



POLITECNICO
MILANO 1863

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE
E DELL'INFORMAZIONE

Effetti Aritmogeni della Penetrazione Transmurale del Fat Secretome nel Tessuto Atriale: uno Studio Computazionale

TESI DI LAUREA MAGISTRALE IN
BIOMEDICAL ENGINEERING -
INGEGNERIA BIOMEDICA

Autore: Veronica Bergui

Numero matricola: 260580

Relatore: José Felix Rodriguez Matas

Co-relatore: Chiara Celotto

Anno accademico: 2025-2026

Abstract

Healthy epicardial adipose tissue (EAT) performs cardioprotective functions, such as serving as a local energy reserve, providing mechanical protection for the coronary arteries, and regulating heart temperature. In addition to its role as an energy store, it acts as a highly active endocrine and paracrine organ, capable of releasing a complex array of bioactive molecules known as the fat secretome (FS). However, obesity, aging, and cardiovascular diseases promote its expansion and phenotypic remodeling, transforming it into a source of pro-inflammatory and pro-fibrotic signals.

The EAT is well known to be associated with atrial fibrillation (AF), directly contributing to the formation of an arrhythmogenic substrate through atrial remodeling processes.

The objective of this thesis was to study the role of transmural penetration of FS effects in the development and maintenance of AF through computational simulations of atrial electrical activity using a multiscale modeling approach, including cellular model (0D), tissue model (1D), and three-dimensional model (3D) simulations. The 3D model consists of a biatrial model representative of a male subject, characterized by regional electrophysiological heterogeneity and the inclusion of myocardial fiber orientation. Epicardial adipose tissue patches from two patients in the PERSUADE project (P001 and P018) were reconstructed on this anatomy; these patients were selected because they had, respectively, the lowest and highest percentages of EAT relative to the total atrial epicardial surface area. For each reconstruction, three different levels of transmural penetration of FS effects were then defined (levels 1, 2, and 3).

In the 0D model, the ionic currents were calibrated based on experimental data from the literature. Specifically, in the presence of fat, the I_{K1} and I_{Na} currents were reduced by 40%, and the I_{Ks} and I_{Kr} currents were increased by 20%. To model the electrical remodeling caused by AF, the I_{to} , I_{CaL} , and I_{Kur} currents were reduced by 50%, 70%, and 50%, respectively. Thus, the four cases analyzed were Control and Fat, both with and without electrical remodeling. Through these modifications, it was possible to reproduce the experimental results at the action potential (AP) level almost faithfully: prolongation of APD90, reduction in upstroke velocity, reduction in amplitude, and elevation of resting membrane potential (RMP), with the sole exception of APD20 and APD50, which showed a greater percentage increase than that reported in the literature.

For the 1D model, the calibration of tissue conductivity allowed us to obtain conduction velocity (CV) values consistent with experimental data. In particular, FS causes a reduction in CV, which is reproduced in the model through a combination of the electrophysiological changes induced by fat and the reduction in electrical coupling between cells. The effective refractory period (ERP) was then calculated using an S1-S2 premature stimulation protocol. In the Fat cases, the ERP was longer than in the corresponding Control cases, both in the presence and absence of electrical remodeling. Conversely, remodeling led to a reduction in the ERP.

Using a dynamic recovery protocol, it was possible to assess the dependence of action potential duration (APD) on stimulation frequency. For the Control cases and for the Fat case in the absence of electrical remodeling, the APD increased as BCL increased, in accordance with expected behavior. In the Fat case with electrical remodeling, however, a different response was observed, characterized by a reduced ability of the APD to adapt to changes in stimulation frequency, suggesting a slowed electrophysiological recovery of the tissue.

For the 3D model, using an S1-S2 premature stimulation protocol designed to induce reentry circuits, the vulnerability windows were calculated for the Control cases and the three levels of FS infiltration for each patient analyzed.

The presence of electrical remodeling in the Control case resulted in a slight increase in the vulnerability window. In the presence of FS, however, no consistent pattern emerged.

In patient P001, an increase in the vulnerability window was observed as FS infiltration increased, particularly evident in the absence of electrical remodeling.

Conversely, no specific trend was identified in patient P018. In the absence of electrical remodeling, a wide vulnerability window was observed for infiltration level 2, which then narrowed as FS infiltration increased. For the case with electrical remodeling, sustained reentries were observed exclusively at infiltration level 3.

In general, cases with electrical remodeling showed more sustained and persistent reentry circuits, suggesting increased arrhythmogenicity of the substrate. In FAT cases, however, no specific pattern emerged, suggesting that the interaction between electrical remodeling and FS is complex and highly dependent on the specific anatomical and structural characteristics of the substrate.

The analysis of the dominant frequency in the most sustained reentry cases revealed a slight increase in cases with electrical remodeling, while the effect of FD was not uniform across patients and different levels of infiltration, with some conditions showing lower values. Overall, the frequencies remain within a narrow range, between approximately 4 and 6 Hz, with limited variations among the different cases.

Overall, this study represents a preliminary investigation into the combined effects of FS and electrical remodeling in AF and suggests that the interaction between these factors is complex and dependent on the specific characteristics of the atrial tissue.

Key-words: epicardial adipose tissue, adipose secretome, atrial fibrillation.

Sommario

Il tessuto adiposo epicardico (EAT) sano svolge funzioni cardioprotettive, come riserva energetica locale, protezione meccanica per le arterie coronarie, e termoregolazione. Oltre alla sua funzione di deposito energetico, esso rappresenta un organo endocrino e paracrino altamente attivo, in grado di rilasciare un insieme complesso di molecole bioattive, definito *fat secretome* (FS). Tuttavia, obesità, invecchiamento e malattie cardiovascolari ne promuovono l'espansione e il rimodellamento fenotipico, trasformandolo in una sorgente di segnali pro-infiammatori e pro-fibrotici.

L'EAT è notoriamente associato alla fibrillazione atriale (*atrial fibrillation*, AF), contribuendo direttamente alla formazione di un substrato aritmogeno, attraverso processi di rimodellamento atriale.

L'obiettivo di questa tesi è stato quello di studiare il ruolo della penetrazione transmurale degli effetti del FS nello sviluppo e nel mantenimento dell'AF mediante simulazioni computazionali dell'attività elettrica atriale attraverso un approccio di modellazione multiscala, comprendente simulazioni cellulari (0D), tissutali (1D) e tridimensionali (3D). Il modello 3D consiste in un modello biatriale rappresentativo di un soggetto maschile, caratterizzato da eterogeneità elettrofisiologiche regionali e dall'inclusione dell'orientamento delle fibre miocardiche. Su tale anatomia sono state ricostruite le patches di tessuto adiposo epicardico di due pazienti del progetto PERSUADE (P001 e P018), selezionati in quanto caratterizzati rispettivamente dalla minima e dalla massima percentuale di EAT rispetto alla superficie epicardica atriale totale. Per ciascuna ricostruzione sono stati quindi definiti tre diversi livelli di penetrazione transmurale degli effetti del FS (livelli 1, 2 e 3).

Nel modello 0D, a partire da dati sperimentali presenti in letteratura, sono state calibrate le correnti ioniche. In particolare, in presenza di grasso sono state ridotte del 40% le correnti I_{K1} e I_{Na} , e sono state incrementate del 20% le correnti I_{Ks} e I_{Kr} . Per modellizzare il rimodellamento elettrico determinato dall'AF, sono state ridotte le correnti I_{to} , I_{CaL} e I_{Kur} del 50%, 70% e 50%, rispettivamente. Quindi i quattro casi analizzati sono stati Control e Fat, entrambi con e senza rimodellamento elettrico. Tramite queste modifiche è stato possibile riprodurre quasi fedelmente i risultati sperimentali a livello di potenziale d'azione (*action potential*, AP): allungamento APD90, riduzione *upstroke velocity*, riduzione ampiezza, innalzamento *resting membrane potential* (RMP), con l'unica eccezione dell'APD20 e dell'APD50 che hanno mostrato un incremento percentuale maggiore rispetto a quello riportato in letteratura.

Per il modello 1D, la calibrazione della conducibilità dei tessuti ha permesso di ottenere valori di velocità di conduzione (*conduction velocity*, CV) in linea con i dati sperimentali. In particolare, il FS determina una riduzione della CV, riprodotta nel modello mediante la combinazione delle modifiche elettrofisiologiche indotte dal grasso e della riduzione dell'accoppiamento elettrico tra cellule. È stato poi calcolato l'*effective refractory period* (ERP) tramite un protocollo di stimolazione prematura S1-S2. Nei casi Fat, l'ERP è risultato maggiore rispetto ai corrispondenti casi Control, sia in presenza sia in assenza di rimodellamento elettrico. Al contrario, il rimodellamento ha portato a una riduzione dell'ERP.

Attraverso un protocollo di restituzione dinamico è stato possibile valutare la dipendenza della durata del potenziale d'azione (APD) dalla frequenza di stimolazione. Per i casi Control e per il caso Fat in assenza di rimodellamento elettrico, l'APD è aumentato all'aumentare del BCL, in accordo con il comportamento atteso. Nel caso Fat in presenza di rimodellamento elettrico, invece, è stata osservata una risposta differente, caratterizzata da una ridotta capacità di adattamento dell'APD alle variazioni della frequenza di stimolazione, suggerendo un recupero elettrofisiologico rallentato del tessuto.

Per il modello 3D, tramite un protocollo di stimolazione prematura S1-S2 finalizzato all'induzione di circuiti di *reentry*, sono state calcolate le finestre di vulnerabilità dei casi Control e dei tre livelli di infiltrazione del FS per ciascun paziente analizzato.

La presenza di rimodellamento elettrico nel caso Control ha determinato un lieve aumento della finestra di vulnerabilità. In presenza di FS, invece, non è emerso un comportamento univoco.

Nel paziente P001 si è riscontrato un aumento della finestra di vulnerabilità all'aumentare dell'infiltrazione di FS, particolarmente evidente in assenza di rimodellamento elettrico.

Al contrario, nel paziente P018 non è stato identificato un trend specifico. In assenza di rimodellamento elettrico, è stata osservata una finestra di vulnerabilità ampia per il livello 2 di infiltrazione, andandosi poi ad assottigliare con un aumento dell'infiltrazione di FS. Per il caso con rimodellamento elettrico, sono state osservate delle *reentry* sostenute esclusivamente per il livello 3 di infiltrazione.

