco [27, 47, 56, 92, 130, 146]. Oltre a simulare le condizioni di normale propagazione elettrica nel miocardio, il modello bidominio può essere sfruttato per studiare casi patologici, quali l'ischemia subendocardica [62], oppure casi di disturbo della conduzione del segnale elettrico, quali i blocchi di branca destra e sinistra [101], il blocco del fascio di Bachmann [118] (la via principale di attivazione dell'atrio sinistro), e la sindrome di Wolff–Parkinson–White [155], una condizione patologica caratterizzata dalla presenza di un percorso elettrico accessorio, detto fascio di Kent, che collega l'atrio sinistro al ventricolo sinistro.

Il modello bidominio non solo è in grado di tenere conto della differenza di anisotropia tissutale degli spazi extracellulare ed intracellulare, ma permette anche di considerare la presenza di sorgenti di corrente extracellulari, peculiarità indispensabile per la simulazione di interventi quali la defibrillazione, o l'azione di dispositivi salvavita, come il pacemaker. Alla luce di ciò, un'altra applicazione importante del modello bidominio è la simulazione di una possibile defibrillazione [6, 41, 98, 109, 144], oppure di terapie per correggere eventuali disturbi della conduzione elettrica, come la stimolazione dell'His [116, 123].

Dato che i cambiamenti subiti dal potenziale transmembrana, durante lo sviluppo e la propagazione del potenziale d'azione, avvengono in un tempo molto breve, e in un dominio spaziale molto piccolo (meno di un millimetro), per catturare queste rapide variazioni in spazio e in tempo, è necessaria un'elevata risoluzione in termini di discretizzazione numerica (nell'ordine di  $0.1\text{ mm}$  e  $0.01\text{ ms}$  [31]). Una discretizzazione dell'intero cuore,

con una tipica risoluzione spaziale di  $250 \mu m$ , genera una mesh con milioni di nodi, e la soluzione del modello bidominio in questo caso è decisamente dispendiosa dal punto di vista computazionale. Perciò, al fine di eseguire simulazioni elettrofisiologiche dell'intera massa ventricolare, sono state sviluppate delle approssimazioni che richiedono meno tempo di calcolo e memoria, come ad esempio il modello monodominio e il modello eiconale.

Per le simulazioni su larga scala, solitamente viene sfruttata l'approssimazione del *modello monodominio* [103], in grado di mantenere trattabile il problema. È noto che, se i due media hanno lo stesso rapporto in termini di anisotropia, allora il modello bidominio si riduce al modello monodominio [31]. Quest'ultimo è simile al più complesso modello bidominio, tranne per il fatto che il problema monodominio non considera separatamente le correnti intracellulari ed extracellulari, ma invece descrive l'attività elettrica del tessuto in termini del solo potenziale transmembrana. Perciò, tale approssimazione non può essere applicata in tutte le situazioni, poiché non permette alle correnti dell'ambiente extracellulare di influenzare il potenziale transmembrana e le correnti ioniche [102]. Quest'influenza deve essere necessariamente considerata quando vi è la presenza di correnti applicate, come nel caso della defibrillazione o del pacing. Inoltre, è doveroso sottolineare che il modello monodominio non rispecchia il caso fisiologico, eppure l'approssimazione in questione ha permesso di ottenere pattern di attivazione e valori di potenziale realistici.

Potse *et al.* [100] hanno confrontato i potenziali, risultanti da una normale fase di depolarizzazione e di ripolarizzazione, ottenuti da simulazioni effettuate con il modello bidominio e monodominio. Le comparazioni sono state effettuate sia per un cuore vuoto e isolato, sia per un cuore con i ventricoli riempiti di fluido, e sono stati simulati sia il normale ritmo sinusale, sia un'attivazione ectopica. Le differenze registrate tra il modello bidominio e monodominio sono estremamente esigue, persino per i potenziali extracellulari. La propagazione dell'attivazione elettrica era il 2% più veloce nel caso del problema bidominio, se paragonato al modello monodominio, eppure gli elettrocardiogrammi ricavati nei due casi erano visibilmente indistinguibili. Gli autori hanno dunque concluso che, in assenza di correnti applicate, la propagazione del potenziale d'azione nella scala del cuore umano può essere studiata sfruttando il modello monodominio. Perciò, per applicazioni più semplici, il modello monodominio può essere utilizzato per simulare l'attività elettrica in una porzione realistica del tessuto cardiaco [63, 64], ma anche, per applicazioni più complesse, per descrivere l'elettrofisiologia in geometrie realistiche ventricolari, in casi sani [13, 54, 97] e patologici [115, 147], e dell'intero cuore [95].

Un altro modo per evitare gli elevati costi computazionali del modello bidominio è il *modello eiconale* [30]. Questa approssimazione non richiede una risoluzione spaziale e temporale eccessivamente stringenti, il che rende le simulazioni di grandi volumi di tessuto cardiaco

computazionalmente pratiche, a discapito però dei dettagli più fini. Il modello bidominio e monodominio permettono, risolvendo un problema tempo-dipendente, di calcolare il potenziale transmembrana in ogni punto del dominio, e successivamente di ricavare i relativi tempi di attivazione. Viceversa, il modello eiconale permette esclusivamente di determinare i tempi di attivazione in ogni punto, e dunque non permette di descrivere la dinamica della cellula [87].

In [46] gli autori confrontano le performance del modello bidominio e del modello eiconale, nel simulare la propagazione dell'eccitazione in una porzione tridimensionale del tessuto cardiaco. I risultati sono in eccellente accordo e, per lo stesso problema, il tempo computazionale richiesto dal modello eiconale è una minima frazione di quello necessario per il modello bidominio, a riprova del fatto che il modello eiconale è un metodo affidabile ed efficiente nel descrivere il processo di eccitazione. Perciò, il modello eiconale si è dimostrato essere una buona approssimazione del modello bidominio e monodominio, se però si è interessati esclusivamente al calcolo dei tempi di attivazione.

Limitandosi a descrivere solo la propagazione del fronte di depolarizzazione, ed ignorando le dinamiche che avvengono a livello cellulare, il modello eiconale può essere sfruttato per applicazioni su larga scala, riuscendo a simulare l'attivazione elettrica di grandi porzioni di tessuto cardiaco, in relativamente poco tempo. Ad esempio, gli autori in [127] presentano un nuovo modello di elettromeccanica cardiaca per il ventricolo sinistro, in cui l'elettrofisiologia è descritta tramite il modello eiconale. I risultati numerici ottenuti dimostrano che il modello proposto è in grado di fornire una risposta fisiologica ai cambiamenti di determinate variabili (volume telediastolico, la contrattilità e la resistenza periferica totale). È stato anche mostrato che tale modello è in grado di riprodurre con grande accuratezza, e un tempo computazionale considerevolmente ridotto, i risultati ottenuti nel caso in cui fosse stato utilizzato il modello monodominio, invece del modello eiconale. Le applicazioni del modello eiconale non si limitano esclusivamente al solo ventricolo sinistro, ma può essere utilizzato anche per simulazioni biventricolari [77, 89], e dell'intero cuore [49].

I costi computazionali delle simulazioni del modello bidominio e monodominio ne escludono l'applicabilità in scenari in cui sono necessarie un numero considerevole di simulazioni (come ad esempio quelle eseguite per la stima dei parametri). Nello studio [149], gli autori presentano un metodo basato sul modello eiconale, utilizzato per valutare i tempi di attivazione di singoli punti nel tessuto cardiaco, con il minor costo computazionale. Per la validazione dell'approccio, i tempi di attivazione ottenuti sono stati confrontati con i risultati delle simulazioni del modello monodominio, in un modello anatomico di ventricolo sinistro. La differenza tra i tempi di attivazione ottenuti con il modello eiconale e monodominio è inferiore al 10%, e la performance computazionale è di un ordine di gran-

dezza più veloce nel primo caso. Quindi, i risultati ottenuti suggeriscono che il metodo proposto è adatto per la stima dei tempi di attivazione, nei casi in cui eseguire un discreto numero di simulazioni in poco tempo giustifica la perdita di accuratezza.

In conclusione, la complessità di un determinato modello matematico di elettrofisiologia è correlata direttamente alla sua abilità di descrivere fenomeni complessi. Per esempio, la rappresentazione di aritmie da rientro richiede necessariamente l'utilizzo del modello bidominio o monodominio, e viceversa non può essere adeguatamente descritta dal modello eiconale. La scelta del modello matematico da utilizzare dipende anche dai dati disponibili, e dalle domande cliniche a cui bisogna trovare risposta [85].

### 1.5.2. Modelli per la generazione della rete di Purkinje

I modelli computazionali dell'elettrofisiologia cardiaca sono in grado di prevedere l'attività elettrica nei ventricoli, costituendo dunque uno strumento utile per le diagnosi e per le scelte terapeutiche. In quest'ottica, risulta evidente che l'inclusione delle fibre di Purkinje in questi modelli è fondamentale per riuscire a simulare il più fedelmente possibile l'eccitazione ventricolare. Per esempio, in un ritmo sinusoidale normale, la collocazione delle PMJ e i tempi di attivazione ad esse associati sono importanti per riuscire a riprodurre accuratamente l'attività elettrica del cuore. D'altronde alcune delle aritmie potenzialmente mortali sfruttano la rete di Purkinje come percorso di rientro (si veda Sezione 1.4.2). Sfortunatamente, mentre la ricostruzione dell'anatomia del cuore è possibile grazie alle moderne tecniche di imaging (MRI o CT), né i tempi di attivazione, né la geometria della rete possono essere ottenuti utilizzando le tecniche non invasive attualmente disponibili. Inoltre, la struttura della rete può variare in maniera sostanziale da individuo ad individuo o a causa di certe patologie [138]. Per questo motivo, l'integrazione delle fibre di Purkinje nei modelli di elettrofisiologia è possibile solo grazie allo sviluppo di diversi metodi computazionali in grado di generare un modello della rete.

Una prima tipologia di modelli si basa sulla ricostruzione manuale della rete di Purkinje a partire da immagini istologiche, seguita da un'elaborazione in post-processing [67, 111]. In questo caso, viene prima ricostruita un'immagine della rete, estraendone la struttura da ventricoli dissezionati, e successivamente la si proietta su una superficie realistica dell'endocardio. Questo approccio permette una corretta rappresentazione dei tempi di attivazione e della geometria. Tuttavia, a causa della variabilità biologica, i tempi di attivazione e la rete così ottenuti potrebbero non essere adeguati per tutti i soggetti.

Una seconda tipologia di modelli riguarda degli algoritmi specializzati basati su mappe elettro-anatomiche estrapolate *in vivo* [10, 26, 153]. Questi metodi richiedono come input

una mappa elettro-anatomica che descrive i tempi di attivazione e la superficie dell'endocardio. Dopo di che, la posizione delle PMJ viene determinata considerando il percorso geodetico che richiede meno energia, partendo dalla collocazione del fascio di His. Questi metodi ricostruiscono adeguatamente i tempi di attivazione del cuore di un determinato paziente, nonostante non considerino alcuna proprietà morfologica della rete di Purkinje. Alcuni autori [87, 88, 141] si sono concentrati sul ricreare delle reti di Purkinje paziente-specifiche, sia in casi sani che patologici, sulla base di misurazioni cliniche dei tempi di attivazione, acquisite in determinati punti dell'endocardio, e da nozioni anatomiche note a priori. Nello specifico, partendo da una rete generica, gli autori sono riusciti ad adattarne progressivamente la posizione dei punti terminali (PMJ), in modo da minimizzare la discrepanza con i dati clinici a disposizione.

Una terza tipologia di modelli riguarda algoritmi automatici in grado di ricostruire la rete sulla base di leggi frattali [14, 59, 133]. Questi metodi si fondano sull'utilizzo di una regola generale per lo sviluppo di diverse strutture biologiche (come le piante o le reti neurali). Perciò, non sono stati sviluppati per riprodurre accuratamente la geometria o i tempi di attivazione della rete di Purkinje. Tuttavia, dato lo sviluppo altamente ripetitivo della rete, riconducibile alla tipica struttura di un elemento frattale, questi algoritmi sono stati ampiamente utilizzati proprio per questo scopo. Il primo tentativo di creare un modello per le fibre di Purkinje consisteva in segmenti rettilinei posizionati in una geometria semplificata del ventricolo [1]. Modelli più recenti hanno invece introdotto delle ramificazioni rettilinee, con la possibilità di aggiungere una curvatura controllata, e di creare una struttura gerarchica riducendo progressivamente la lunghezza dei vari rami [121, 122]. Eppure, tali metodi riescono a generare la rete solo su geometrie in cui il ventricolo risulta essere una superficie regolare e liscia, ignorandone la "rugosità" e le sottostrutture, come i muscoli papillari. Proprio per questo motivo, Costabal Sahli *et al.* [32] hanno introdotto un nuovo algoritmo, sempre basato su una legge frattale, adatto sia per le superfici regolari (come può esserlo un ventricolo idealizzato) che irregolari. Permette di riprodurre alcuni dettagli anatomici noti a priori, è in grado di simulare le caratteristiche essenziali dell'eccitazione cardiaca sia in condizioni fisiologiche sia patologiche, e infine può essere utilizzato anche nel caso di geometria biventricolare.

Infine, esiste una strategia più recente, basata sull'utilizzo di alcune tecniche di imaging avanzate, che permette di ricostruire la reale geometria di porzioni di rete di Purkinje, o dell'intero SCC. A titolo di esempio, si cita la MRI ad alta risoluzione, che ha permesso di localizzare un certo numero di fibre di Purkinje, attraverso la semplice ispezione visiva [17, 140], e la micro-CT eseguita *ex vivo*, con iodio come colorante, che ha reso possibile la ricostruzione semi-automatica dell'intero SCC, nel cuore di piccoli mammiferi [128].



### 1.5.3. Modelli di accoppiamento Purkinje-miocardio

Il sistema di conduzione cardiaco, in particolare il sistema His-Purkinje, è un elemento chiave per l'attivazione elettrica coordinata del cuore. Nonostante garantisca la corretta diffusione dell'onda di depolarizzazione ai ventricoli, nei modelli computazionali viene spesso omesso. In questo Paragrafo, verranno brevemente descritti alcuni modelli matematici di elettrocardiologia presenti in letteratura, che descrivono non solo il comportamento elettrico del miocardio, ma anche il suo accoppiamento con la rete di Purkinje.

Gli autori, in [138], presentano un nuovo modello di elettrocardiologia, utile per simulare numericamente l'attivazione elettrica del sistema accoppiato Purkinje-muscolo. Gli autori hanno sviluppato un nuovo algoritmo, basato su una legge frattale, chiamato ottimizzazione vincolata costruttiva (CCO), per la generazione automatica della rete di Purkinje. Tale algoritmo costruisce iterativamente il sistema di fibre di Purkinje, minimizzando la lunghezza totale della rete così generata. Inoltre, è in grado di considerare alcune delle caratteristiche topologiche della rete, come la posizione delle PMJ, l'angolo medio di biforcazione, e la lunghezza media dei rami. Sia per il miocardio, sia per la rete, è stato sfruttato il modello eiconale tridimensionale e unidimensionale, rispettivamente. I due problemi sono stati successivamente accoppiati in corrispondenza delle PMJ ed è stata simulata la propagazione ortodromica dell'impulso elettrico.

Per generare un elettrocardiogramma coerente con gli output clinici, in [79], gli autori introducono un modello dell'elettrofisiologia cardiaca includendo anche la rete di Purkinje, in entrambi i ventricoli. Per prevedere il comportamento elettrofisiologico del miocardio, è stato implementato il modello monodominio. La medesima formulazione è stata utilizzata per calcolare il potenziale transmembrana nella rete di Purkinje e, per garantire un'adeguata velocità di conduzione nel range di 2-4  $m/s$ , nel modello sono stati modificati principalmente due fattori: la conduttività e la sezione trasversale delle cellule di Purkinje. L'onda di depolarizzazione si propaga dalle fibre di Purkinje al muscolo ventricolare e, per rendere questo trasferimento possibile, gli autori hanno collegato esclusivamente i punti terminali della rete alla superficie dell'endocardio, permettendo al muscolo di essere stimolato molto rapidamente a partire dalla superficie endocardica. Gli autori sono riusciti ad ottenere un pattern di depolarizzazione di durata di circa 80  $ms$ , dei valori di potenziale che variavano da -80  $mV$  fino a +20  $mV$ , e una propagazione dell'impulso nella regione settale da sinistra verso destra e transmurale dall'endocardio all'epicardio, coerentemente a ciò che avviene *in vivo*.

In [18], è stato sviluppato un efficiente modello bidominio per l'attività elettrica cardiaca, con l'inclusione della rete di Purkinje, e applicato ad un modello geometrico del siste-

ma di conduzione e dei ventricoli. Per lo sviluppo del modello, il problema bidominio tridimensionale è stato ridotto a delle equazioni unidimensionali, per governare la propagazione elettrica del segnale nella rete di Purkinje, e successivamente il modello bidominio tridimensionale e unidimensionale sono stati accoppiati. In questo caso, per la rappresentazione delle PMJ, è stato utilizzato il modello matematico più semplice presente in letteratura: il resistore. Perciò, le giunzioni sono modellizzate come dei resistori, che collegano lo spazio intracellulare delle fibre di Purkinje ad una regione volumetrica del miocardio.

Persino in [143], le PMJ sono state modellizzate come dei semplici resistori. In questo caso però, la rete di Purkinje è stata esplicitamente costruita a partire da un modello degli elementi finiti già esistente, basato sul modello di cuore di coniglio. Da qui, sono state estratte le superfici dell'endocardio, poi appiattite su una superficie piana, e su di essa è stata costruita manualmente la rete di Purkinje, sfruttando la descrizione della geometria della rete presente nei testi anatomici e nelle varie rappresentazioni. Per garantire l'accoppiamento Purkinje-muscolo, in entrambi i casi è stata sfruttata la formulazione del monodominio, e il sistema di Purkinje è stato accoppiato al miocardio attraverso le PMJ, modellizzate come delle resistenze fisse.

Come già detto, in corrispondenza delle PMJ, il segnale può propagarsi al muscolo dalla rete di Purkinje, come avviene nel caso sano, oppure giungere alla rete dal miocardio, come accade in condizioni patologiche. Perciò, quando si sviluppano metodi per la descrizione di disturbi nella conduzione del segnale elettrico, è fondamentale considerare anche la propagazione antidromica. Infatti, in [87], viene presentato un algoritmo per la generazione di una rete di Purkinje paziente-specifica, nel ventricolo sinistro, in casi patologici. A tale proposito, sono stati considerati i dati clinici di tre soggetti: il primo caratterizzato dalla presenza di tessuto cicatriziale, causato da un pregresso infarto del miocardio, e gli altri due affetti dalla sindrome di Wolff-Parkinson-White. Per la generazione della rete, gli autori, sfruttando l'algoritmo già presentato in [141], hanno utilizzato una rete generica come punto di partenza, per poi aggiustare progressivamente la posizione dei suoi punti terminali (PMJ), così da minimizzarne la discrepanza con i dati clinici a disposizione, distinguendo le PMJ antidromiche dalle ortodromiche. Per risolvere l'elettrofisiologia nella rete, è stato sfruttato il modello eiconale 1D, adeguatamente accoppiato con il modello eiconale del miocardio. Perciò, le PMJ antidromiche costituivano le condizioni al contorno per il modello della rete, viceversa le PMJ ortodromiche erano le condizioni al bordo per il modello del muscolo. Per la validazione del metodo, i tempi di attivazione così derivati sono stati confrontati con quelli ottenuti nel caso di una rete generica, generata senza l'ausilio di dati clinici.

In [142], è stato eseguito un confronto tra i pattern di attivazione ottenuti utilizzando un accoppiamento Purkinje-muscolo del tipo Monodominio/Monodominio (MM) e del tipo Eiconale/Eiconale (EE). Entrambi i casi in questione sono stati esaminati sia nel caso di propagazione ortodromica, sfruttando l'algoritmo presentato in [141], sia nel caso di propagazione antidromica, utilizzando l'algoritmo descritto in [87]. Il confronto è stato eseguito sfruttando un modello geometrico del ventricolo sinistro, idealizzato come un ellissoide. Nel caso sano, i risultati ottenuti con le due strategie sono piuttosto simili: l'attivazione inizia nel miocardio dopo all'incirca 8 *ms*, e l'ultimo punto si attiva dopo 66 *ms* per l'accoppiamento EE, e dopo 72 *ms* nel caso MM. La differenza sostanziale la si riscontra nei tempi di attivazione della rete: nel primo caso, la rete si depolarizza in un totale di 16 *ms*, nel secondo caso sono necessari 31 *ms*. Nel caso patologico, vengono evidenziate delle differenze ancora meno marcate. Infine, l'accoppiamento MM è stato applicato ad una geometria reale del ventricolo sinistro, ricostruita a partire da immagini ottenute con la MRI.

In [5], gli autori hanno dimostrato l'esistenza e l'unicità della soluzione fornita da un problema accoppiato del tipo Monodominio/Bidominio, che modella l'accoppiamento tra la rete di Purkinje e il miocardio. La rete è stata considerata composta da rami extra-miocardici e intra-miocardici detti "isolati", e da rami intra-miocardici definiti "accoppiati". A differenza dei secondi, i primi non permettono la propagazione del potenziale d'azione nel miocardio circostante. È stato ipotizzato che il miocardio occupasse un dominio tridimensionale regolare, mentre la rete di Purkinje si distribuiva in una regione monodimensionale, che attraversava perpendicolarmente il dominio del muscolo. Per entrambe le tipologie di rami individuate, gli autori hanno utilizzato il modello monodominio. La parte intra-miocardica delle fibre di Purkinje è stata accoppiata con il tessuto ventricolare utilizzando le equazioni del modello bidominio. Nello specifico, l'accoppiamento è stato effettuato per mezzo del potenziale extracellulare. Infine, sono stati condotti dei test numerici per simulare la propagazione ortodromica e antidromica dell'onda di depolarizzazione tra il tessuto e le fibre di Purkinje.

In [150], gli autori descrivono la validazione di un modello computazionale, comprendente anche la rete di Purkinje, sviluppato per lo studio del mantenimento e della terminazione delle aritmie in un cuore ischemico. A tale scopo, è stata sfruttata una mesh tridimensionale di un ventricolo umano infartuato, ricavata tramite segmentazione, a partire dalle immagini di una risonanza magnetica, eseguita su un determinato paziente. La porzione di tessuto soggetta all'ischemia è stata segmentata dai dati ottenuti attraverso la MRI con gadolinio come mezzo di contrasto. Il comportamento elettrico del tessuto cardiaco è stato modellizzato attraverso la formulazione del monodominio, mentre le proprietà elet-

trofisiologiche del sistema His-Purkinje sono state simulate con un modello già esistente di cardiomiocita ventricolare del cuore di coniglio [7], modificato in modo da incorporare le differenti proprietà dei canali ionici delle fibre, rispetto alle normali cellule miocardiche. Il protocollo di stimolazione consisteva nello stimolare direttamente il fascio di His con un impulso con periodo di 400 *ms* e intensità di 500  $\mu A/cm^3$ . I risultati mostrano lo sviluppo di un rientro dopo il secondo battito e, dopo il terzo, l'onda di rientro è stata in grado di attivare in maniera retrograda il sistema His-Purkinje prematuramente, cioè una delle PMJ è stata attivata prima rispetto al caso di normale stimolazione proveniente dal fascio di His.

## 1.6. Contesto e obiettivi

Man mano che i modelli matematici di elettrofisiologia dell'intero cuore diventano progressivamente più dettagliati, nell'avvenire potranno essere considerati come uno strumento pratico per esplorare alcune condizioni che sono difficilmente studiabili *in vivo*. In quest'ottica, l'inclusione della rete di Purkinje è un aspetto fondamentale per i modelli computazionali che aspirano ad ottenere dei pattern realistici di attivazione ventricolare. Inoltre, studiando patologie cardiache come i blocchi di branca o le aritmie, il ruolo della rete è ancora più importante, dato che può essere aritmogena [52] e riconducibile alla formazione di complessi ventricolari prematuri [25]. Pertanto, l'obiettivo di questo progetto di tesi è eseguire delle simulazioni di elettrofisiologia, nel solo ventricolo sinistro e nel bi-ventricolo, in presenza della rete di Purkinje, nel caso di propagazione ortodromica, che siano le più realistiche possibili. Dunque, con tale scopo, si eseguirà la seguente procedura:

1. Generazione di un modello topografico della rete di Purkinje sull'endocardio ventricolare, utilizzando l'algoritmo semi-automatico proposto da Costabal *et al.* [32], cercando di riprodurre le principali caratteristiche anatomiche del sistema His-Purkinje note a priori (si veda Sezione 1.2.3 e Sezione 1.2.4).
2. Valutazione degli effetti dei principali parametri dell'algoritmo (lunghezza media dei rami, angolo di biforcazione e parametro di repulsione) sulla geometria della rete di Purkinje precedentemente generata.
3. Risoluzione del problema accoppiato Purkinje-miocardio, modellizzato attraverso un accoppiamento Eiconale/Monodominio per la rete di Purkinje e per il muscolo rispettivamente, grazie all'implementazione di un codice C++ nella libreria degli elementi finiti `lifex` [2]. Tale algoritmo permette la risoluzione del problema eiconale nella rete, e anche l'accoppiamento con il modello monodominio nel muscolo

(quest'ultimo modello già presente in `lifex`).

4. Confronto dei risultati delle simulazioni dell'accoppiamento Purkinje-miocardio con la reale attivazione fisiologica ventricolare e della rete di Purkinje, con anche un'analisi dell'influenza della velocità di conduzione e dell'angolo di biforcazione della rete sui risultati ottenuti.
5. Tutti i punti sopracitati sono stati applicati ad una mesh di ventricolo sinistro ideale, tre mesh di ventricolo sinistro reale, una mesh biventricolare ideale e una mesh biventricolare reale.
6. Simulazione di un caso di ischemia miocardica in una geometria ventricolare reale, al fine di verificare la validità del metodo anche in un caso patologico.

Il metodo così proposto non solo pone importanza sull'inclusione della rete di Purkinje nei modelli computazionali di elettrofisiologia ventricolare, ma si è dimostrato essere molto versatile, poiché in grado di adattarsi a diverse geometrie ventricolari ideali e reali. Inoltre, per la prima volta, ha permesso di eseguire nell'ambiente `lifex` delle simulazioni dell'accoppiamento Purkinje-miocardio nel caso della propagazione ortodromica, gettando le basi per una futura estensione del metodo anche al caso antidromico.



## 2 | Generazione della rete di Purkinje

Come già precedentemente menzionato, l'attivazione elettrica del cuore origina nel nodo senoatriale (NSA), localizzato nell'atrio destro, da cui si propaga attraversando gli atri e raggiungendo il nodo atrioventricolare (NAV), l'unica connessione elettrica tra atri e ventricoli. Da qui, l'impulso elettrico giunge al fascio di His, che collega il NAV alla rete di Purkinje, che si dirama dalla base del setto nell'endocardio dei ventricoli destro e sinistro. Come già ampiamente discusso nel Capitolo 1, la presenza delle fibre di Purkinje è fondamentale per garantire una rapida propagazione dell'impulso elettrico all'endocardio dei ventricoli. Tuttavia, considerando le difficoltà riscontrate nel visualizzare la fibre *in vivo*, e le complicazioni legate alla modellizzazione dell'accoppiamento Purkinje-miocardio, la rete viene spesso omessa dai modelli di elettrofisiologia ventricolare. Considerando però la sua importanza sia a livello fisiologico, che patologico, il modello di elettrofisiologia, sviluppato nel presente elaborato, permette di simulare l'attività elettrica dei ventricoli, includendo anche la rappresentazione computazionale della rete di Purkinje.

In questo progetto di tesi, il modello computazionale topologico della rete di Purkinje è stato generato in accordo con il metodo proposto da Costabal *et al.* [32]: un algoritmo semi-automatico, noto come **fractal-tree**, basato su una legge frattale, e utilizzato da diversi lavori in letteratura [11, 37, 69, 79, 90, 91, 150, 156]. In questo metodo, la rete frattale bidimensionale viene generata, e successivamente proiettata sulla superficie dell'endocardio sfruttando una tecnica di proiezione a due-step, in modo da formare la rete di Purkinje nel modello ventricolare. In questo capitolo, *in primis*, è presente una descrizione dettagliata dell'algoritmo utilizzato per la generazione della rete di Purkinje (Sezione 2.1), illustrandone i diversi parametri e il funzionamento (Sezione 2.2). *In secundis*, nella Sezione 2.3 vengono presentate e discusse, con considerazioni anatomiche e geometriche, le reti di Purkinje generate su diverse geometrie ventricolari, ottenute applicando l'algoritmo.

## 2.1. Descrizione dell'algoritmo fractal-tree

L'algoritmo `fractal-tree`, illustrato in [32], è in grado di generare, in maniera semi-automatica, una rete di Purkinje su superfici dell'endocardio ventricolare ideali o reali, discretizzate da triangoli. Per la creazione della rete bidimensionale, è necessario selezionare il nodo iniziale e definire la direzione di sviluppo della rete stessa. Dal nodo terminale del ramo iniziale è possibile creare due nuovi rami e ripetere l'operazione iterativamente. Il metodo fornisce una curvatura controllata ai rami ed è adattabile sia a superfici regolari (come geometrie ventricolari ideali), sia a superfici irregolari (come geometrie ventricolari reali). I rami sono rappresentati come delle poli-linee, cioè formate da  $n$  segmenti e  $n + 1$  nodi, che si respingono a vicenda, in modo da generare delle linee curve. Questo aspetto è reso possibile definendo la direzione di ogni segmento di un determinato ramo sulla base della direzione del segmento precedente, e del gradiente della distanza di tutti i nodi già esistenti (Figura 2.1). Per rilevare delle potenziali collisioni, vengono considerati tutti i nodi della rete, a parte quelli nei rami "genitore" e "fratello", e se la distanza tra un potenziale nuovo nodo e un nodo già esistente è inferiore ad una certa tolleranza, il branch non può crescere ulteriormente e il nuovo nodo viene rimosso. Se richiesto, è possibile creare un loop chiuso aggiungendo all'ultimo nodo di un ramo il nodo più vicino nella rete.

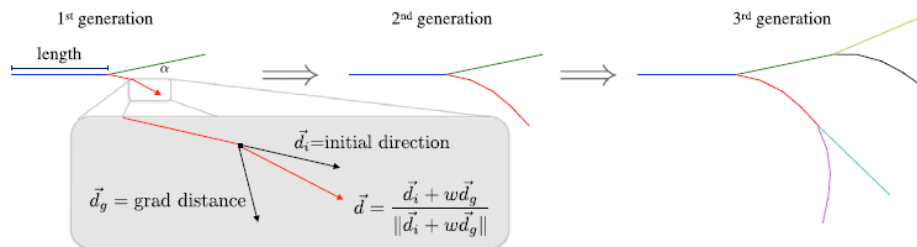


Figura 2.1: Generazione della rete bidimensionale. Il ramo iniziale si divide in due branch "figli". Ciascuno di essi si divide ulteriormente in segmenti. La direzione di ogni segmento è determinata dalla direzione del precedente e dal gradiente della distanza da tutti i nodi già esistenti [32].

L'algoritmo `fractal-tree` utilizza tre parametri cinematici per determinare la forma della rete: la lunghezza media dei rami (`length`), l'angolo di biforcazione (`branch angle`) e il parametro di repulsione (`repulsion parameter`). Quest'ultimo regola la curvatura di ciascun branch: maggiore è il parametro di repulsione, più i rami si respingono a vicenda.

L'algoritmo in questione contiene tre sorgenti di casualità. Prima di tutto, la lunghezza di ogni branch viene calcolata a partire da una distribuzione normale casuale, caratterizzata



da una media  $l$  e varianza  $0.4l^2$ . Secondariamente, l'ordine di generazione dei vari branch è rimescolata ad ogni iterazione, per distribuire casualmente l'influenza di una curvatura rispetto ad un nodo già esistente. Infine, si rimescola l'ordine con cui vengono generati i rami "figli". Questo fa sì che, senza variare i parametri, ogni volta si generi una rete morfologicamente diversa dalla precedente.

Per permettere la generazione della rete anche su superfici irregolari, viene utilizzato l'algoritmo bidimensionale appena descritto come base di partenza. In pratica, l'algoritmo riesce a costruire la rete direttamente su una superficie non-liscia, proiettando immediatamente ogni nodo appena creato sulla superficie stessa. Esistono diverse tecniche di proiezione possibili, ma gli autori, partendo dalla tecnica originale ad uno-step, hanno ideato una nuova strategia, definita a *due-step*. La prima sfrutta la normale di un elemento triangolare per proiettare ciascun nodo sul piano definito da ogni triangolo [59], per poi verificare se il nodo si trova effettivamente all'interno del triangolo stesso. Mentre questo metodo funziona adeguatamente se applicato a superfici lisce, fallisce nel caso di superfici irregolari. Infatti, quando sono presenti degli angoli acuti sulla superficie, il metodo di proiezione ad uno-step ha dei punti ciechi, in cui percepisce che il nuovo nodo si trova al di fuori della regione di interesse [32] (Figura 2.2a). Per risolvere il problema, nella tecnica a due-step (Figura 2.2b), in una prima fase il nodo viene proiettato su un piano definito dalla normale dei vertici, creando così una pre-proiezione. Questa normale è definita come la somma pesata di tutte le normali dei triangoli vicini. Successivamente, il nodo pre-proiettato viene a tutti gli effetti proiettato sulla superficie e l'algoritmo verifica se si trova all'interno di un triangolo.

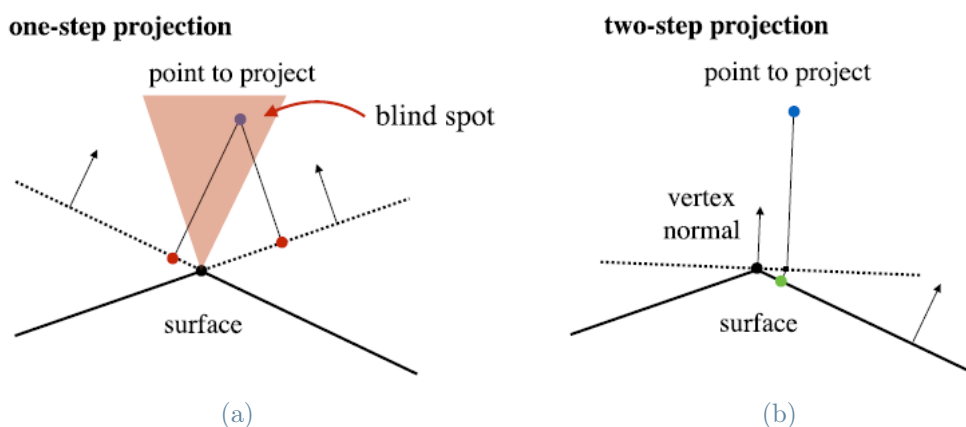


Figura 2.2: Proiezione del nodo appena creato su una superficie irregolare. (a) Il metodo di proiezione ad uno-step [32]. (b) Il metodo di proiezione a due-step [32].

## 2.2. Breve descrizione del codice

Il codice `fractal-tree` è stato sviluppato appositamente per creare una rappresentazione della rete di Purkinje, come rete frattale, su superfici discretizzate da triangoli, è open source e tutta la sua documentazione è disponibile online (<https://simtk.org/home/fractal-tree> e <https://github.com/fsahli/fractal-tree>).