In generale, i casi con rimodellamento elettrico hanno mostrato circuiti di *reentry* più sostenuti e persistenti, suggerendo un aumento dell'aritmogenicità del substrato. Nei casi Fat, invece, non è emerso un comportamento specifico, suggerendo che l'interazione tra rimodellamento elettrico e FS sia complessa e fortemente dipendente dalle caratteristiche anatomiche e strutturali specifiche del substrato.

L'analisi delle frequenze di attivazione dominanti dei casi di *reentry* più sostenute ha evidenziato un lieve incremento nei casi con rimodellamento elettrico, mentre l'effetto del FS non è risultato uniforme tra i pazienti e i diversi livelli di infiltrazione, con

condizioni in cui si osservano frequenze maggiori rispetto al Control e altre in cui si registrano valori inferiori. Complessivamente, le frequenze si mantengono in un intervallo ristretto, compreso tra circa 4 e 6 Hz, con variazioni limitate tra i diversi casi.

Nel complesso, il presente lavoro costituisce uno studio preliminare sugli effetti combinati del FS e del rimodellamento elettrico nell'AF e suggerisce che l'interazione tra questi fattori sia complessa e dipendente dalle caratteristiche del tessuto atriale specifico.

Parole chiave: tessuto adiposo epicardico, secretoma adiposo, fibrillazione atriale.

Indice

Abstract.....	i
Sommario	v
Indice.....	ix
1 INTRODUZIONE	1
1.1. Il cuore	1
1.1.1. Anatomia e funzione.....	1
1.1.2. Attività elettrica cellulare	2
1.1.3. Aritmie cardiache	5
1.2. Fibrillazione atriale	6
1.2.1. Fisiopatologia.....	7
1.3. Grasso epicardico e <i>fat secretome</i>	12
1.3.1. L'EAT come sorgente di segnalazione paracrina	12
1.3.2. Effetti elettrofisiologici del <i>fat secretome</i>	13
1.3.3. Implicazioni aritmogene del <i>fat secretome</i> nella fibrillazione atriale	15
1.4. Obiettivo dello studio	16
2 MATERIALI E METODI	19
2.1. Modello cellulare.....	19
2.1.1. Calibrazione	21
2.2. Modello 1D.....	23
2.3. Modello 3D e analisi dati pazienti	24
2.3.1. Modello computazionale.....	24
2.3.2. Studio clinico.....	25
2.3.3. Finestra di vulnerabilità e frequenza di attivazione locale	26
3 RISULTATI E DISCUSSIONE	29
3.1. Modello cellulare.....	29
3.2. Modello 1D.....	33
3.2.1. Velocità di conduzione	33
3.2.2. Periodo refrattario	34
3.2.3. Curve di restituzione	34
3.3. Modello 3D e analisi dati pazienti	40

3.3.1.	Finestra di vulnerabilità e frequenza di attivazione locale	41
4	CONCLUSIONI.....	46
4.1.	Limitazioni dello studio	48
4.2.	Prospettive future.....	48
	Bibliografia	51
A	Appendice A.....	57
A.1.	Implementazione del modello nel solver Monodomain Elvira.....	57
A.2.	Immagini CTA dei pazienti	60
A.3.	Proiezione pattern tessuto adiposo dei pazienti nel modello 3D.....	73

1 INTRODUZIONE

1.1. Il cuore

1.1.1. Anatomia e funzione

Il cuore è l'organo responsabile del trasporto di sangue in tutto il corpo. È formato da quattro camere: due atri superiormente e due ventricoli inferiormente, separate da quattro valvole che regolano il passaggio del sangue tra le camere; la valvola tricuspide e la valvola mitrale separano gli atri dai ventricoli, mentre la valvola polmonare e la valvola aortica separano i ventricoli dalle arterie e dalle vene.

La funzione elettrica e meccanica del cuore permette un'adeguata circolazione del sangue nel corpo. Questa si basa su movimenti ritmici di contrazione e rilassamento, denominati sistole e diastole rispettivamente.

Il sangue venoso, povero di ossigeno, affluisce nell'atrio destro e viene successivamente convogliato nel ventricolo destro attraversando la valvola tricuspide. La contrazione ventricolare determina quindi l'eiezione del sangue nell'arteria polmonare attraverso la valvola polmonare, consentendone il trasporto verso il circolo polmonare, a livello del quale avvengono gli scambi gassosi negli alveoli.

Una volta riossigenato, il sangue ritorna al cuore attraverso le vene polmonari, raggiungendo l'atrio sinistro. Da qui passa nel ventricolo sinistro mediante la valvola mitrale e viene infine espulso nell'aorta attraverso la valvola aortica, entrando così nel circolo sistemico.

La Figura 1.1 mostra le quattro camere del cuore e il percorso del sangue attraverso esse.

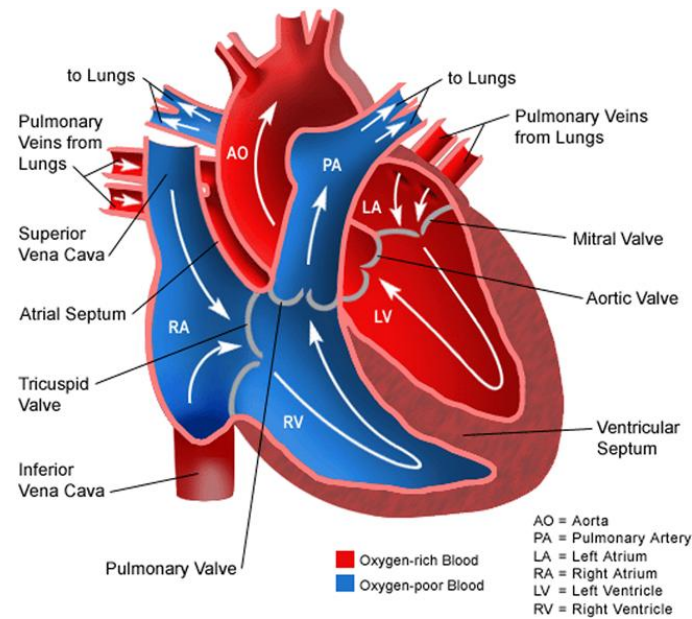


Figura 1.1 Le quattro camere di cui è composto il cuore e il percorso eseguito dal sangue [1].

Il sistema di conduzione cardiaca è formato da cellule cardiache specializzate in grado di generare e propagare impulsi elettrici. Questi impulsi coordinano l'attività contrattile del cuore e ne regolano il ritmo. Alterazioni nella generazione o nella conduzione degli impulsi possono causare aritmie, caratterizzate da un ritmo cardiaco troppo rapido, troppo lento o irregolare.

1.1.2. Attività elettrica cellulare

La membrana cellulare dei cardiomiociti è una barriera semipermeabile costituita da un doppio strato di fosfolipidi e da diverse proteine specializzate, come canali ionici e trasportatori. Queste strutture regolano il passaggio di ioni tra l'interno e l'esterno della cellula. In particolare, il movimento degli ioni attraverso la membrana genera i segnali elettrici che permettono l'attivazione e la contrazione coordinata del muscolo cardiaco.

Il passaggio degli ioni attraverso i canali ionici è passivo, ed è controllato da due forze: il gradiente elettrico, ovvero la differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della cellula, e il gradiente chimico, ovvero la differenza in concentrazione di ioni tra il liquido intracellulare e quello extracellulare.

Le pompe, invece, spostano gli ioni attivamente, bruciando ATP o usando gradienti elettrochimici. L'attivazione di queste pompe avviene in seguito a diversi stimoli, tra cui la variazione delle concentrazioni di ioni intracellulari ed extracellulari, la modificazione del potenziale di membrana o la presenza di specifici ligandi.

Il potenziale di membrana a riposo (*resting membrane potential*, RMP) per miociti atriali varia intorno a -65 / -80 mV [2], dunque l'interno della cellula è caricato negativamente

rispetto all'esterno. Internamente la concentrazione di ioni di potassio (K^+) è maggiore rispetto all'ambiente extracellulare, mentre la concentrazione di ioni di sodio (Na^+) e calcio (Ca^{2+}) è inferiore.

Il potenziale d'azione (*action potential*, AP) di un cardiomiocita atriale comprende tutti gli eventi elettrici che avvengono dopo che la cellula è stata stimolata. È caratterizzato da un breve e rapido cambiamento del potenziale di membrana della cellula, che comprende una prima fase di depolarizzazione seguita da una fase di ripolarizzazione. L'AP può essere diviso in cinque fasi (Figura 1.2):

- **Fase 0: depolarizzazione rapida.** Il potenziale di transmembrana aumenta rapidamente a causa dell'apertura dei canali sodio voltaggio-dipendenti. Il conseguente ingresso massivo di ioni sodio nella cellula genera la corrente di sodio (I_{Na}), responsabile della fase ascendente dell'AP;
- **Fase 1: ripolarizzazione iniziale.** Dopo il picco della depolarizzazione, il potenziale di transmembrana diminuisce leggermente. Questa fase è dovuta all'inattivazione dei canali del sodio e all'attivazione della corrente transitoria uscente di potassio (I_{to}), che determina una breve ripolarizzazione iniziale della membrana;
- **Fase 2: *plateau*.** Durante questa fase il potenziale di transmembrana rimane relativamente stabile grazie all'equilibrio tra le correnti ioniche entranti e uscenti. In particolare, l'ingresso di ioni calcio attraverso i canali del calcio di tipo L genera la corrente I_{CaL} , mentre l'uscita di ioni potassio attraverso correnti ripolarizzanti, tra cui la corrente del potassio rettificante ritardata ultrarapida (I_{Kur}), contribuisce a bilanciare tale ingresso. Questa fase è essenziale per garantire una contrazione cardiaca efficace e un adeguato pompaggio del sangue. La corrente tardiva del sodio (I_{NaL}) contribuisce a prolungare il *plateau*; essa è generata da una piccola frazione di canali del sodio che si inattivano più lentamente e rimangono aperti durante questa fase;
- **Fase 3: ripolarizzazione.** Il potenziale di transmembrana ritorna progressivamente verso il valore di riposo. Questo processo è determinato dall'inattivazione dei canali del calcio e dall'aumento delle correnti uscenti di potassio, in particolare della corrente rapida ritardata rettificatrice (I_{Kr}) e della corrente lenta ritardata rettificatrice (I_{Ks}). Nella parte finale della ripolarizzazione, la corrente rettificatrice verso l'interno del potassio (I_{K1}) contribuisce al ritorno e alla stabilizzazione del potenziale di membrana verso il suo valore di riposo;

- **Fase 4: potenziale di riposo.** Durante questa fase il potenziale di membrana raggiunge e mantiene il suo valore di riposo fino all'arrivo di un nuovo stimolo elettrico. Il mantenimento di tale stato è garantito principalmente dalla corrente I_{K1} , che stabilizza il potenziale di membrana, e dalla pompa Na^+/K^+ ATPasi, che preserva i gradienti di concentrazione degli ioni sodio e potassio trasportando attivamente sodio all'esterno della cellula e potassio al suo interno.

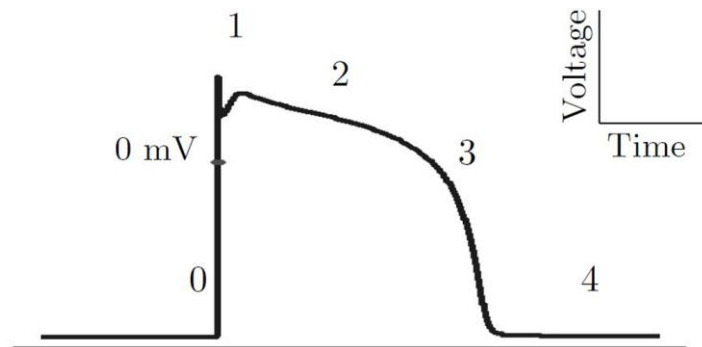


Figura 1.2 Rappresentazione schematica dell'AP cardiaco [3].

La morfologia dell'AP può variare significativamente a seconda della regione cardiaca considerata. In particolare, l'AP delle cellule atriali umane presenta tipicamente una forma triangolare [4], mentre quello delle cellule ventricolari è caratterizzato da una fase di *plateau* più pronunciata (Figura 1.3). Tale *plateau* prolunga la durata dell'AP e della contrazione cellulare, consentendo un'efficace contrazione dei ventricoli e una corretta eiezione del sangue.

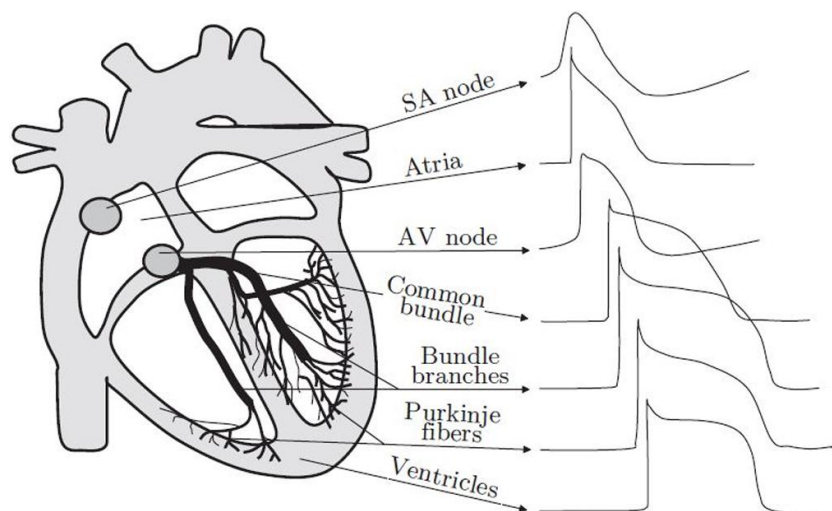


Figura 1.3 Rappresentazione schematica dell'AP in diverse regioni del cuore [5].

Durante l'AP, possono essere distinti tre stati di refrattarietà:

- i. Periodo refrattario assoluto, durante il quale uno stimolo, indipendentemente dalla sua intensità, non è in grado di generare un nuovo AP a causa della ripolarizzazione insufficiente della membrana e dell'inattivazione dei canali Na^+ ;
- ii. Periodo refrattario relativo, che richiede uno stimolo più forte in intensità per avviare un nuovo AP;
- iii. Eccitabilità normale.

1.1.3. Aritmie cardiache

Le aritmie cardiache comprendono vari disturbi del ritmo cardiaco, che vanno da irregolarità benigne a complicanze potenzialmente letali. Possono svilupparsi in seguito a cardiopatie sottostanti o altre condizioni patologiche, tra cui l'ipertensione arteriosa e anomalie strutturali del cuore [6] [7]. Anche altri fattori strettamente legati allo stile di vita, come stress, fumo e alcol, possono contribuire al loro sviluppo [8] [9]. Se non vengono trattate, possono portare a gravi complicanze, come insufficienza cardiaca, ictus e morte cardiaca improvvisa [6].

Le aritmie cardiache possono essere suddivise in due categorie principali a seconda della zona di origine: **aritmie ventricolari** e **aritmie sopraventricolari**. Le prime si verificano nelle camere inferiori del cuore e possono essere fatali se non curate in tempo. Le aritmie sopraventricolari, invece, si originano sopra i ventricolari, come negli atri o nel nodo AV, e sono in genere meno gravi. Il loro trattamento può comprendere farmaci, cambiamenti nello stile di vita, o procedure chirurgiche, come l'ablazione.

Tra le principali aritmie sopraventricolari vi sono le tachicardie sopraventricolari, un gruppo di aritmie caratterizzate da una frequenza cardiaca elevata originata negli atri o nel nodo atrioventricolare [10]. Queste aritmie sono generalmente causate dalla presenza di circuiti elettrici anomali o da un'aumentata automaticità del tessuto cardiaco e possono manifestarsi con palpitazioni, vertigini o dispnea [10]. La fibrillazione atriale (*atrial fibrillation*, FA) è invece l'aritmia sopraventricolare più comune [6]. È caratterizzata da un'attività elettrica atriale rapida e disorganizzata che impedisce agli atri di contrarsi in modo coordinato. Di conseguenza, la funzione meccanica atriale risulta compromessa e il sangue può ristagnare, soprattutto nell'auricola sinistra, favorendo la formazione di trombi e aumentando il rischio di ictus [6].

1.2. Fibrillazione atriale

L'AF è una particolare aritmia sopraventricolare caratterizzata da un'attivazione atriale rapida e irregolare, con frequenze comprese tra 5 e 10 Hz, che determina una risposta ventricolare irregolare [11]. È attualmente l'aritmia sostenuta più diffusa a livello globale, con una prevalenza di 58.99 milioni di individui in tutto il mondo nel 2023 [12]. L'attività ectopica e/o le aree di conduzione lenta possono facilitare la persistenza dell'attività di rientro. L'AF è inoltre associata a un significativo incremento del rischio di ictus e di mortalità per cause cardiovascolari di ogni tipo [13].

Inizialmente l'AF si può manifestare con episodi intermittenti che terminano spontaneamente ma che con il tempo possono progredire a forme sostenute di FA in alcuni pazienti [14].

La prevalenza dell'AF aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, passando dallo 0.7% nei soggetti di età compresa tra 55 e 59 anni fino a raggiungere valori prossimi al 18% nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni [15].

Le fibrillazioni atriali possono essere classificate in base alla durata dei loro episodi come segue [6] [16]:

- **Prima diagnosi di AF:** questa tipologia si verifica quando l'AF viene diagnosticata per la prima volta, indipendentemente dalla durata dell'episodio o dalla gravità dei possibili sintomi correlati;
- **AF parossistica (pxAF):** solitamente si risolve spontaneamente entro 48 ore e per definizione può protrarsi fino a 7 giorni;
- **AF persistente (psAF):** dura più di 7 giorni. Può essere il primo segno o può verificarsi dopo alcuni episodi parossistici;
- **AF persistente di lunga durata:** AF continua con durata superiore a un anno, e solitamente questa evolve in AF permanente;
- **AF permanente:** avviene quando l'aritmia ricompare entro 48 ore.

1.2.1. Fisiopatologia

La fisiopatologia dell'AF è spesso rappresentata mediante il cosiddetto “triangolo della fibrillazione atriale” (Figura 1.4), un modello concettuale che evidenzia l'interazione tra i principali meccanismi coinvolti nell'insorgenza e nel mantenimento dell'aritmia. In particolare, il modello identifica tre elementi fondamentali: i **trigger** che innescano l'aritmia, il **substrato** atriale alterato che ne favorisce il mantenimento e i **fattori modulatori** che influenzano entrambi questi processi [17].

La comprensione di tutte e tre queste componenti è fondamentale per la gestione della FA. Le strategie terapeutiche possono infatti agire sui diversi meccanismi coinvolti nella genesi e nel mantenimento dell'aritmia, mediante la soppressione dei trigger, la modifica del substrato aritmogeno e il controllo dei fattori di rischio e dei processi di rimodellamento cardiaco.

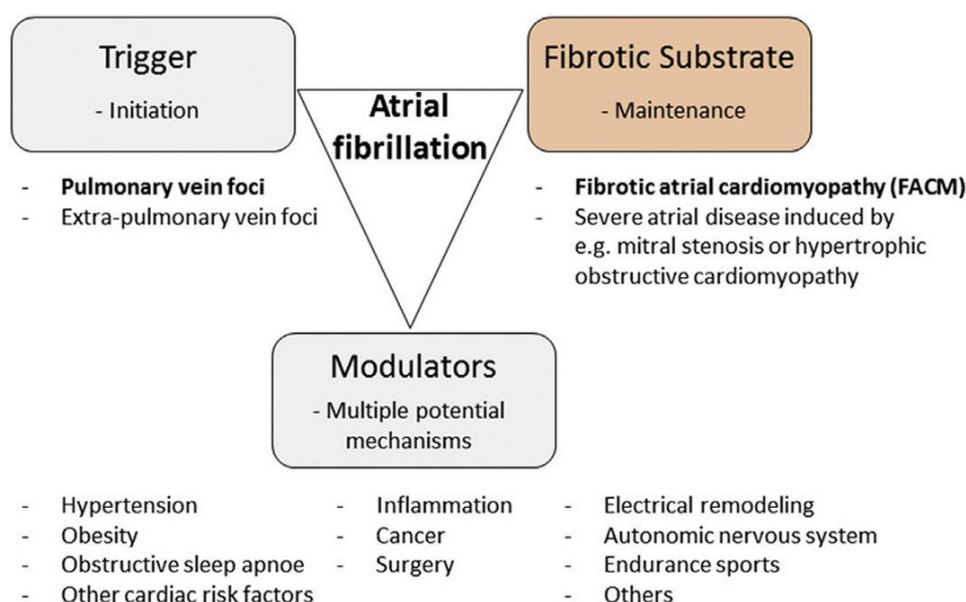


Figura 1.4 La fisiopatologia a triangolo dell'AF [17].