### 2.2.1. Prerequisiti

Il codice è sviluppato esclusivamente per il sistema operativo `Linux`, e sfrutta due librerie open source del linguaggio di programmazione `Python3`: `numpy` e `scipy`. Innanzitutto, è necessario avere a disposizione il file della mesh triangolare della superficie dell'endocardio in formato `.obj`. Gli autori suggeriscono *MeshLab*, un software adeguato per la manipolazione di mesh, con cui è possibile esportare la geometria come file `.obj`. In alternativa, in questo progetto di tesi, è stato sfruttato il programma *ParaView*, nella versione 5.9.1, che consente, attraverso il filtro *Extract Surface*, di esportare una determinata mesh e salvarla nel formato corretto. Prima di eseguire il codice, bisogna assicurarsi che la mesh sia priva di vertici o facce duplicate, e anche verificare l'orientazione delle normali, poiché, se gli angoli sono invertiti, il risultato ottenuto è diverso. La stessa versione di *ParaView* è stata utilizzata anche per la visualizzazione dei risultati.

In pratica, prima di eseguire il codice, è necessario editare la classe `parameters.py`, per definire il file mesh e i parametri da utilizzare. Una volta modificata la classe dei parametri, per eseguire il codice, è sufficiente digitare da terminale:

```
python create_fractal_tree.py
```

Dopo le iterazioni necessarie, il codice restituisce i seguenti file:

- `nome_file_output.vtu`. Il file contenente la rete frattale generata;
- `nome_file_output_xyz.txt`. Un file di testo contenente tutte le coordinate dei punti della rete;
- `nome_file_output_endnodes.txt`. Un file di testo contenente le coordinate dei punti terminali della rete;
- `nome_file_output_ien.txt`. Un file di testo contenente tutte le connettività.

### 2.2.2. Classe dei parametri

La classe dei parametri (Figura 2.3) è utilizzata per specificare i parametri in input del codice, sfruttati per la generazione della rete. I parametri di input sono:

- **meshfile**. Parametro di tipo `string` utilizzato per specificare il percorso e il nome del file della mesh triangolare dell'endocardio;
- **filename**. Parametro di tipo `string` che definisce il nome del file `.vtu` di output, in cui sarà contenuta la rete;
- **init\_node**. Parametro di tipo array `numpy` utilizzato per definire le tre coordinate del primo nodo da cui si svilupperà tutta la rete. Tale nodo deve necessariamente appartenere alla mesh. Per ricavare le coordinate del primo nodo, è sufficiente selezionare il punto di interesse sulla mesh, attraverso la funzione *Select points on* in ParaView, e successivamente estrarne le coordinate con l'ausilio del filtro *Extract Selection*;
- **second\_node**. Parametro di tipo array `numpy` utilizzato per definire le tre coordinate del secondo nodo, che determina la direzione iniziale di sviluppo dell'albero frattale. Quest'ultimo non appartiene alla rete, ne definisce solo la direzione. È importante evitare di scegliere come secondo nodo un punto collegato a quello iniziale da un singolo lato della mesh, per non creare problemi numerici;
- **init\_length**. Parametro di tipo `float` che definisce la lunghezza in millimetri del primo ramo della rete;
- **N\_it**. Parametro di tipo `int` che specifica il numero di generazione dei rami;
- **length**. Parametro di tipo `float` che stabilisce la lunghezza media in millimetri dei branch della rete;
- **std\_length**. Parametro di tipo `float` che definisce la deviazione standard della lunghezza dei rami. Per evitare lunghezze casuali, basta imporre tale parametro uguale a 0;
- **min\_length**. Parametro di tipo `float` che specifica la lunghezza minima in millimetri di ciascun ramo, per evitare la generazione casuale di lunghezze negative;
- **branch\_angle**. Parametro di tipo `float` che stabilisce l'angolo di biforcazione in radianti, formato tra la direzione del ramo appena formato e il ramo "fratello";
- **w**. Parametro di tipo `float` che definisce il grado di repulsione che ciascun ramo esercita sugli altri;

- `l_segment`. Parametro di tipo `float` utilizzato per specificare la lunghezza in millimetri di ciascun segmento di un ramo (in maniera approssimativa, dato che la lunghezza di un ogni branch è casuale). Può essere interpretato come la lunghezza di un elemento di una mesh degli elementi finiti;
- `Fascicles`. Parametro di tipo `bool` utilizzato per introdurre nella rete uno o più rami rettilinei, al seguito di quello iniziale, con diverse lunghezze e angoli rispetto al ramo iniziale. La presenza di tale parametro è giustificata per la generazione dei fascicoli in cui si dirama la branca sinistra;
- `fascicles_angle`. Parametro di tipo `list` che specifica, in un elenco separato dalla virgola, l'angolo in radianti formato da ciascun fascicolo rispetto al ramo iniziale. Per ogni fascicolo introdotto, deve essere definito un angolo;
- `fascicles_length`. Parametro di tipo `list` che definisce, in un elenco separato dalla virgola, la lunghezza in millimetri di ogni fascicolo. La sua dimensione deve coincidere con il parametro `fascicles_angle`;
- `save`. Parametro di tipo `bool` che, se impostato come vero, consente il salvataggio dei file di testo contenenti le coordinate di tutti i nodi, le connettività e le coordinate dei nodi terminali della rete frattale;
- `save_paraview`. Parametro di tipo `bool` che, se impostato come vero, consente il salvataggio del file `.vtu` contenente la rete frattale appena generata.

```

def __init__(self):
    self.meshfile='idealized_LV_prolate_819dofs_hex_endo_2ref.obj'
    self.filename='test'
    self.init_node=np.array([-27.2278, 0.03334, 16.1024])
    self.second_node=np.array([-26.736, 0, -17.7966])
    self.init_length=10.0
    self.N_it=17
    self.length=8.0
    self.std_length = np.sqrt(0.2)*self.length
    self.min_length = self.length/10.
    self.branch_angle=0.15
    self.w=0.1
    self.l_segment=1.0

    self.Fascicles=True

#####
# Fascicles data
#####
    self.fascicles_angles=[-1.0,1.0,0.0]
    self.fascicles_length=[10.0,10.0,5.0]
# Save data?
    self.save=True
    self.save_paraview=True

```

Figura 2.3: Un esempio di file dei parametri modificato

## 2.3. Risultati

In questa Sezione vengono presentate tutte le reti di Purkinje, generate utilizzando l'algoritmo `fractal-tree`, in diverse geometrie endocardiche, ciascuna ricavata dalla superficie interna di: una mesh del ventricolo sinistro ideale, tre mesh di ventricolo sinistro reale di tre pazienti diversi (p2, p8 e p11) dell'ospedale Santa Maria del Carmine di Rovereto, una mesh biventricolare ideale [96], e una mesh opensource biventricolare reale [55].

Come già detto, sono essenzialmente tre i parametri che influenzano drasticamente la morfologia della rete: la lunghezza media dei rami, l'angolo di biforcazione, e il parametro di repulsione. Perciò, questa Sezione si occupa anche di investigare come tali parametri riescano ad influenzare la geometria della rete di Purkinje generata. Inoltre, la Tabella 2.1 riassume i principali parametri scelti per realizzare le reti di Purkinje definitive, utilizzate per le successive simulazioni di accoppiamento con il miocardio.

	length	branch angle	Fascicles angle e length	w	N
<b>LV ideale</b>	8	0.15	$\{-1.0,0,1.0\}$ e $\{10,5,10\}$	0.1	15
<b>LV reale p2</b>	10	0.15 0.30 0.60	$\{-1.0,0,1.0\}$ e $\{10,10,10\}$	0.1	14
<b>LV reale p8</b>	8	0.15 0.30 0.60	$\{-1.0,0,1.0\}$ e $\{10,10,10\}$	0.1	13
<b>LV reale p11</b>	8	0.15 0.30 0.60	$\{-1.0,0,1.0\}$ e $\{10,10,10\}$	0.1	13
<b>LV biv ideale</b>	10	0.30	$\{-1.0,0,1.0\}$ e $\{10,10,10\}$	0.1	13
<b>LV biv reale</b>	10	0.30 0.60	$\{-1.0,0,1.0\}$ e $\{10,10,10\}$	0.1	11
<b>RV biv ideale</b>	8	0.30	$\{-1.4,0\}$ e $\{50,25\}$	0.1	11
<b>RV biv reale</b>	9	0.30 0.60	$\{-1.4,0\}$ e $\{55,30\}$	0.1	9

Tabella 2.1: Alcuni dei parametri scelti per realizzare le reti di Purkinje definitive nelle varie geometrie. Gli angoli sono espressi in radianti, mentre le lunghezze in millimetri. Il parametro  $w$ , che rappresenta il parametro di repulsione, e il parametro  $N$ , che determina il numero delle ramificazioni, sono adimensionali.

### 2.3.1. Ventricolo sinistro ideale

In questo caso, l'endocardio del ventricolo sinistro è modellizzato attraverso la superficie interna di una mesh volumetrica di elissoide.

In questa Sezione, inizialmente, si descrive il processo attraverso il quale è stato possibile modellizzare le tre diramazioni della branca sinistra, successivamente il Paragrafo si con-

centra sulla generazione della porzione più distale della rete di Purkinje, e sul valutare l'influenza del parametro `length` sulla geometria della rete.

### Tre diramazioni della branca sinistra

È stato possibile verificare [70] che, in soggetti diversi, le modalità con cui la branca sinistra si divide nei suoi fascicoli cambia leggermente. Numerose osservazioni anatomiche (si veda Sezione 1.2.3) hanno evidenziato, nella maggior parte dei casi, la presenza di tre diramazioni della branca sinistra: un fascicolo anteriore, diretto al muscolo papillare anteriore, uno settale, diretto verso l'apice del ventricolo, e uno posteriore, diretto verso il muscolo papillare posteriore (Figura 2.4a). La variazione anatomica principalmente riscontrata riguarda il ramo settale. Infatti, comunemente origina direttamente dalla branca sinistra, ma in alcuni casi può avere origine dal fascio anteriore o posteriore, oppure dal plesso di reti generato da essi [82]. Quest'ultimo risulta essere di dimensioni inferiori rispetto alle altre due diramazioni; perciò, in clinica, solitamente si fa riferimento esclusivamente al fascio anteriore e posteriore [81, 110], e il ramo settale viene spesso tralasciato nei vari modelli computazionali della rete di Purkinje [11, 37, 69, 79, 90, 91, 150, 156]. Però, dato che l'algoritmo permette di definire un numero arbitrario di segmenti rettilinei in aggiunta al ramo iniziale, sono stati inseriti nel modello di rete frattale tutte e tre le diramazioni della branca sinistra.

Perciò, il parametro booleano `Fascicles` è stato impostato come vero, e sono stati inseriti tre valori di lunghezza e di orientazione rispetto al ramo iniziale. Dagli studi istologici riportati in [122], si evince che l'angolo di biforcazione delle diramazioni più prossimali della rete di Purkinje, ovvero la branca sinistra e i tre fascicoli, è compreso in un range di  $60^\circ \pm 40^\circ$ , mentre la loro lunghezza risiede nell'intervallo di  $[3.0, 10.0] \pm 0.3 \text{ mm}$ . Perciò, per quanto riguarda la lunghezza dei rami rettilinei, è stato scelto il valore di  $10 \text{ mm}$ , ad eccezione del ramo settale, la cui lunghezza è stata imposta uguale a  $5 \text{ mm}$ , per renderlo più breve rispetto agli altri. Gli angoli del fascicolo anteriore e posteriore sono stati imposti uguali a  $-1.0 \text{ rad}$  e  $1.0 \text{ rad}$  (circa  $58^\circ$ ) rispettivamente, mentre l'angolo formato tra il ramo iniziale e il fascio settale è stato considerato uguale a  $0 \text{ rad}$ , in modo da imitare il più fedelmente possibile la morfologia anatomica reale (Figura 2.4a). La Figura 2.4b mostra il risultato ottenuto.

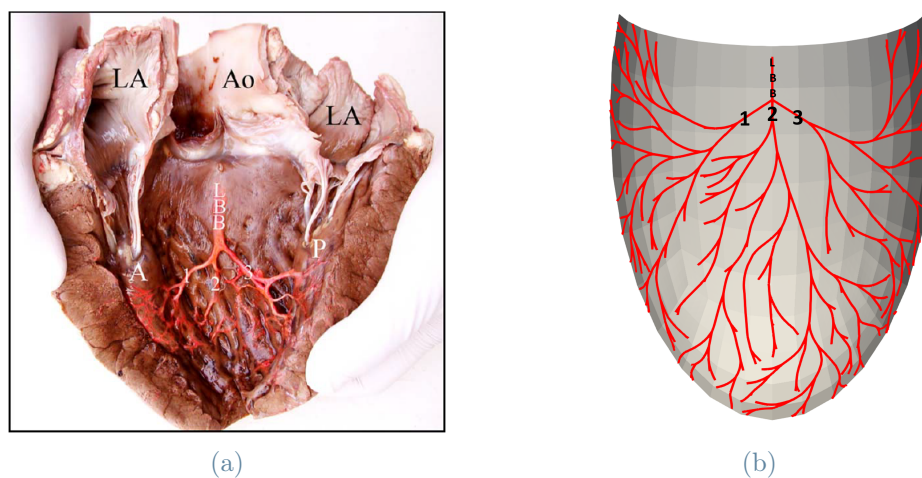


Figura 2.4: (a) **LBB**. Porzione di branca sinistra che penetra nel subendocardio del ventricolo sinistro. **1**. Fascicolo anteriore. **2**. Fascicolo settale. **3**. Fascicolo posteriore. **A**. Muscolo papillare anteriore. **P**. Muscolo papillare posteriore. **LA**. Atrio sinistro. **Ao**. Aorta [38]. (b) Utilizzo del parametro `Fascicles` per la generazione dei tre fascicoli della branca sinistra.

## Rete di Purkinje distale

Da misurazioni anatomiche effettuate *ex vivo* [122], si evince che la lunghezza media dei branch distali si trova nel range di  $[0.3, 8.0]$  *mm*. Perciò, per investigarne gli effetti sulla geometria della rete di Purkinje più distale (ovvero dopo le tre diramazioni della branca sinistra), nel file dei parametri è stato necessario modificare il parametro `length`. In principio, la lunghezza media dei rami distali della rete è stata imposta uguale a 6 *mm*, successivamente, mantenendo inalterati tutti gli altri parametri, è stata progressivamente aumentata a 8 *mm*, e poi a 10 *mm*. La Figura 2.5 mostra i risultati ottenuti in tutti e tre i casi sopracitati. Scegliendo una lunghezza di 6 *mm* (Figura 2.5a), i rami non sono in grado di coprire tutta la geometria, e si sa che anatomicamente la rete di Purkinje si distribuisce equamente in tutta la superficie endocardica [122]. Viceversa, aumentando la lunghezza a 8 *mm* (Figura 2.5b) e a 10 *mm* (Figura 2.5c), si riesce a ricoprire efficacemente tutta la geometria. Al fine di permettere una dispersione adeguata dei rami, evitando di allungarli eccessivamente, la lunghezza media dei branch prescelta è di 8 *mm*. In questo modo, non solo si garantisce accordo con i valori misurati istologicamente, ma anche con quelli scelti negli altri lavori di letteratura basati sullo stesso algoritmo [37, 79, 150, 156].

Per la lunghezza minima dei rami, per il `branch angle` e per il parametro di repulsione, è stato mantenuto il valore di default definito da Costabal *et al.* [32] nel file dei parametri

originale:  $\text{length}/10$ ,  $0.15 \text{ rad}$  (circa  $9^\circ$ ) e  $0.1$ , rispettivamente, poiché utilizzati inalterati anche in altri studi [37, 79, 150, 156].

È doveroso sottolineare che, anatomicamente parlando, non si riscontra la presenza di fibre di Purkinje a livello della base del ventricolo [119, 122]. Tuttavia, non è stato possibile incorporare questo aspetto nel modello di rete generata poiché l'algoritmo accresce i rami in tutte le direzioni, non permettendo di escludere la regione della base.

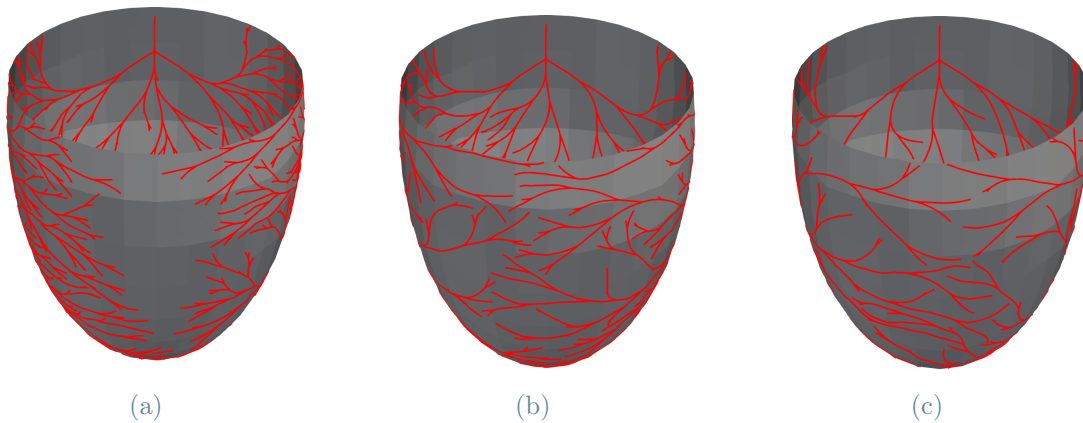


Figura 2.5: Effetto del parametro `length`. (a) `length` = 6 *mm*. (b) `length` = 8 *mm*. (c) `length` = 10 *mm*.

### 2.3.2. Ventricoli sinistri reali

Per la generazione di un modello di rete di Purkinje su mesh ventricolari reali, è stata sfruttata la geometria del ventricolo sinistro di tre pazienti diversi, identificati come p2, p8 e p11, dell'ospedale Santa Maria del Carmine di Rovereto.

In un primo momento, il Paragrafo si concentra sulla breve descrizione dei parametri scelti per generare la rete di Purkinje in tutte e tre le geometrie reali. Dopodiché, si analizza nel dettaglio come il valore del parametro `branch angle` influenzi la geometria e la distribuzione dei rami della rete.

Anche in questo caso, la branca sinistra è stata suddivisa nei suoi tre fascicoli, aventi ciascuno lunghezza di 10 *mm*, e orientazione rispetto al ramo iniziale di  $-1.0 \text{ rad}$  per l'anteriore,  $1.0 \text{ rad}$  per il posteriore, e  $0 \text{ rad}$  per il settale. Nel caso di p11 e p8, i valori della lunghezza media dei branch, della lunghezza minima, del parametro di repulsione, e della lunghezza del ramo iniziale coincidono con i valori scelti per il caso ideale. L'unica eccezione è il numero delle diramazioni, che è stato ridotto da 15 a 13, poiché sufficiente per permettere alla rete di coprire l'intera superficie endocardica. Viceversa, essendo la



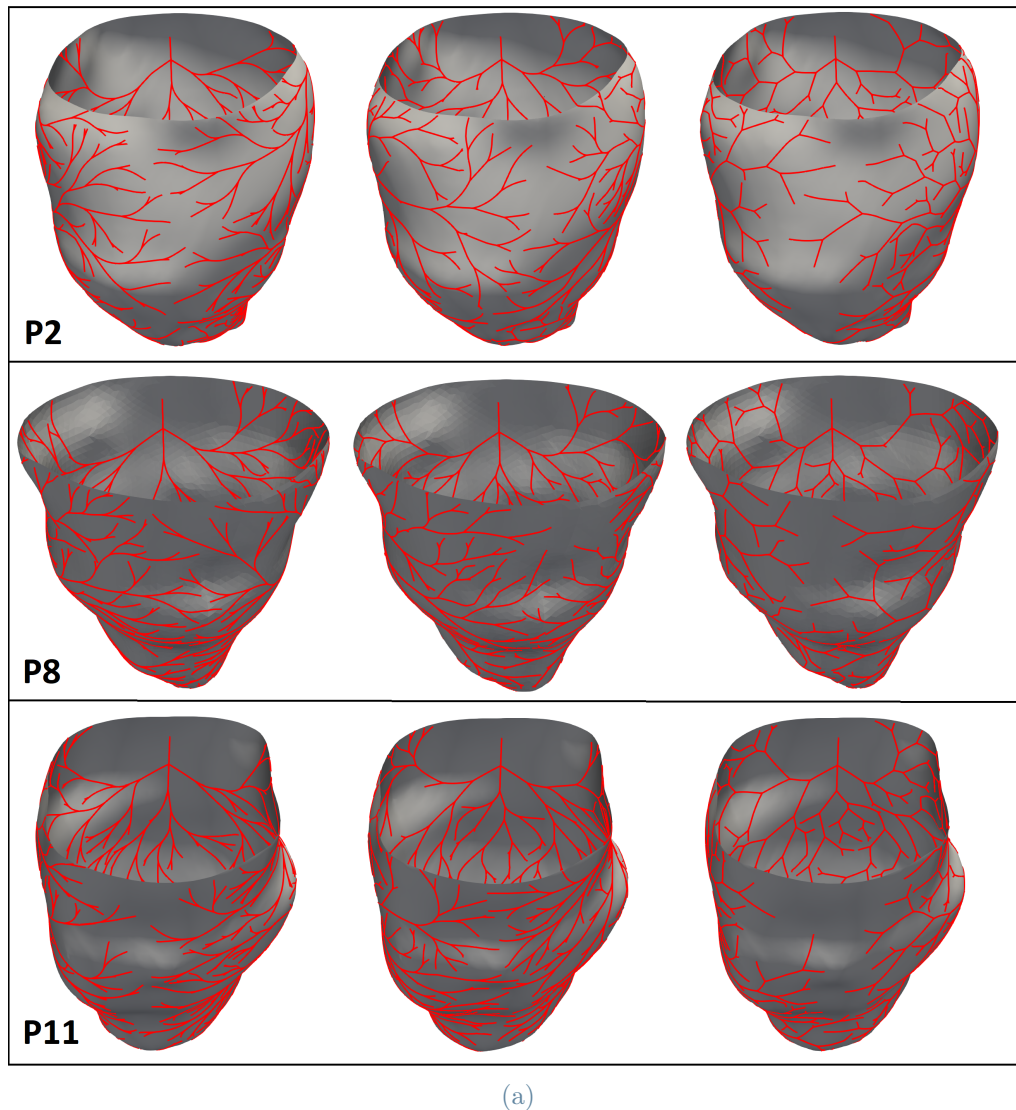
geometria p2 più grande rispetto alle precedenti, è stato necessario aumentare il numero delle diramazioni a 14 e la lunghezza media dei rami a 10 *mm*.

### Effetto dell'angolo di biforcazione

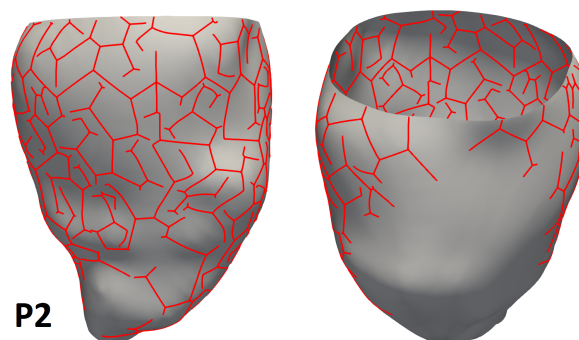
Mentre i parametri sopracitati sono stati modificati solo per permettere alla rete di adattarsi meglio alle diverse geometrie, l'unico parametro effettivamente cambiato è il **branch angle**, così da poterne investigare gli effetti sulla topografia della rete generata. Inizialmente, in accordo con il caso del ventricolo sinistro ideale, è stato impostato a 0.15 *rad*. Tuttavia, da osservazioni anatomiche [122], è stato possibile desumere che l'angolo formato tra un branch e il ramo "fratello" ha valori molto variabili, compresi nell'intervallo [15°, 90°]. Perciò, successivamente, l'angolo è stato progressivamente aumentato e fissato a 0.30 *rad* (circa 17°), a 0.60 *rad* (circa 34°) e a 1.2 *rad* (circa 69°).

In Figura 2.6a, sono rappresentati tre casi diversi, ciascuno con un valore di **branch angle** differente (0.15 *rad*, 0.30 *rad*, 0.60 *rad*), per ciascuna delle tre geometrie. Anche se nel primo caso l'angolo scelto non si trova nel range di valori fisiologici misurati sperimentalmente, è stato comunque preso in considerazione, poiché mantenuto inalterato in tutti i lavori di letteratura in cui è stato sfruttato lo stesso algoritmo [37, 79, 150, 156]. Tutti gli altri casi corrispondono a dei valori effettivamente riscontrati durante delle osservazioni effettuate *ex vivo*. In tutti questi esempi, la rete è in grado di ricoprire tutta la superficie dell'endocardio. Inoltre, aumentando l'angolo di biforcazione, i rami "fratelli" si separano maggiormente, distribuendosi più equamente sulla superficie endocardica. Così facendo, i branch si avvicinano di più al punto iniziale della rete, dove idealmente ci sarebbe la base del setto.

Invece, in Figura 2.6b, è riportato a titolo di esempio la rete di Purkinje con **branch angle** uguale a 1.2 *rad*, nella geometria p2. Come si nota chiaramente dalla Figura, l'angolo è così elevato da causare la distribuzione dei rami anche nella regione appena al di sopra del nodo iniziale (Figura 2.6b a sinistra), proprio a livello della base del setto, e da osservazioni anatomiche si evince che, non solo non vi sono rami in corrispondenza della base del ventricolo, ma non vi sono fibre neanche nelle aree superiori del setto [119, 122]. Inoltre, la rete si sviluppa esclusivamente su una porzione limitata della superficie (Figura 2.6b a destra), e perciò il caso in cui l'angolo è fissato a 1.2 *rad* viene scartato in tutte e tre le geometrie.



(a)



(b)

Figura 2.6: Effetti del parametro *branch angle* sulla geometria della rete di Purkinje del ventricolo sinistro reale. (a) A sinistra, *branch angle* =  $0.15 \text{ rad}$ . Al centro, *branch angle* =  $0.30 \text{ rad}$ . A destra, *branch angle* =  $0.60 \text{ rad}$ . (b) Geometria p2 con *branch angle* =  $1.2 \text{ rad}$ . A sinistra, la rete si trova nelle regioni basali del setto. A destra, la rete non è distribuita equamente sulla superficie dell'endocardio.

### 2.3.3. Bi-ventricolo ideale

In questo paragrafo si discute della prassi utilizzata per la generazione della rete di Purkinje in entrambi i ventricoli, e successivamente si valutano gli effetti che il `repulsion parameter` ha sulla geometria della rete ottenuta.

Poiché è ben noto dall'anatomia [122] che le fibre di Purkinje sono presenti esclusivamente sulla superficie endocardica, in un primo momento, è stato necessario separare l'endocardio del ventricolo destro e del ventricolo sinistro, così da generare entrambe le reti separatamente.

#### Rete di Purkinje nel ventricolo sinistro

Nel caso nel ventricolo sinistro, la rete di Purkinje generata presenta anche in questo caso tre diramazioni della branca sinistra. Perciò, il parametro `Fascicles` è stato imposto come vero, l'orientamento dei tre fascicoli è stata mantenuta dai casi precedenti, così come le lunghezze. La lunghezza del ramo iniziale è stata definita uguale a 10 *mm*, così come la lunghezza media dei branch, e per il numero delle iterazioni è stato scelto il valore di 13. La lunghezza minima dei rami è stata mantenuta inalterata dai casi precedentemente trattati.

#### Rete di Purkinje nel ventricolo destro

Per quanto riguarda il ventricolo destro ideale, non essendo la geometria scelta dotata di contorni ricurvi, è stato necessario arrotondare la mesh manualmente con l'ausilio di *Meshmixer*, un software ideato per la manipolazione di mesh. Infatti, senza contorni ricurvi, l'algoritmo `fractal-tree` non è in grado di costruire la rete ricoprendo tutta la geometria, poiché si blocca in corrispondenza del contorno "spigoloso". Tuttavia, è doveroso sottolineare che questo inconveniente è esclusivamente dovuto alla geometria ideale ventricolare scelta.

Comunque, dato che la branca destra si divide solo in prossimità dell'apice del cuore [148], emettendo solo un discreto numero di diramazioni dirette al muscolo papillare anteriore (si veda Sezione 1.2.3), le quali decorrono all'interno del fascio moderatore (Figura 2.7a), in prima approssimazione si può considerare la regione settale destra priva di fibre di Purkinje [79]. Quest'ipotesi è ulteriormente supportata dal fatto che fisiologicamente la depolarizzazione nel setto procede da sinistra verso destra [40, 119]. Perciò, il parametro `Fascicles` è stato impostato come vero, però, diversamente dal ventricolo sinistro, in questo caso le diramazioni sono solo due: una diretta verso l'apice del ventricolo destro,

e l'altra diretta idealmente verso il muscolo papillare anteriore (Figura 2.7b).

Purtroppo in questo caso, a differenza del ventricolo sinistro, non è stato possibile reperire in letteratura nessun valore delle principali caratteristiche morfometriche della rete di Purkinje del ventricolo destro. Perciò, il setting di tutti i parametri dell'algoritmo *fractal-tree* è effettuato cercando esclusivamente di emulare il più fedelmente possibile la morfologia della rete di Purkinje di destra, nota a priori.

Dato che la suddivisione della branca destra nei due fascicoli avviene tardivamente, quando è quasi giunta all'apice del cuore, la lunghezza del ramo iniziale è decisamente maggiore ( $30\text{ mm}$ ) rispetto al caso del ventricolo sinistro. Anche i due fascicoli sono sicuramente più lunghi, così da evitare che vi siano diramazioni nella porzione settale; dunque, il ramo diretto verso l'apice ha lunghezza di  $25\text{ mm}$ , con un'orientazione di  $0\text{ rad}$ , e il ramo diretto verso il muscolo papillare ha lunghezza di  $50\text{ mm}$  e orientazione di  $-1.4\text{ rad}$  (circa  $-80^\circ$ ). La lunghezza minima dei branch è stata mantenuta invariata dai casi precedenti, la lunghezza media è stata impostata a  $8\text{ mm}$ , 11 si è dimostrato essere sufficiente come numero di diramazioni, ed è stato scelto per il *branch angle* un valore di  $0.30\text{ rad}$ , in accordo con i range riscontrati *in vivo* nel ventricolo sinistro.

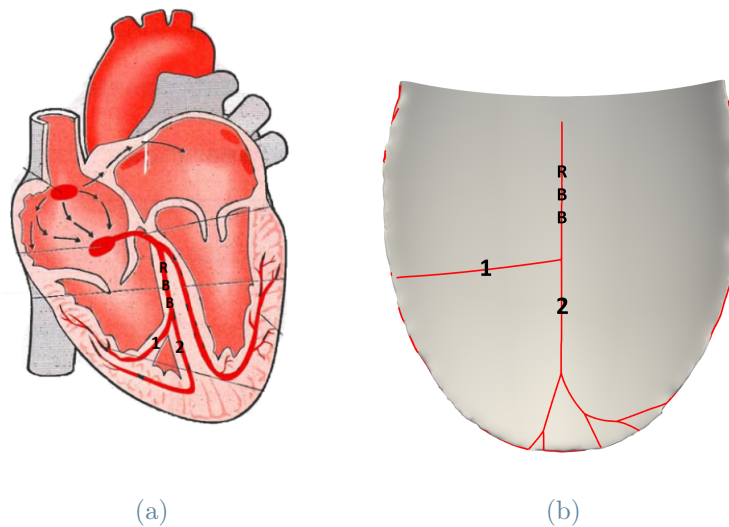


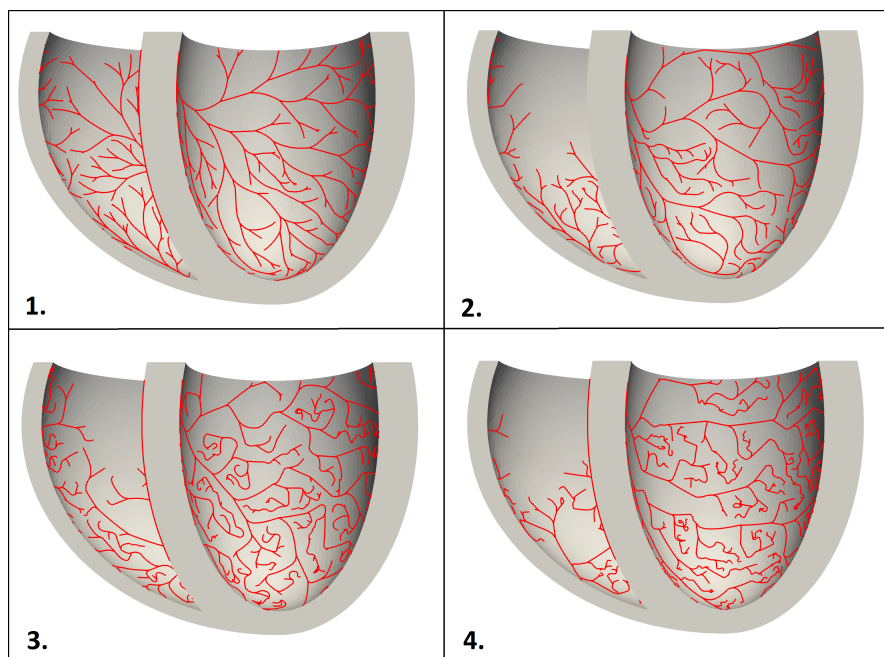
Figura 2.7: (a) Rappresentazione schematica di una vista in sezione del cuore. In questo caso, è possibile individuare il *fascio moderatore*, il quale origina dal versante destro del setto, e raggiunge la parete libera del ventricolo. Al suo interno, decorre la diramazione della branca destra (1) diretta al muscolo papillare anteriore. **RBB**. Porzione di branca destra che penetra nel subendocardio del ventricolo destro. **2**. Decorso della branca destra che penetra nel subendocardio del ventricolo destro, dove si dirama ulteriormente [112]. (b) Vista del setto della mesh ideale del ventricolo destro, in cui è possibile apprezzare l'utilizzo del parametro *Fascicles* per la generazione delle due diramazioni della branca destra.

## Effetto del parametro di repulsione

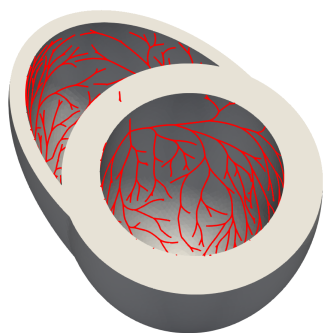
Inizialmente, sia per il ventricolo destro che per il sinistro, il parametro di repulsione è stato impostato a 0.1, in accordo con quanto emerso dalla letteratura [37, 79, 150, 156]. Però, al fine di valutarne gli effetti sulla topografia della rete, il `repulsion parameter` è stato successivamente aumentato a 0.3, a 0.7 e infine a 1.0.