1.2.1.1. Substrato

Il substrato aritmogeno comprende l'insieme delle alterazioni strutturali ed elettrofisiologiche che favoriscono l'insorgenza e il mantenimento della FA. Tali alterazioni possono svilupparsi in presenza di diverse condizioni patologiche, tra cui l'ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, valvulopatie e la stessa AF [18].

Le principali modificazioni che contribuiscono alla formazione del substrato aritmogeno possono essere suddivise in:

- **Rimodellamento elettrico**, caratterizzato da alterazioni dei meccanismi ionici e della durata dell'AP (APD), che possono svilupparsi nell'arco di una o due settimane [11];
- **Rimodellamento strutturale**, caratterizzato da ipertrofia dei cardiomiociti, dilatazione atriale, variazioni dello spessore delle pareti e aumento del contenuto di tessuto fibroso o connettivo [19] - [20]. Questo processo si sviluppa tipicamente dopo periodi prolungati di stimolazione atriale rapida (mesi) ed è pressoché irreversibile [11] [21].

Il rimodellamento elettrico contribuisce alla formazione di un substrato favorevole al mantenimento dell'AF modificando le proprietà biofisiche delle principali correnti ioniche cardiache. Tali alterazioni determinano generalmente un accorciamento dell'APD e del periodo refrattario atriale, favorendo la stabilizzazione dell'aritmia [11] [22]- [23]. Le principali correnti ioniche interessate dal rimodellamento elettrico associato all'AF sono:

- I_{Na} : la densità massima di I_{Na} diminuisce leggermente nel miocardio atriale, mentre la I_{NaL} aumenta significativamente in pazienti con psAF [24];
- I_{CaL} : una diminuzione del 50% circa della densità di I_{CaL} è stata osservata sia in modelli umani che animali [11] [22] - [25];
- I_{to} : la densità di I_{to} diminuisce negli umani con psAF [23] [25] [26];
- I_{Ks} : è stato dimostrato un aumento significativo dell'ampiezza di I_{Ks} in entrambi gli atri a causa della psAF [26]. Questo potrebbe spiegare la diminuzione dell'APD dovuto a psAF, e potrebbe inoltre promuovere la conduzione fibrillatoria.

1.2.1.2. Trigger

Con impulsi ectopici si intendono tutti quegli impulsi che vengono generati al di fuori del nodo seno-atriale (*sinoatrial node*, SAN). In alcuni casi, altre regioni del cuore si possono depolarizzare spontaneamente, generando così impulsi elettrici e un ritmo del cuore anormale. In genere, gli impulsi ectopici hanno origine all'interno delle vene polmonari e danno inizio a fenomeni di *reentry* [27]. Questi possono essere causati da età, ipertensione, malattie strutturali cardiache, diabete, ipertiroidismo e alcuni farmaci.

Le post-depolarizzazioni precoci e tardive (*Early Afterdepolarizations*, EADs, e *Delayed Afterdepolarizations*, DADs) rappresentano importanti meccanismi di attività triggerata associati all'insorgenza dell'AF e, in alcuni casi, al suo mantenimento [28]. Le EADs si verificano durante le fasi 2 e 3 della ripolarizzazione dell'AP, mentre le DADs compaiono dopo il completamento, o quasi, della ripolarizzazione. Quando

raggiungono un'ampiezza sufficiente a superare il potenziale di soglia, possono innescare nuovi AP ectopici, agendo quindi come trigger dell'aritmia.

Inoltre, le EADs possono aumentare l'eterogeneità della ripolarizzazione e la dispersione della refrattarietà, favorendo la formazione di circuiti di *reentry* e rendendo il tessuto più suscettibile al mantenimento dell'aritmia.

1.2.1.3. Mantenimento

Il mantenimento dell'AF è principalmente attribuito alla presenza di circuiti di *reentry* che generano un'attività elettrica rapida e disorganizzata degli atri. In questo contesto, uno o più fronti d'onda possono frammentarsi in molteplici onde di propagazione, dando origine a un'attività fibrillatoria complessa e caotica. La formazione e la stabilità di questi circuiti dipendono dalle proprietà elettrofisiologiche del tessuto atriale, tra cui l'eterogeneità strutturale, la refrattarietà e la velocità di conduzione (*conduction velocity*, CV) [29].

I meccanismi responsabili del mantenimento dell'aritmia possono evolvere nel tempo a causa dei processi di rimodellamento elettrico e strutturale degli atri. Tali modificazioni favoriscono la progressione dell'AF dalle forme parossistiche a quelle persistenti e, infine, a quelle permanenti [30].

I circuiti di *reentry* possono essere descritti mediante il modello del *leading circle*, nel quale la propagazione circolare unidirezionale di un fronte d'onda determina una continua attivazione centripeta della regione centrale del circuito, mantenendola in uno stato refrattario. Tale area refrattaria costituisce una barriera funzionale in grado di sostenere il circuito di rientro in maniera analoga a una barriera anatomica fissa, come una cicatrice [31].

I **rotori**, o onde a spirale, descrivono un altro metodo di rientro funzionale. In questo caso, il fronte d'onda si genera in seguito all'interazione con una barriera, come una cicatrice o una disomogeneità elettrica del miocardio, determinandone il piegamento e la successiva divisione in due onde figlie, in un processo noto come *vortex shedding*. Diversamente dal modello del *leading circle*, la velocità del fronte d'onda del rotore non è costante e il tessuto al centro del rotore non è veramente refrattario. Perciò, un circuito rientrante nel modello del *leading circle* deve rimanere fisso nello spazio perché il centro del circuito è completamente ineccitabile, mentre un rotore è in grado di muoversi nello spazio, il che influisce significativamente sul comportamento e sul mantenimento del rotore. In alcuni casi, il rotore può rimanere ancorato, come spesso accade nelle zone intorno alle vene polmonari o in altre aree formate da tessuto atriale eterogeneo [32].

Secondo la teoria della "*multiple wavelet hypothesis*" proposta nel 1959 da Moe et al. [33], la presenza di un numero critico di fronti d'onda rientranti all'interno di un substrato atriale appropriato (caratterizzato da specifiche proprietà di massa e dimensione, CV e periodo refrattario (*effective refractory period*, ERP) del tessuto), potrebbero

determinare una continua rieccitazione dell'atrio, favorendo una conduzione caotica e fibrillatoria [33].

Pazienti affetti da psAF tendono a mostrare pattern di attivazione atriale più complessi, caratterizzati dalla presenza di multiple onde di propagazione che si muovono attorno a diversi archi di blocco funzionale della conduzione, prevalentemente orientati perpendicolarmente all'anello tricuspide, nonché da aree di rientro completo e disorganizzato. Tali osservazioni suggeriscono un ruolo cruciale dell'anisotropia del tessuto miocardico nella patogenesi e nel mantenimento della FA.

La figura sottostante (Figura 1.5) mostra i diversi meccanismi del mantenimento della FA.

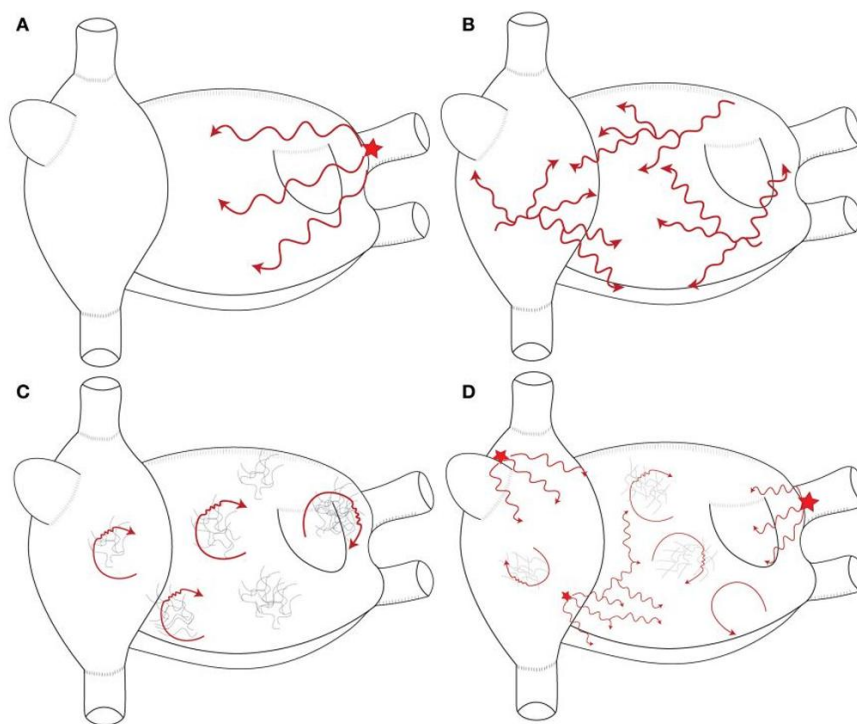


Figura 1.5 Rappresentazione schematica dei meccanismi di mantenimento della FA.

(A) Singola fonte focale stabile o rientrante (rappresentato dalla stella rossa) con conduzione fibrillatoria. (B) Onde multiple: onde multiple si propagano in modo casuale e danno origine a nuove onde figlie. (C) *Reentry* multiple (rappresentate dalle frecce rosse) intorno alle aree di cicatrici e fibrosi. (D) Combinazione dei diversi meccanismi che sostengono l'AF negli esseri umani [34].