La Figura 2.8a mostra chiaramente le differenti geometrie delle quattro reti di Purkinje ottenute. Nel primo caso (Figura 2.8a, riquadro 1), la rete in entrambi i ventricoli riesce a ricoprire tutta la geometria, viceversa negli altri tre casi (Figura 2.8a, riquadri 2, 3 e 4), la parete posteriore del ventricolo destro risulta eccessivamente povera di fibre. Inoltre, essendo il `repulsion parameter` più grande, già nel secondo esempio i rami esercitano maggior repulsione nei confronti dei branch vicini, provocando la formazione di elementi circolari simili a spirali, anatomicamente non veritieri. Pertanto, si desume che il valore più corretto del parametro di repulsione coincida con 0.1, in accordo con la letteratura.

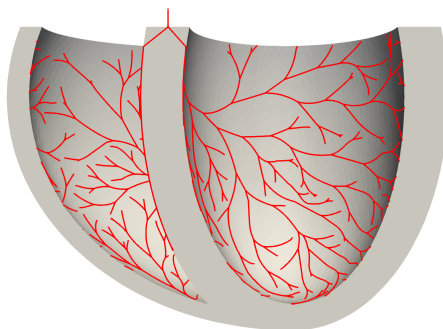
Per effettuare le successive simulazioni di elettrofisiologia, è necessario unire le due reti, modellizzando quindi le porzioni di branca destra e sinistra più prossimali, con anche una porzione del fascio di His. Per farlo, è stato sufficiente disegnare manualmente tre semplici linee, utilizzando l'opzione *Geometric Shape*  $\rightarrow$  *Line* in ParaView. È stato dunque possibile aggiungere una linea verticale comune, che idealmente rappresenta la porzione più distale del fascio di His, da cui dipartono altre due linee, la branca destra e sinistra, che permettono di unire le reti generate sull'endocardio ventricolare destro e sinistro rispettivamente. Le Figure 2.8b e 2.8c mostrano il risultato ottenuto.



(a)



(b)



(c)

Figura 2.8: (a) Effetti del repulsion parameter. **1.** repulsion parameter = 0.1. **2.** repulsion parameter = 0.3. **3.** repulsion parameter = 0.7. **4.** repulsion parameter = 1.0. (b) Vista dall'alto della rete di Purkinje della geometria biventricolare ideale definitiva (repulsion parameter = 0.1). (c) Sezione della geometria in cui è possibile apprezzare il collegamento prossimale delle due reti definitive.

### 2.3.4. Bi-ventricolo reale

Le medesime considerazioni valgono per la mesh triangolare dell'endocardio biventricolare reale. Perciò, come prima cosa è stato necessario separare l'endocardio del ventricolo sinistro e del ventricolo destro.

Nel primo caso, i parametri sono rimasti sostanzialmente invariati rispetto al caso ideale, fatto salvo per il numero delle iterazioni ridotte da 13 a 11, poiché sufficienti per la geometria in questione.

Al contrario, le maggiori differenze sono riscontrate nei parametri scelti per la generazione della rete nel ventricolo destro reale. Infatti, rispetto al caso ideale, la lunghezza del ramo iniziale è stata aumentata a  $40\text{ mm}$ , il numero delle iterazioni ridotte a 9, così come la lunghezza media dei branch. Per quanto riguarda i fascicoli, anche nel caso reale, ne sono stati definiti due, con la precedente orientazione, ma con lunghezze diverse:  $55\text{ mm}$  per il ramo diretto verso il muscolo papillare anteriore, e  $30\text{ mm}$  per la porzione di branca destra che continua il suo decorso verso l'apice del ventricolo.

Per entrambi i ventricoli, il parametro di repulsione è stato fissato a 0.1, mentre il **branch angle** è stato impostato a  $0.30\text{ rad}$  (Figura 2.9a), e successivamente a  $0.60\text{ rad}$  (Figura 2.9b). Questo è l'unico caso in cui, per via della geometria del ventricolo e della morfologia della rete di destra, è stato possibile evitare che le fibre di Purkinje si diffondessero alla base del ventricolo destro, solo però sulla parete posteriore, poiché le restanti parti basali presentano comunque delle ramificazioni. Infine, come già descritto in precedenza, è stato essenziale congiungere le reti generate sulle due superfici endocardiche, sempre con l'ausilio di ParaView.

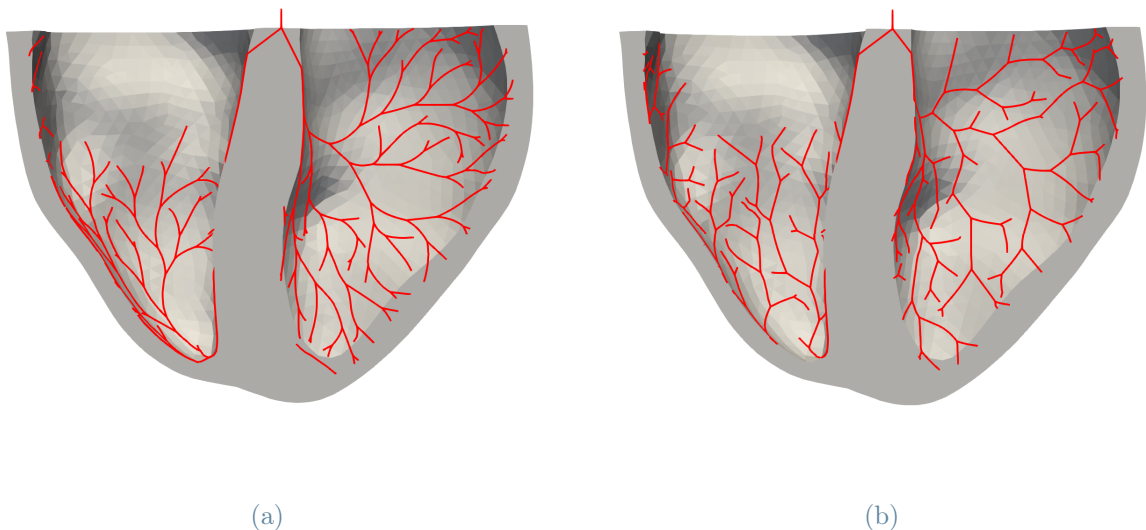


Figura 2.9: (a) Rete di Purkinje della geometria biventricolare reale con **branch angle** =  $0.30\text{ rad}$ . (b) Rete di Purkinje della geometria biventricolare reale con **branch angle** =  $0.60\text{ rad}$ .





# 3 | Modellizzazione dell'attività elettrica dei ventricoli

In questo Capitolo, è presente una descrizione dettagliata dei modelli matematici, e delle strategie numeriche adottate per modellizzare l'accoppiamento rete di Purkinje-miocardio, in vista delle successive simulazioni di elettrofisiologia ventricolare. In particolare, nella Sezione 3.1, si enuncia il modello monodominio utilizzato per il calcolo del potenziale transmembrana, e dei tempi di attivazione nel solo miocardio. Invece, nella Sezione 3.2 viene formulato il modello matematico utilizzato per calcolare i tempi di attivazione nella rete di Purkinje. In più, nella Sezione 3.3, è specificata la metodologia sfruttata per realizzare l'accoppiamento Purkinje-miocardio, in corrispondenza delle PMJ. Infine, nella Sezione 3.4, si espongono tutti i metodi numerici utilizzati per la risoluzione computazionale dei modelli del miocardio, delle fibre di Purkinje, e del problema accoppiato.

## 3.1. Problema continuo nel miocardio

Il modello bidominio [48], che tiene conto della propagazione del potenziale intracellulare ed extracellulare, è il modello comunemente più utilizzato per descrivere l'attivazione elettrica del miocardio. Per ridurre gli elevati costi computazionali associati all'utilizzo di tale modello, ai fini di questo progetto di tesi, è stato sfruttato il modello monodominio, una delle approssimazioni del modello bidominio più utilizzate per descrivere la propagazione elettrica del potenziale d'azione nel muscolo cardiaco. La formulazione del problema monodominio è stata ampiamente utilizzata nelle simulazioni computazionali di elettrofisiologia, nei casi di applicazioni cliniche, proprio grazie al rapporto favorevole tra l'accuratezza dei risultati della simulazione, e l'efficienza computazionale (si veda Sezione 1.5.1).

Il modello monodominio [103] è costituito da un'unica equazione differenziale alle derivate parziali (PDE) accoppiata, attraverso un termine di reazione non-lineare  $I_{ion}$ , ad un sistema di equazioni differenziali ordinarie (ODE), che descrive la cinetica e la generazione del potenziale d'azione a livello cellulare. Tale modello può essere dedotto dal

più complesso modello bidominio, assumendo la presenza di una proporzionalità tra il tensore di conduttività dell'ambiente intracellulare  $\Sigma_i$  ed extracellulare  $\Sigma_e$ . Per cui, in assenza di alterazioni dell'attività elettrica cardiaca, si può assumere che il tensore  $\Sigma_e$  sia proporzionale a  $\Sigma_i$ :  $\Sigma_e = \xi \Sigma_i$ . Dunque, introducendo un nuovo tensore di conduttività  $\Sigma = \frac{\xi}{1 + \xi} \Sigma_i$ , si ottiene l'espressione del *modello monodominio*:

$$\chi_m c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} - \nabla(\Sigma \nabla V_m) + \chi_m I_{ion} = I^{ext} \quad \mathbf{x} \in \Omega_{mus} \quad (3.1)$$

dove  $\Omega_{mus} \subset \mathbb{R}^3$  è il dominio del miocardio (Figura 3.1a);  $\chi_m$  è il rapporto tra la superficie e il volume della membrana cellulare, in altre parole, il quantitativo di superficie presente in un dato volume di tessuto;  $c_m$  è la capacità di membrana;  $\Sigma$  è il tensore di conduttività;  $V_m(t, \mathbf{x})$  è il potenziale transmembrana; e  $I^{ext}$  è la corrente applicata per unità di volume.

A differenza del modello bidominio, in cui si differenzia tra spazio intracellulare ed extracellulare, nel problema monodominio questa distinzione viene persa e l'unica incognita è rappresentata dal potenziale transmembrana  $V_m$ . Inoltre, mentre  $\chi_m$  e  $c_m$  sono dei parametri noti dalla letteratura,  $\Sigma$  invece dipende dal paziente.

Bisogna sottolineare che, data l'anisotropia del tessuto cardiaco dovuta dalla presenza di fibre e fogli, il tensore di conduttività  $\Sigma$  è generalmente espresso tramite tre quantità scalari  $\sigma_f$ ,  $\sigma_s$  e  $\sigma_n$ . A loro volta, queste ultime rappresentano rispettivamente le conduttività lungo la direzione delle fibre  $\mathbf{a}_f$ , lungo la direzione  $\mathbf{a}_s$  ortogonale ad  $\mathbf{a}_f$  e tangente ai fogli, e lungo la direzione  $\mathbf{a}_n$  ortogonale ad  $\mathbf{a}_f$  e ortogonale ai fogli (Figura 3.1b). Perciò, il tensore di conduttività  $\Sigma$  del modello monodominio è definito come segue [103]:

$$\Sigma = \sigma_f \mathbf{a}_f \mathbf{a}_f^T + \sigma_s \mathbf{a}_s \mathbf{a}_s^T + \sigma_n \mathbf{a}_n \mathbf{a}_n^T$$

In questo progetto di tesi, per la generazione e l'inclusione delle fibre muscolari nel modello computazionale implementato, è stato utilizzato un algoritmo appartenente alla classe dei Metodi Laplace-Dirichlet Rule-Based (LDRBM). In particolare, è stata scelta la versione BT-RBM (Metodo Bayer-Trayanova Rule-Based [12]), con i seguenti angoli di rotazione delle fibre sull'epicardio e sull'endocardio:  $\alpha_{epi} = -60^\circ$ ,  $\beta_{epi} = +20^\circ$ ,  $\alpha_{endo} = +60^\circ$  e  $\beta_{endo} = -20^\circ$  (Figura 3.1b) [96].

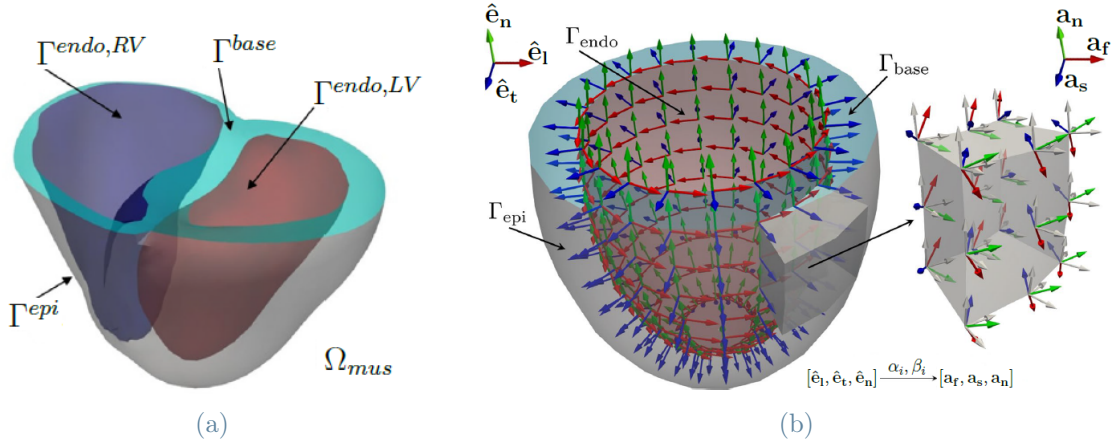


Figura 3.1: (a) Rappresentazione schematica del dominio  $\Omega_{mus}$ , che in questo caso comprende il miocardio del ventricolo sinistro (LV) e del ventricolo destro (RV), con le relative superfici endocardiche  $\Gamma^{endo,LV}$  e  $\Gamma^{endo,RV}$ , l'epicardio  $\Gamma^{epi}$ , e la base  $\Gamma^{base}$  [95]. (b) A sinistra: rappresentazione del sistema di coordinate locali utilizzato nel LDRBM, nel caso di un dominio ventricolare idealizzato. Sono raffigurate solo le direzioni sull'endocardio  $\Gamma^{endo}$ . In rosso: direzione longitudinale unitaria  $\hat{e}_1$ . In blu: direzione transmurale unitaria  $\hat{e}_t$ . In verde: direzione normale unitaria  $\hat{e}_n$ . A destra: zoom su una porzione del miocardio ventricolare sinistro che mostra nel dettaglio le tre orientazioni finali  $\mathbf{a}_f$ ,  $\mathbf{a}_s$  e  $\mathbf{a}_n$  [3].

Come già accennato in precedenza, per la corretta risoluzione del modello monodominio, l'equazione differenziale alle derivate parziali (3.1) deve essere necessariamente accoppiata ad un modello ionico, per la corrente  $I_{ion}$ , adeguato. In generale, i modelli ionici sono costituiti da un sistema di ODE, uno per ogni cellula (ossia uno per ogni nodo della mesh degli elementi finiti), nelle due variabili:

- *di gating*  $\mathbf{w} : [0, T] \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^M$ . Sono  $M$  variabili statistiche che rappresentano la percentuale di canali aperti per unità di superficie della membrana;
- *di concentrazione degli ioni*  $\mathbf{c} : [0, T] \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^S$ . Sono variabili che quantificano la concentrazione di  $S$  specie ioniche.

Perciò, in un qualsiasi modello ionico, per ogni punto  $\mathbf{x}$  del dominio della simulazione, si avrà il sistema di ODE seguente [102]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\mathbf{w}(t)}{dt} = \mathbf{g}_w \quad \mathbf{x} \in \Omega_{mus}, t \in (0, T] \\ \mathbf{w}(0) = \mathbf{w}_0 \\ \frac{d\mathbf{c}(t)}{dt} = \mathbf{g}_c \quad \mathbf{x} \in \Omega_{mus}, t \in (0, T] \\ \mathbf{c}(0) = \mathbf{c}_0 \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} (3.2a) \\ (3.2b) \\ (3.2c) \\ (3.2d) \end{array}$$

Così facendo, ciascuna cellula è elettricamente isolata dalle altre, tuttavia, il termine di diffusione presente nel modello monodominio permette di ottenere un legame tra le cellule, e di considerare la propagazione del segnale elettrico da una cellula all'altra.

In questa tesi, si considera l'equazione monodominio accoppiata con il modello ionico ten Tusscher-Panfilov (TTP06) [134], specificamente ideato per descrivere l'attività elettrica dei cardiomiociti ventricolari umani. In condizioni fisiologiche, quest'ultimo è in grado di rappresentare accuratamente la dinamica ionica che avviene a cavallo della membrana cellulare [95]. Tale modello include in totale 18 variabili ioniche, di cui 12 di gating, e 6 di concentrazione degli ioni, come ad esempio le concentrazioni di  $K^+$ , di  $Na^+$  e di  $Ca^{2+}$  extracellulari.

Nel modello TTP06, la membrana cellulare è modellizzata come un condensatore collegato in parallelo a delle resistenze variabili e a delle batterie, che rappresentano rispettivamente le diverse correnti e pompe ioniche. In particolare, il comportamento elettrofisiologico della singola cellula viene descritto attraverso l'equazione differenziale:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{c_m}$$

dove  $I_{stim}$  è l'impulso di corrente applicata; mentre  $I_{ion}$  è la somma di tutte le 12 correnti ioniche  $I_k$ , che attraversano la membrana cellulare, incluse nel modello:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa}$$

In generale, ciascuna delle componenti  $I_k$  della corrente totale  $I_{ion}$  è data dalla formula:

$$I_k = G_k \left( \prod_{j=1}^M w_j^{p_{jk}} \right) (V_m - V_k)$$

dove  $M$  è il numero totale della variabili di gating  $w_j$ ;  $V_k$  è il potenziale di Nernst del  $k$ -esimo ione;  $p_{j_k}$  tiene conto dell'influenza della  $j$ -esima variabile di gating sulla  $k$ -esima corrente ionica (potenzialmente trascurabile); e  $G_k$  è la conduttanza massima del  $k$ -esimo ione. Infine, le  $M$  componenti di  $\mathbf{g}_w$  solitamente hanno espressione:

$$g_{w,j} = (w_j^\infty(V_m) - w_j)/\tau_j(V_m)$$

dove  $w_j^\infty$  è il valore all'equilibrio; mentre  $\tau_j$  è la costante di tempo caratteristico. Per ulteriori dettagli sulle specifiche definizioni di ogni corrente ionica, di  $\mathbf{w}$  e  $\mathbf{g}_w$  si veda [134].

Ricapitolando, la descrizione matematica dell'attività elettrica nel tessuto cardiaco è espressa da un modello di elettrofisiologia, il quale comprende due elementi costitutivi: un sistema di ODE, che descrive l'attività elettrica a livello cellulare, e una PDE che modella la propagazione del potenziale transmembrana attraverso il muscolo cardiaco. Perciò, la forma generale di questo problema accoppiato è la seguente: noti  $V_{m,0}$ ,  $\mathbf{w}_0$  e  $\mathbf{c}_0$ , ad ogni istante di tempo  $t > 0$ , trovare il potenziale  $V_m : \Omega_{mus} \times (0, T] \rightarrow \mathbb{R}$ , e le variabili di gating  $\mathbf{w} : \Omega_{mus} \times (0, T] \rightarrow \mathbb{R}^M$  e di concentrazione degli ioni  $\mathbf{c} : \Omega_{mus} \times (0, T] \rightarrow \mathbb{R}^S$ , tali per cui

$$\left\{ \begin{array}{ll} \chi_m c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} - \nabla(\Sigma \nabla V_m) + \chi_m I_{ion}(V_m, \mathbf{w}, \mathbf{c}) = I^{ext} & \text{in } \Omega_{mus} \times (0, T] \\ \frac{d\mathbf{w}}{dt} = \mathbf{g}_w(V_m, \mathbf{w}) & \text{in } \Omega_{mus} \times (0, T] \\ \frac{d\mathbf{c}}{dt} = \mathbf{g}_c(V_m, \mathbf{w}, \mathbf{c}) & \text{in } \Omega_{mus} \times (0, T] \\ (\Sigma \nabla V_m) \mathbf{n} = 0 & \text{in } \Gamma_{mus} \times (0, T] \\ V_m(\mathbf{x}, 0) = V_{m,0}(\mathbf{x}), \mathbf{w}(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{w}_0(\mathbf{x}), \mathbf{c}(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{c}_0(\mathbf{x}) & \text{in } \Omega_{mus} \end{array} \right. \quad (3.3)$$

## 3.2. Problema continuo nella rete di Purkinje

Qualora si sia interessati esclusivamente al calcolo dei tempi di attivazione ventricolari, definiti come l'istante di tempo in corrispondenza del quale il potenziale transmembrana raggiunge un valore intermedio tra il massimo valore e il potenziale a riposo (generalmente viene considerato il valore di  $0 \text{ mV}$ ), il modello semplificato definito iconale [30] è in grado di fornire in ogni punto il corrispettivo tempo di attivazione. L'approssimazione alla base del suddetto metodo consiste nell'ignorare tutta la cinetica dei cardiomiociti, considerando esclusivamente il comportamento macroscopico della propagazione dell'attivazione

elettrica. Per di più, esistono diversi metodi numerici in grado di risolvere in maniera efficiente il modello eiconale [124], e dunque quest'ultimo è adatto per applicazioni che richiedono un costo computazionale ridotto (si veda Sezione 1.5.1).

Per simulare i tempi di attivazione nella rete di Purkinje, rappresentata da una rete unidimensionale composta da segmenti che si biforcano iterativamente, è stato sfruttato il *modello eiconale 1D isotropo*. Sia  $\Omega_p$  la rete del Purkinje unidimensionale e  $u_p = u_p(\mathbf{x})$  i tempi di attivazione incogniti. Allora, il modello eiconale sarà il seguente [87]:

$$\begin{cases} V_p \left| \frac{\partial u_p}{\partial s} \right| = 1 & \mathbf{x} \in \Omega_p \\ u_p(\mathbf{x}) = u_{p,0}(\mathbf{x}) & \mathbf{x} \in \Gamma_p \end{cases} \quad (3.4a)$$

$$(3.4b)$$

dove  $V_p = V_p(\mathbf{x})$  è la velocità di conduzione nella rete del Purkinje;  $s$  è la coordinata curvilinea lungo la rete;  $\Gamma_p$  è l'insieme dei punti che generano il fronte (in condizioni normali essi coincidono con il nodo atrioventricolare); e  $u_{p,0}(\mathbf{x})$  è il valore dei tempi di attivazione su  $\Gamma_p$ .

A differenza del modello monodominio in cui è necessario prima specificare i valori di conduttività per ottenere al termine della simulazione la velocità di conduzione, nel modello eiconale si specifica esclusivamente la velocità di conduzione  $V_p$  del fronte d'onda osservata. Le fibre di Purkinje compongono una fitta rete di tessuto specializzato caratterizzato da una rapida velocità di conduzione, compresa tra 2  $m/s$  e 4  $m/s$ .

### 3.3. Problema accoppiato Purkinje-miocardio

I problemi (3.3) e (3.4), definiti nel miocardio  $\Omega_{mus}$  e nella rete di Purkinje  $\Omega_p$  rispettivamente, sono accoppiati in corrispondenza dei punti terminali della rete: le Purkinje-muscle junction (PMJ). In questo progetto di tesi, l'accoppiamento Purkinje-miocardio viene modellizzato esclusivamente nel caso della propagazione ortodromica (Figura 3.2a): il segnale elettrico generato dal nodo senoatriale (NSA) si propaga al nodo atrioventricolare (NAV) dove, viaggiando attraverso le fibre di Purkinje, giunge finalmente all'endocardio ventricolare per mezzo delle PMJ, per poi propagarsi transmuralmente verso l'epicardio, dopo aver subito un ritardo di 5-15  $ms$ .

Il diagramma raffigurato in Figura 3.2b riassume la procedura utilizzata (originariamente ideata da Palamara *et al.* [88]) per la realizzazione dell'accoppiamento Purkinje-miocardio. Nello specifico, innanzitutto è necessario risolvere numericamente il problema eiconale (3.4) nella rete di Purkinje, ricavando così i tempi di attivazione di ogni punto

della rete. In seguito, bisogna estrapolare le coordinate e i tempi di attivazione delle sole PMJ, e aggiungere a questi ultimi un ritardo di  $10\text{ ms}$ , in accordo con il caso della propagazione ortodromica. L'influenza della rete di Purkinje sul dominio del miocardio è modellizzata in termini di scambio di corrente. In altre parole, l'accoppiamento Purkinje-miocardio è realizzato definendo degli impulsi di corrente di forma sferica, centrati in ciascuna PMJ e con un certo raggio, applicati nell'istante di tempo in cui ogni PMJ si attiva (ritardo compreso), sull'endocardio ventricolare. Infine, si risolve il modello monodominio (3.3), in cui il termine  $I^{ext}$  include l'effetto della rete di Purkinje.

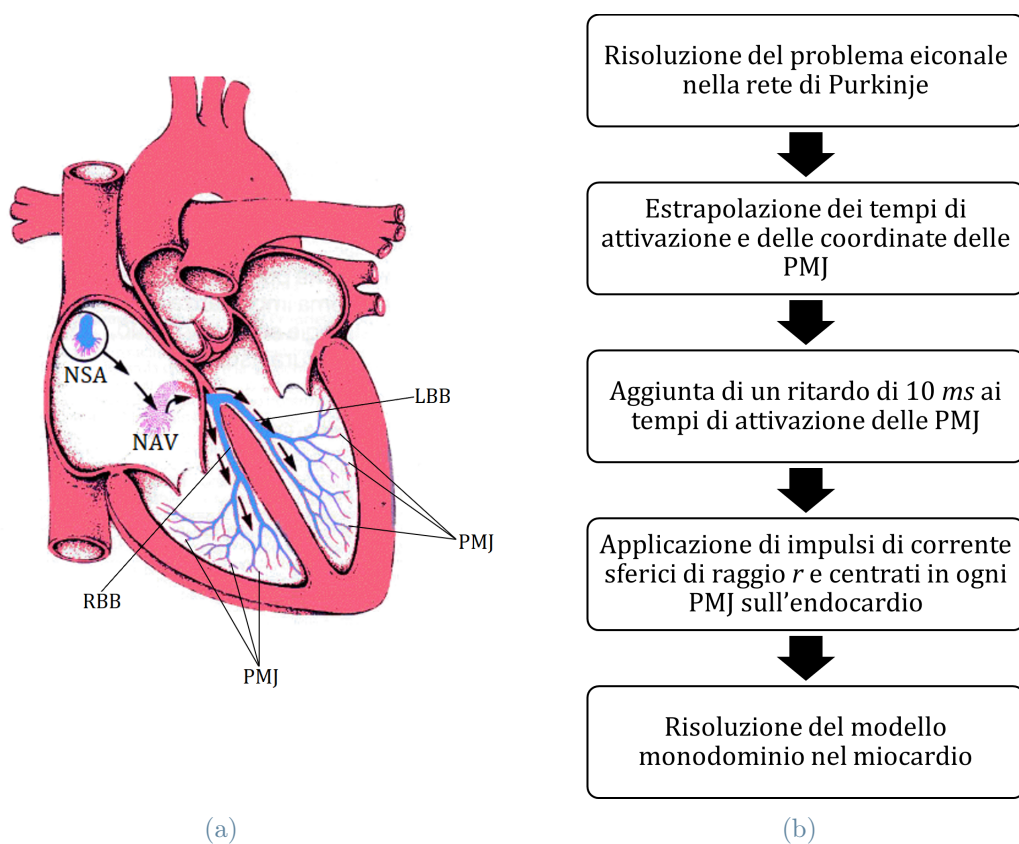


Figura 3.2: (a) Rappresentazione schematica della propagazione ortodromica: l'impulso elettrico ha origine a livello del nodo senoatriale (NSA), situato nell'atrio destro, si dirige verso i ventricoli, passando per il nodo atrioventricolare (NAV) e per la branca destra (RBB) e sinistra (LBB), e si trasferisce dalle fibre di Purkinje all'endocardio in corrispondenza delle PMJ. (b) Diagramma riassuntivo della procedura utilizzata per la realizzazione dell'accoppiamento Purkinje-miocardio.

### 3.4. Discretizzazione numerica

Al fine di risolvere il problema accoppiato Purkinje-miocardio descritto poc'anzi, è necessario introdurre una discretizzazione numerica dei problemi (3.3) e (3.4). A tal proposito, è bene sottolineare che la ricerca di una soluzione numerica è spesso molto onerosa. Infatti, è necessario utilizzare una dimensione della mesh che sia sufficientemente piccola da catturare la dinamica di propagazione del fronte, e bisogna considerare una risoluzione temporale nell'ordine dei decimi o centesimi di millisecondi, a causa della rapidità con cui si verifica il potenziale d'azione. In pochissimi secondi e in pochi millimetri, il potenziale transmembrana, partendo da un valore a riposo di  $-80 \text{ mV}$ , raggiunge valori decisamente positivi di circa  $+30 \text{ mV}$ . Per questo, è inevitabile che vi siano delle condizioni molto stringenti sulla risoluzione spaziale  $h$  e temporale  $\Delta t$ , per riuscire a catturare efficacemente la dinamica del fenomeno. Difatti, si avranno valori di  $h$  e  $\Delta t$  del tipo:  $h \simeq 0.3 \text{ mm}$  e  $\Delta t \simeq 0.05 \text{ ms}$ .

In questa Sezione, verrà presentato un algoritmo per la risoluzione numerica del modello matematico di accoppiamento rete di Purkinje-miocardio, formulato con una strategia del tipo Eiconale/Monodominio (EM). In particolare, nel Paragrafo 3.4.1 e 3.4.2 sono enunciati i metodi numerici utilizzati per la discretizzazione spaziale e temporale del problema continuo (3.3), entrambi già presenti in `lifex`: una libreria degli elementi finiti, basata sul linguaggio di programmazione C++, principalmente focalizzata sui modelli matematici e sui metodi numerici per applicazioni cardiache [4, 21, 22, 28, 35, 84, 103, 107, 157]. Successivamente, nella Sezione 3.4.3, viene presentata la strategia numerica implementata *ex novo* per la risoluzione del problema eiconale nella rete (3.4), sempre in `lifex`. Infine, nella Sezione 3.4.4, viene formulato l'algoritmo utilizzato per la risoluzione numerica del problema accoppiato EM.

#### 3.4.1. Discretizzazione in spazio del modello monodominio

Per la discretizzazione in spazio dei modelli di elettrocardiologia, solitamente si utilizza il Metodo delle *Differenze Finite* (FDM) [27, 56, 63, 64, 100, 108, 114] o degli *Elementi Finiti* (FEM) [13, 20, 46, 47, 60, 127, 130, 144, 147]. Nel primo caso, il dominio computazionale è discretizzato spazialmente in una griglia Cartesiana, e le derivate spaziali sono approssimate calcolando le differenze con i nodi vicini. Questo metodo è di più facile implementazione e generalmente è più veloce, grazie alla connettività strutturata dei nodi della griglia. Tuttavia, in casi di geometrie complesse, potrebbe essere difficoltoso imporre le condizioni al contorno. Inoltre, Clayton *et al.* [29] hanno dimostrato che l'implementazione di una conduttività anisotropa può risultare problematica, con la velocità



di propagazione che dipende in maniera significativa dall'orientazione delle fibre rispetto agli assi Cartesiani. D'altro canto, il metodo degli elementi finiti risolve la formulazione debole dell'equazione governante il fenomeno, derivata dall'approccio di Galerkin. Il dominio computazionale viene diviso in un insieme di semplici elementi, e la formulazione debole viene risolta utilizzando solitamente un'interpolazione polinomiale di basso ordine all'interno degli elementi. Questo metodo ha il vantaggio di riuscire ad adattarsi facilmente anche alle geometrie più complesse.

Nel presente elaborato, per la discretizzazione spaziale del problema (3.3), viene sfruttato il *metodo degli elementi finiti di ordine 1*. Pertanto, il dominio computazionale  $\Omega_{mus}$  viene discretizzato con una griglia di  $n_i \times n_j \times n_k$  elementi finiti esaedrici o tetraedrici, e successivamente si applica l'approssimazione di Galerkin. In questo modo si possono introdurre le matrici e i vettori degli elementi finiti:

$$\begin{aligned}
 M_{j,k} &= \int_{\Omega_{mus}} \psi_k \psi_j d\omega, \\
 A_{j,k} &= \int_{\Omega_{mus}} \Sigma \nabla \psi_k \cdot \nabla \psi_j d\omega, \\
 (\mathbf{I}_{ion}(\mathbf{V}_m^n, \mathbf{W}^m))_j &= \int_{\Omega_{mus}} I_{ion}(V_m^n, \mathbf{w}^m) \psi_j d\omega, \\
 (\mathbf{G}_w(\mathbf{V}_m^n, \mathbf{W}^m))_j &= \int_{\Omega_{mus}} \mathbf{g}_w(V_m^n, \mathbf{w}^m) \cdot \mathbf{y}_j d\omega, \\
 (\mathbf{G}_c(\mathbf{V}_m^n, \mathbf{W}^m, \mathbf{C}^l))_j &= \int_{\Omega_{mu}} \mathbf{g}_c(V_m^n, \mathbf{w}^m, \mathbf{c}^l) \cdot \mathbf{z}_j d\omega
 \end{aligned}$$

dove  $\psi_j$ ,  $\psi_k$ ,  $\mathbf{y}_j$  e  $\mathbf{z}_j$  rappresentano le funzioni di base degli spazi degli elementi finiti, mentre  $l$ ,  $m$  e  $n$  sono gli interi che denotano la discretizzazione in tempo. I vettori  $\mathbf{V}_m$ ,  $\mathbf{W}$  e  $\mathbf{C}$  sono i coefficienti incogniti delle soluzioni degli elementi finiti associati alle incognite  $V_m$ ,  $\mathbf{w}$  e  $\mathbf{c}$  rispettivamente. Bisogna sottolineare che le dimensioni dei vettori  $\mathbf{W}$  e  $\mathbf{C}$  sono MK e SK, dove K è il numero di gradi di libertà associati alla mesh scelta, mentre M e S sono le dimensioni dei vettori  $\mathbf{w}$  e  $\mathbf{c}$  rispettivamente.

Inoltre, la tecnica utilizzata per determinare il termine  $\mathbf{I}_{ion}$ , in corrispondenza dei gradi di libertà degli elementi finiti, è la strategia ICI (*Ionic Current Interpolation*), in cui solo i valori ai nodi vengono utilizzati per costruire un'interpolazione (lineare a tratti) della corrente ionica [83].

### 3.4.2. Discretizzazione in tempo del modello monodominio

Per risolvere numericamente le equazioni che descrivono la dipendenza dal tempo della propagazione del potenziale d'azione, possono essere utilizzati metodi espliciti, impliciti e semi-impliciti. La scelta del metodo numerico influenza la stabilità, i costi computazionali e l'accuratezza del modello sviluppato. Grazie all'implementazione molto semplice, i *metodi espliciti* sono stati ampiamente utilizzati in letteratura [34, 53, 54, 62, 92, 100, 114, 146]. Tuttavia, anche se il costo computazionale è esiguo ad ogni step temporale se si utilizza un metodo esplicito, la risoluzione spaziale deve essere ridotta, al fine di garantire la stabilità del metodo; nello specifico, deve essere soddisfatta la condizione  $\Delta t \leq h^2/\Sigma$  (dove  $\Sigma$  è un valore rappresentativo della conduttività). I *metodi impliciti* [13, 20, 47, 56] sono stabili anche con grandi step temporali, ma richiedono la risoluzione di un sistema non lineare ad ogni passo temporale, e perciò sono computazionalmente più onerosi. Un buon compromesso tra questi due metodi sono gli *schemi semi-impliciti*, in cui alcuni termini delle equazioni sono risolti implicitamente e i restanti termini (cioè quelli non lineari) sono risolti esplicitamente. I vincoli di stabilità sono meno stringenti rispetto a quelli dei metodi totalmente espliciti, ma più impegnativi rispetto a quelli dei metodi completamente impliciti. Dato che il termine lineare è solitamente risolto implicitamente, ad ogni step temporale è richiesta la risoluzione di un sistema lineare. I metodi semi-impliciti vengono classificati in base all'ordine di approssimazione che forniscono: i metodi del primo ordine sono i più comuni [27, 34, 46, 64, 127, 144], nonostante sono state proposte delle versioni di ordine maggiore [63].

In questo progetto di tesi, la discretizzazione temporale del problema (3.3) è effettuata tramite lo schema alle differenze finite *Backward Differentiation Formula di ordine 2* (BDF2). Nonostante il metodo più utilizzato in letteratura per la discretizzazione temporale sia il BDF1, lo schema BDF2 permette di utilizzare un valore di  $\Delta t$  maggiore, garantendo comunque la medesima accuratezza del metodo del primo ordine [95]. Infatti, nel caso del BDF2, è sufficiente uno step temporale uguale a  $5 \times 10^{-5}$  s, viceversa nel caso del BDF1, la risoluzione adeguata sarebbe stata di circa  $1 \times 10^{-5}$  s.

In particolare, è stato scelto un approccio implicito-esplicito (IMEX) [43, 97, 106], dove il termine di diffusione è trattato implicitamente rispetto all'incognita  $\mathbf{V}_m$ , mentre il termine di reazione  $\mathbf{I}_{ion}$ , le variabili di gating  $\mathbf{W}$  e di concentrazione degli ioni  $\mathbf{C}$  esplicitamente. Inoltre, nel caso della concentrazione degli ioni, è stato scelto un trattamento esplicito (ossia estrapolato) per la variabile  $\mathbf{C}$ , al fine di evitare la soluzione di un sistema lineare. Questa scelta non compromette la stabilità del metodo, grazie alla dinamica "non-stiff" delle concentrazioni ioniche [105]. Viceversa, è stato utilizzato uno schema implicito per

le variabili di gating  $\mathbf{W}$ , così da evitare la severa condizione CFL sullo step temporale, associata invece ad uno schema esplicito. In ogni caso, grazie alla dinamica lineare delle variabili di gating, questo trattamento implicito non richiede la soluzione di un sistema di equazioni lineari o non lineari [105].

Sia  $\Delta t$  lo step temporale scelto, al tempo  $t = t^{n+1}$  i vettori degli elementi finiti  $\mathbf{W}^{n+1}$  e  $\mathbf{C}^{n+1}$  sono aggiornati secondo l'espressione:

$$\frac{3\mathbf{W}^{n+1} - 4\mathbf{W}^n + \mathbf{W}^{n-1}}{2\Delta t} = \mathbf{G}_w(\mathbf{V}_m^*, \mathbf{W}^{n+1}) \quad (3.5a)$$

$$\frac{3\mathbf{C}^{n+1} - 4\mathbf{C}^n + \mathbf{C}^{n-1}}{2\Delta t} = \mathbf{G}_c(\mathbf{V}_m^*, \mathbf{W}^*, \mathbf{C}^*) \quad (3.5b)$$

dove  $\mathbf{W}^* = 2\mathbf{W}^n - \mathbf{W}^{n-1}$ ,  $\mathbf{C}^* = 2\mathbf{C}^n - \mathbf{C}^{n-1}$ , e  $\mathbf{V}_m^* = 2\mathbf{V}_m^n - \mathbf{V}_m^{n-1}$  sono le estrapolazioni dello step temporale precedente di ordine 2 [45].

Una volta determinate le incognite  $\mathbf{W}^{n+1}$  e  $\mathbf{C}^{n+1}$ , si risolve il problema algebrico discretizzato in tempo e in spazio del modello monodominio:

$$\left( \chi_m c_m \frac{3}{2\Delta t} M + A \right) \mathbf{V}_m^{n+1} = \chi_m c_m M \frac{4\mathbf{V}_m^n - \mathbf{V}_m^{n-1}}{2\Delta t} - M \chi_m \mathbf{I}_{ion}(\mathbf{V}_m^*, \mathbf{W}^{n+1}, \mathbf{C}^{n+1}) + M \mathbf{I}_{ext}^{n+1} \quad (3.6)$$

### 3.4.3. Discretizzazione del modello della rete di Purkinje

Per la risoluzione numerica del modello eiconale (3.4), è stato implementato *ex novo* in `lifex` un algoritmo appartenente alla classe dei *Metodi Fast Marching* (FMM). Originariamente sviluppati da Sethian [124] per risolvere l'equazione eiconale, i FMM sono basati su un'approssimazione alle differenze finite e sull'osservazione che l'informazione propaga esclusivamente dai valori dell'incognita minori ai valori maggiori. Dunque, il metodo parte da un fronte iniziale, in cui sono definite le condizioni al contorno, e ad ogni iterazione l'algoritmo calcola, utilizzando un'approssimazione di tipo *upwind*, la nuova posizione del fronte, rappresentata come il tempo di arrivo in un certo punto  $(x, y, z)$  del fronte stesso. Una delle caratteristiche migliori dei FMM è il costo computazionale relativamente basso necessario per la loro implementazione [86].

In pratica, il FM consiste nel suddividere i nodi della griglia in tre gruppi: nodi *far*, nodi *accepted* e nodi *trial*. I nodi *far* sono i punti in cui la soluzione non è mai stata

calcolata, mentre i nodi *accepted* sono i punti in cui l'incognita è già stata determinata, e dunque il suo valore è ormai definitivo. La regione dei nodi *trial* invece è formata da tutti quei punti del dominio "vicini" ai nodi *accepted*, che quindi sono potenzialmente dei nuovi nodi accettati. L'algoritmo è costruito in modo tale da mimare l'evoluzione del fronte di depolarizzazione, seguendo la sua evoluzione istante per istante. Infatti, i nodi *far* costituiscono la regione di spazio che ancora non è stata raggiunta dal fronte, i nodi *accepted* costituiscono la regione di spazio che è stata già raggiunta dal fronte, e la regione *trial* forma, iterazione dopo iterazione, una sorta di cornice dei nodi *accepted*, costituendo l'insieme dei nodi che stanno per essere raggiunti dal fronte. L'algoritmo inizia etichettando come nodi *accepted* solamente i punti che costituiscono il fronte iniziale e i nodi interni ad esso (che non devono essere calcolati), e ha termine quando tutti i nodi sono diventati *accepted*.

Nel caso della rete di Purkinje, fisiologicamente parlando, il fronte d'onda iniziale è rappresentato dal NAV, mentre modellisticamente parlando, dal nodo iniziale della rete. Nel caso della propagazione ortodromica, il segnale elettrico nella rete di Purkinje si diffonde pressoché unidirezionalmente, ovvero dal nodo iniziale della rete (in cui vi sono le condizioni al contorno) a quelli terminali (PMJ). Perciò per l'inizializzazione dell'algoritmo, è sufficiente definire tutti i nodi della rete come *far*, assegnando loro un valore di tempo di attivazione  $u_p(\mathbf{x})$  impossibile (ad esempio negativo), ad esclusione del nodo iniziale, la cui soluzione viene posta uguale a zero. A seguire, l'algoritmo esamina singolarmente ciascun nodo *far*, che si trova vicino a quelli *accepted*, etichettandolo come *trial*. Successivamente, ne identifica i vicini, in cui il valore dell'incognita è già stato determinato, per poi calcolare tutti i possibili valori della soluzione  $u_p(\mathbf{x})$ , uno per ogni vicino, nel nodo *trial* in questione, e seleziona quella con valore minimo. Questo loop viene ripetuto fino a quando i nodi con valore negativo di  $u_p(\mathbf{x})$  sono esauriti. Riassumendo, per la risoluzione numerica del problema eiconale (3.4), si seguirà la procedura riportata nell'Algoritmo 3.1.

---

**Algorithm 3.1** Algoritmo dell'implementazione del FM per la risoluzione numerica del modello eiconale 1D

---

- 1: Siano  $u_p(\mathbf{x})$  i tempi di attivazione incogniti di ciascun punto  $\mathbf{x}$  della rete di Purkinje;
- 2: Si inizializza l'incognita ad un valore negativo, dunque impossibile, eccetto per le condizioni al contorno:

$$u_p(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Gamma_p$$

dove  $\Gamma_p$  coincide con il nodo iniziale della rete;

- 3: Definizione di una variabile *place holder*, utile per contare tutti i nodi in cui l'incognita risulta ancora negativa, e la si inizializza al valore:  $placeholder = \#nodi - 1$ ;
- 4: **while** ( $placeholder > 0$ ) **do**
- 5:    $placeholder = 0$ ;
- 6:   **for** ( $id = 0, id < \#nodi, id ++$ ) **do**
- 7:     **if** ( $u_p(\mathbf{x}_{id}) < 0$ ) **then**
- 8:        $placeholder ++$ ;
- 9:       Trovare i vicini  $\mathbf{x}_{neighbor}$  di  $\mathbf{x}_{id}$  con valore dell'incognita  $u_p(\mathbf{x})$  già determinata e, per ogni  $\mathbf{x}_{neighbor}$ , calcolare:

$$u_{p,temporary}(\mathbf{x}_{id}) = u_p(\mathbf{x}_{neighbor}) + \frac{\Delta x}{V_p}$$

dove  $\Delta x$  è la distanza tra il nodo  $\mathbf{x}_{id}$  e il nodo  $\mathbf{x}_{neighbor}$  in questione, e  $V_p$  la velocità di conduzione della rete;

- 10:        $u_p(\mathbf{x}_{id})$  sarà impostata come il valore minimo di tutti i tempi di attivazione  $u_{p,temporary}(\mathbf{x}_{id})$  calcolati.
  - 11:     **end if**
  - 12:   **end for**
  - 13: **end while**
- 

#### 3.4.4. Problema accoppiato Purkinje-miocardio discreto

Come già precedentemente accennato (Figura 3.2b), l'accoppiamento fisiologicamente presente tra la rete di Purkinje e l'endocardio ventricolare nella propagazione ortodromica, è modellizzato attraverso la definizione di alcune sorgenti di corrente, aventi una determinata durata, ampiezza e raggio d'azione. In particolare, una volta calcolati i tempi di attivazione, tramite FM, nel modello della rete di Purkinje, l'algoritmo è in grado di estrapolare le posizioni dei punti terminali della rete, ovvero le PMJ, e i relativi tempi di attivazione. A quest'ultimi aggiunge un ritardo di 10 *ms*, in accordo con il caso della propagazione ortodromica. Successivamente, nell'istante di tempo in cui ogni PMJ si

attiva (ritardo incluso), l'algoritmo applica un impulso di corrente di tipo sferico, con un determinato raggio e centrato in ciascuna PMJ, sull'endocardio ventricolare. Dopodiché risolve i problemi algebrici discreti (3.5) e (3.6), in cui l'input dell'attivazione proviene dalle PMJ, coerentemente con ciò che avviene fisiologicamente. Riassumendo, per realizzare e risolvere numericamente il modello dell'accoppiamento rete di Purkinje-miocardio, basato su una formulazione EM, si eseguiranno gli step riportati nell'Algoritmo 3.2.

---

**Algorithm 3.2** Algoritmo per la risoluzione numerica dell'accoppiamento EM

---

- 1: Generare la rete di Purkinje attraverso l'algoritmo **fractal-tree** presentato nel Capitolo 2, nelle diverse geometrie endocardiche a disposizione;
- 2: Nel caso della geometria biventricolare, delineare manualmente la porzione distale del fascio di His e il suo collegamento con la branca destra e sinistra;
- 3: Calcolare i tempi di attivazione in tutti i punti della rete di Purkinje, risolvendo in  $\Omega_p$  il problema eiconale 1D tramite l'Algoritmo 3.1, con condizioni al contorno:

$$u_p(\mathbf{x}) = 0 \quad \mathbf{x} \in \Gamma_p$$

dove  $\Gamma_p$  coincide con il nodo iniziale della rete;

- 4: Noti i tempi di attivazione delle PMJ, aggiungere a ciascuno di essi il ritardo di 10 *ms*, che caratterizza la propagazione ortodromica, ed estrapolare le posizioni di ciascun nodo terminale della rete di Purkinje;
  - 5: Noti le coordinate e i tempi di attivazione ritardati delle PMJ, risolvere, ad ogni istante di tempo discreto  $t = t + \Delta t$ , i problemi algebrici (3.5) e (3.6), con in input degli impulsi di corrente sull'endocardio in corrispondenza delle PMJ.
-

# 4 | Risultati delle simulazioni di elettrofisiologia e Discussione

Il Capitolo è incentrato sull'illustrazione e sulla discussione dei risultati ottenuti al seguito delle simulazioni computazionali di elettrofisiologia, eseguite sfruttando la strategia numerica di accoppiamento Eiconale/Monodominio (EM) proposta nel Capitolo 3.

Inizialmente, è presente un breve Paragrafo in cui sono riassunti tutti i parametri impostati per svolgere tutte le simulazioni. Dopodiché, nelle Sezioni successive, sono presentati tutti i risultati ottenuti al seguito delle simulazioni, eseguite in diverse geometrie ventricolari: una mesh esaedrica ideale di ventricolo sinistro, tre mesh esaedriche reali di ventricolo sinistro di tre pazienti diversi, dell'ospedale Santa Maria del Carmine di Rovereto, una mesh tetraedrica biventricolare ideale [96], ed infine una mesh opensource esaedrica biventricolare reale [55]. In particolare, nella Sezione 4.2, sono presentati tutti i tempi di attivazione delle varie reti di Purkinje, la cui generazione è spiegata nel dettaglio nel Capitolo 2, mentre nella Sezione 4.3, sono discussi i tempi di attivazione del miocardio delle diverse geometrie ventricolari. Nella Sezione 4.4 è analizzato l'andamento della soluzione del modello monodominio in ogni geometria a disposizione, mentre il Paragrafo 4.5 è incentrato sui risultati ottenuti applicando il metodo anche al caso di ischemia miocardica, in una delle geometrie ventricolari reali. Infine, la Sezione 4.6 contiene una discussione conclusiva, mentre il Paragrafo 4.7 si occupa di discutere dei principali limiti e sviluppi futuri del metodo implementato in questo elaborato.

## 4.1. Parametri delle simulazioni

Tutti i metodi numerici utilizzati per la risoluzione dei problemi (3.3) e (3.4) sono stati implementati all'interno di `lifex` (<https://lifex.gitlab.io>), una libreria C++ ad alte performance focalizzata principalmente nell'applicazione cardiaca, basata sul core degli elementi finiti `deal.II` [2].

Tutti i risultati numerici sono stati ottenuti utilizzando la risorsa HPC disponibile al

laboratorio MOX del Politecnico di Milano. Le simulazioni del modello EM nel caso del ventricolo sinistro ideale, e della mesh biventricolare ideale sono state condotte su processori 32-small Intel Xeon E5-2640 v4; mentre le simulazioni eseguite nel caso dei soli ventricoli reali e della geometria biventricolare reale con l'ausilio di processori 56 Intel Xeon Gold 6238.

In questo Paragrafo sono riassunti tutti i parametri, comuni ad ogni geometria sopracitata, impostati per effettuare ciascuna simulazione. In tutti i casi, è stata simulata la durata di un battito cardiaco (0.8 s), con una discretizzazione temporale del secondo ordine, effettuata tramite il metodo implicito-esplicito (IMEX) BDF2 e con uno step temporale di  $5 \times 10^{-5}$  s. Inoltre, il modello monodominio è stato accoppiato con il modello ionico ten Tusscher-Panfilov, i cui parametri sono stati mantenuti ai valori di default definiti in [134]. Dato che la soluzione del modello monodominio è unicamente il potenziale transmembrana, in `lifex`, per determinare i tempi di attivazione del muscolo cardiaco, viene sfruttata la derivata temporale del potenziale. In particolare, il tempo di attivazione di un determinato punto del dominio miocardico viene definito come l'istante di tempo in cui la derivata del potenziale raggiunge il suo valore massimo.

In tutti i casi trattati, ad eccezione del bi-ventricolo ideale e reale, la risoluzione spaziale scelta è di circa 0.8 mm, valore di  $h$  non sufficientemente preciso rispetto agli standard di elettrofisiologia ( $h < 0.3$  mm). Tuttavia, incrementando ulteriormente la risoluzione, aumenta inevitabilmente anche il numero dei gradi di libertà (dof), che passa da qualche milione, alle centinaia di milioni, caso in cui servirebbero svariati giorni per riuscire a completare una simulazione. Questo aspetto spiega anche perché, per la discretizzazione spaziale, sono stati scelti gli Elementi Finiti (EF) del primo ordine e non del secondo. Infatti, incrementando l'ordine degli EF, sicuramente si guadagna in accuratezza, mentre aumenta il numero dei gradi di libertà, e non la risoluzione. Perciò, per ottenere ad esempio un  $h$  di 0.8 mm, nel caso degli EF del primo ordine, sono sufficienti qualche milione di dof, viceversa, nel caso degli EF del secondo ordine, sono necessari decine di milioni di dof, allungando esponenzialmente la durata di ciascuna simulazione. Perciò, per riuscire a simulare la durata di un intero battito cardiaco, ed eseguire tutte le simulazioni necessarie, è stato inevitabile trovare un compromesso tra la risoluzione  $h$ , l'accuratezza del metodo, e il tempo di calcolo. In Tabella 4.1 sono riassunti il numero di gradi di libertà e la relativa risoluzione spaziale di ogni caso trattato.

Per la risoluzione dei problemi algebrici (3.5) e (3.6), è stato impiegato il metodo iterativo del Gradiente Coniugato, con preconditionatore di tipo Jacobi, e una tolleranza di  $1 \times 10^{-15}$ . Per quanto riguarda  $\sigma_s$ ,  $\sigma_f$ , e  $\sigma_n$ , è stato scelto il valore di  $0.50 \times 10^{-4}$  m<sup>2</sup>/s per la conduttività lungo la direzione trasversale delle fibre ( $\mathbf{a}_s$ ), il valore di  $1.00 \times 10^{-4}$  m<sup>2</sup>/s



per la conduttività lungo la direzione delle fibre ( $\mathbf{a}_f$ ), e il valore di  $0.12 \times 10^{-4} \text{ m}^2/s$  per la conduttività lungo la direzione normale alle fibre ( $\mathbf{a}_n$ ). Per la capacità  $c_m$  e il rapporto superficie/volume  $\chi_m$  della membrana cellulare, sono stati scelti i valori di  $1 \mu F/cm^2$  e di  $1000 \text{ cm}^{-1}$  rispettivamente. Inoltre, per l'inizializzazione delle variabili del modello, è stata condotta una simulazione 0D (quindi su un'unica cellula) della durata di 1000 battiti, dunque  $800 \text{ s}$ , con uno step temporale di  $5 \times 10^{-5} \text{ s}$ , e una corrente applicata di durata, intensità e periodo di  $3 \times 10^{-3} \text{ s}$ ,  $25.71 \text{ V/s}$  e  $0.8 \text{ s}$  rispettivamente. In tutti i casi, l'accoppiamento rete di Purkinje-miocardio è stato effettuato applicando alla superficie endocardica, dopo  $10 \text{ ms}$  dall'attivazione di ciascuna PMJ, una corrente avente intensità di  $25.71 \text{ V/s}$ , durata di  $3 \times 10^{-3} \text{ s}$ , e raggio d'azione di  $3 \times 10^{-3} \text{ m}$ , in corrispondenza della posizione di ogni PMJ. Infine, la soluzione del potenziale transmembrana è stata salvata ogni  $10 \text{ ms}$ , quindi ogni 200 iterazioni, mentre la soluzione dei tempi di attivazione del miocardio è stata salvata ad ogni step.

	gradi di libertà	risoluzione
<b>LV ideale</b>	2 171 169	0.8 mm
<b>LV reale p2</b>	3 162 349	0.9 mm
<b>LV reale p8</b>	1 994 153	0.8 mm
<b>LV reale p11</b>	2 428 773	0.8 mm
<b>Biv ideale</b>	44 083	2.5 mm
<b>Biv reale</b>	1 549 383	1.2 mm

Tabella 4.1: Numero dei gradi di libertà e risoluzione delle mesh di ogni simulazione effettuata

## 4.2. Tempi di attivazione della rete di Purkinje

Riguardo la soluzione del problema accoppiato Purkinje-miocardio, per una questione puramente espositiva, si inizia a presentare e discutere dei tempi di attivazione delle sole reti di Purkinje, di ogni geometria ventricolare a disposizione, ottenuti dalla risoluzione computazionale del problema (3.4). Mentre nella Sezione 4.3, si prosegue discutendo dei tempi di attivazione dell'intero problema accoppiato.

### 4.2.1. Ventricolo sinistro ideale

In questo caso specifico, sono considerati tre scenari diversi, ciascuno differente dagli altri, non per il modello topografico di rete di Purkinje utilizzato (si veda Sezione 2.3.1),

ma per la scelta della velocità di conduzione della rete, al fine di valutarne gli effetti sull'attivazione della rete stessa. Come è ben noto dai precedenti Capitoli, la velocità con cui le fibre di Purkinje conducono il segnale elettrico è nel range di 2-4  $m/s$ , e il tempo totale necessario per l'attivazione completa della rete è all'incirca 30  $ms$  [65]. Dunque, sono stati calcolati i tempi di attivazione di tutti i punti della rete, impostando una velocità di conduzione progressivamente maggiore: inizialmente 3  $m/s$ , poi 3.5  $m/s$ , e infine 4  $m/s$ .

Come previsto, scegliendo una velocità di conduzione maggiore, i tempi di attivazione necessari affinché l'impulso elettrico si propaghi in tutta la rete, diminuiscono progressivamente. Infatti, osservando la Figura 4.1, si nota che i casi in cui la velocità di conduzione è impostata a 4  $m/s$  (Figura 4.1 a destra) e 3.5  $m/s$  (Figura 4.1 al centro), sono fisiologicamente corretti, in quanto la rete si attiva in circa 30 e 34  $ms$  rispettivamente, e dunque utilizzabili per le successive simulazioni di accoppiamento EM. Viceversa, il primo caso, in cui la velocità è stata impostata a 3  $m/s$  (Figura 4.1 a sinistra), non è propriamente accettabile, poiché la rete in questione necessita di circa 39  $ms$  per l'intera attivazione; tuttavia, viene comunque tenuto in considerazione poiché il range dei tempi di attivazione non si discosta molto dai valori riscontrati *in vivo*.

In tutti e tre i casi, il fronte di depolarizzazione si propaga lungo i due fasci principali della branca sinistra, verso i muscoli papillari, e attraverso il fascio settale, generando un pattern di attivazione della rete dalla base verso l'apice, e dalla parete settale alla parete libera del ventricolo.

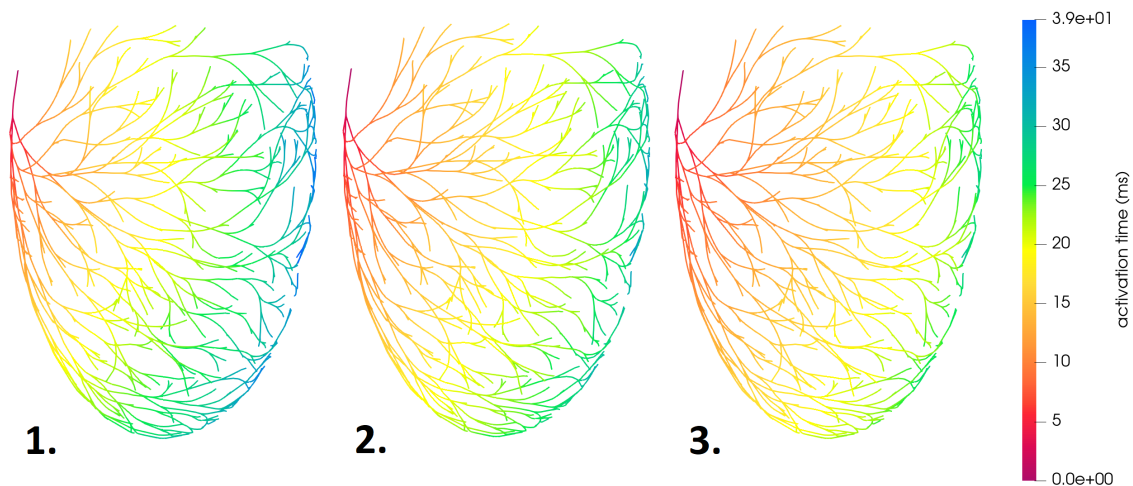


Figura 4.1: Effetto della velocità di conduzione della rete di Purkinje sui tempi di attivazione della rete stessa. **1.** Velocità di conduzione = 3  $m/s$ . **2.** Velocità di conduzione = 3.5  $m/s$ . **3.** Velocità di conduzione = 4  $m/s$ .

Al fine di garantire l'attivazione della rete nel più breve tempo possibile, nelle simulazioni eseguite nelle altre geometrie ventricolari si considera la velocità di conduzione della rete pari a  $4\text{ m/s}$ .

#### 4.2.2. Ventricoli sinistri reali

Nella Sezione 2.3.2, sono stati presentati 9 diversi modelli topografici della rete di Purkinje, tre per ogni paziente (p2, p8 e p11), aventi un valore di **branch angle** differente:  $0.15\text{ rad}$ ,  $0.30\text{ rad}$  e  $0.60\text{ rad}$ . Nella Figura 4.2 sono raffigurati i tempi di attivazione di ogni punto di ciascuna rete, nelle tre geometrie reali p2 (in alto), p8 (al centro) e p11 (in basso).

In tutti i casi in questione, la velocità di conduzione della rete è stata imposta uguale a  $4\text{ m/s}$ . L'attivazione della rete ha uno sviluppo sia dalla base verso l'apice del ventricolo, sia dalla parete settale del ventricolo alla parete opposta ad essa.

Si nota chiaramente come in tutte e tre le geometrie, l'angolo non influenza particolarmente l'attivazione di ciascuna rete. Tuttavia, in generale, sembra che in tutti e tre i pazienti, imporre un **branch angle** uguale a  $0.15\text{ rad}$  o a  $0.30\text{ rad}$ , comporti un'attivazione leggermente più rapida rispetto al caso con **branch angle** uguale a  $0.60\text{ rad}$ , ma solo di pochi secondi. Come già spiegato nella Sezione 2.3.2, le tre reti, di ciascuna geometria reale, sono state generate mantenendo gli stessi parametri dell'algoritmo **fractal-tree**, eccetto per il valore di **branch angle**. La differenza nei tempi di attivazione potrebbe essere dovuta alla diversa distribuzione dei rami, che risulta più ampia nel caso con angolo maggiore, aumentando di conseguenza complessivamente la lunghezza dei branch (difatti, quest'ultima può cambiare poiché è stata definita una deviazione standard della lunghezza media dei rami, si veda Sezione 2.1), rallentando così globalmente l'attivazione della rete.

È possibile riscontrare inoltre che, i tempi di attivazione della rete di Purkinje nella geometria p2 siano decisamente maggiori rispetto agli altri due casi. Questo aspetto trova spiegazione nel fatto che, durante la generazione della rete nella geometria p2, per la lunghezza media dei branch è stato scelto un valore maggiore rispetto a quello impostato in p8 e p11, poiché la geometria p2 risultava essere più grande.

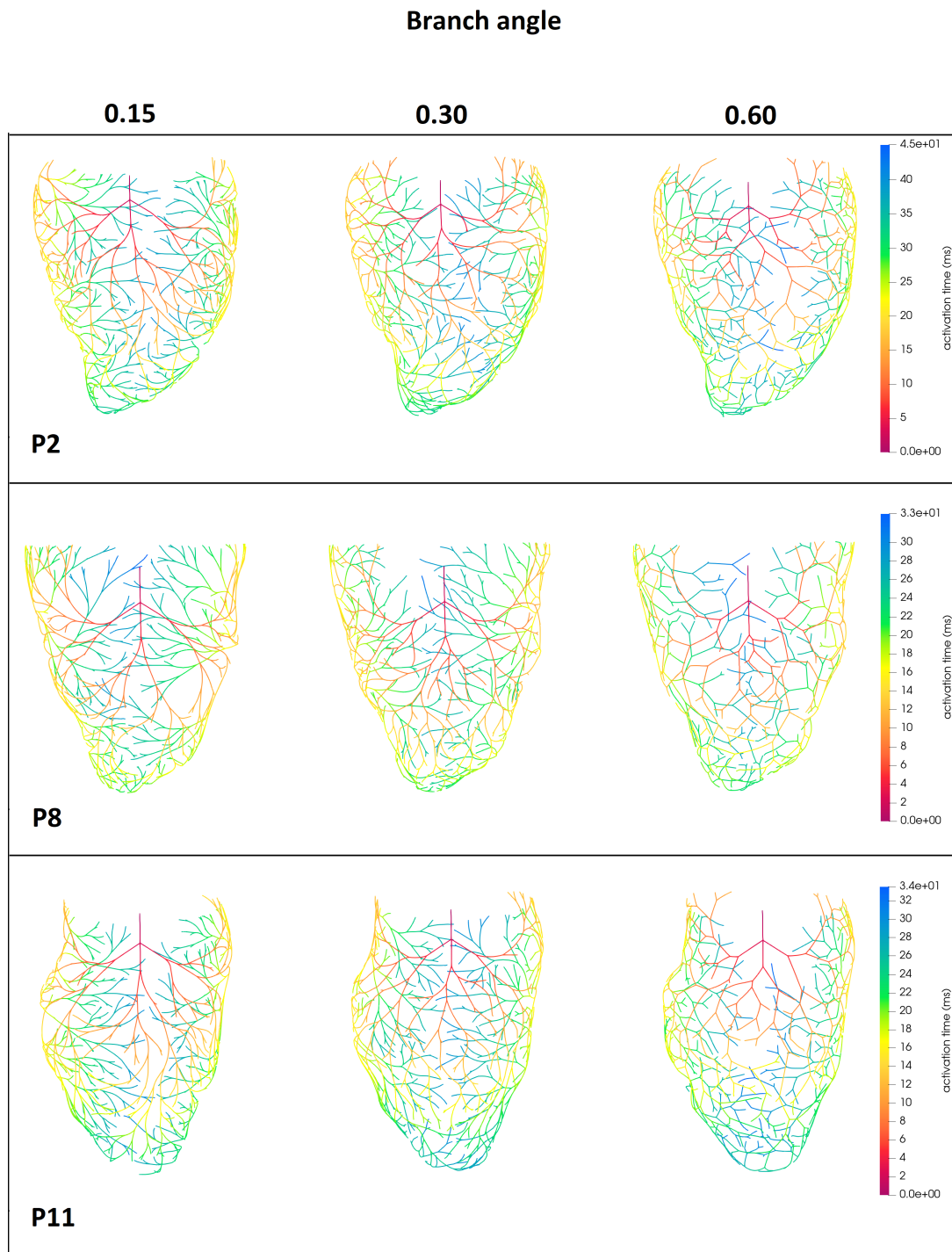


Figura 4.2: Effetto del parametro **branch angle** della rete di Purkinje del ventricolo reale, nella geometria p2, p8 e p11, sui tempi di attivazione della rete stessa. A sinistra, **branch angle** = 0.15 *rad*. Al centro, **branch angle** = 0.30 *rad*. A destra, **branch angle** = 0.60 *rad*.

### 4.2.3. Bi-ventricolo ideale

Nella Figura 4.3, sono riportati i tempi di attivazione del modello della rete di Purkinje della geometria biventricolare ideale, presentato nella Sezione 2.3.3, avente `branch angle` uguale a  $0.30 \text{ rad}$ , e velocità di conduzione di  $4 \text{ m/s}$ . In questo caso, il modello della rete comprende sia la porzione più distale del fascio di His, sia il suo collegamento con le due branche.

Osservando la Figura 4.3, si nota chiaramente che, mentre l'attivazione della rete del ventricolo sinistro richiede circa  $30 \text{ ms}$ , la rete del ventricolo destro conclude la sua attivazione circa  $10 \text{ ms}$  dopo. Questa discrepanza probabilmente è dovuta alla suddivisione in fascicoli della branca sinistra e destra. Infatti, mentre la prima si dirama quasi subito nei suoi tre fascicoli, distribuendo rapidamente i primi rami all'endocardio ventricolare sinistro, la seconda deve raggiungere quasi l'apice del ventricolo prima di diramarsi ed eccitare l'endocardio ventricolare destro. Inoltre, per generare la rete di Purkinje nell'endocardio del ventricolo sinistro è stato necessario impostare 13 come numero delle diramazioni, contro le 11 sufficienti nel caso del ventricolo destro. Questo fa sì che la rete di sinistra si dirami molto di più, riuscendo a ricoprire più velocemente tutta la superficie endocardica. Invece, la rete di destra giunge quasi fino all'apice del ventricolo indivisa, per poi tornare verso la base emettendo meno ramificazioni, impiegando quindi più tempo per distribuirsi in tutta la geometria.

Come già accennato in precedenza, è noto dalla letteratura che l'impulso elettrico impiega circa  $30 \text{ ms}$  per attivare la rete di Purkinje [65]. Tuttavia, quest'informazione è riferita esclusivamente all'attivazione della porzione sinistra del sistema di conduzione ventricolare, mentre non è stato possibile ricavare lo stesso dato per la porzione di destra. Alcuni studi condotti sull'attivazione elettrica biventricolare [40] hanno registrato la presenza di un ritardo fisiologico di  $5\text{-}10 \text{ ms}$ , presente tra l'attivazione dell'endocardio del ventricolo sinistro e del destro (si veda Sezione 4.3.3). Si presuppone perciò, che i tempi di attivazione delle due reti di Purkinje debbano essere pressoché simili, ma al contempo sufficientemente diversi da garantire il lieve ritardo riscontrato nell'attivazione delle due superfici endocardiche. Alla luce di quanto appena esposto, si può concludere che i tempi di attivazione delle due reti, mostrati in Figura 4.3, siano fisiologicamente accettabili.

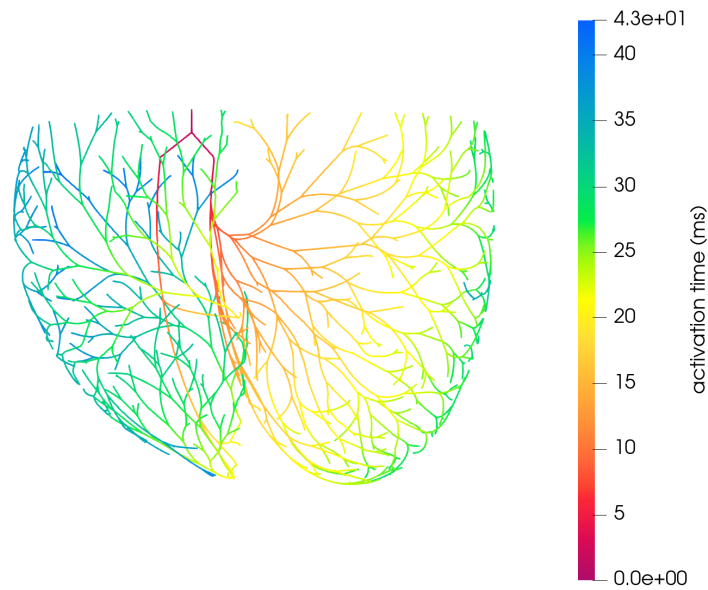


Figura 4.3: Tempi di attivazione della rete di Purkinje della geometria biventricolare ideale.