1.2.1.4. Modulatore

La fisiopatologia dell'AF è influenzata da numerosi fattori modulanti che contribuiscono alla formazione e alla progressione del substrato aritmogeno (Figura 1.4). Tra questi, l'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di rischio,

essendo associata a un rischio significativamente aumentato di sviluppare AF [35]. Anche il diabete mellito è stato correlato a una maggiore incidenza della patologia, probabilmente attraverso meccanismi che coinvolgono infiammazione cronica, stress ossidativo e rimodellamento strutturale cardiaco [36] [37].

Negli ultimi anni, crescente attenzione è stata rivolta al tessuto adiposo epicardico (*Epicardial Adipose Tissue*, EAT), un deposito di grasso viscerale localizzato tra il miocardio e il pericardio viscerale (Figura 1.6). A differenza di altri depositi adiposi, l'EAT si trova a diretto contatto con il miocardio, senza la presenza di una barriera fasciale che separi i due tessuti [38]. Questa peculiare posizione anatomica consente una stretta interazione tra EAT e tessuto cardiaco, sia attraverso contatti diretti sia mediante il rilascio di molecole bioattive.

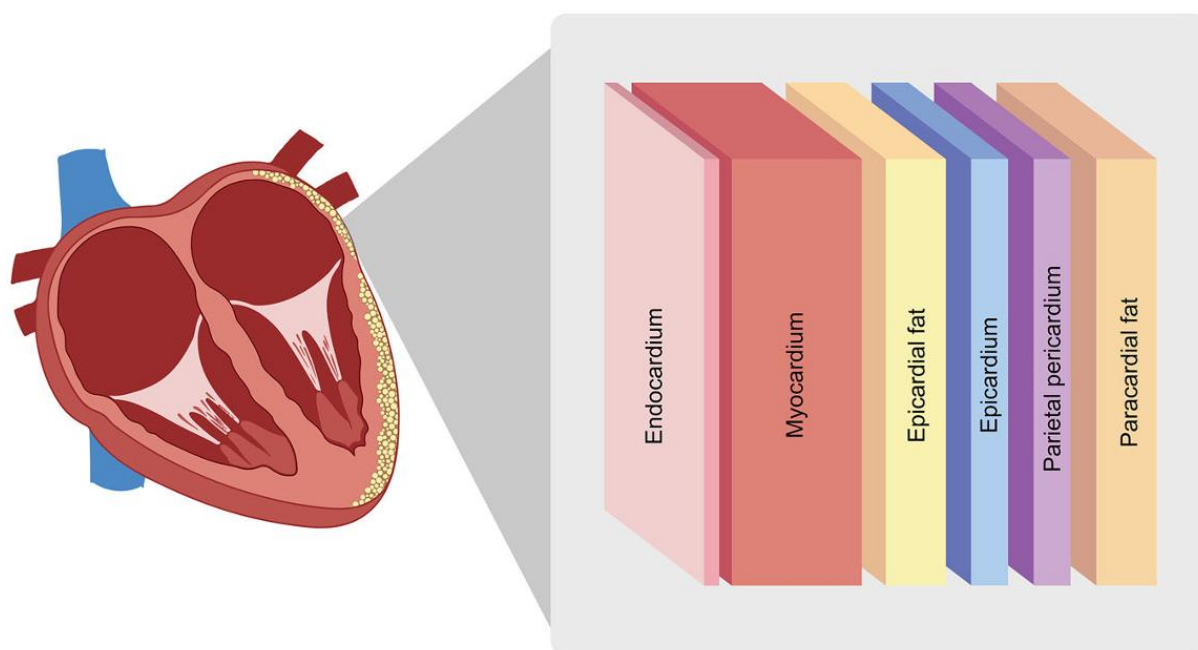


Figura 1.6 Panoramica sul posizionamento anatomico dell'EAT (in giallo). Da notare che EAT e miocardio (in rosso) sono a diretto contatto, senza alcuna fascia che separi i due tessuti [38].

Numerose evidenze cliniche hanno dimostrato una correlazione tra aumento del volume dell'EAT e maggiore incidenza, persistenza e recidiva dell'AF [39] [40]. Sebbene i meccanismi responsabili di tale associazione non siano ancora completamente chiariti, si ritiene che l'EAT possa contribuire al rimodellamento atriale attraverso molteplici vie, tra cui infiltrazione adiposa del miocardio, processi infiammatori locali, alterazioni del sistema nervoso autonomo e comunicazione paracrina con i cardiomiociti [41]. Il *fat secretome* (FS), ovvero l'insieme delle molecole bioattive rilasciate dall'EAT, è stato associato a modificazioni strutturali ed elettrofisiologiche del miocardio che possono favorire l'insorgenza e il mantenimento

dell'AF [41]. Poiché il ruolo del FS rappresenta il principale oggetto di studio della presente tesi, i suoi effetti sul tessuto atriale e i possibili meccanismi pro-aritmici verranno approfonditi nel paragrafo successivo.

1.3. Grasso epicardico e *fat secretome*

L'EAT è un deposito di grasso viscerale specializzato localizzato tra il miocardio e il pericardio viscerale. Come introdotto nel paragrafo 1.2.1.4, a differenza di altri depositi adiposi, l'EAT non è separato dal miocardio sottostante da alcuna barriera fasciale e condivide con esso la stessa microcircolazione coronarica. Questa peculiare disposizione anatomica consente una comunicazione diretta e bidirezionale tra tessuto adiposo e cardiomiociti attraverso meccanismi di segnalazione paracrina e vasocrina [38] [42] [43].

In condizioni fisiologiche, l'EAT svolge diverse funzioni cardioprotettive. Agisce come riserva energetica locale, fornisce protezione meccanica alle arterie coronarie, contribuisce alla termoregolazione grazie alle sue proprietà simili a quelle del tessuto adiposo bruno e secerne mediatori antinfiammatori che favoriscono l'omeostasi miocardica [38] [42]. Tuttavia, obesità, invecchiamento e malattie cardiovascolari promuovono l'espansione e il rimodellamento fenotipico dell'EAT, trasformandolo da tessuto protettivo a sorgente di segnali pro-infiammatori e pro-fibrotici [38] [42].

Numerosi studi clinici hanno dimostrato una forte associazione tra l'aumento del volume dell'EAT e la FA. È interessante notare come questa associazione risulti più marcata rispetto a quella osservata con gli indici convenzionali di obesità, suggerendo che l'EAT contribuisca direttamente alla formazione di un substrato aritmogeno piuttosto che rappresentare semplicemente un indicatore di adiposità sistemica [38] [42] [43]. Per questo motivo, l'EAT è oggi considerato un attore attivo nel processo di rimodellamento atriale e nella fisiopatologia dell'AF [38] [42].

1.3.1. L'EAT come sorgente di segnalazione paracrina

Oltre al suo ruolo di deposito energetico, l'EAT rappresenta un organo endocrino e paracrina altamente attivo. Esso rilascia un insieme complesso di molecole biologicamente attive, il FS, comprendente adipochine, citochine infiammatorie, fattori di crescita, acidi grassi liberi, vescicole extracellulari, proteine e microRNA [38].

In condizioni fisiologiche, l'EAT secerne prevalentemente mediatori antinfiammatori, quali adiponectina e omentina. Al contrario, in condizioni patologiche, esso acquisisce un fenotipo pro-infiammatorio caratterizzato da un aumento della secrezione di fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), interleuchina-6 (IL-6), interleuchina-1 β (IL-1 β), fattore di crescita trasformante beta (TGF- β), activina A e altri mediatori coinvolti nei processi infiammatori e fibrotici [38] [42].

L'assenza di una barriera fisica tra EAT e miocardio permette a queste molecole di diffondere direttamente verso il tessuto atriale adiacente. Evidenze recenti suggeriscono che le vescicole extracellulari derivate da pazienti affetti da AF contengano concentrazioni più elevate di fattori pro-infiammatori e pro-fibrotici rispetto a quelle ottenute da soggetti sani, supportando ulteriormente il loro ruolo nel rimodellamento atriale [38].

1.3.2. Effetti elettrofisiologici del *fat secretome*

Le evidenze sperimentali attualmente disponibili suggeriscono che gli effetti aritmogeni dell'EAT non siano dovuti esclusivamente all'infiltrazione adiposa e al rimodellamento strutturale del miocardio, ma anche a modificazioni dirette delle proprietà elettrofisiologiche dei cardiomiociti indotte dai fattori presenti nel FS [38] [41] [42].

Esperimenti condotti su cardiomiociti atriali esposti a mezzo condizionato derivato da EAT hanno evidenziato significative alterazioni delle caratteristiche dell'AP. In particolare, è stato osservato un prolungamento dell'APD, una depolarizzazione del RMP, una riduzione dell'ampiezza del AP e un marcato rallentamento della velocità di upstroke [41], come riportato nella Tabella 1.1. Nel complesso, queste modificazioni indicano una riduzione della stabilità elettrica cellulare e una maggiore suscettibilità allo sviluppo di attività aritmiche.

	Variazione % rispetto al caso controllo
RMP	+10%
APD90	+20%
APD50	No variazione significativa
APD20	No variazione significativa
Amplitude	-15%
Velocità di upstroke	-67%

Tabella 1.1 Risultati prove di patch clamping effettuati da Ernault et al. [44] riportati come variazione % rispetto al caso controllo (miociti atriali neonatali di ratto).

Considerando diversi studi sperimentali, l'esposizione al FS è stata principalmente associata a un aumento della I_{Na} e della I_{CaL} , accompagnato da una riduzione della I_{K1} e della I_{Kr} [41] [42].

La diminuzione di I_{Kr} riduce la riserva di ripolarizzazione e rallenta la fase finale del PA, determinando un prolungamento dell'APD. Parallelamente, la riduzione di I_{K1} rende il RMP meno negativo e aumenta l'eccitabilità cellulare. L'aumento di I_{CaL} prolunga la fase di *plateau* dell'AP e favorisce l'accumulo intracellulare di calcio. Nel loro insieme, queste alterazioni determinano uno sbilanciamento tra correnti depolarizzanti e ripolarizzanti che favorisce l'instabilità elettrica e la comparsa di *triggers* ectopici [41] [42].