#### 4.2.4. Bi-ventricolo reale

In Figura 4.4, sono riportate le mappe di attivazione delle due reti di Purkinje della geometria biventricolare reale, con due valori diversi di **branch angle** ( $0.30 \text{ rad}$  e  $0.60 \text{ rad}$ ) e velocità di conduzione di  $4 \text{ m/s}$ , la cui generazione è spiegata nel dettaglio nella Sezione 2.3.4.

Come nel caso della mesh biventricolare ideale, entrambe le reti comprendono la porzione più distale del fascio di His e il suo collegamento con le due branche, e impiegano poco più di  $40 \text{ ms}$  per attivarsi completamente, sempre per le medesime ragioni spiegate poc'anzi. Quindi, la branca sinistra, diramandosi subito, riesce a coprire rapidamente tutta la superficie endocardica, permettendo alla rete di Purkinje di sinistra di concludere la sua attivazione in circa  $30 \text{ ms}$ . Viceversa, si vede chiaramente che alla branca destra sono necessari quasi  $20 \text{ ms}$  solo per giungere all'apice del ventricolo, e per diramarsi verso il muscolo papillare anteriore. È dunque ragionevole la discrepanza presente tra i tempi di attivazione della rete del ventricolo destro e sinistro.

La rete con **branch angle** uguale a  $0.60 \text{ rad}$  (Figura 4.4b) impiega circa  $45 \text{ ms}$  per completare l'attivazione, viceversa la rete con **branch angle** uguale a  $0.30 \text{ rad}$  (Figura 4.4a) necessita solo di  $42 \text{ ms}$ . Analogamente al caso delle reti di Purkinje dei ventricoli sinistri reali (si veda Sezione 4.2.2), le due reti in questione sono state generate utilizzando gli stessi parametri, fatta eccezione per il valore del **branch angle** scelto. Perciò, anche in

questo caso, la differenza nei tempi di attivazione probabilmente è causata dalla diversa distribuzione dei rami: scegliere un angolo di biforcazione maggiore, determina una distribuzione più estesa dei branch, che complessivamente risultano più lunghi, rallentando così globalmente l'attivazione della rete. Quest'ipotesi è ulteriormente supportata dall'osservazione che, sulla parete posteriore del ventricolo destro, i rami, nel caso con **branch angle** uguale a  $0.60 \text{ rad}$ , diffondono maggiormente verso la base, rispetto al caso con **branch angle** impostato a  $0.30 \text{ rad}$ , dimostrando di essere più lunghi.

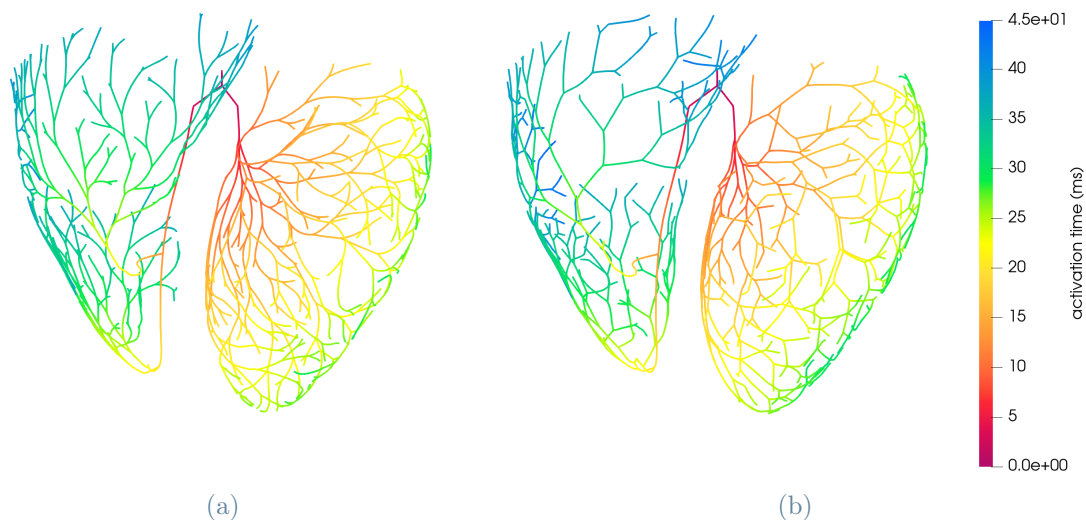


Figura 4.4: Effetto del parametro **branch angle** della rete di Purkinje della geometria biventricolare reale sui tempi di attivazione della rete stessa. (a) **branch angle** =  $0.30 \text{ rad}$ . (b) **branch angle** =  $0.60 \text{ rad}$ .

### 4.3. Tempi di attivazione del miocardio

Questa sezione si occupa di presentare e discutere tutti i risultati ottenuti, in termini di tempi di attivazione, dalle simulazioni computazionali dell'accoppiamento Purkinje-miocardio, eseguite nelle diverse mesh ventricolari a disposizione.

#### 4.3.1. Ventricolo sinistro ideale

Nella Figura 4.5, sono riportati i tempi di attivazione delle reti di Purkinje e del ventricolo sinistro ideale, modellizzato con una mesh esaedrica di ellissoide, ottenuti simulando l'accoppiamento del miocardio con ciascuna delle tre reti mostrate in Figura 4.1.

In tutti e tre i casi si nota, coerentemente con ciò che avviene in *in vivo*, che la superficie endocardica è la prima porzione di muscolo che viene attivata. Successivamente, l'ecci-

tazione si propaga progressivamente in tutto lo spessore miocardico, e transmuralmente verso l'epicardio. Dato che, nel modello della rete, la porzione basale del setto risulta privo di fibre di Purkinje, essa è l'ultima regione muscolare ad essere raggiunta dal fronte elettrico, in accordo con ciò che è stato osservato in [119]. È noto che, in generale, tutta la base del ventricolo è povero di fibre di Purkinje, tuttavia non è stato possibile riprodurre, nel modello topografico della rete, tale peculiarità, ad esclusione della zona basale del setto. Perciò, se fosse stato possibile impedire alle ramificazioni di estendersi a tutta la base del ventricolo, quest'ultima nella sua totalità sarebbe stata ragionevolmente l'ultima regione ad attivarsi, in accordo con quanto riportato in [104].

Alcune fonti ritengono che, in condizioni normali, l'attivazione completa del ventricolo avvenga in circa  $75\text{ ms}$  [65]. Perciò, considerando che in tutti e tre gli scenari l'attivazione si conclude intorno agli  $80\text{ ms}$  (più precisamente,  $78\text{ ms}$  nel caso con velocità di conduzione maggiore,  $80\text{ ms}$  nel caso con velocità di conduzione intermedia, e  $81\text{ ms}$  nel caso con velocità di conduzione minore), i risultati ottenuti sono più che accettabili. Infine, dato che ogni caso ha valori di tempi di attivazione pressoché paragonabili agli altri due, è possibile concludere che la variazione della velocità di conduzione della rete di Purkinje non abbia eccessivamente influenzato i valori dei tempi di attivazione del miocardio.

Basandosi su quanto esposto nei Capitoli precedenti (si veda Sezione 3.4), si deduce che la risoluzione spaziale adeguata per una simulazione di elettrofisiologia debba essere inferiore a  $0.3\text{ mm}$ . Purtroppo però, in questo caso la dimensione media degli elementi della mesh è di  $0.8\text{ mm}$  (si veda Tabella 4.1). Dunque, la mesh risulta troppo lasca rispetto al necessario, e perciò i risultati presentati nella Figura 4.5 teoricamente non hanno una risoluzione adeguata. Nonostante questo, è possibile apprezzare chiaramente la propagazione della depolarizzazione dall'endocardio verso l'epicardio; aspetto che non sarebbe stato possibile osservare se la mesh fosse stata ancora più lasca. Al contrario, una mesh più fitta avrebbe ulteriormente evidenziato la propagazione transmurale.



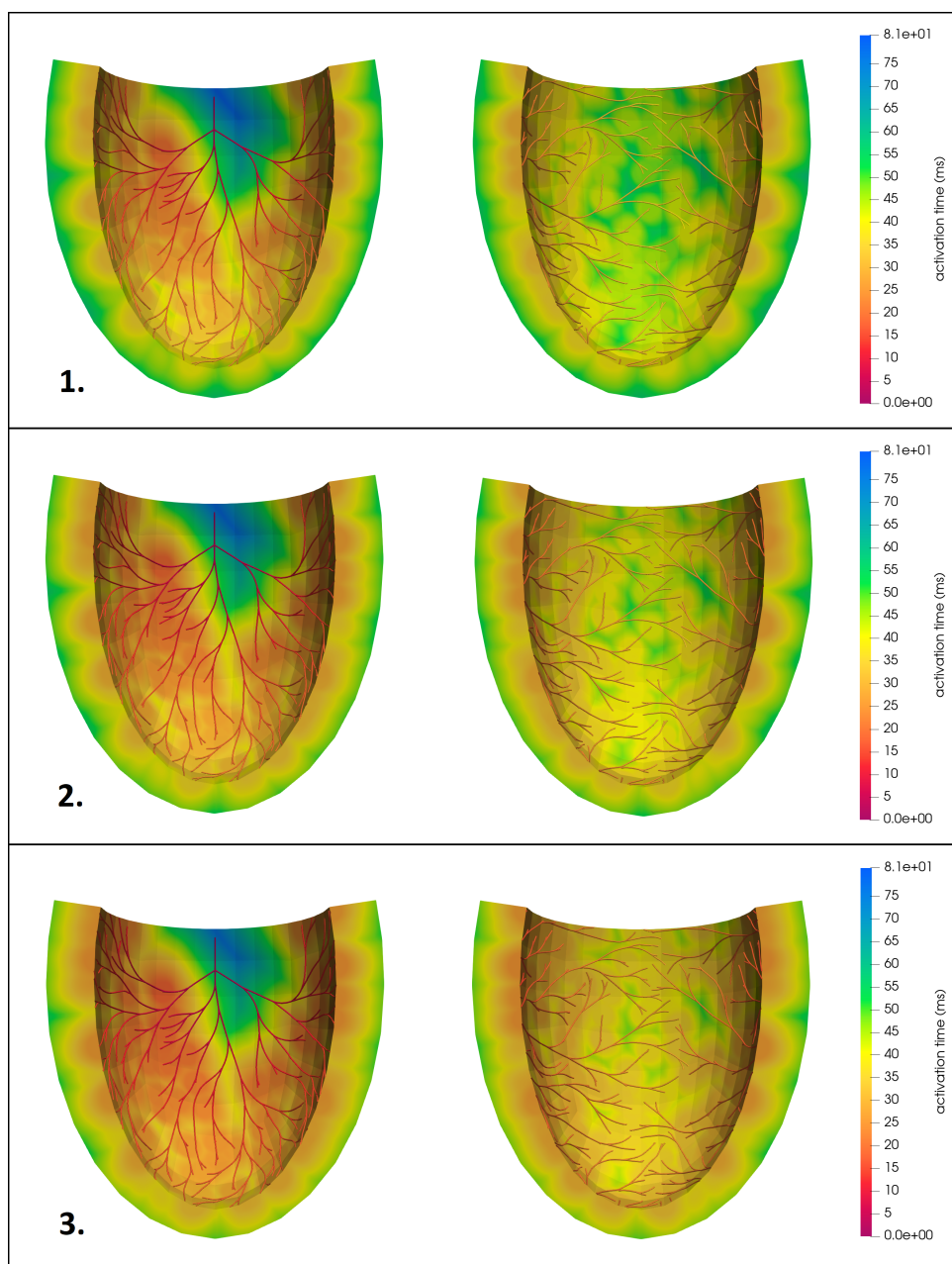


Figura 4.5: Effetto della velocità di conduzione della rete di Purkinje sui tempi di attivazione del ventricolo sinistro ideale. **1.** Velocità di conduzione della rete di Purkinje =  $3 \text{ m/s}$ . **2.** Velocità di conduzione della rete di Purkinje =  $3.5 \text{ m/s}$ . **3.** Velocità di conduzione della rete di Purkinje =  $4 \text{ m/s}$ .

#### 4.3.2. Ventricoli sinistri reali

In Figura 4.6 e in Tabella 4.2, sono riportati i tempi di attivazione della rete di Purkinje e del miocardio, nella geometria p2, nel caso di `branch angle` uguale a  $0.15 \text{ rad}$  (Figura 4.6, riquadro 1), di `branch angle` uguale a  $0.30 \text{ rad}$  (Figura 4.6, riquadro 2), e di `branch`

**angle** uguale a  $0.60 \text{ rad}$  (Figura 4.6, riquadro 3). È interessante notare che, sebbene il caso con angolo maggiore si sia rivelato lo scenario in cui la sola rete di Purkinje impiega più tempo ad attivarsi (Figura 4.2, riquadro 1 a destra), questo non coincide con il caso in cui il muscolo necessita più tempo per completare l'attivazione. Infatti, nonostante la rete in cui l'angolo di biforcazione è uguale a  $0.15 \text{ rad}$  (Figura 4.2, riquadro 1 a sinistra) termini la sua attivazione circa  $4 \text{ ms}$  prima rispetto a quella con **branch angle** uguale a  $0.60 \text{ rad}$ , l'attivazione del muscolo risulta più lenta proprio nel primo caso. Inoltre, è possibile riscontrare una discrepanza nei tempi di attivazione del miocardio anche tra il primo e il secondo scenario, aspetto ancora più singolare, dato che le due reti di Purkinje, cioè con angolo uguale a  $0.15 \text{ rad}$  e uguale a  $0.30 \text{ rad}$  (Figura 4.2, riquadro 1 al centro), si attivano pressoché simultaneamente. Nello specifico, il miocardio nel primo caso si attiva in circa  $98 \text{ ms}$ , contro i  $79 \text{ ms}$  e  $83 \text{ ms}$  necessari per l'attivazione nel secondo e terzo caso, rispettivamente. Questa peculiarità trova facilmente spiegazione nel fatto che, imponendo un **branch angle** di  $0.15 \text{ rad}$ , i rami non si separano eccessivamente, non riuscendo così a ricoprire in maniera efficace tutta la superficie endocardica, come invece succede nei casi con angoli di biforcazione maggiori. Difatti, se il **branch angle** è uguale a  $0.15 \text{ rad}$ , i tempi di attivazione del miocardio sono decisamente superiori anche ai valori misurati *in vivo* [65], a riprova del fatto che, in questo caso, la distribuzione dei rami non è efficace. Inoltre, nel caso con angolo di biforcazione intermedio, il muscolo impiega meno tempo rispetto al caso con angolo maggiore, semplicemente perché la rete di Purkinje nel primo scenario impiega circa  $4 \text{ ms}$  in meno per completare l'attivazione. Alla luce di quanto appena esposto, si può concludere che l'aspetto su cui il parametro **branch angle** ha maggior influenza è chiaramente la distribuzione dei rami. Tale deduzione è supportata ulteriormente dal fatto che, nel caso di **branch angle** uguale a  $0.60 \text{ rad}$ , la regione di miocardio al di sopra del punto iniziale della rete (ovvero la base del setto) si attiva più rapidamente rispetto agli altri due casi, proprio perché, essendo l'angolo maggiore, ciascun branch si separa di più dagli altri, riuscendo così a ricoprire una porzione maggiore della base del setto. Di conseguenza, è possibile notare che, mentre nel primo caso l'ultima regione coinvolta dall'attivazione elettrica è la porzione basale del setto, in accordo con quanto osservato in [119], nell'ultimo caso l'ultima zona ad attivarsi si trova alla base della parete libera del ventricolo, coerentemente con quanto esposto in [104], aspetto che si ritrova anche nel caso con **branch angle** intermedio, seppur di minor entità.

In Figura 4.7 e in Tabella 4.3, sono riportati i tempi di attivazione della rete di Purkinje e del miocardio, nella geometria p8, nei tre casi con diversi valori di **branch angle**. Nonostante i tempi di attivazione delle tre reti di Purkinje fossero pressoché uguali (Figura 4.2, riquadro 2), nel caso in cui l'angolo è impostato a  $0.60 \text{ rad}$  (Figura 4.7, riquadro 3),

l'attivazione del miocardio è più rapida, in quanto necessita solo di  $63\text{ ms}$  per concludersi. Al contrario, il caso con **branch angle** uguale a  $0.15\text{ rad}$  (Figura 4.7, riquadro 1) è il più lento, impiegando circa  $75\text{ ms}$ , mentre il caso con angolo uguale a  $0.30\text{ rad}$  (Figura 4.7, riquadro 2) necessita solo di  $71\text{ ms}$ . Chiaramente, anche in questo caso, la differenza nell'attivazione del muscolo è dovuta alla distribuzione dei rami sulla superficie endocardica. Infatti, nell'ultimo caso, essendo il **branch angle** maggiore, i rami sono più distanti tra loro, riuscendo a ricoprire in maniera omogenea l'endocardio. Invece, nel primo caso, l'angolo è tale da non permettere ai rami di disperdersi così uniformemente sulla superficie interna del ventricolo, dunque il miocardio impiega più tempo rispetto agli altri due casi. Nella geometria p2 (Tabella 4.2), dato che la rete con **branch angle** uguale a  $0.30\text{ rad}$  impiega meno tempo ad attivarsi rispetto alla rete con angolo di biforcazione uguale a  $0.60\text{ rad}$ , nello scenario con **branch angle** intermedio, il miocardio necessita di qualche secondo in meno per completare l'attivazione, rispetto al caso con angolo maggiore. Al contrario, nella geometria p8, le reti di Purkinje si attivano pressoché contemporaneamente, perciò è il terzo caso quello in cui il muscolo impiega in assoluto il minor tempo possibile per terminare l'attivazione. In più, è possibile notare che, mentre nei primi due casi l'ultima regione coinvolta dall'attivazione elettrica è la porzione al di sopra del punto iniziale della rete, nel terzo caso l'ultima zona ad attivarsi si trova sulla parete libera, in corrispondenza della base del ventricolo. Questo perché, essendo l'angolo maggiore, i rami si distribuiscono più vicino alla porzione più alta del setto, a differenza degli altri due casi in cui i branch rimangono più distanti. Nonostante i tempi di attivazione nei tre casi siano diversi, sono comunque in accordo con il tempo necessario al ventricolo per completare la sua attivazione riportato in [65].

In Figura 4.8 e in Tabella 4.4, sono mostrati i tempi di attivazione della rete di Purkinje e del miocardio, nella geometria p11, nei tre scenari con diversi valori di **branch angle**. Ancora una volta, mentre nei primi due casi (Figura 4.8, riquadro 1 e 2), l'ultima regione di miocardio ad attivarsi coincide con la zona superiore del setto, nell'ultimo caso (Figura 4.8, riquadro 3) è la porzione basale della parete libera del ventricolo ad essere l'ultima parte di muscolo raggiunta dal fronte elettrico. Come nella geometria p2, l'attivazione completa del miocardio è più rapida nel caso con **branch angle** uguale a  $0.30\text{ rad}$  (circa  $66\text{ ms}$ ), mentre il caso con **branch angle** uguale a  $0.15\text{ rad}$  e uguale a  $0.60\text{ rad}$  impiegano più o meno lo stesso tempo ( $70\text{ ms}$  e  $71\text{ ms}$  rispettivamente). Perciò, nonostante le reti con angolo di biforcazione uguale a  $0.15\text{ rad}$  e  $0.30\text{ rad}$  (Figura 4.2, riquadro 3 a sinistra e al centro) si attivino pressoché contemporaneamente, nel secondo caso l'attivazione del muscolo è la più rapida possibile. In più, sebbene la rete con **branch angle** minore sia più rapida nell'attivazione rispetto alla rete con angolo maggiore (Figura 4.2, riquadro 3

a destra), l'attivazione del miocardio in questi due casi necessita più o meno dello stesso tempo. Ancora una volta, questo aspetto trova spiegazione nella distribuzione dei rami, che risulta più omogenea nel secondo e nel terzo caso, poiché caratterizzati da un angolo maggiore, permettendo all'attivazione del muscolo di recuperare il "vantaggio" che la rete con **branch angle** minore ha rispetto alle altre due.

In tutte e tre le geometrie, nonostante la risoluzione spaziale sia uguale a  $0.8\text{ mm}$  in p8 e p11, e uguale a  $0.9\text{ mm}$  in p2 (si veda Tabella 4.1), è possibile apprezzare in più punti la transmurality della propagazione del segnale elettrico.

branch angle	tempi di attivazione rete	tempi di attivazione miocardio
0.15	41	98
0.30	42	79
0.60	45	83

Tabella 4.2: Tempi di attivazione della rete di Purkinje e del miocardio, nella geometria p2. Tutti i tempi sono riportati in millisecondi, mentre gli angolo in radianti.

branch angle	tempi di attivazione rete	tempi di attivazione miocardio
0.15	33	75
0.30	32	71
0.60	33	63

Tabella 4.3: Tempi di attivazione della rete di Purkinje e del miocardio, nella geometria p8. Tutti i tempi sono riportati in millisecondi, mentre gli angolo in radianti.

branch angle	tempi di attivazione rete	tempi di attivazione miocardio
0.15	31	70
0.30	32	66
0.60	34	71

Tabella 4.4: Tempi di attivazione della rete di Purkinje e del miocardio, nella geometria p11. Tutti i tempi sono riportati in millisecondi, mentre gli angolo in radianti.

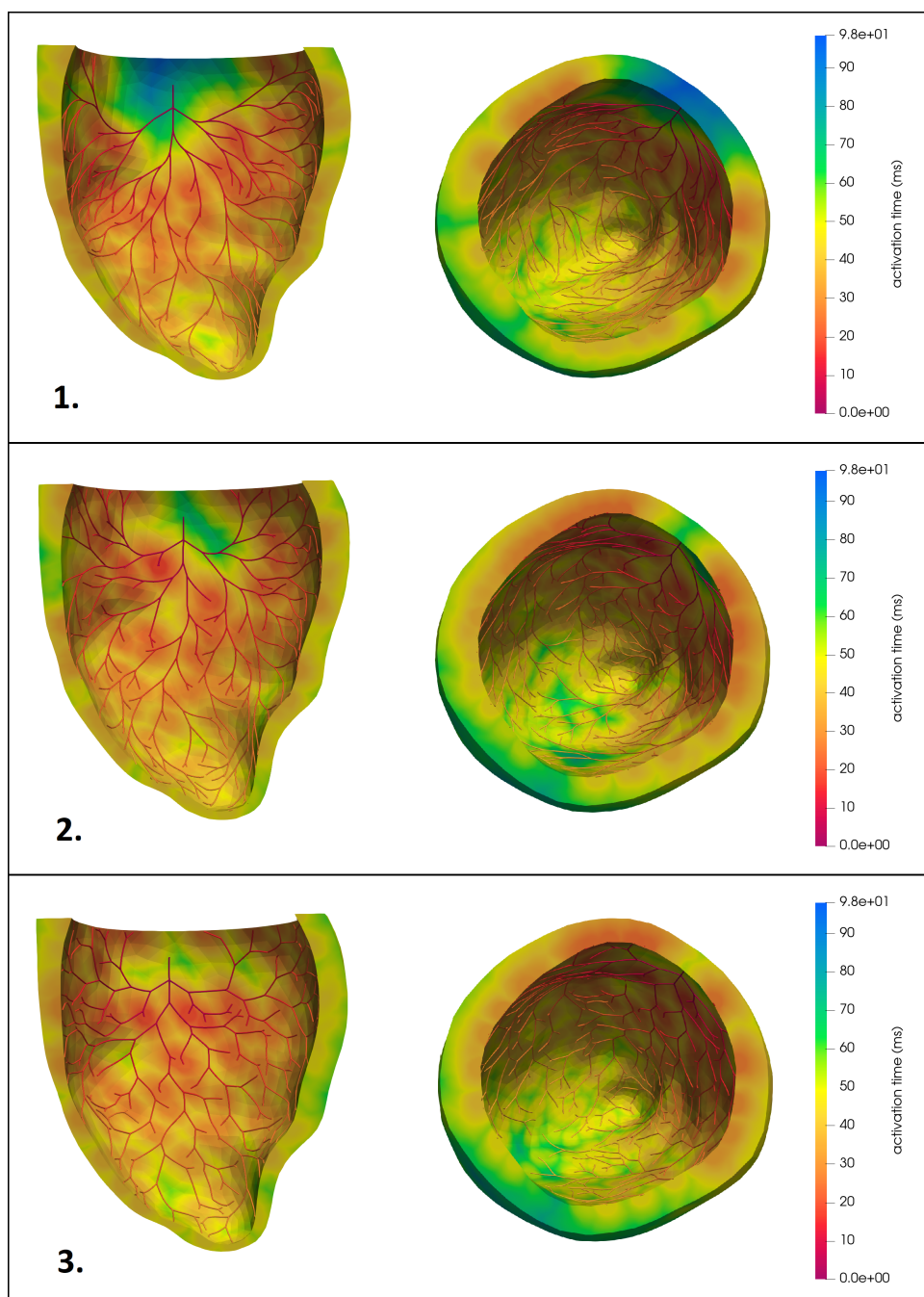


Figura 4.6: Effetto del parametro *branch angle* della rete di Purkinje sui tempi di attivazione del miocardio, nella geometria p2. **1.** *branch angle* = 0.15 *rad*. **2.** *branch angle* = 0.30 *rad*. **3.** *branch angle* = 0.60 *rad*.

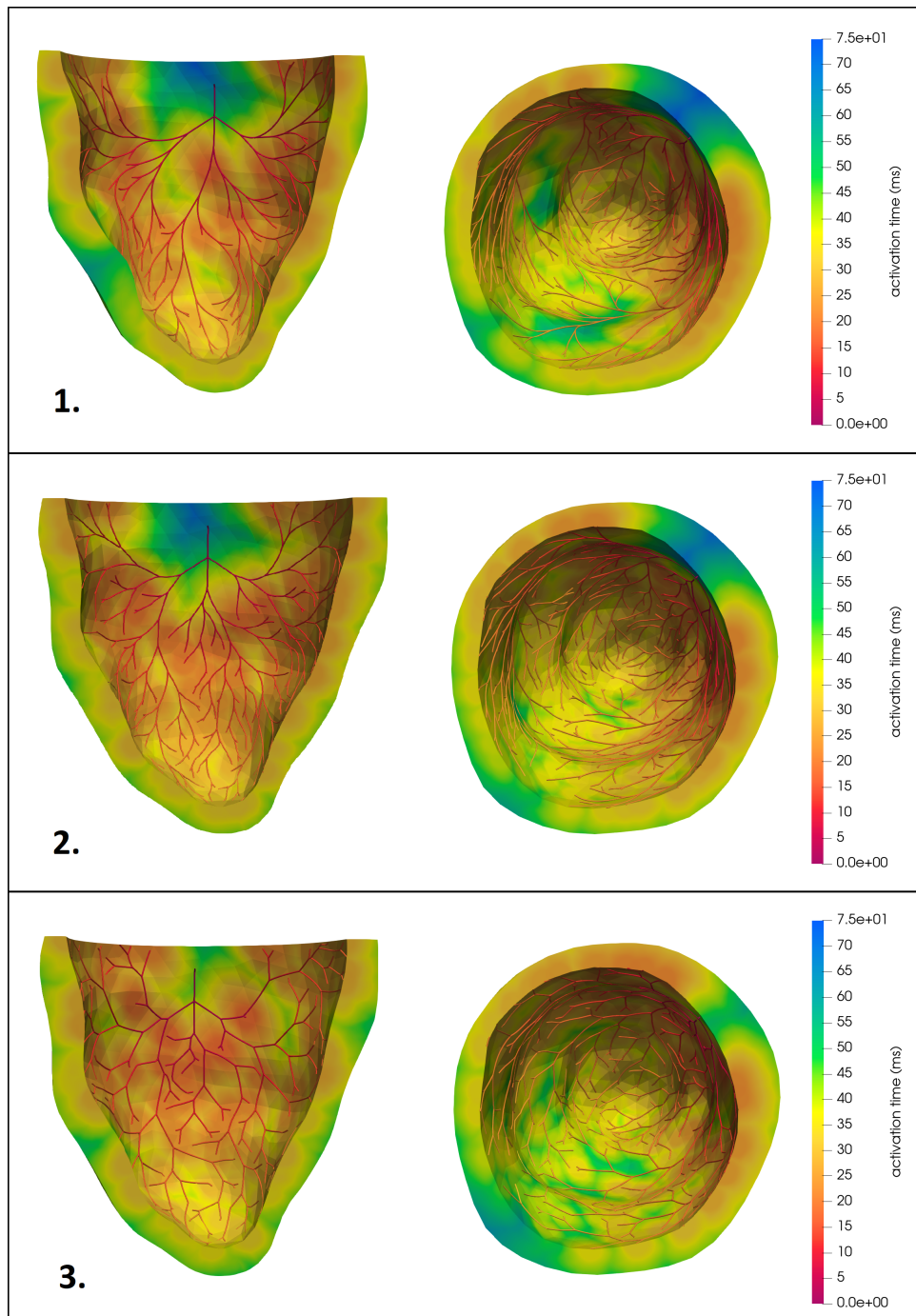


Figura 4.7: Effetto del parametro branch angle della rete di Purkinje sui tempi di attivazione del miocardio, nella geometria p8. **1.** branch angle = 0.15 rad. **2.** branch angle = 0.30 rad. **3.** branch angle = 0.60 rad.

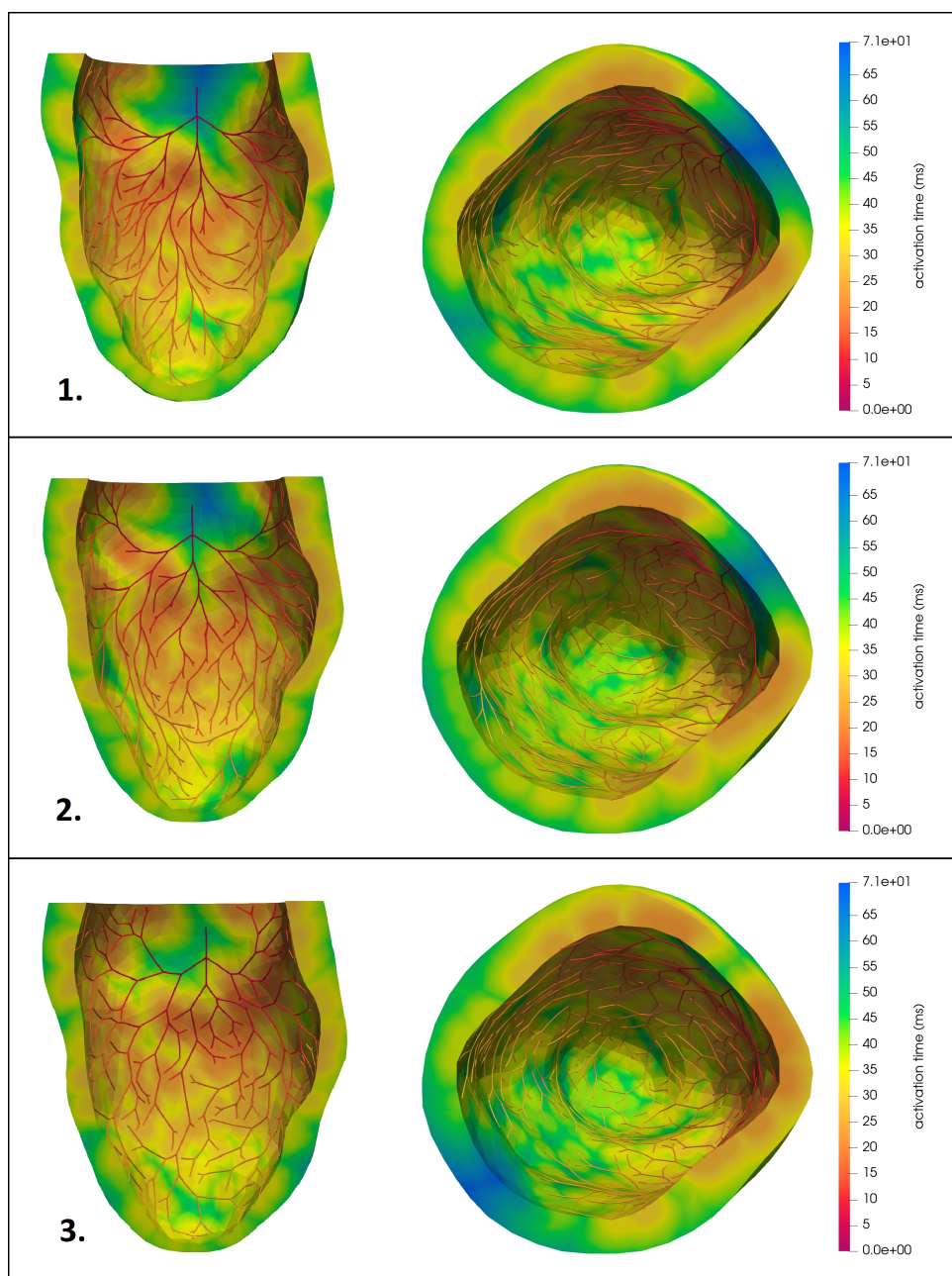


Figura 4.8: Effetto del parametro *branch angle* della rete di Purkinje sui tempi di attivazione del miocardio, nella geometria p11. **1.** *branch angle* =  $0.15 \text{ rad}$ . **2.** *branch angle* =  $0.30 \text{ rad}$ . **3.** *branch angle* =  $0.60 \text{ rad}$ .

### 4.3.3. Bi-ventricolo ideale

In Figura 4.9 sono riportati i tempi di attivazione della rete di Purkinje e del muscolo ventricolare, risultanti dalla simulazione dell'accoppiamento Purkinje-miocardio effettuata in una geometria biventricolare idealizzata.

Diversi studi riguardanti la depolarizzazione biventricolare [40, 74, 119], identificano la superficie sinistra del setto, pressoché a metà, una delle prime regioni endocardiche ad essere attivata. Da qui, il fronte d'onda si sposta verso destra, e dunque, poco dopo l'attivazione della porzione sinistra del setto, la depolarizzazione ha inizio anche sul versante destro, nonostante comporti l'eccitazione di meno tessuto [119]. Come già accennato nella Sezione 2.3.3, la parte destra del setto è praticamente priva di fibre di Purkinje, spiegando dunque perché la depolarizzazione settale giunga da sinistra verso destra. Coerentemente con quanto appena esposto, osservando la Figura 4.9, risulta chiaro che una delle prime regioni ad attivarsi è il versante sinistro del setto interventricolare, dopodiché la depolarizzazione si sposta verso destra.

In [40], è stato riscontrato che l'attività elettrica dell'endocardio ventricolare destro comincia nelle vicinanze dell'inserzione del muscolo papillare anteriore, circa 5-10 *ms* dopo l'inizio dell'attivazione dell'endocardio sinistro. Questa peculiarità potrebbe essere una conseguenza della presunta discrepanza nei tempi di attivazione delle reti di Purkinje di destra e di sinistra. Coerentemente con quanto appena esposto, in Figura 4.9, è possibile notare che l'endocardio del ventricolo sinistro si attiva prima rispetto al destro. Infatti, una buona parte della superficie endocardica sinistra si attiva dopo all'incirca 20 *ms*, mentre l'endocardio di destra impiega circa 10 *ms* in più per attivarsi. Tale discrepanza è imputabile alla differenza nei tempi di attivazione delle due reti di Purkinje (Figura 4.3), e anche al fatto che la branca sinistra, diramandosi prima rispetto alla destra, è in grado di raggiungere e attivare quasi subito delle porzioni dell'endocardio; viceversa la branca destra deve giungere quasi fino all'apice del ventricolo prima di poter eccitare l'endocardio. In più, il modello topografico della rete di Purkinje di destra ha come prima diramazione un branch diretto idealmente verso il muscolo papillare anteriore, che quindi ragionevolmente è una delle prime regione ad attivarsi.

Subito dopo l'attivazione del setto, il fronte elettrico si diffonde a tutto l'endocardio, soprattutto verso l'apice e la parete posteriore delle cavità ventricolari [119], per poi dirigersi transmuralmente verso l'epicardio. In Figura 4.9, è possibile apprezzare complessivamente la diffusione transmurale dell'attivazione elettrica. Tuttavia, in diverse zone, un punto che si trova sull'endocardio si attiva contemporaneamente al corrispondente punto sull'epicardio, cosa fisiologicamente impossibile. Infatti, anche in questo caso, la risoluzione spaziale è inadeguata, poiché la dimensione media degli elementi della mesh è di circa 2.5 *mm* (si veda Tabella 4.1). A differenza del caso del ventricolo ideale e reale in cui la risoluzione non era sufficiente ma comunque quasi accettabile, in questo caso il valore di  $h$  risulta insoddisfacente: in molti punti della geometria, soprattutto nella porzione basale del setto e nel ventricolo destro, dove lo spessore è minore, non è possibile apprezzare la



transmuralità della propagazione dell'attivazione elettrica.

In [104], gli autori considerano la porzione basale del ventricolo sinistro, o il tratto di deflusso del ventricolo destro, come le ultime regioni ventricolari ad essere attivate. Quest'ipotesi è supportata dal fatto che le porzioni basali dei ventricoli presentano un numero ridotto di fibre di Purkinje. Invece, in [40], la porzione basale della parete posteriore del ventricolo destro viene considerata come l'ultima regione raggiunta dal fronte elettrico, mentre in [119], si ritiene che l'eccitazione della regione basale del setto sia la fase conclusiva dell'attivazione biventricolare. A differenza di quanto riscontrato anatomicamente, la geometria biventricolare ideale, presentata in Figura 4.9, mostra delle fibre di Purkinje anche nelle zone basali, poiché l'algoritmo utilizzato per generare la rete distribuisce indistintamente i rami in tutte le direzioni. Dunque, essendo l'unica porzione ad essere priva di fibre di Purkinje, la regione ad attivarsi per ultima è la sezione basale del setto.

Generalmente, l'attivazione biventricolare necessita di circa 80-100 *ms* [86], tuttavia, a seconda della grandezza dei ventricoli, in alcuni casi può protrarsi fino a 130 *ms* [95], come infatti avviene in questo caso. Nello specifico, mentre il restante miocardio impiega circa 90 *ms* per attivarsi, la porzione basale del setto conclude la sua attivazione ben 40 *ms* dopo, probabilmente a causa della distribuzione non omogenea delle fibre di Purkinje in quella zona (Figura 4.3).

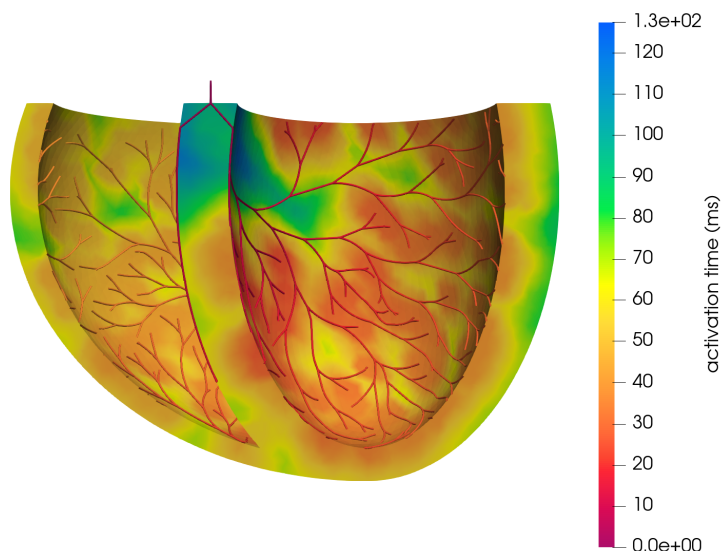


Figura 4.9: Tempi di attivazione della geometria biventricolare ideale

#### 4.3.4. Bi-ventricolo reale

In Figura 4.10 sono riportati i tempi di attivazione del miocardio biventricolare reale e della rete di Purkinje, nei due casi aventi `branch angle` uguale a  $0.30 \text{ rad}$  e  $0.60 \text{ rad}$ .

Come si può notare, l'attivazione nei due scenari è pressoché contemporanea, chiaramente per il fatto che le due reti necessitano quasi dello stesso intervallo di tempo per attivarsi (Figura 4.4). In entrambi i casi, il primo punto dell'endocardio ad attivarsi si trova sul versante sinistro del setto, circa  $20 \text{ ms}$  dopo l'inizio dell'attivazione della rete di Purkinje. Successivamente, nella porzione settale, il fronte elettrico si propaga da sinistra verso destra, coerentemente con quanto osservato *in vivo* [119]. L'attivazione dell'endocardio ventricolare sinistro ha inizio circa  $10 \text{ ms}$  prima rispetto al destro, in accordo con quanto riportato in [40], grazie alla discrepanza nei tempi di attivazione riscontrata tra la rete di Purkinje di destra e di sinistra. Al seguito dell'attivazione della superficie endocardica, il fronte si propaga transmuralmente verso l'epicardio, e il miocardio conclude la sua attivazione in circa  $100 \text{ ms}$ . In particolare, nel caso con `branch angle` maggiore (Figura 4.10b), il muscolo è più rapido nel completare l'attivazione (circa  $98 \text{ ms}$ ), proprio perché i rami, come già detto, espandendosi maggiormente verso la base della parete posteriore del ventricolo destro, ne accelerano l'attivazione, rispetto al caso con angolo minore (Figura 4.10a). Perciò, analogamente a quanto osservato nel caso dei ventricoli sinistri reali, anche se la rete di Purkinje con angolo di biforcazione uguale a  $0.30 \text{ rad}$  impiega qualche secondo in meno ad attivarsi rispetto a quella con angolo uguale a  $0.60 \text{ rad}$ , il miocardio in quest'ultimo scenario è più rapido nel completare la sua attivazione. Infine, essendo povera di fibre di Purkinje, la porzione basale della parete posteriore del ventricolo destro è l'ultima regione muscolare raggiunta dal fronte elettrico, in accordo con le osservazioni fatte in [40].

Come riportato in Tabella 4.1, in questo caso il valore di  $h$  è di circa  $1.2 \text{ mm}$ , valore troppo grande rispetto agli standard di elettrofisiologia, tuttavia, utilizzare una risoluzione più fine, comporterebbe aumentare esponenzialmente il numero dei gradi di libertà, che supererebbero le decine di milioni di nodi, allungando irrimediabilmente la durata delle simulazioni. Nonostante il valore di  $h$  non sia soddisfacente, è possibile comunque apprezzare la transmuralità del segnale in più punti della geometria.

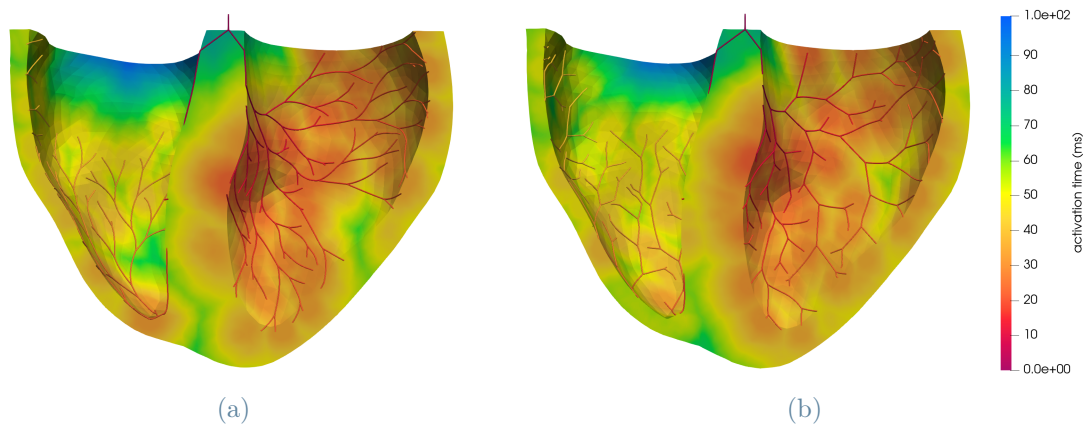


Figura 4.10: Effetto del parametro `branch angle` della rete di Purkinje sui tempi di attivazione della geometria biventricolare reale. (a) `branch angle = 0.30 rad`. (b) `branch angle = 0.60 rad`.

## 4.4. Potenziale transmembrana

In questa Sezione sono presentati e discussi i risultati del potenziale transmembrana miocardico, ottenuto dalla soluzione del problema accoppiato Purkinje-miocardio, in tutte le geometrie ventricolari disponibili, con particolare riferimento a come il suo andamento rispecchi fedelmente il processo di attivazione ventricolare mostrato nelle precedenti Sezioni.

### 4.4.1. Ventricolo sinistro ideale

In Figura 4.11 è riportato l'andamento del potenziale transmembrana in tutti e tre gli scenari, aventi velocità di conduzione della rete di Purkinje diversa, in tre istanti di tempo successivi: dopo  $20\text{ ms}$  (a sinistra), dopo  $30\text{ ms}$  (al centro), e dopo  $50\text{ ms}$  (a destra) dall'inizio dell'attivazione nella rete. Nella stessa Figura, è riportata anche l'attivazione delle tre reti di Purkinje, al fine di evidenziare meglio dopo quanto tempo, dall'inizio dell'attività elettrica nella rete, il miocardio si depolarizza.

Dopo circa  $15\text{-}20\text{ ms}$  dall'attivazione del primo nodo della rete di Purkinje, la depolarizzazione dell'endocardio comincia in corrispondenza delle prime PMJ ad essere attivate. Maggiore è la velocità di conduzione della rete, maggiore è il numero di PMJ già attive dopo soli  $20\text{ ms}$ , di conseguenza la porzione di endocardio depolarizzata sarà maggiore. Analogamente, la porzione di tessuto miocardico depolarizzato dopo  $30\text{ ms}$  e  $50\text{ ms}$  aumenta di pari passo con la velocità di conduzione della rete di Purkinje.

I valori di potenziale transmembrana raggiunti variano da un minimo di circa  $-85\text{ mV}$  ad un massimo di circa  $+30\text{ mV}$ , e sono uguali in tutti e tre i casi, dato che l'impulso di corrente in ogni PMJ ha la medesima intensità e durata, a prescindere dalla velocità di conduzione della rete.

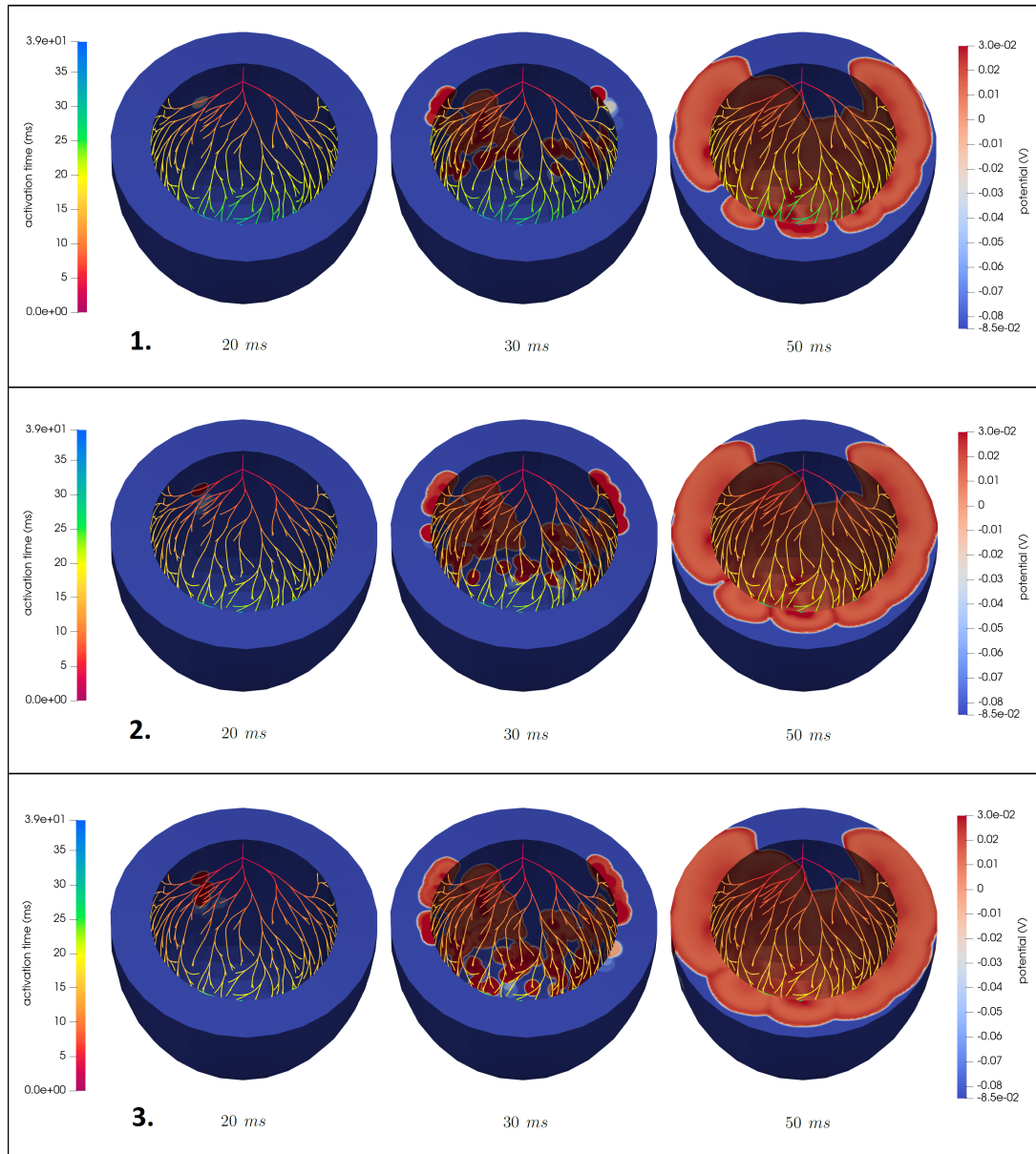


Figura 4.11: Effetto della velocità di conduzione della rete di Purkinje sul potenziale transmembrana del ventricolo sinistro ideale. **1.** Velocità di conduzione della rete di Purkinje =  $3\text{ m/s}$ . **2.** Velocità di conduzione della rete di Purkinje =  $3.5\text{ m/s}$ . **3.** Velocità di conduzione della rete di Purkinje =  $4\text{ m/s}$ .

#### 4.4.2. Ventricoli sinistri reali

In Figura 4.12, è rappresentato l'andamento del potenziale transmembrana e i tempi di attivazione della rete di Purkinje, nella geometria p2, in funzione del **branch angle**, in tre istanti di tempo diversi: dopo 20 *ms* (a sinistra), dopo 30 *ms* (al centro), e dopo 50 *ms* (a destra) dall'inizio dell'attivazione nella rete. Nel riquadro 1 della Figura 4.12, si vede chiaramente che, dopo 20 *ms*, nessuna regione dell'endocardio ventricolare è ancora stata attivata, a differenza degli altri due casi, proprio perché le PMJ più prossimali si attivano oltre i 10 *ms*, e quindi considerando il ritardo di 10 *ms*, è impossibile che l'endocardio si depolarizzi prima dei 20 *ms*. Questo spiega perfettamente perché il caso con **branch angle** uguale a 0.15 *rad* è lo scenario in cui il miocardio impiega ben 98 *ms* per completare l'attivazione (Figura 4.6, riquadro 1 e Tabella 4.2), poiché anche dopo 20 *ms*, nessuna porzione dell'endocardio è già depolarizzata. Invece, nei casi con **branch angle** uguale a 0.30 *rad* e con **branch angle** uguale a 0.60 *rad* (Figura 4.12, riquadro 2 e 3), dopo 20 *ms*, qualche PMJ è già attiva, provocando la depolarizzazione di alcune porzioni della superficie endocardica, che progressivamente aumentano con il passare del tempo. Dopo 50 *ms*, nel caso con angolo uguale a 0.15 *rad* la depolarizzazione non ha ancora raggiunto la base del setto, a differenza degli altri due casi, in cui le ultime regioni ad essere depolarizzate si trovano alla base della parete libera ventricolare.

In Figura 4.13, è rappresentato l'andamento del potenziale transmembrana e i tempi di attivazione della rete di Purkinje, nella geometria p8, in funzione del **branch angle**, in tre istanti di tempo diversi: dopo 20 *ms* (a sinistra), dopo 30 *ms* (al centro), e dopo 50 *ms* (a destra) dall'inizio dell'attivazione nella rete. Dato che le PMJ più prossimali si attivano dopo 5-10 *ms*, è corretto che la depolarizzazione nel miocardio abbia inizio dopo all'incirca 20 *ms*, se si conta il ritardo di 10 *ms* applicato nei punti terminali della rete. Sulla base di quanto emerso dall'osservazione dei tempi di attivazione nella geometria p8, nel caso con **branch angle** uguale a 0.60 *rad* (Figura 4.13, riquadro 3), il numero di PMJ attive dopo circa 10 *ms* è maggiore rispetto agli altri due casi, perciò dopo 20 *ms* le regioni in cui l'endocardio è già depolarizzato sono in numero maggiore. Inoltre, in corrispondenza di 50 *ms*, nei primi due casi (Figura 4.13, riquadro 1 e 2) è la porzione superiore del setto l'ultima a depolarizzarsi, mentre nel terzo caso è la regione alla base della parete libera ad essere raggiunta per ultima dal fronte di depolarizzazione.

In Figura 4.14, è rappresentato l'andamento del potenziale transmembrana e i tempi di attivazione della rete di Purkinje, nella geometria p11, in funzione del **branch angle**, in tre istanti di tempo diversi: dopo 20 *ms* (a sinistra), dopo 30 *ms* (al centro), e dopo 50 *ms* (a destra) dall'inizio dell'attivazione nella rete. È possibile riscontrare tutte le peculiarità

evidenziate in precedenza. Infatti, dopo  $50\text{ ms}$ , nel primo e nel secondo caso (Figura 4.14, riquadro 1 e 2), dato che la rete di Purkinje è più rapida nel completare l'attivazione, la porzione di miocardio depolarizzata è maggiore rispetto all'ultimo caso (Figura 4.14, riquadro 3). Inoltre, le ultime regioni ad essere raggiunte dal fronte di depolarizzazione sono la zona al di sopra del punto iniziale della rete, nel primo e nel secondo caso, e la porzione situata alla base della parete libera del ventricolo, nell'ultimo caso.

Infine, in tutte e tre le geometrie reali, il potenziale transmembrana parte un valore a riposo di circa  $-85\text{ mV}$ , e raggiunge un valore massimo di circa  $+30\text{ mV}$ .

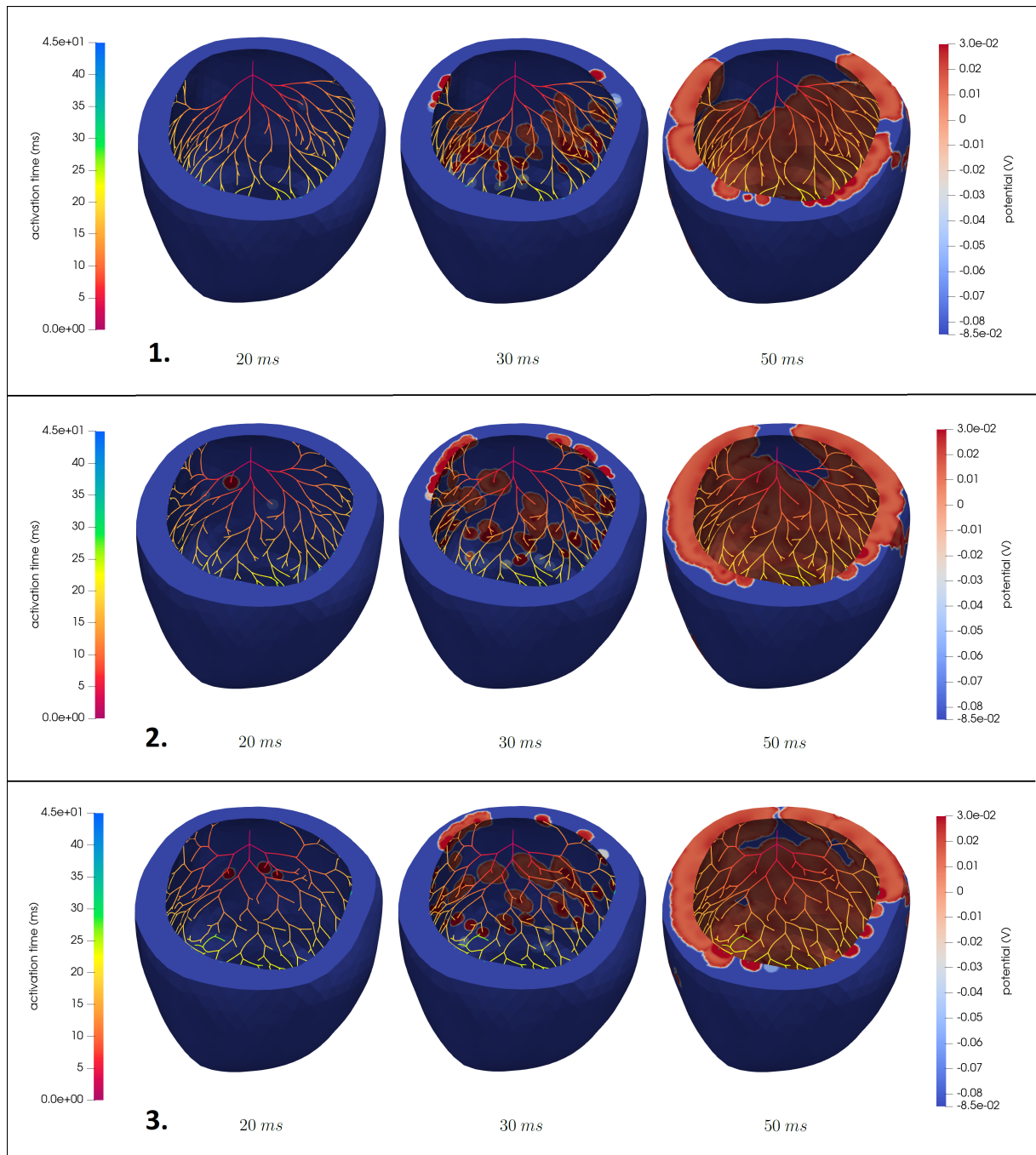


Figura 4.12: Effetto del parametro *branch angle* della rete di Purkinje sul potenziale transmembrana del ventricolo sinistro reale, nella geometria p2. **1.** *branch angle* = 0.15 *rad*. **2.** *branch angle* = 0.30 *rad*. **3.** *branch angle* = 0.60 *rad*.

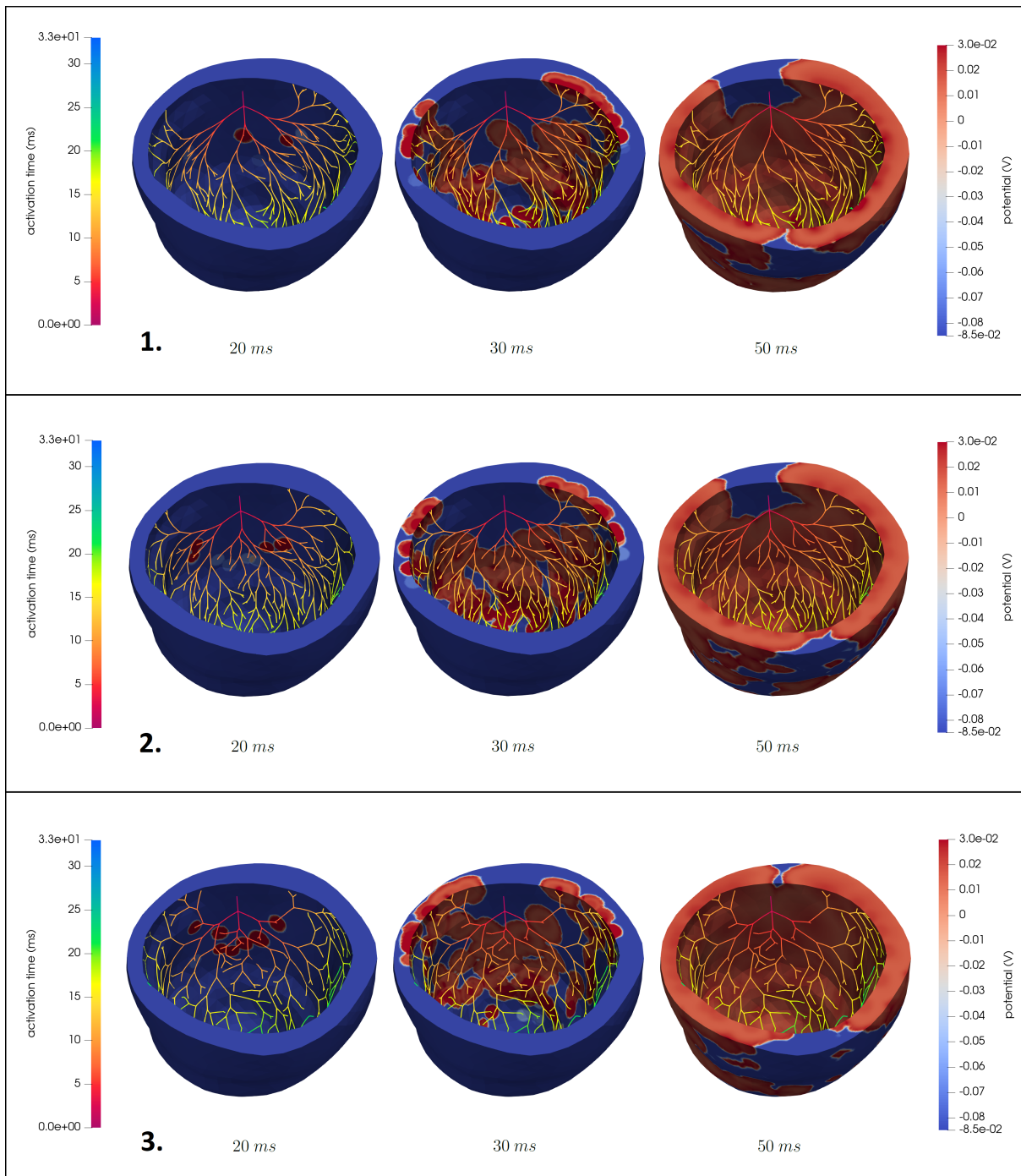


Figura 4.13: Effetto del parametro `branch angle` della rete di Purkinje sul potenziale transmembrana del ventricolo sinistro reale, nella geometria p8. **1.** `branch angle` = 0.15 rad. **2.** `branch angle` = 0.30 rad. **3.** `branch angle` = 0.60 rad.



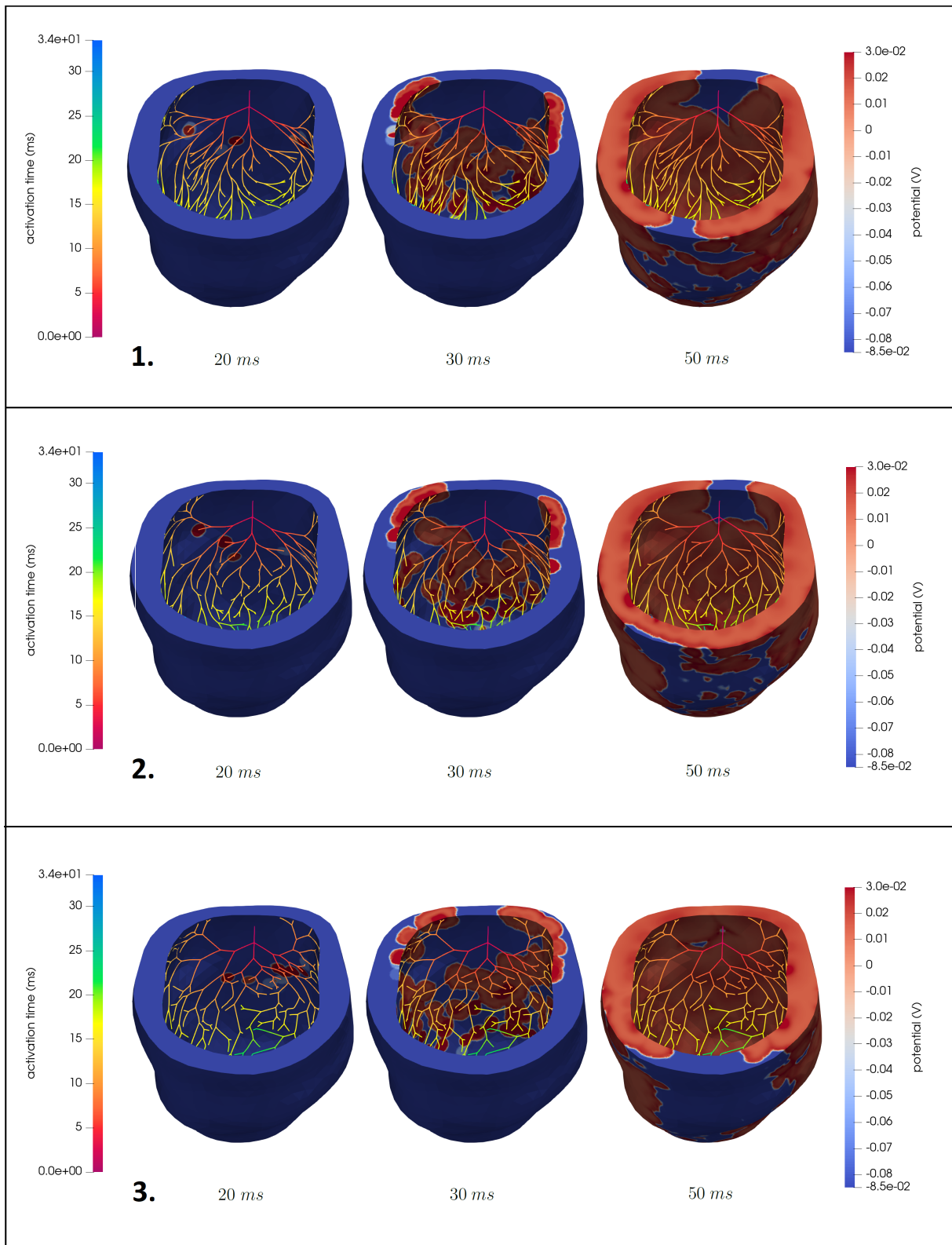


Figura 4.14: Effetto del parametro *branch angle* della rete di Purkinje sul potenziale transmembrana del ventricolo sinistro reale, nella geometria p11. **1.** *branch angle* = 0.15 *rad*. **2.** *branch angle* = 0.30 *rad*. **3.** *branch angle* = 0.60 *rad*.

### 4.4.3. Bi-ventricolo ideale

In Figura 4.15 è raffigurato l'andamento del potenziale transmembrana e i tempi di attivazione della rete di Purkinje della geometria biventricolare ideale, in tre istanti di tempo precisi: dopo  $30\text{ ms}$  (a sinistra), dopo  $40\text{ ms}$  (al centro), e dopo  $50\text{ ms}$  (a destra) dall'attivazione del primo punto della rete.

Nella Figura a sinistra, si nota chiaramente che le prime porzioni di endocardio a depolarizzarsi si trovano nel ventricolo sinistro, circa  $10\text{ ms}$  dopo l'attivazione delle corrispettive PMJ. Nella Figura al centro è possibile apprezzare che la depolarizzazione dell'endocardio ventricolare destro comincia invece circa  $10\text{ ms}$  dopo il sinistro, nella regione del muscolo papillare anteriore, in accordo con quanto esposto dagli autori in [40]. Infine, nella Figura a destra, si può notare che il fronte di depolarizzazione si è esteso quasi a tutto l'endocardio destro e sinistro, e si sta propagando verso l'epicardio. Anche in questo caso, il potenziale transmembrana varia da un minimo di  $-85\text{ mV}$  ad un massimo di circa  $+30\text{ mV}$ .

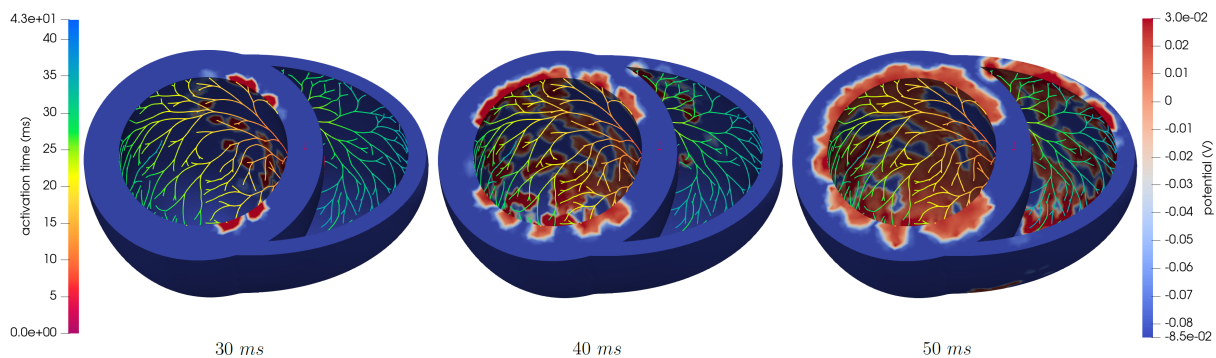


Figura 4.15: Andamento del potenziale transmembrana nella geometria biventricolare ideale in tre istanti di tempo successivi, con i tempi di attivazione della corrispondente rete di Purkinje.

### 4.4.4. Bi-ventricolo reale

L'andamento del potenziale transmembrana e i tempi di attivazione delle due reti di Purkinje della geometria biventricolare reale, con `branch angle` differenti, sono riportati in Figura 4.16, in tre istanti di tempo diversi:  $30\text{ ms}$  (a sinistra),  $40\text{ ms}$  (al centro), e  $50\text{ ms}$  (a destra) dopo l'inizio dell'attivazione della rete.

Dopo  $30\text{ ms}$ , la depolarizzazione del ventricolo sinistro è già ampiamente cominciata, in più punti della sua superficie endocardica, viceversa il ventricolo destro è ancora a riposo.