Le citochine pro-infiammatorie rappresentano probabilmente uno dei principali mediatori di tali effetti. TNF- α , IL-6 e IL-1 β sono state associate a modificazioni dell'espressione e della funzionalità dei canali ionici cardiaci, sia attraverso meccanismi diretti sia mediante l'attivazione di vie dipendenti dalle specie reattive dell'ossigeno [38] [42]. In particolare, è stato dimostrato che IL-6 può ridurre la corrente I_{Kr} attraverso l'inibizione dei canali hERG, contribuendo al prolungamento della ripolarizzazione ventricolare e atriale [42]. Oltre agli effetti sui canali ionici di membrana, il FS altera anche l'omeostasi intracellulare del calcio. L'aumento dello stress ossidativo compromette il corretto funzionamento delle proteine coinvolte nella regolazione del calcio, favorendo rilasci spontanei di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico. Tali eventi possono attivare lo scambiatore sodio-calcio (NCX), generando correnti depolarizzanti transitorie responsabili della comparsa di DADs e di attività ectopica [38] [42].

Un ulteriore meccanismo attraverso cui l'EAT può alterare l'elettrofisiologia atriale riguarda il rimodellamento delle *gap junctions* (GJs). Diversi studi hanno mostrato che i mediatori rilasciati dall'EAT possono modificare l'espressione e la distribuzione delle connesine, in particolare della connexin-40 (Cx40) e della connexin-43 (Cx43), che rappresentano le principali proteine responsabili dell'accoppiamento elettrico tra cardiomiociti atriali [38] [42]. L'alterazione delle GJs determina una riduzione dell'accoppiamento elettrico intercellulare e una maggiore eterogeneità della conduzione. Coerentemente con queste osservazioni, Ernault et al. (2021) [41] ha riportato una significativa riduzione della CV in preparazioni cellulari esposte al FS. Tale rallentamento sembra derivare dall'effetto combinato del rimodellamento delle correnti ioniche, della disfunzione delle GJs e dell'ambiente infiammatorio locale.

Nel complesso, il fenotipo elettrofisiologico indotto dal FS è caratterizzato da prolungamento dell'APD, depolarizzazione del RMP, alterazione dell'omeostasi del calcio, riduzione dell'accoppiamento elettrico tra cellule e rallentamento della CV [38] [41] [42]. Queste alterazioni rappresentano i principali meccanismi attraverso cui l'EAT contribuisce alla formazione di un substrato atriale aritmogeno.

1.3.3. Implicazioni aritmogene del *fat secretome* nella fibrillazione atriale

Le alterazioni elettrofisiologiche indotte dal FS possono favorire sia l'innescio sia il mantenimento dell'AF, contribuendo alla formazione di un substrato atriale vulnerabile all'insorgenza di aritmie [38] [41] [42]. L'inizio dell'AF richiede generalmente la presenza di trigger elettrici in grado di generare attività ectopica. In questo contesto, le modificazioni dell'omeostasi intracellulare del calcio indotte dalle citochine pro-infiammatorie e dallo stress ossidativo possono favorire la comparsa di DADs e di battiti ectopici atriali [38] [42]. L'aumento di I_{CaL} e l'accumulo intracellulare di calcio contribuiscono ulteriormente all'instabilità elettrica cellulare, aumentando la probabilità di triggers.

Tuttavia, la sola presenza di trigger non è sufficiente a sostenere l'AF. Perché l'aritmia possa mantenersi nel tempo è necessario che sia presente un substrato elettrofisiologico favorevole alla propagazione e alla stabilizzazione dei circuiti di *reentry*. In questo senso, il FS promuove numerose alterazioni che aumentano la vulnerabilità del tessuto atriale ai fenomeni di rientro [41] [42].

La riduzione della CV conseguente al rimodellamento delle correnti ioniche e delle GJs rallenta la propagazione dell'impulso elettrico nel tessuto atriale. Parallelamente, la distribuzione non uniforme dell'EAT e dei suoi effetti biologici determina una marcata eterogeneità spaziale delle proprietà elettrofisiologiche, generando differenze locali nei tempi di attivazione e ripolarizzazione [41] [42]. Questa eterogeneità favorisce la comparsa di blocchi unidirezionali e frammentazione del fronte d'onda, condizioni essenziali per l'instaurarsi di circuiti di rientro multipli. Inoltre, il rimodellamento delle connessine Cx40 e Cx43 compromette l'accoppiamento elettrico tra cardiomiociti, aumentando ulteriormente la disomogeneità della conduzione. L'associazione tra rallentamento della conduzione e aumento della dispersione della ripolarizzazione rappresenta uno dei principali meccanismi attraverso cui l'EAT favorisce il mantenimento dell'AF [38] [42].

Diversi studi clinici hanno confermato la rilevanza di questi meccanismi, mostrando una correlazione tra aumento del volume o dello spessore dell'EAT e maggiore incidenza, persistenza e recidiva dell'AF dopo ablazione [38] [42] [43]. Tali osservazioni suggeriscono che l'EAT non rappresenti semplicemente un marker associato alla malattia, ma contribuisca attivamente alla progressione del rimodellamento atriale.

Nel complesso, le evidenze disponibili indicano che il FS agisce simultaneamente su molteplici livelli della funzione cardiaca, modulando i canali ionici, l'omeostasi del calcio e l'accoppiamento elettrico tra cellule, come schematizzato in Figura 1.7. L'effetto combinato di queste alterazioni favorisce la comparsa di trigger aritmici e la formazione di un substrato elettrofisiologico eterogeneo e vulnerabile all'instaurazione di circuiti di *reentry* [38] [41] [42].

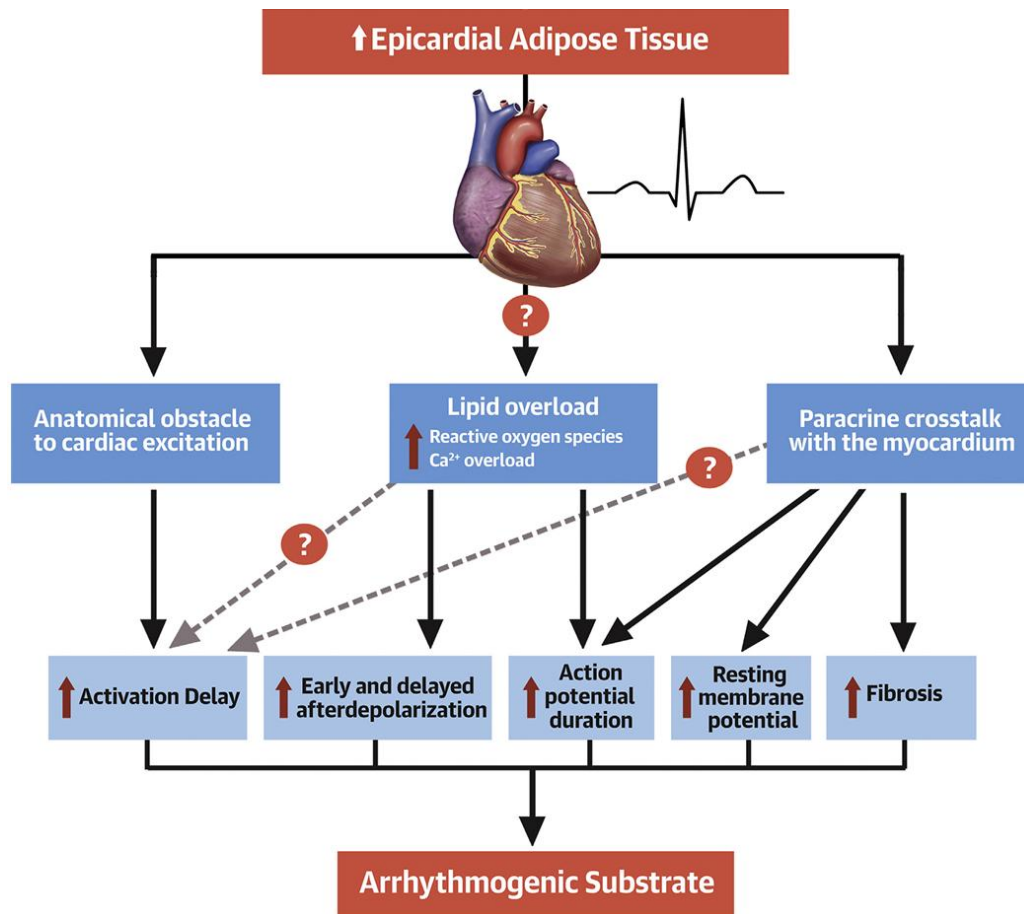


Figura 1.7 Meccanismi attraverso i quali l'aumento del volume di EAT porta alla formazione di un substrato aritmico [41].

1.4. Obiettivo dello studio

L'obiettivo di questa tesi è investigare il ruolo dell'infiltrazione del FS nello sviluppo e nel mantenimento dell'AF mediante simulazioni computazionali dell'attività elettrica atriale. A tal fine, vengono valutati gli effetti del FS sulle proprietà elettrofisiologiche del tessuto atriale e sulla sua suscettibilità all'insorgenza e al mantenimento di aritmie.

L'impiego di modelli sperimentali risulta essenziale per comprendere i meccanismi patologici sottostanti e sviluppare nuove strategie terapeutiche. Tuttavia, vincoli pratici ed etici rendono complesso approfondire le attuali lacune conoscitive, come gli effetti meccanicistici che si manifestano a livello molecolare, cellulare e tissutale. Per questo motivo, i ricercatori ricorrono a modelli animali, campioni di tessuto umano, modelli in vitro e in silico, e ad altri approcci alternativi per modellare l'EAT e l'AF.

Le simulazioni sono state eseguite utilizzando il modello elettrofisiologico atriale di Courtemanche [45] in diversi contesti computazionali: simulazioni cellulari (0D), un modello monodimensionale (1D) e un modello tridimensionale (3D) degli atri. In quest'ultimo, le regioni di tessuto adiposo sono state ricostruite a partire da dati anatomici derivati da pazienti. Il confronto tra questi scenari consente di valutare separatamente e congiuntamente gli effetti dell'infiltrazione di FS e del rimodellamento elettrico sulle proprietà di propagazione dell'impulso e sulla possibile insorgenza di meccanismi di AF a diverse scale di modellazione.