La depolarizzazione di quest'ultimo ha inizio con un ritardo di circa  $10\text{ ms}$ , rispetto a quella dell'endocardio di sinistra, nella regione vicina all'apice del ventricolo, e idealmente vicina al muscolo papillare anteriore, coerentemente con quanto riportato in [40]. Dopo  $50\text{ ms}$ , il fronte di depolarizzazione ha raggiunto la maggior parte dell'endocardio ventricolare sinistro e destro, e si propaga verso l'epicardio. In particolare, data la diversa distribuzione delle PMJ, la porzione di endocardio del ventricolo destro già depolarizzata è maggiore nel caso con **branch angle** uguale a  $0.30\text{ rad}$ , rispetto allo scenario con angolo uguale a  $0.60\text{ rad}$ . Anche in questo caso, i valori del potenziale giungono da un valore minimo di  $-85\text{ mV}$ , ad un massimo di  $+30\text{ mV}$ .

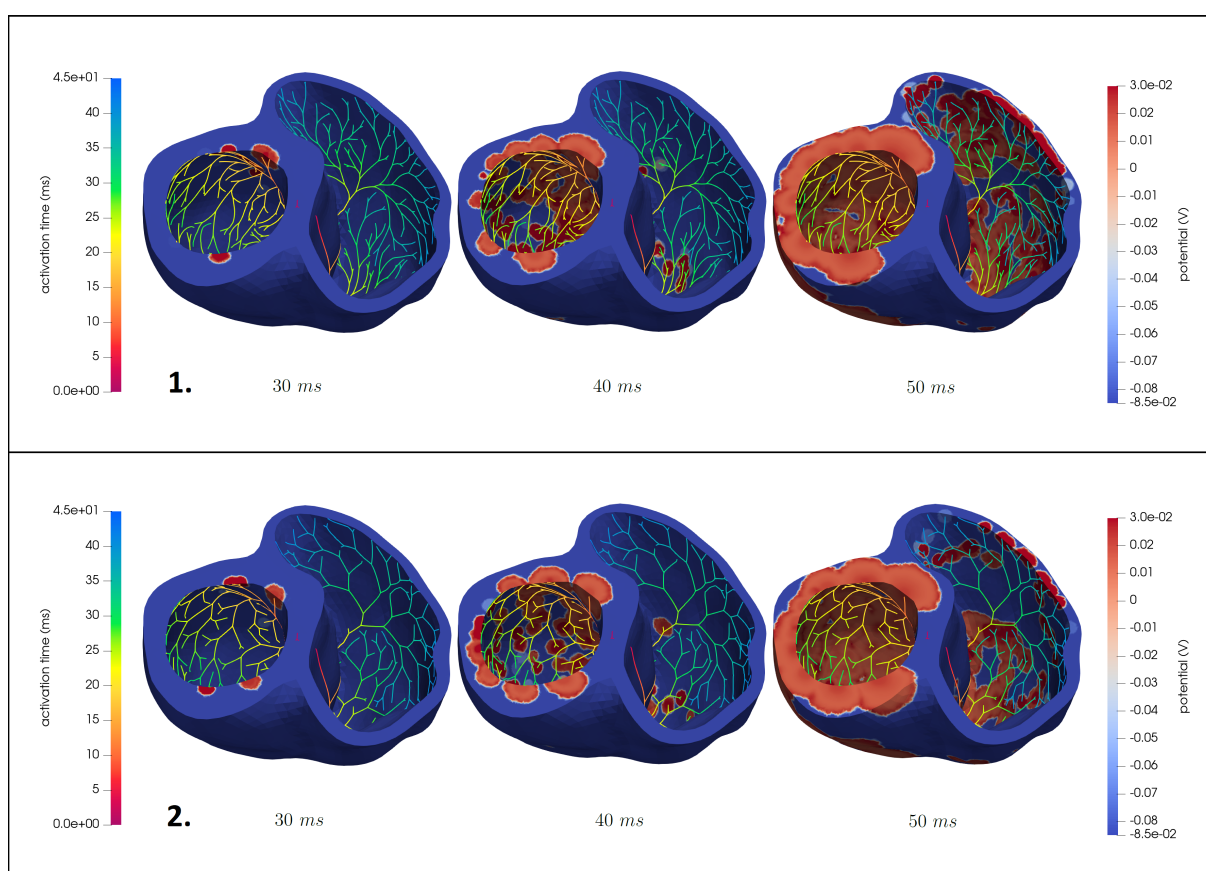


Figura 4.16: Effetto del parametro **branch angle** della rete di Purkinje sul potenziale transmembrana della geometria biventricolare reale. **1.** **branch angle** =  $0.30\text{ rad}$ . **2.** **branch angle** =  $0.60\text{ rad}$ .

## 4.5. Simulazione di un caso ischemico

Al fine di dimostrare l'affidabilità del metodo implementato, non solo nei casi di una normale propagazione dell'impulso elettrico, è stata simulata l'attivazione del miocardio

ventricolare reale, nella geometria p8, in cui è presente una regione ischemica. L'ischemia miocardica è solitamente dovuta alla mancanza di sangue e ossigeno in una regione del cuore, con conseguente morte del tessuto interessato [86]. Infatti, l'ossigeno e i nutrienti contenuti nel sangue sono fondamentali per la sopravvivenza dei tessuti e degli organi del corpo umano. Di conseguenza, un tessuto o un organo vittima di ischemia entra in uno stato di sofferenza critico, che può causare la morte per necrosi delle sue cellule costituenti.

In assenza di dati clinici riguardo la reale regione infartuata, si suppone di conoscerne la collocazione, e la si modella come una zona di forma sferica avente raggio di  $0.01\text{ m}$ , che comprende tutto lo spessore ventricolare, estendendosi dalla superficie endocardica fino all'epicardio. Nella regione ischemica, si suppone che il tessuto muscolare non sia più eccitabile, perciò, si impone una conduttività complessiva nulla in corrispondenza di tale zona. Inoltre, dato che in condizioni ischemiche anche le fibre di Purkinje sono influenzate dalla mancanza di sangue, si ipotizza che la porzione di rete di Purkinje inclusa nella regione ischemica abbia una velocità di conduzione nettamente ridotta. Dunque, quest'ultima è stata ridotta di un decimo, passando da un valore di  $4\text{ m/s}$ , ad un valore di  $0.4\text{ m/s}$ . In Figura 4.17, la porzione di rete di Purkinje che si trova all'interno della regione ischemica, e che quindi ha velocità di conduzione ridotta, è raffigurata in rosso, mentre in nero è rappresentata la restante parte di rete.

Una volta modificata la conduttività del muscolo e la velocità di conduzione della rete, è stato possibile eseguire una simulazione di elettrofisiologia dell'accoppiamento Purkinje-miocardio nella geometria p8, utilizzando il modello topografico di rete di Purkinje con `branch angle` uguale a  $0.60\text{ rad}$ , già utilizzato in precedenza (si veda Sezione 4.2.2).

In condizioni di ischemia, le PMJ delle fibre di Purkinje che attraversano la zona infartuata (punti rossi in Figura 4.17) potrebbero essere attivate dalle PMJ delle fibre "sane" (chiamate in seguito, per semplicità, PMJ sane) poste nelle vicinanze (punti grigi in Figura 4.17), proprio grazie alla propagazione del fronte elettrico da quest'ultime attraverso il miocardio (propagazione antidromica). Ovviamente, questo tipo di attivazione sarà più lenta, dato che la conduzione del muscolo è 5-10 volte minore (circa  $0.8\text{ m/s}$ ) [86] rispetto a quella delle fibre di Purkinje sane ( $2-4\text{ m/s}$ ). Tuttavia, per le PMJ dei rami ischemici (chiamate in seguito, per semplicità, PMJ ischemiche), è più probabile che l'attivazione provenga dal muscolo, piuttosto che dalla rete di Purkinje rallentata, poiché la velocità di conduzione nel primo caso risulta maggiore.

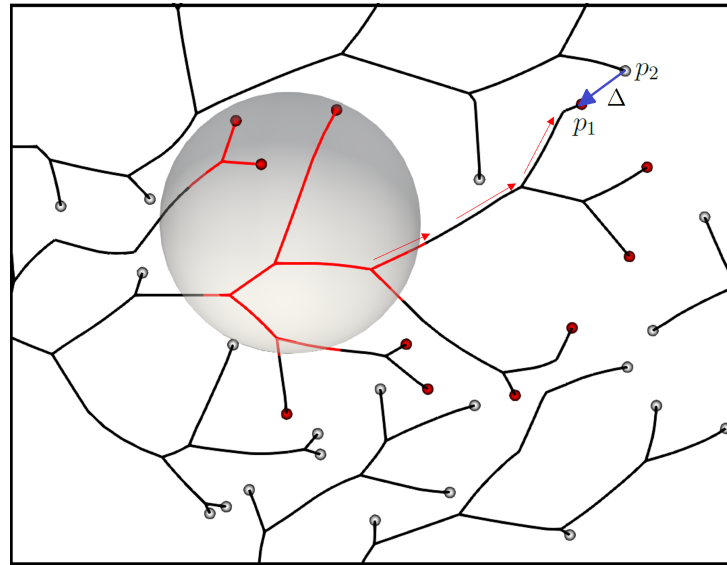


Figura 4.17: Rappresentazione schematica della rete di Purkinje nel caso di ischemia miocardica. La zona colorata in grigio identifica la regione ischemica. In rosso sono rappresentati tutti i rami che si trovano in corrispondenza della regione ischemica, mentre in nero sono raffigurati i rami al di fuori di tale regione. I punti rossi rappresentano le PMJ terminali ai rami che transitano nella regione ischemica, mentre i punti grigi indicano le PMJ dei rami sani. Le frecce rosse identificano la propagazione ortodromica dell'impulso elettrico in un ramo della rete, viceversa la freccia viola rappresenta la propagazione antidromica dell'attivazione elettrica, dalla PMJ sana  $p_2$  più vicina alla PMJ ischemica  $p_1$ .  $\Delta$  è la distanza in linea retta delle PMJ  $p_1$  e  $p_2$ .

Dato che il codice implementato, per modellizzare l'accoppiamento Purkinje-miocardio, non prevede l'eventualità in cui il muscolo possa a sua volta attivare delle PMJ, per riuscire a modellizzare la propagazione antidromica, viene sfruttata un'approssimazione. In particolare, facendo riferimento alla Figura 4.17, sia  $t_1$  il tempo di attivazione della PMJ ischemica  $p_1$ , nell'eventualità in cui quest'ultima venga attivata dalla rete rallentata, e sia  $t_2$  il tempo di attivazione della PMJ sana  $p_2$  più vicina, entrambi calcolati normalmente, sfruttando l'Algoritmo 3.1. Allora, se l'impulso che attiva  $p_1$  giungesse dal miocardio, il suo tempo di attivazione avrebbe, in prima approssimazione, l'espressione seguente:

$$t_{1_{mus}} = t_2 + \frac{\Delta}{V_{mus}} + d_o + d_a$$

dove il pedice *mus* sottolinea che l'attivazione di  $p_1$  giunge dal muscolo;  $V_{mus}$  è la velocità di conduzione del miocardio (in questa circostanza supposto isotropo);  $\Delta$  è la distanza in linea retta delle PMJ  $p_1$  e  $p_2$ ; mentre  $d_o$  e  $d_a$  sono rispettivamente il ritardo che si

registra alle PMJ nella propagazione ortodromica e antidromica, i quali sono aggiunti al fine di considerare il ritardo che subisce il segnale uscendo da  $p_2$  ed entrando in  $p_1$ . Nello specifico, per il ritardo  $d_o$  viene scelto il valore di  $10\text{ ms}$ , mentre il ritardo  $d_a$  viene impostato a  $2\text{ ms}$ . Inoltre, supponendo che  $V_{mus}$  sia uguale a  $0.8\text{ m/s}$ , e che la velocità di conduzione della rete sana  $V_p$  sia uguale a  $4\text{ m/s}$ , allora  $V_{mus} = \frac{5}{V_p}$ . A questo punto, se  $t_{1_{mus}}$  risulta minore rispetto al tempo che l'impulso elettrico necessita per giungere in  $p_1$  attraverso la rete rallentata, ossia se  $t_{1_{mus}} < t_1$ , allora è ragionevole ritenere che  $p_1$  sia attivata dal muscolo, e perciò il suo tempo di attivazione viene posto uguale a  $t_{1_{mus}}$ . Alla fine, delle 11 PMJ ischemiche (punti rossi in Figura 4.17), solo 2 risultano essere attivate dalla rete rallentata, viceversa le restanti 9 sono attivate dal miocardio. In linea di principio, nonostante le inesattezze del metodo (ad esempio, considerare il miocardio un mezzo isotropo e la propagazione in linea retta dell'impulso elettrico nel muscolo), questa approssimazione può essere considerata valida, poiché le PMJ sono molto vicine tra loro.

In Figura 4.18, sono riportati i tempi di attivazione del ventricolo sia con la regione ischemica (Figura 4.18, riquadro 1), sia nel caso sano (Figura 4.18, riquadro 2), ottenuti dalla simulazione di elettrofisiologia effettuata. Come si vede chiaramente dalle due Figure in alto, la regione ischemica (colorata di nero), risulta inattivata, proprio perché in quella zona il muscolo risulta non eccitabile, poiché necrotico. Inoltre, dato che anche le fibre di Purkinje che transitano in quella zona sono rallentate, alcune regioni a valle dell'ischemia (cerchi rossi) si attivano leggermente in ritardo rispetto al caso sano.

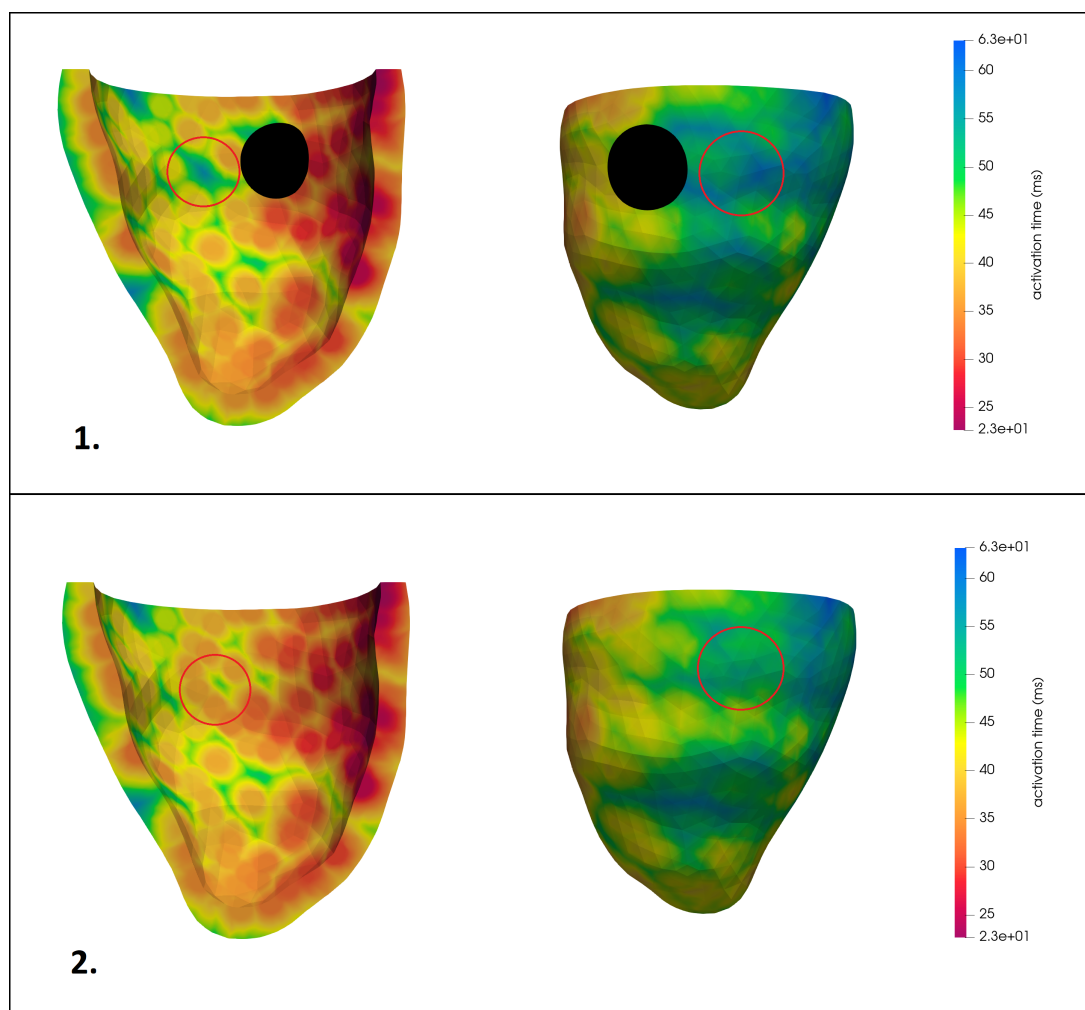


Figura 4.18: **1.** Attivazione del miocardio ventricolare reale nella geometria p8, in caso di ischemia. In nero è raffigurata la regione ischemica ideale di forma sferica, mentre in rosso sono cerchiare le zone attivate in ritardo. **2.** Attivazione del miocardio ventricolare reale nella geometria p8 sana.

## 4.6. Discussione riassuntiva

In generale, in tutte le geometrie del ventricolo sinistro, è stato possibile ottenere dei valori di tempi di attivazione della rete di Purkinje coerenti con l'elettrofisiologia cardiaca, ovvero intorno ai 30 *ms*. L'unica eccezione è il caso del ventricolo sinistro reale nella geometria p2 (Figura 4.2, riquadro 1 e Tabella 4.2), in cui i tempi di attivazione nella rete risultano più elevati di quanto ci si aspetterebbe, semplicemente per il fatto che la geometria in questione è più grande rispetto alle altre. Ad ogni modo, in tutti i casi è stato possibile registrare il medesimo pattern di attivazione: dalla base all'apice, e dalla parete settale alla parete libera del ventricolo.

Per quanto riguarda l'attivazione delle reti di Purkinje nel caso della mesh biventricolare reale e ideale (Figura 4.3 e Figura 4.4), mentre i tempi di attivazione della porzione sinistra della rete sono adeguati, la porzione di destra impiega invece più tempo. Purtroppo non vi sono molti dati in letteratura riguardanti i tempi di attivazione della rete di Purkinje di destra, tuttavia, il ritardo tra l'attivazione del ventricolo sinistro e destro, l'assenza di fibre di Purkinje sulla porzione destra del setto, e la mancata diramazione della branca destra fino all'apice del ventricolo, inducono a pensare che i tempi di attivazione della rete di destra debbano essere ragionevolmente più elevati rispetto a quelli della porzione di sinistra.

Relativamente ai tempi di attivazione del miocardio ventricolare sinistro, in tutti i casi trattati l'attivazione è stata raggiunta in un intervallo di tempo di 63-83 *ms*, a seconda della velocità di conduzione, e del valore di **branch angle** della rete. L'unica eccezione è rappresentata dal caso con **branch angle** uguale a 0.15 *rad* nella geometria p2 (Figura 4.6, riquadro 1 e Tabella 4.2), dove l'attivazione del miocardio richiede ben 98 *ms* ed è dunque decisamente maggiore rispetto a tutti gli altri casi analizzati, e ai valori riportati in letteratura [65]. Questo risultato è sicuramente dovuto alla combinazione di un valore di angolo piccolo ed una geometria ventricolare grande, lo dimostra il fatto che aumentando il **branch angle**, i tempi di attivazione si riducono drasticamente, ritornando nella norma. In tutte le simulazioni effettuate, è stato possibile ricostruire il pattern di attivazione del ventricolo sinistro: la superficie endocardica è la prima regione ad attivarsi, e successivamente il fronte elettrico si propaga transmuralmente verso l'epicardio.

Con riferimento invece ai tempi di attivazione della geometria biventricolare ideale e reale (Figura 4.9 e Figura 4.10), i risultati sono coerenti con un'attivazione compresa tra 80 a 130 *ms* [86, 95]. Inoltre, in entrambe le geometrie, è stato possibile simulare gran parte della sequenza di attivazione dei ventricoli: il ventricolo di sinistra si attiva prima rispetto a quello di destra di circa 5-10 *ms* [40], e la prima porzione ad attivarsi è il versante sinistro del setto [40, 74, 119]; il fronte elettrico successivamente si sposta da sinistra verso destra nella porzione settale, giungendo al ventricolo destro; l'endocardio ventricolare è in buona parte già attivato prima che il segnale inizi a propagare transmuralmente verso l'epicardio.

Ponendo l'attenzione sulla soluzione del modello monodominio, i valori di potenziale ottenuti sono conformi ai valori riscontrati *in vivo*, con un valore a riposo di -85 *mV* e un valore massimo di circa +30 *mV*. In più, il pattern di depolarizzazione riflette esattamente quello dei tempi di attivazione.

Come già anticipato nel Capitolo 3, in corrispondenza dei punti terminali della rete di Purkinje, è stato imposto un ritardo di 10 *ms*, in accordo con il caso della propagazione



ortodromica. In tutti i risultati presentati nella Sezione 4.3, è possibile apprezzare chiaramente la discrepanza tra i tempi di attivazione delle PMJ e la successiva attivazione dell'endocardio sottostante. Infatti, nella mappa di attivazione, la rete risulta sempre di un colore più scuro rispetto all'endocardio, che dunque si attiva in ritardo rispetto alle PMJ.

Modificando la velocità di conduzione della rete, i risultati non sono sorprendenti: scegliendo una velocità di conduzione maggiore, si riducono i tempi di attivazione della rete stessa e del ventricolo.

Per quanto riguarda gli effetti del parametro **branch angle** della rete di Purkinje, nel complesso pare che scegliere un angolo di biforcazione di  $0.15 \text{ rad}$ , provochi un rallentamento nell'attivazione del miocardio (è evidente nel caso citato poc'anzi nella geometria p2), nonostante le reti con quell'angolo siano complessivamente le più veloci (Tabelle 4.2, 4.3 e 4.4). Viceversa, impostare un angolo maggiore sembra accelerare l'attivazione del muscolo, soprattutto se il **branch angle** è uguale a  $0.60 \text{ rad}$ , caso in cui le reti di tutte le tre geometrie reali impiegano più tempo per attivarsi (Tabelle 4.2, 4.3 e 4.4). Dato che l'angolo di biforcazione regola la distribuzione dei rami sulla superficie endocardica, tale parametro influenza particolarmente anche il pattern di attivazione del miocardio. Infatti, nel caso del solo ventricolo sinistro, imponendo un angolo di  $0.60 \text{ rad}$  (riquadri 3 delle Figure 4.6, 4.7 e 4.8), e nel caso della geometria p2, un angolo di  $0.30 \text{ rad}$  (Figura 4.6, riquadro 2), l'ultima zona raggiunta dall'attivazione è la porzione basale della parete libera del ventricolo, mentre con valori di **branch angle** minori (riquadro 1 della Figura 4.6, e riquadri 1 e 2 delle Figure 4.7 e 4.8), l'ultima zona coincide con la porzione basale del setto. Nel caso della geometria biventricolare ideale (Figura 4.9), è stato scelto il valore di  $0.30 \text{ rad}$  per l'angolo di biforcazione, e l'ultima regione raggiunta dal fronte elettrico è la porzione basale del setto. Viceversa, nel caso della mesh biventricolare reale (Figura 4.10), imporre un **branch angle** di  $0.30 \text{ rad}$ , oppure di  $0.60 \text{ rad}$ , non influisce molto sul pattern di attivazione, in quanto in entrambi i casi l'ultima regione ad attivarsi coincide con la porzione basale della parete posteriore del ventricolo sinistro, poiché priva di fibre di Purkinje. Purtroppo, in questo caso, la letteratura si trova in disaccordo riguardo a quale sia l'ultima porzione ventricolare ad attivarsi. In [119] si ritiene sia la porzione basale del setto, in quanto priva di fibre di Purkinje, mentre in [104] si pensa sia la porzione basale del ventricolo sinistro, oppure il tratto di deflusso del ventricolo destro, l'ultima regione ad attivarsi. Infine, in [40] si pensa sia la porzione basale della parete posteriore del ventricolo di destra.

## 4.7. Limiti e sviluppi futuri

Le principali limitazioni del metodo implementato, in questo progetto di tesi, possono essere riassunte come segue:

1. L'accoppiamento Purkinje-miocardio è stato modellizzato solo nel caso della propagazione ortodromica, non permettendo così al muscolo di influenzare a sua volta l'attivazione della rete di Purkinje (propagazione antidromica).
2. La risoluzione spaziale scelta per eseguire le simulazioni di elettrofisiologia non è sufficientemente fine per gli standard di elettrofisiologia ( $h < 0.3 \text{ mm}$ ).

Inoltre, per completezza, di seguito sono riportate alcune criticità emerse durante l'utilizzo dell'algoritmo semi-automatico `fractal-tree`, sfruttato per generare le varie reti di Purkinje, dovute probabilmente ad un possibile miglioramento nell'utilizzo del codice:

3. Non è stato possibile escludere la base dei ventricoli come regione in cui far crescere la rete (si veda ad esempio Figura 2.8c), anche se anatomicamente è risaputo che la porzione basale dei ventricoli è povera di fibre di Purkinje (si veda Figura 2.4a). Questo aspetto è in accordo con alcuni risultati ottenuti dagli autori dell'algoritmo (per ulteriori dettagli, si veda [32]).
4. Dalla Figura 1.4 e dalla Figura 2.4a, si nota chiaramente che anatomicamente la branca sinistra penetra nel subendocardio quasi all'altezza della metà del setto. Tuttavia, in tutti i casi, è stato necessario posizionare il punto iniziale della rete di Purkinje nella regione superiore della geometria ventricolare (si veda ad esempio Figura 2.6), per evitare la crescita incontrollata dei rami nella zona al di sopra del nodo iniziale. Questa peculiarità trova corrispondenza con alcuni risultati ottenuti dagli autori dell'algoritmo (per ulteriori dettagli, si veda [32]).

Oltre a fissare le limitazioni 1 e 2 di cui sopra, implementando opportune novità nel codice degli elementi finiti, altri possibili sviluppi futuri del metodo proposto in questo progetto di tesi potrebbero essere:

1. L'estensione del metodo a scenari in cui si utilizzano dei modelli matematici più complessi, come ad esempio il modello monodominio, per descrivere l'attività elettrica delle fibre di Purkinje, oppure il modello bidominio, per l'attivazione del miocardio.
2. Una volta implementato anche il caso antidromico, la valutazione della validità della strategia anche in casi di blocco della conduzione, come i blocchi di branca, simulando eventualmente anche una possibile stimolazione dell'His.

3. L'utilizzo del metodo anche per simulare condizioni di ischemia miocardica, in scenari in cui siano disponibili dei dati reali del paziente.



## 5 | Conclusioni

In conclusione, la rete di Purkinje è una componente essenziale dei modelli computazionali di elettrocardiologia, che aspirano ad ottenere un pattern di eccitazione realistico nei ventricoli. Perciò, nel modello computazionale proposto, nel presente elaborato, è stato di fondamentale importanza considerare l'inclusione di un modello topografico della rete, così come simulare il relativo accoppiamento Purkinje-miocardio.

In termini di caratteristiche geometriche e anatomiche, i modelli morfologici delle reti di Purkinje presentate nel Capitolo 2, e generate sfruttando l'algoritmo proposto da Costabal *et al.*, sono in buon accordo con le reti di Purkinje fisiologiche. Infatti, è stato possibile riprodurre le tre diramazioni della branca sinistra, la diramazione della branca destra diretta al muscolo papillare anteriore, così come l'assenza di fibre di Purkinje nel versante destro e nella base del setto. L'algoritmo utilizzato ha permesso di ottenere ottimi risultati per quanto riguarda le proprietà morfometriche delle reti: gli angoli di biforcazione dei branch, la lunghezza dei rami e dei segmenti, che sono stati scelti, sono tutti nei range misurati *in vivo*. Dunque, l'algoritmo in questione si è dimostrato essere molto versatile, in grado di adattarsi a qualsiasi geometria, sia ideale che reale, riuscendo anche a riprodurre in maniera abbastanza fedele le principali caratteristiche anatomiche e geometriche della rete di Purkinje reale.

I risultati presentati nel Capitolo 4 dimostrano che i tempi di attivazione ottenuti dalle simulazioni computazionali sono paragonabili ai valori registrati fisiologicamente. In particolare, per le sole reti di Purkinje è stato possibile ottenere un range di attivazione compreso tra 30-39 *ms*, ad esclusione dei casi della geometria ventricolare reale p2, e del ventricolo destro, entrambe questioni ampiamente discusse nel precedente Capitolo (si veda Sezione 4.2.2 e Sezione 4.3.3). Per il miocardio ventricolare sinistro e biventricolare, i tempi di attivazione derivati dalle simulazioni computazionali sono in accordo con la normale attivazione ventricolare, se si considera un range di circa 75-80 *ms* per il solo ventricolo sinistro, e un intervallo di 80-130 *ms* per il bi-ventricolo. Inoltre, in linea generale, è stato possibile riprodurre la reale sequenza di attivazione ventricolare, in ogni simulazione effettuata, a prescindere dai pareri discordanti della letteratura riguardo

quale sia l'ultima regione muscolare ad attivarsi. La medesima osservazione vale per il potenziale transmembrana: partendo da un valore a riposo di  $-85\text{ mV}$  e raggiungendo un valore massimo di  $+30\text{ mV}$ , è perfettamente coerente con l'andamento fisiologico del potenziale d'azione. Infine, al seguito dei dovuti aggiustamenti, è stato possibile dimostrare la validità del metodo anche in un caso di ischemia miocardica, in una delle geometrie ventricolari reali.

Nel complesso, la strategia numerica, presentata in questa tesi, si adatta a qualsiasi geometria ventricolare, ideale o reale, permette di generare agevolmente la rete di Purkinje, di impostare il corretto ritardo che si registra alle PMJ nella propagazione ortodromica, e di dare la corretta stimolazione al miocardio.

## Bibliografia

- [1] S. Abboud, O. Berenfeld, and D. Sadeh. Simulation of high-resolution qrs complex using a ventricular model with a fractal conduction system. effects of ischemia on high-frequency qrs potentials. *Circulation research*, 68(6):1751–1760, 1991.
- [2] P. C. Africa. : A flexible, high performance library for the numerical solution of complex finite element problems. *SoftwareX*, 20:101252, 2022.
- [3] P. C. Africa, R. Piersanti, M. Fedele, L. Dede, and A. Quarteroni. lifex-fiber: an open tool for myofibers generation in cardiac computational models. *BMC Bioinformatics*, 24(1):1–32, 2023.
- [4] P. C. Africa, M. Salvador, P. Gervasio, L. Dede, and A. Quarteroni. A matrix-free high-order solver for the numerical solution of cardiac electrophysiology. *Journal of Computational Physics*, 478:111984, 2023.
- [5] S. M. Aouadi, W. Mbarki, and N. Zemzemi. Towards the modeling of the purkinje/myocardium coupled problem: a well-posedness analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 351:136–152, 2019.
- [6] T. Ashihara and N. A. Trayanova. Asymmetry in membrane responses to electric shocks: insights from bidomain simulations. *Biophysical Journal*, 87(4):2271–2282, 2004.
- [7] O. V. Aslanidi, R. N. Sleiman, M. R. Boyett, J. C. Hancox, and H. Zhang. Ionic mechanisms for electrical heterogeneity between rabbit purkinje fiber and ventricular cells. *Biophysical journal*, 98(11):2420–2431, 2010.
- [8] A. Auricchio, H. Klein, B. Tockman, S. Sack, C. Stellbrink, J. Neuzner, A. Kramer, J. Ding, T. Pochet, A. Maarse, et al. Transvenous biventricular pacing for heart failure: can the obstacles be overcome? *The American journal of cardiology*, 83(5):136–142, 1999.
- [9] A. Auricchio, C. Stellbrink, S. Sack, M. Block, J. Vogt, P. Bakker, P. Mortensen, H. Klein, P.-C. S. Group, et al. The pacing therapies for congestive heart failure

- (path-chf) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *The American journal of cardiology*, 83(5):130–135, 1999.
- [10] F. Barber, P. Langfield, M. Lozano, I. García-Fernández, J. Duchateau, M. Hocini, M. Haïssaguerre, E. Vigmond, and R. Sebastian. Estimation of personalized minimal purkinje systems from human electro-anatomical maps. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 40(8):2182–2194, 2021.
- [11] A. Barone, D. Grieco, A. Gizzi, L. Molinari, M. Zaltieri, C. Massaroni, A. Loppini, E. Schena, E. Bressi, E. de Ruvo, et al. A simulation study of the effects of his bundle pacing in left bundle branch block. *Medical Engineering & Physics*, 107: 103847, 2022.
- [12] J. D. Bayer, R. C. Blake, G. Plank, and N. A. Trayanova. A novel rule-based algorithm for assigning myocardial fiber orientation to computational heart models. *Annals of biomedical engineering*, 40:2243–2254, 2012.
- [13] Y. Belhamadia, A. Fortin, and Y. Bourgault. Towards accurate numerical method for monodomain models using a realistic heart geometry. *Mathematical Biosciences*, 220(2):89–101, 2009.
- [14] O. Berenfeld and J. Jalife. Purkinje-muscle reentry as a mechanism of polymorphic ventricular arrhythmias in a 3-dimensional model of the ventricles. *Circulation Research*, 82(10):1063–1077, 1998.
- [15] D. H. Birnie and A. S. Tang. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Current opinion in cardiology*, 21(1):20–26, 2006.
- [16] J.-J. Blanc, Y. Etienne, M. Gilard, J. Mansourati, S. Munier, J. Boschat, D. G. Benditt, and K. G. Lurie. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation*, 96(10):3273–3277, 1997.
- [17] R. Bordas, K. Gillow, Q. Lou, I. Efimov, D. Gavaghan, P. Kohl, V. Grau, and B. Rodriguez. Rabbit-specific ventricular model of cardiac electrophysiological function including specialized conduction system. *Progress in biophysics and molecular biology*, 107(1):90–100, 2011.
- [18] R. M. Bordas, K. Gillow, D. Gavaghan, B. Rodríguez, and D. Kay. A bidomain model of the ventricular specialized conduction system of the heart. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 72(5):1618–1643, 2012.



- [19] P. A. Boyden, M. Hirose, and W. Dun. Cardiac purkinje cells. *Heart Rhythm*, 7(1): 127–135, 2010.
- [20] W. Bu, Y. Tang, Y. Wu, and J. Yang. Crank–nicolson adi galerkin finite element method for two-dimensional fractional fitzhugh–nagumo monodomain model. *Applied Mathematics and Computation*, 257:355–364, 2015.
- [21] M. Bucelli, M. G. Gabriel, G. Gigante, A. Quarteroni, and C. Vergara. A stable loosely-coupled scheme for cardiac electro-fluid-structure interaction. *arXiv preprint arXiv:2210.00917*, 2022.
- [22] M. Bucelli, A. Zingaro, P. C. Africa, I. Fumagalli, L. Dede', and A. Quarteroni. A mathematical model that integrates cardiac electrophysiology, mechanics and fluid dynamics: application to the human left heart. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, page e3678, 2022.
- [23] C. Butter, A. Auricchio, C. Stellbrink, M. Schlegl, E. Fleck, W. Hörsch, E. Huvelle, J. Ding, A. Kramer, P. T. in Congestive Heart Failure II Study Group, et al. Should stimulation site be tailored in the individual heart failure patient? *The American journal of cardiology*, 86(9):K144–K151, 2000.
- [24] J.-Á. Cabrera, A. Porta-Sánchez, R. Tung, and D. Sánchez-Quintana. Tracking down the anatomy of the left bundle branch to optimize left bundle branch pacing, 2020.
- [25] F. O. Campos, Y. Shiferaw, A. J. Prassl, P. M. Boyle, E. J. Vigmond, and G. Plank. Stochastic spontaneous calcium release events trigger premature ventricular complexes by overcoming electrotonic load. *Cardiovascular research*, 107(1):175–183, 2015.
- [26] R. Cardenes, R. Sebastian, A. Berruezo, and O. Camara. Inverse estimation of ventricular purkinje tree pathways from sequences of depolarization. In *Computing in Cardiology 2014*, pages 677–680. IEEE, 2014.
- [27] A. W. Cates and A. E. Pollard. A model study of intramural dispersion of action potential duration in the canine pulmonary conus. *Annals of biomedical engineering*, 26:567–576, 1998.
- [28] L. Cicci, S. Fresca, S. Pagani, A. Manzoni, A. Quarteroni, et al. Projection-based reduced order models for parameterized nonlinear time-dependent problems arising in cardiac mechanics. *Mathematics in Engineering*, 5(2):1–38, 2022.

- [29] R. Clayton, O. Bernus, E. Cherry, H. Dierckx, F. H. Fenton, L. Mirabella, A. V. Panfilov, F. B. Sachse, G. Seemann, and H. Zhang. Models of cardiac tissue electrophysiology: progress, challenges and open questions. *Progress in biophysics and molecular biology*, 104(1-3):22–48, 2011.
- [30] P. Colli Franzone, L. Guerri, and S. Rovida. Wavefront propagation in an activation model of the anisotropic cardiac tissue: asymptotic analysis and numerical simulations. *Journal of mathematical biology*, 28:121–176, 1990.
- [31] P. Colli Franzone, L. Pavarino, and G. Savaré. Computational electrocardiology: mathematical and numerical modeling. *Complex systems in biomedicine*, pages 187–241, 2006.
- [32] F. S. Costabal, D. E. Hurtado, and E. Kuhl. Generating purkinje networks in the human heart. *Journal of biomechanics*, 49(12):2455–2465, 2016.
- [33] M. L. Costantino. *Biomachines, with laboratory*. 2016-2017.
- [34] Y. Coudière and C. Pierre. Stability and convergence of a finite volume method for two systems of reaction-diffusion equations in electro-cardiology. *Nonlinear analysis: real world applications*, 7(4):916–935, 2006.
- [35] L. Dede, A. Quarteroni, and F. Regazzoni. Mathematical and numerical models for the cardiac electromechanical function. *Rendiconti Lincei*, 32(2):233–272, 2021.
- [36] P. Deshmukh, D. A. Casavant, M. Romanynshyn, and K. Anderson. Permanent, direct his-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal his-purkinje activation. *Circulation*, 101(8):869–877, 2000.
- [37] A. Dokuchaev, A. Bazhutina, S. Khamzin, S. Zubarev, and O. Solovyova. Comparison of his-purkinje and biventricular pacing in patient-specific computer models. In *2021 IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB)*, pages 400–403. IEEE, 2021.
- [38] D. Duan, S. Yu, Y. Cui, and C. Li. Morphological study of the atrioventricular conduction system and purkinje fibers in yak. *Journal of Morphology*, 278(7):975–986, 2017.
- [39] D. Dubin, G. E. Russo, M. Sala, G. Santini, and E. Vitaliano. *Rapida interpretazione dell’ECG*. Marrapese, 1998.
- [40] D. Durrer, R. T. Van Dam, G. Freud, M. Janse, F. Meijler, and R. Arzbaecher. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*, 41(6):899–912, 1970.

- [41] I. R. Efimov, R. A. Gray, and B. J. Roth. Virtual electrodes and deexcitation: new insights into fibrillation induction and defibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 11(3):339–353, 2000.
- [42] K. A. Ellenbogen and J. F. Huizar. Foreseeing super-response to cardiac resynchronization therapy: a perspective for clinicians, 2012.
- [43] M. Fedele, R. Piersanti, F. Regazzoni, M. Salvador, P. C. Africa, M. Bucelli, A. Zingaro, A. Quarteroni, et al. A comprehensive and biophysically detailed computational model of the whole human heart electromechanics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 410:115983, 2023.
- [44] C. Fiorenzo. *Fisiologia medica*. Edi.Ermes, 2005.
- [45] D. Forti and L. Dedè. Semi-implicit bdf time discretization of the navier–stokes equations with vms-les modeling in a high performance computing framework. *Computers & Fluids*, 117:168–182, 2015.
- [46] P. C. Franzone and L. Guerri. Spreading of excitation in 3-d models of the anisotropic cardiac tissue. i. validation of the eikonal model. *Mathematical biosciences*, 113(2):145–209, 1993.
- [47] P. C. Franzone, P. Deuffhard, B. Erdmann, J. Lang, and L. F. Pavarino. Adaptivity in space and time for reaction-diffusion systems in electrocardiology. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 28(3):942–962, 2006.
- [48] P. C. Franzone, L. F. Pavarino, and S. Scacchi. *Mathematical cardiac electrophysiology*, volume 13. Springer, 2014.
- [49] K. Gillette, M. A. Gsell, M. Strocchi, T. Grandits, A. Neic, M. Manninger, D. Scherr, C. H. Roney, A. J. Prassl, C. M. Augustin, et al. A personalized real-time virtual model of whole heart electrophysiology. *Frontiers in Physiology*, page 1860, 2022.
- [50] R. Gulrajani. Bioelectricity and biomagnetism. john wiley&sons. *New York*, 1998.
- [51] R. M. Gulrajani and G. E. Mailloux. A simulation study of the effects of torso inhomogeneities on electrocardiographic potentials, using realistic heart and torso models. *Circulation research*, 52(1):45–56, 1983.
- [52] M. Haissaguerre, E. Vigmond, B. Stuyvers, M. Hocini, and O. Bernus. Ventricular arrhythmias and the his–purkinje system. *Nature Reviews Cardiology*, 13(3):155–166, 2016.

- [53] D. M. Harrild and C. S. Henriquez. A finite volume model of cardiac propagation. *Annals of biomedical engineering*, 25:315–334, 1997.
- [54] D. M. Harrild, R. C. Penland, and C. S. Henriquez. A flexible method for simulating cardiac conduction in three-dimensional complex geometries. *Journal of electrocardiology*, 33(3):241–251, 2000.
- [55] C. Hoogendoorn, N. Duchateau, D. Sanchez-Quintana, T. Whitmarsh, F. M. Sukno, M. De Craene, K. Lekadir, and A. F. Frangi. A high-resolution atlas and statistical model of the human heart from multislice ct. *IEEE transactions on medical imaging*, 32(1):28–44, 2012.
- [56] N. F. Hooke. *Efficient simulation of action potential propagation in a bidomain*. Duke University, 1992.
- [57] W. Huang, L. Su, S. Wu, L. Xu, F. Xiao, X. Zhou, G. Mao, P. Vijayaraman, and K. A. Ellenbogen. Long-term outcomes of his bundle pacing in patients with heart failure with left bundle branch block. *Heart*, 105(2):137–143, 2019.
- [58] P. A. Iaizzo. *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [59] T. Ijiri, T. Ashihara, T. Yamaguchi, K. Takayama, T. Igarashi, T. Shimada, T. Namba, R. Haraguchi, and K. Nakazawa. A procedural method for modeling the purkinje fibers of the heart. *The journal of physiological sciences*, 58(7):481–486, 2008.
- [60] V. Jacquemet. An eikonal approach for the initiation of reentrant cardiac propagation in reaction–diffusion models. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 57(9):2090–2098, 2010.
- [61] R. M. John, U. B. Tedrow, B. A. Koplán, C. M. Albert, L. M. Epstein, M. O. Sweeney, A. L. Miller, G. F. Michaud, and W. G. Stevenson. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *The Lancet*, 380(9852):1520–1529, 2012.
- [62] P. R. Johnston. A finite volume method solution for the bidomain equations and their application to modelling cardiac ischaemia. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 13(2):157–170, 2010.
- [63] R. Khan and K. T. Ng. Model order reduction of cardiac monodomain model using deep autoencoder based neural networks. *The Applied Computational Electromagnetics Society Journal (ACES)*, pages 1120–1124, 2021.

- [64] R. Khan and K. T. Ng. Numerical study of pod-galerkin-deim reduced order modeling of cardiac monodomain formulation. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 8(1):015012, 2021.
- [65] M. Landajuela, C. Vergara, A. Gerbi, L. Dedè, L. Formaggia, and A. Quarteroni. Numerical approximation of the electromechanical coupling in the left ventricle with inclusion of the purkinje network. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 34(7):e2984, 2018.
- [66] F. Leyva, S. Nisam, and A. Auricchio. 20 years of cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(10):1047–1058, 2014.
- [67] B. R. Liu and E. M. Cherry. Image-based structural modeling of the cardiac purkinje network. *BioMed research international*, 2015, 2015.
- [68] A. Lopez-Perez, R. Sebastian, and J. M. Ferrero. Three-dimensional cardiac computational modelling: methods, features and applications. *Biomedical engineering online*, 14:1–31, 2015.
- [69] D. Martonová, D. Holz, J. Seufert, M. T. Duong, M. Alkassar, and S. Leyendecker. Comparison of stress and stress–strain approaches for the active contraction in a rat cardiac cycle model. *Journal of Biomechanics*, 134:110980, 2022.
- [70] G. K. Massing and T. N. James. Anatomical configuration of the his bundle and bundle branches in the human heart. *Circulation*, 53(4):609–621, 1976.
- [71] W. T. Miller and D. B. Geselowitz. Simulation studies of the electrocardiogram. i. the normal heart. *Circulation Research*, 43(2):301–315, 1978.
- [72] W. Miller 3rd and D. B. Geselowitz. Simulation studies of the electrocardiogram. ii. ischemia and infarction. *Circulation Research*, 43(2):315–323, 1978.
- [73] P. T. Mortensen, P. Sogaard, H. Mansour, J. Ponsonaille, D. Gras, A. Lazarus, W. Reiser, C. Alonso, C. M. Linde, M. Lunati, et al. Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy. *Pacing and clinical electrophysiology*, 27(3):339–345, 2004.
- [74] R. J. Myerburg, K. Nilsson, and H. GELBAND. Physiology of canine intraventricular conduction and endocardial excitation. *Circulation research*, 30(2):217–243, 1972.
- [75] V. D. Nagarajan, S. Y. Ho, and S. Ernst. Anatomical considerations for his bundle pacing. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 12(7):e006897, 2019.

- [76] O. S. Narula. Longitudinal dissociation in the his bundle. bundle branch block due to asynchronous conduction within the his bundle in man. *Circulation*, 56(6): 996–1006, 1977.
- [77] A. Neic, F. O. Campos, A. J. Prassl, S. A. Niederer, M. J. Bishop, E. J. Vigmond, and G. Plank. Efficient computation of electrograms and ecgs in human whole heart simulations using a reaction-eikonal model. *Journal of computational physics*, 346: 191–211, 2017.
- [78] J. C. Nielsen, L. Kristensen, H. R. Andersen, P. T. Mortensen, O. L. Pedersen, and A. K. Pedersen. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: Echocardiographic and clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(4):614–623, 2003.
- [79] S. Norouzi and T. Goudarzi. Effects of fiber orientation and the anisotropic behavior of the cardiac tissue on the simulated electrocardiogram. *Acta Mechanica*, 233(10): 3881–3892, 2022.
- [80] E. Occhetta, M. Bortnik, A. Magnani, G. Francalacci, C. Piccinino, L. Plebani, and P. Marino. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(10):1938–1945, 2006.
- [81] Oreto and Luzza. *L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere*. Centro Scientifico Editore, 2009.
- [82] S. K. Padala, J.-A. Cabrera, and K. A. Ellenbogen. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 44(1):15–25, 2021.
- [83] S. Pagani, A. Manzoni, and A. Quarteroni. Numerical approximation of parametrized problems in cardiac electrophysiology by a local reduced basis method. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 340:530–558, 2018.
- [84] S. Pagani, L. Dede', A. Frontera, M. Salvador, L. Limite, A. Manzoni, F. Lipartiti, G. Tsitsinakis, A. Hadjis, P. Della Bella, et al. A computational study of the electrophysiological substrate in patients suffering from atrial fibrillation. *Frontiers in Physiology*, 12:673612, 2021.
- [85] S. Pagani, L. Dede', A. Manzoni, and A. Quarteroni. Data integration for the numerical simulation of cardiac electrophysiology. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 44(4):726–736, 2021.

- [86] S. Palamara. Numerical approximations of the electrical activity in the left ventricle with the inclusion of the purkinje fibers. Master's thesis, Politecnico di Milano, 2014.
- [87] S. Palamara, C. Vergara, D. Catanzariti, E. Faggiano, C. Pangrazzi, M. Centonze, F. Nobile, M. Maines, and A. Quarteroni. Computational generation of the purkinje network driven by clinical measurements: the case of pathological propagations. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 30(12):1558–1577, 2014.
- [88] S. Palamara, C. Vergara, E. Faggiano, and F. Nobile. An effective algorithm for the generation of patient-specific purkinje networks in computational electrocardiology. *Journal of Computational Physics*, 283:495–517, 2015.
- [89] A. Panfilov and J. Keener. Re-entry in an anatomical model of the heart. *Chaos, Solitons & Fractals*, 5(3-4):681–689, 1995.
- [90] M. Peirlinck, F. S. Costabal, J. Yao, J. Guccione, S. Tripathy, Y. Wang, D. Ozturk, P. Segars, T. Morrison, S. Levine, et al. Precision medicine in human heart modeling: Perspectives, challenges, and opportunities. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 20:803–831, 2021.
- [91] M. Peirlinck, F. Sahli Costabal, and E. Kuhl. Sex differences in drug-induced arrhythmogenesis. *Frontiers in Physiology*, page 1245, 2021.
- [92] R. C. Penland, D. M. Harrild, and C. S. Henriquez. Modeling impulse propagation and extracellular potential distributions in anisotropic cardiac tissue using a finite volume element discretization. *Computing and Visualization in Science*, 4:215–226, 2002.
- [93] G. B. Perego, R. Chianca, M. Facchini, A. Frattola, E. Balla, S. Zucchi, S. Cavaglià, I. Vicini, M. Negretto, and G. Osculati. Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *European Journal of Heart Failure*, 5(3):305–313, 2003.
- [94] M. Piancastelli, S. Silvani, G. Spitali, and A. Maresta. Assenza angiografica dei rami tributari del seno coronarico. *GIAC*, 7(1), 2004.
- [95] R. Piersanti. *Mathematical and numerical modeling of cardiac fiber generation and electromechanical function: towards a realistic simulation of the whole heart*. PhD thesis, MOX, Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano, 2022.

- [96] R. Piersanti, P. C. Africa, M. Fedele, C. Vergara, L. Dedè, A. F. Corno, and A. Quarteroni. Modeling cardiac muscle fibers in ventricular and atrial electrophysiology simulations. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 373:113468, 2021.
- [97] R. Piersanti, F. Regazzoni, M. Salvador, A. F. Corno, C. Vergara, A. Quarteroni, et al. 3d–0d closed-loop model for the simulation of cardiac biventricular electro-mechanics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 391:114607, 2022.
- [98] G. Plank, L. J. Leon, S. Kimber, and E. J. Vigmond. Defibrillation depends on conductivity fluctuations and the degree of disorganization in reentry patterns. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 16(2):205–216, 2005.
- [99] S. Ploux, R. Eschalier, Z. I. Whinnett, J. Lumens, N. Derval, F. Sacher, M. Hocini, P. Jaïs, R. Dubois, P. Ritter, et al. Electrical dyssynchrony induced by biventricular pacing: implications for patient selection and therapy improvement. *Heart Rhythm*, 12(4):782–791, 2015.
- [100] M. Potse, B. Dubé, J. Richer, A. Vinet, and R. M. Gulrajani. A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(12):2425–2435, 2006.
- [101] M. Potse, D. Krause, L. Bacharova, R. Krause, F. W. Prinzen, and A. Auricchio. Similarities and differences between electrocardiogram signs of left bundle-branch block and left-ventricular uncoupling. *Europace*, 14(suppl\_5):v33–v39, 2012.
- [102] A. Quarteroni, A. Manzoni, and C. Vergara. The cardiovascular system: mathematical modelling, numerical algorithms and clinical applications. *Acta Numerica*, 26:365–590, 2017.
- [103] A. Quarteroni, L. Dedè, and F. Regazzoni. Modeling the cardiac electromechanical function: A mathematical journey. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 59(3):371–403, 2022.
- [104] C. Ramanathan, P. Jia, R. Ghanem, K. Ryu, and Y. Rudy. Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(16):6309–6314, 2006.
- [105] F. Regazzoni. *Mathematical modeling and Machine Learning for the numerical simu-*



- lation of cardiac electromechanics*. PhD thesis, MOX, Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano, 2020.
- [106] F. Regazzoni, M. Salvador, P. C. Africa, M. Fedele, L. Dede, and A. Quarteroni. A cardiac electromechanical model coupled with a lumped-parameter model for closed-loop blood circulation. *Journal of Computational Physics*, 457:111083, 2022.
- [107] F. Regazzoni, M. Salvador, L. Dedè, and A. Quarteroni. A machine learning method for real-time numerical simulations of cardiac electromechanics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 393:114825, 2022.
- [108] B. Rocha, B. Lino, R. dos Santos, E. Toledo, L. Barra, and J. Sundnes. A two dimensional model of coupled electromechanics in cardiac tissue. In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany: Vol. 25/4 Image Processing, Biosignal Processing, Modelling and Simulation, Biomechanics*, pages 2081–2084. Springer, 2010.
- [109] B. Rodriguez, L. Li, J. C. Eason, I. R. Efimov, and N. A. Trayanova. Differences between left and right ventricular chamber geometry affect cardiac vulnerability to electric shocks. *Circulation research*, 97(2):168–175, 2005.
- [110] M. Romanò. *Testo-atlante di elettrocardiografia pratica: Approccio clinico ragionato all'elettrocardiogramma*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [111] D. Romero, R. Sebastian, B. H. Bijnens, V. Zimmerman, P. M. Boyle, E. J. Vigmond, and A. F. Frangi. Effects of the purkinje system and cardiac geometry on bi-ventricular pacing: a model study. *Annals of biomedical engineering*, 38:1388–1398, 2010.
- [112] R. Rosario and F. Gianpaolo. *L'interpretazione dell'elettrocardiogramma Manuale di apprendimento rapido*. Piccin, 2004.
- [113] S. Ryu, S. Yamamoto, C. R. Andersen, K. Nakazawa, F. Miyake, and T. N. James. Intramural purkinje cell network of sheep ventricles as the terminal pathway of conduction system. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 292(1):12–22, 2009.
- [114] H. I. Saleheen and K. T. Ng. A new three-dimensional finite-difference bidomain formulation for inhomogeneous anisotropic cardiac tissues. *IEEE Transactions on Biomedical engineering*, 45(1):15–25, 1998.

- [115] M. Salvador, F. Regazzoni, S. Pagani, N. Trayanova, A. Quarteroni, et al. The role of mechano-electric feedbacks and hemodynamic coupling in scar-related ventricular tachycardia. *Computers in Biology and Medicine*, 142:105203, 2022.
- [116] A. T. Sambelashvili, V. P. Nikolski, and I. R. Efimov. Virtual electrode theory explains pacing threshold increase caused by cardiac tissue damage. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(6):H2183–H2194, 2004.
- [117] M. M. Scheinman. Role of the his-purkinje system in the genesis of cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm*, 6(7):1050–1058, 2009.
- [118] E. Schenone, A. Collin, and J.-F. Gerbeau. Numerical simulation of electrocardiograms for full cardiac cycles in healthy and pathological conditions. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 32(5):e02744, 2016.
- [119] A. M. Scher. The sequence of ventricular excitation. *The American journal of cardiology*, 14(3):287–293, 1964.
- [120] B. J. Scherlag, B. D. Kosowsky, and A. N. Damato. A technique for ventricular pacing from the his bundle of the intact heart. *Journal of applied physiology*, 22(3):584–587, 1967.
- [121] R. Sebastian, V. Zimmerman, D. Romero, and A. F. Frangi. Construction of a computational anatomical model of the peripheral cardiac conduction system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(12):3479–3482, 2011.
- [122] R. Sebastian, V. Zimmerman, D. Romero, D. Sanchez-Quintana, and A. F. Frangi. Characterization and modeling of the peripheral cardiac conduction system. *IEEE transactions on medical imaging*, 32(1):45–55, 2012.
- [123] N. G. Sepulveda, B. J. Roth, and J. P. Wikswo Jr. Current injection into a two-dimensional anisotropic bidomain. *Biophysical journal*, 55(5):987–999, 1989.
- [124] J. A. Sethian. Fast marching methods. *SIAM review*, 41(2):199–235, 1999.
- [125] P. S. Sharma, G. Dandamudi, A. Naperkowski, J. W. Oren, R. H. Storm, K. A. Ellenbogen, and P. Vijayaraman. Permanent his-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice. *Heart rhythm*, 12(2):305–312, 2015.
- [126] D. Spodick. Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system—part iii. *Clinical cardiology*, 16(7):528–528, 1993.

- [127] S. Stella, F. Regazzoni, C. Vergara, L. Dede, A. Quarteroni, et al. A fast cardiac electromechanics model coupling the eikonal and the nonlinear mechanics equations. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 32(08):1531–1556, 2022.
- [128] R. S. Stephenson, M. R. Boyett, G. Hart, T. Nikolaidou, X. Cai, A. F. Corno, N. Alphonso, N. Jeffery, and J. C. Jarvis. Contrast enhanced micro-computed tomography resolves the 3-dimensional morphology of the cardiac conduction system in mammalian hearts. *PloS one*, 7(4):e35299, 2012.
- [129] W. G. Stevenson, P. L. Friedman, D. Kocovic, P. T. Sager, L. A. Saxon, and B. Pavi. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*, 98(4):308–314, 1998.
- [130] J. Sundnes, G. T. Lines, and A. Tveito. An operator splitting method for solving the bidomain equations coupled to a volume conductor model for the torso. *Mathematical biosciences*, 194(2):233–248, 2005.
- [131] S. Susan. *Anatomia del Gray. Le basi anatomiche per la pratica clinica*. Edra S.p.A., 2008.
- [132] M. O. Sweeney, A. S. Hellkamp, K. A. Ellenbogen, A. J. Greenspon, R. A. Freedman, K. L. Lee, and G. A. Lamas. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline qrs duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*, 107(23):2932–2937, 2003.
- [133] K. Ten Tusscher and A. V. Panfilov. Modelling of the ventricular conduction system. *Progress in biophysics and molecular biology*, 96(1-3):152–170, 2008.
- [134] K. H. Ten Tusscher and A. V. Panfilov. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291(3):H1088–H1100, 2006.
- [135] M. S. Thaler. *L'unico libro sull'ECG*. Piccin, 2019.
- [136] L. F. Tops, M. J. Schalij, and J. J. Bax. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony: implications for therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(9):764–776, 2009.
- [137] H.-F. Tse and C.-P. Lau. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(4):744–749, 1997.

- [138] J. N. Ulysses, L. A. Berg, E. M. Cherry, B. R. Liu, R. W. Dos Santos, B. G. de Barros, B. M. Rocha, and R. A. de Queiroz. An optimization-based algorithm for the construction of cardiac purkinje network models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 65(12):2760–2768, 2018.
- [139] G. A. Upadhyay, T. Cherian, D. Y. Shatz, A. D. Beaser, Z. Aziz, C. Ozcan, M. T. Broman, H. M. Nayak, and R. Tung. Intracardiac delineation of septal conduction in left bundle-branch block patterns: mechanistic evidence of left intrahisian block circumvented by his bundle pacing. *Circulation*, 139(16):1876–1888, 2019.
- [140] F. Vadakkumpadan, L. J. Rantner, B. Tice, P. Boyle, A. J. Prassl, E. Vigmond, G. Plank, and N. Trayanova. Image-based models of cardiac structure with applications in arrhythmia and defibrillation studies. *Journal of electrocardiology*, 42(2):157–e1, 2009.
- [141] C. Vergara, S. Palamara, D. Catanzariti, F. Nobile, E. Faggiano, C. Pangrazzi, M. Centonze, M. Maines, A. Quarteroni, and G. Vergara. Patient-specific generation of the purkinje network driven by clinical measurements of a normal propagation. *Medical & biological engineering & computing*, 52:813–826, 2014.
- [142] C. Vergara, M. Lange, S. Palamara, T. Lassila, A. F. Frangi, and A. Quarteroni. A coupled 3d–1d numerical monodomain solver for cardiac electrical activation in the myocardium with detailed purkinje network. *Journal of Computational Physics*, 308:218–238, 2016.
- [143] E. J. Vigmond and C. Clements. Construction of a computer model to investigate sawtooth effects in the purkinje system. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 54(3):389–399, 2007.
- [144] E. J. Vigmond, F. Aguel, and N. A. Trayanova. Computational techniques for solving the bidomain equations in three dimensions. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49(11):1260–1269, 2002.
- [145] P. Vijayaraman, M. K. Chung, G. Dandamudi, G. A. Upadhyay, K. Krishnan, G. Crossley, K. Bova Campbell, B. K. Lee, M. M. Refaat, S. Saxena, et al. His bundle pacing. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(8):927–947, 2018.
- [146] J. Villegas, J. Castano, J. Gil, and A. González. Bidomain model solution using the finite volume method. 2016.
- [147] K. P. Vincent, M. J. Gonzales, A. K. Gillette, C. T. Villongco, S. Pezzuto, J. H.

- Omens, M. J. Holst, and A. D. McCulloch. High-order finite element methods for cardiac monodomain simulations. *Frontiers in physiology*, 6:217, 2015.
- [148] B. F. Waller, L. E. Gering, N. A. Branyas, and J. D. Slack. Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system: Part ii. *Clinical cardiology*, 16(4):347–352, 1993.
- [149] M. Wallman, N. P. Smith, and B. Rodriguez. A comparative study of graph-based, eikonal, and monodomain simulations for the estimation of cardiac activation times. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 59(6):1739–1748, 2012.
- [150] T. P. Walz, L. Azzolin, E. Chleilat, L. Berg, and H. Arevalo. Potential roles of purkinje fibers in ischemia-induced arrhythmias. In *2020 Computing in Cardiology*, pages 1–4. IEEE, 2020.
- [151] B. L. Wilkoff, J. R. Cook, A. E. Epstein, H. L. Greene, A. P. Hallstrom, H. Hsia, S. P. Kutalek, A. Sharma, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual chamber and vvi implantable defibrillator (david) trial. *Jama*, 288(24):3115–3123, 2002.
- [152] S. Wu, L. Su, P. Vijayaraman, R. Zheng, M. Cai, L. Xu, R. Shi, Z. Huang, Z. I. Whinnett, and W. Huang. Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: nonrandomized on-treatment comparison with his bundle pacing and biventricular pacing. *Canadian Journal of Cardiology*, 37(2):319–328, 2021.
- [153] W. Ying and C. S. Henriquez. Adaptive mesh refinement and adaptive time integration for electrical wave propagation on the purkinje system. *BioMed Research International*, 2015, 2015.
- [154] F. Zanon, C. Svetlich, E. Occhetta, D. Catanzariti, F. Cantù, L. Padeletti, M. Santini, G. Senatore, J. Comisso, A. Varbaro, et al. Safety and performance of a system specifically designed for selective site pacing. *Pacing and clinical electrophysiology*, 34(3):339–347, 2011.
- [155] C. Zeile, E. Scholz, and S. Sager. A simplified 2d heart model of the wolff-parkinson-white syndrome. *IFAC-PapersOnLine*, 49(26):26–31, 2016.
- [156] H. Zhu, L. Jin, Y. Huang, and X. Wu. A computer simulation research of two types of cardiac physiological pacing. *Applied Sciences*, 11(1):449, 2021.
- [157] A. Zingaro, M. Bucelli, R. Piersanti, F. Regazzoni, L. Dede, and A. Quarteroni. An electromechanics-driven fluid dynamics model for the simulation of the whole human heart. *arXiv preprint arXiv:2301.02148*, 2023.



## Elenco delle figure

1.1	Cuore e valvole cardiache . . . . .	6
1.2	Sistema di conduzione cardiaco . . . . .	8
1.3	Anatomia della branca destra . . . . .	9
1.4	Anatomia della branca sinistra . . . . .	10
1.5	Potenziale d'azione dei vari tipi di cellule cardiache . . . . .	13
1.6	ECG nel blocco di branca destra e sinistra . . . . .	16
1.7	Attivazione alterata del miocardio nei blocchi di branca destra e sinistra . . . . .	17
1.8	Percorsi di rientro nella rete di Purkinje . . . . .	19
1.9	Tecnica di resincronizzazione cardiaca . . . . .	21
1.10	Stimolazione dell'His . . . . .	24
2.1	Generazione della rete di Purkinje bidimensionale . . . . .	38
2.2	Tecniche di proiezione uno-step e due-step . . . . .	39
2.3	Esempio file dei parametri . . . . .	42
2.4	Tre diramazioni della branca sinistra . . . . .	45
2.5	Rete di Purkinje del ventricolo sinistro ideale . . . . .	46
2.6	Rete di Purkinje dei ventricoli sinistri reali . . . . .	48
2.7	Due diramazioni della branca destra . . . . .	50
2.8	Parametro di repulsione della rete di Purkinje del bi-ventricolo ideale . . . . .	52
2.9	Rete di Purkinje del bi-ventricolo reale . . . . .	53
3.1	Dominio computazionale del miocardio . . . . .	57
3.2	Propagazione ortodromica . . . . .	61
4.1	Attivazione rete di Purkinje del ventricolo sinistro ideale . . . . .	72
4.2	Attivazione rete di Purkinje dei ventricoli sinistri reali . . . . .	74
4.3	Attivazione rete di Purkinje del bi-ventricolo ideale . . . . .	76
4.4	Attivazione rete di Purkinje del bi-ventricolo reale . . . . .	77
4.5	Attivazione del ventricolo sinistro ideale . . . . .	79
4.6	Attivazione del ventricolo sinistro reale p2 . . . . .	83
4.7	Attivazione del ventricolo sinistro reale p8 . . . . .	84

4.8	Attivazione del ventricolo sinistro reale p11 . . . . .	85
4.9	Attivazione del bi-ventricolo ideale . . . . .	87
4.10	Attivazione del bi-ventricolo reale . . . . .	89
4.11	Soluzione modello monodominio del ventricolo sinistro ideale . . . . .	90
4.12	Soluzione modello monodominio del ventricolo sinistro reale p2 . . . . .	93
4.13	Soluzione modello monodominio del ventricolo sinistro reale p8 . . . . .	94
4.14	Soluzione modello monodominio del ventricolo sinistro reale p11 . . . . .	95
4.15	Soluzione modello monodominio del bi-ventricolo ideale . . . . .	96
4.16	Soluzione modello monodominio del bi-ventricolo reale . . . . .	97
4.17	Rete di Purkinje nella regione ischemica . . . . .	99
4.18	Simulazione caso ischemico . . . . .	101



## Elenco delle tabelle

2.1	Parametri del codice <code>fractal-tree</code> . . . . .	43
4.1	Numero dei gradi di libertà e risoluzione delle mesh delle simulazioni . . .	71
4.2	Tempi di attivazione del ventricolo sinistro reale p2 . . . . .	82
4.3	Tempi di attivazione del ventricolo sinistro reale p8 . . . . .	82
4.4	Tempi di attivazione del ventricolo sinistro reale p11 . . . . .	82



## Ringraziamenti

A conclusione di questo elaborato, desidero ringraziare tutte le persone che mi sono state accanto durante tutto il mio percorso universitario.

Innanzitutto, vorrei ringraziare il mio relatore, il Professor Christian Vergara, per la sua professionalità e disponibilità, e per avermi seguita con attenzione durante la stesura di questo mio elaborato finale. Allo stesso modo, desidero ringraziare i miei correlatori, i Dottori Marco Fedele e Roberto Piersanti, per avermi affiancato, seppur in momenti diversi, nello svolgimento delle parti più pratiche di questo mio ultimo importante lavoro, con gentilezza e disponibilità.

Un ringraziamento speciale va alla mia famiglia, che è stata al mio fianco in questo intenso periodo di stesura della tesi finale, ma soprattutto mi ha sostenuta durante tutto il mio percorso universitario.

Alla mia mamma, una delle persone che non solo mi ha supportato e sopportato di più durante tutto il mio percorso di studi, ma che mi sostiene da quando ho memoria. Grazie per ricordandomi sempre che ce la posso fare e di non lasciarmi mai abbattere dalle difficoltà. Sei una delle persone che ammiro e stimo di più al mondo. Ti ringrazio per essere stata non solo una mamma amorevole e premurosa, ma anche (e soprattutto) la mia migliore amica.

Al mio papà, la cui forza e determinazione mi hanno insegnato e spronato a non mollare mai. Grazie per avermi aiutata a superare tutti i momenti difficili, sei stato e sarai per sempre una certezza nella mia vita. Sono fiera di aver ereditato il lato più forte del tuo carattere, questo mi ha permesso di arrivare dove sono ora, non accontentandomi mai.

A mia sorella Valentina, nonché la fonte principale di tutte le mie conoscenze in ambito medico. In tutti questi anni, ti ho vista studiare pagine e pagine di libri e "sbobs" con una determinazione senza precedenti, per questo ti ho ammirata e ti ho sempre considerata un modello da seguire. Sono sicura che, una volta terminato il tuo lunghissimo percorso universitario, riuscirai finalmente a trovare la tua strada, e a essere ciò che hai sempre

voluto. Il mondo ha disperatamente bisogno di un medico bravo, competente ed empatico come sono certa che tu saprai essere.

Al mio ragazzo Nicola, per essermi sempre stato accanto in tutti e cinque i lunghi anni di università. Grazie per esserci sempre stato fin dal giorno 1. Per me sei stato una certezza, con la tua infinita positività sei sempre riuscito a sollevarmi il morale, anche nei momenti più tristi e difficili. Hai il raro dono di riuscire a rendermi felice con la tua sola presenza. So di non essere una persona facile, so di essere molto testarda e difficile da comprendere a volte, ma ti ringrazio per avermi accettato esattamente per come sono. Sei una delle persone migliori che io conosca.

Alle mie più care amiche Giulia e Evelina, per aver reso questi anni di università più facili da sopportare. Poter condividere le disgrazie con qualcuno che sta passando esattamente le stesse situazioni, è stata una vera e propria terapia per me. A Giulia, meglio conosciuta come Zulù, per essere sempre stata al mio fianco fin dai tempi del liceo. Ti ringrazio perché senza di te non sarei mai riuscita a superare uno dei momenti più difficili della mia vita. Ti voglio bene (anche se ti legni le cose al dito e ti lamenti sempre). A Evelina, altrimenti detta Nonna Salice, il cui egocentrismo, insopportabilità, e repulsione nei confronti del genere umano mi hanno fatto sentire meno sola al mondo. Ricorda: abbiamo anche dei difetti.

Alla mia amica di più vecchia data Alessia, per essere sempre stata un'amica leale, pronta a tutto per difendermi. È anche grazie a te se ora sono ciò che sono. Grazie per tutte le follie che abbiamo affrontato insieme, sono così tante che neanche me le ricordo tutte. Mi auguro che in futuro ce ne siano altrettante ad attenderci.