2 MATERIALI E METODI

Il seguente studio è stato condotto seguendo un approccio che combina una modellistica computazionale multiscala (modello cellulare 0D, modello 1D e modello 3D) e analisi di dati clinici di pazienti con diverse percentuali di grasso rispetto alla superficie atriale, al fine di valutare gli effetti del FS sulla finestra di vulnerabilità per la FA. A questo scopo, sono stati considerati diversi scenari caratterizzati da una differente estensione transmurale degli effetti del FS, per investigare come la profondità di infiltrazione nel tessuto atriale possa influenzare il comportamento aritmico.

In particolare, il modello cellulare è stato implementato per caratterizzare le alterazioni elettrofisiologiche locali indotte dal FS a livello della singola cellula, permettendo la calibrazione delle singole correnti ioniche e dell'AP. Il modello monodimensionale ha permesso di estendere tali modifiche a livello tissutale, al fine di valutare gli effetti del FS sulla propagazione dell'impulso elettrico. In questo contesto sono stati quantificati parametri quali l'ERP, la CV e le proprietà di restituzione mediante un protocollo S1-S2 con progressiva riduzione dell'intervallo di accoppiamento. Infine, il modello tridimensionale ha permesso di estendere queste alterazioni cellulari e tissutali in un contesto anatomico più realistico e complesso.

Il modello cellulare è stato implementato e calibrato in MATLAB R2022b. Le simulazioni tissutali e anatomiche sono state successivamente eseguite mediante il software Elvira, basato sul metodo degli elementi finiti e sulla risoluzione delle equazioni monodominio tramite un algoritmo di *operator splitting* [46]. Per la visualizzazione dei dati dei pazienti e dei risultati delle simulazioni è stato utilizzato ParaView (versione 6.1.0.-RC1).

2.1. Modello cellulare

Il modello cellulare è stato utilizzato per analizzare le proprietà elettrofisiologiche della cellula isolata. Tale modello si basa sul modello cellulare atriale umano *in silico* di Courtemanche-Ramirez-Nattel descritto in [45], il primo a riprodurre in maniera realistica l'AP atriale umano.

Le principali correnti ioniche incluse nel modello sono:

- I_{Na} , responsabile della fase di depolarizzazione rapida;
- I_{K1} , fondamentale per la stabilizzazione del potenziale di riposo;
- Ulteriori correnti del potassio, tra cui I_{to} , I_{Kur} , I_{Kr} e I_{Ks} , coinvolte nella regolazione della fase di ripolarizzazione;
- I_{CaL} , responsabile principale della fase di *plateau* e della dipendenza della durata dell'AP dalla frequenza di stimolazione;
- Le correnti generate da pompe e scambiatori, in particolare I_{NaK} e I_{NaCa} , essenziali per il mantenimento dell'omeostasi ionica e per la modulazione della durata dell'AP;
- Le correnti di fondo del sodio e del calcio ($I_{b,Na}$ e $I_{b,Ca}$, rispettivamente);
- La dinamica del reticolo sarcoplasmatico, responsabile di accumulo, rilascio e riassorbimento del Ca^{2+} intracellulare.

Il modello proposto in [45] schematizza la cellula come un circuito costituito da un condensatore (C_m) che rappresenta la membrana, in parallelo con resistenze variabili e batterie che rappresentano i canali ionici, le pompe e gli scambiatori (Figura 2.1). Tale formulazione consente di riprodurre fedelmente la morfologia dell'AP atriale umano, inclusi i profili di tipo *spike-and-dome* osservati sperimentalmente in vivo, nonché la relazione tra forma dell'AP e variazioni delle correnti ioniche, come ad esempio il ruolo della corrente I_{to} nella presenza o assenza del "dome" (Figura 2.2).

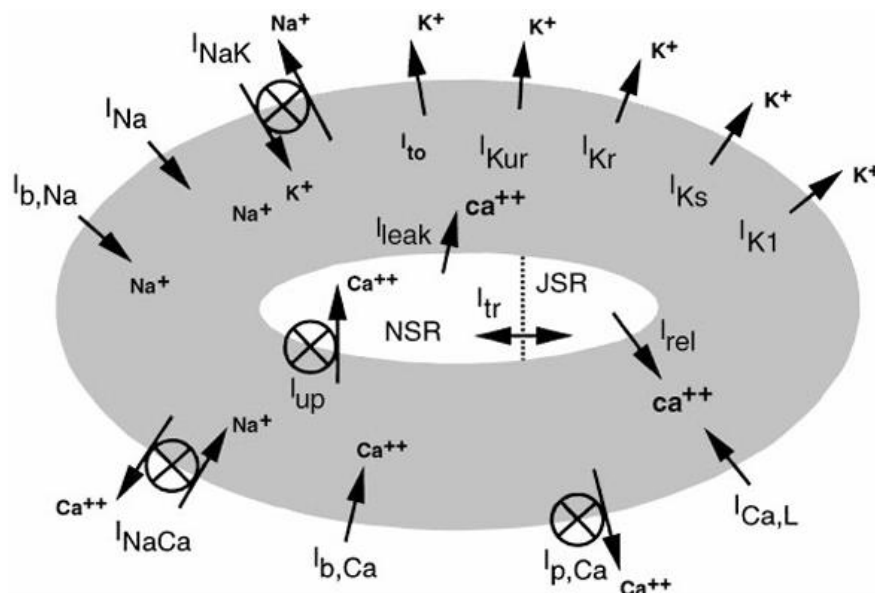


Figura 2.1 Rappresentazione schematica delle correnti, delle pompe e degli scambiatori inclusi nel modello. La cellula comprende 3 compartimenti intracellulari: mioplasma, reticolo sarcoplasmatico (*sarcoplasmatic reticulum*, SR), compartimento di rilascio (JSR) e compartimento di assorbimento SR (NSR) [45].

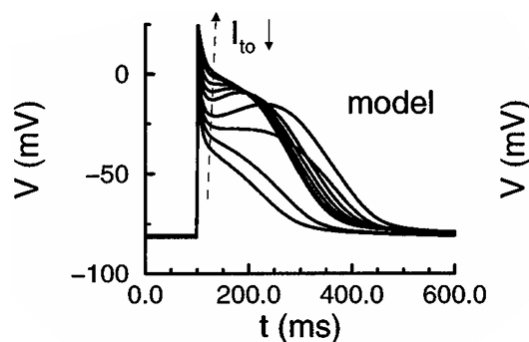


Figura 2.2 Effetto della variazione della conduttanza di I_{to} (10, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300%) sulla morfologia dell'AP del modello durante la stimolazione a 1 Hz [45].

In aggiunta, il modello descrive la dipendenza della durata dell'AP dalla frequenza di stimolazione, mostrando come all'aumentare della frequenza di stimolazione, la durata dell'AP diminuisce a causa del recupero incompleto di I_{CaL} e della deattivazione incompleta delle correnti ritardate di K^+ (I_K) (Figura 2.3). Questa proprietà riveste particolare rilevanza nella fisiopatologia dell'AF.

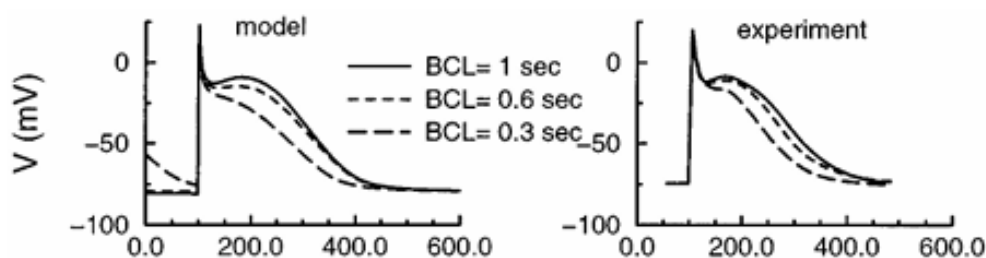


Figura 2.3 Dipendenza della durata e della morfologia dell'AP dalla frequenza di stimolo (BCL). **(Sinistra)** Potenziali d'azione ricavati con il modello dopo 12 secondi di stimolazione a vari BCL. La durata dell'AP diminuisce all'aumentare della BCL da 1 a 0.3 s. **(Destra)** Registrazioni sperimentali dei AP ottenute a periodi di stimolazione di 1, 0.6 e 0.3 s [45].

2.1.1. Calibrazione

Il modello cellulare utilizzato è stato calibrato al fine di riprodurre gli effetti del modellamento elettrofisiologico dei miociti indotto dal FS riportati in letteratura [44].

I parametri che sono stati presi in considerazione sono:

- **RMP**;
- **APD90**: durata dell'AP al 90% di ripolarizzazione;
- **APD50**: durata dell'AP al 50% di ripolarizzazione;
- **APD20**: durata dell'AP al 20% di ripolarizzazione;
- **Amplitude**: ampiezza del PA;
- **Upstroke velocity**: velocità di upstroke.

Per questa calibrazione, sono stati considerati i risultati riguardanti le prove di *patch clamping* su miociti neonatali di ratto isolati ed esposti al grasso epicardico riportati in letteratura [44] (Tabella 1.1).

Sono state introdotte, dunque, modifiche selettive alle principali correnti ioniche sul modello del Courtemanche [45] sia in presenza sia in assenza di rimodellamento elettrico, al fine di riprodurre le alterazioni elettrofisiologiche osservate sperimentalmente [44].

Per simulare il **rimodellamento elettrico**, sono state ridotte le correnti I_{to} , I_{CaL} e I_{Kur} del 50%, 70% e 50%, rispettivamente [45].

Dunque, sono stati considerati i seguenti quattro casi:

1. **Control senza rimodellamento elettrico;**
2. **Control con rimodellamento elettrico;**
3. **Fat senza rimodellamento elettrico;**
4. **Fat con rimodellamento elettrico.**

È stato, quindi, implementato il caso **Fat**, nel quale sono state introdotte le seguenti variazioni:

- Riduzione della conduttanza della corrente I_{K1} (g_{K1}) del 40%;
- Riduzione della conduttanza I_{Na} (g_{Na}) del 40%;
- Incremento della conduttanza della corrente I_{Kr} (g_{Kr}) del 20%;
- Incremento della conduttanza della corrente I_{Ks} (g_{Ks}) del 20%.

In particolare, è stato scelto di ridurre I_{K1} , in quanto tale variazione è stata riportata in diversi studi presenti in letteratura [44] [47], al fine di ottenere un incremento del 10% del RMP, come riportato in Tabella 1.1. La riduzione di g_{Na} è stata invece desunta dai risultati sperimentali riportati in [44]. Infine, si è reso necessario incrementare del 20% sia la corrente I_{Ks} sia la corrente I_{Kr} , in contrasto con quanto riportato in letteratura [48] [49], poiché l'aumento del 40% di I_{K1} e di I_{Na} determinava un allungamento eccessivo dell'AP. L'incremento di I_{Ks} e di I_{Kr} ha quindi consentito di compensare tale effetto, permettendo di ottenere caratteristiche dell'AP in accordo con quelle riportate in [44].

Per ciascuna simulazione sono stati applicati due protocolli di stimolazione, al fine di garantire il raggiungimento dello *steady state*:

- A. 20 minuti di stimolazione con *Basic Cycle Length* (BCL) = 0.8 s;
- B. 25 minuti di stimolazione con BCL = 1 s.

Infine, l'analisi è stata condotta considerando cellule appartenenti alle seguenti regioni atriali: Crista Terminalis e fascio di Bachmann (CT/BB), auricola sinistra (LAA), atrio sinistro (LA), vene polmonari (PV), auricola destra (RAA), atrio destro (RA), anello della valvola tricuspidale (TVR), anello della valvola mitrale (MVR).

2.2. Modello 1D

È stato sviluppato un modello monodimensionale per studiare la propagazione dell'impulso elettrico lungo un segmento ideale di tessuto atriale lungo 2 cm. Il dominio è stato discretizzato in 100 elementi lineari, per un totale di 101 nodi, con dimensione di griglia $\Delta x = 0.02$ cm.

La conduttività è stata calibrata al fine di riprodurre valori fisiologicamente realistici di CV. In particolare, per i casi Fat, la calibrazione è stata effettuata sulla base dei risultati sperimentali riportati in [44], in cui è stata osservata una **riduzione della CV del 33.5%** in presenza degli effetti del FS. Tale riduzione è stata quindi implementata nel modello mediante un'opportuna diminuzione della conducibilità tissutale.

Tutti i modelli cellulare sviluppati in MATLAB sono stati implementati e validati nel software di simulazione Elvira [46] (Appendice A.1). Tutti i modelli cellulari che componevano il cavo erano già stati portati allo *steady state* prima dell'inizio della simulazione tissutale, mediante una prestimolazione della durata di 25 minuti con un BCL di 800 ms. Per garantire il raggiungimento dello *steady state* anche a livello tissutale, sono stati applicati 100 stimoli consecutivi di durata 2 ms e ampiezza 380 pA/pF all'estremità iniziale del cavo con BCL pari a 800 ms. Al termine di questa fase è stato valutato l'ERP mediante un **protocollo di stimolazione prematura S1-S2**.

In particolare, dopo il treno di stimoli S1 è stato applicato uno stimolo prematuro S2, variando progressivamente l'intervallo di accoppiamento S1-S2 tra 700 ms e 100 ms. Una volta identificato l'intervallo in corrispondenza del quale lo stimolo prematuro non era più in grado di generare una risposta propagante lungo il tessuto, la ricerca è stata ulteriormente raffinata riducendo l'intervallo S1-S2 con una risoluzione di 1 ms. L'ERP è stato infine definito come il più lungo intervallo di accoppiamento per cui lo stimolo S2 non produceva una propagazione dell'attivazione almeno in uno dei nodi di osservazione considerati corrispondenti alle posizioni $x = \{0.0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0\}$ cm.

Infine, è stato applicato un **protocollo di restituzione dinamico** per valutare la dipendenza della durata dell'AP dalla frequenza di stimolazione. Il protocollo consisteva nell'applicazione di treni di 100 stimoli a valori progressivamente decrescenti di BCL, compresi tra 1000 ms e 250 ms (100 stimoli con BCL=1000 ms, 100 con BCL=800 ms, 100 con BCL=700 ms, 100 con BCL=600 ms, 100 con BCL=500 ms, 100 con BCL=450 ms, 100 con BCL=400 ms, 100 con BCL=350 ms, 100 con BCL=300 ms, 100 con BCL=275 ms e 100 con BCL=250 ms). Per ciascun valore di BCL, è stata calcolata la media e la deviazione standard delle APD90, APD80 e APD50 degli ultimi 10 stimoli. I valori ottenuti sono stati quindi utilizzati per costruire le **curve di restituzione APD90-BCL, APD80-BCL e APD50-BCL**.

Tutti gli stimoli del protocollo di restituzione hanno una durata di 2 ms e un'ampiezza di 380 pA/pF.

2.3. Modello 3D e analisi dati pazienti

2.3.1. Modello computazionale

L'implementazione di un modello tridimensionale di entrambi gli atri (Figura 2.4) ha permesso di simulare la propagazione elettrica atriale in condizioni più realistiche dal punto di vista anatomico e funzionale, permettendo lo studio degli effetti combinati dell'infiltrazione del FS e del rimodellamento elettrico sulla dinamica di attivazione atriale.

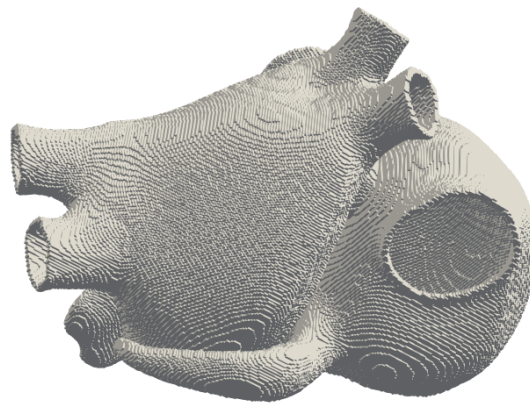


Figura 2.4 Modello elettrofisiologico atriale 3D.

L'anatomia 3D, definita secondo [50], è stato discretizzata in una *mesh* multistrato utilizzando elementi esaedrici lineari con una lunghezza media degli spigoli di 300 μm . Lo spessore della parete, compreso tra 600 e 900 μm , è rappresentato mediante due o tre strati di elementi lungo la direzione trasmurale. La *mesh* risultante è costituita da 754'893 nodi e 515'010 elementi.

Il modello include descrizioni regionali dettagliate della direzione delle fibre e dell'eterogeneità funzionale, considerando otto regioni con diverse proprietà elettrofisiologiche: LA, RA, LAA, RAA, PV, TVR, MVR, e CT/BB. È stato adottato il modello cellulare di Courtemanche [45] per rappresentare le diverse regioni atriali variando le conduttanze ioniche come descritto in [50].

Infine, in tale modello sono state integrate le modifiche elettrofisiologiche cellulari e tissutali descritte nei paragrafi precedenti (2.1 e 2.2).

2.3.2. Studio clinico

Sono state utilizzate le immagini di *Computed Tomography* (CT) di entrambi gli atri dei pazienti del campione del progetto PERSUADE¹. Lo studio comprendeva N=20 pazienti reclutati consecutivamente dall'Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz, Spagna); tutti i partecipanti, prima di essere stati inclusi nello studio, hanno fornito il proprio consenso informato scritto. Il protocollo dello studio è stato approvato dal comitato etico dell'istituzione competente e condotto in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Tutti i pazienti presentavano psAF ed erano stati indirizzati a un'ablazione transcatetere *de novo*, senza precedenti procedure di ablazione. Ciascun paziente, prima dell'intervento, è stato sottoposto a CT, utilizzata per ottenere informazioni anatomiche specifiche del paziente ai fini della successiva ricostruzione atriale.

Durante la procedura elettrofisiologica, sono stati registrati elettrogrammi intracardiaci (EGM) utilizzando un catetere multipolare PentaRay (PentaRay®, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) in due diverse condizioni: ritmo sinusale e durante un protocollo di stimolazione con triplo extrastimolo 3-Extra [51], formato da tre stimoli atriali prematuri dal seno coronarico a intervalli di accoppiamento progressivamente più brevi (AERP + 60, + (da 40 a 20), + (da 30 a 20) ms).

A partire da queste immagini TC del tessuto adiposo epicardico di entrambi gli atri di una parte dei pazienti del campione, segmentate mediante il software ADAS, (riportate nel Paragrafo A.2 in Appendice), sono state calcolate le percentuali di grasso. In particolare, per l'atrio sinistro i valori ottenuti variano tra 6.14% a 53.41%, mentre per l'atrio destro tra 21.83% a 29.54%. Sulla base di tali valori, considerando separatamente i due atri e rapportando la quantità di tessuto adiposo alla superficie epicardica totale (Table 2.1), i pazienti sono stati suddivisi in tre categorie: (i) **Low fat**, con una percentuale di tessuto adiposo inferiore al 20%; (ii) **Mild fat**, con una percentuale di grasso compresa tra il 20% e il 35% e (iii) **High fat**, con percentuale di grasso maggiore del 35%.

La Tabella 2.1 riporta le percentuali di tessuto adiposo epicardico rispetto alla superficie atriale totale, distinguendo tra atrio destro e atrio sinistro. L'analisi è stata limitata ai pazienti per i quali erano disponibili le segmentazioni complete di entrambi gli atri. In particolare, tutti i pazienti riportati rientrano nelle sole categorie *Low* e *Mild fat*.

¹ PERSistent atrial fibrillation: SUBstrate tArgeteD stratEgy (PERSUADE). ERA4Health Partnership (Grant Agreement No: 101095426, ERA4HEALTHCVD-124 PERSUADE)

Paziente	Percentuale di grasso [%] atrio sinistro	Percentuale di grasso [%] atrio destro
P001	9.08	11.69
P005	8.08	28.69
P006	11.57	10.33
P008	16.13	18.23
P018	19.21	29.54
P020	17.39	21.83

Table 2.1 Percentuale di tessuto adiposo rispetto alla superficie epicardica atriale totale dei pazienti e relativa classificazione nelle categorie *Low fat* (verde) e *Mild fat* (giallo).

In particolare, l'analisi si è concentrata sui pazienti **P001** e **P018**, selezionati in quanto rappresentativi, rispettivamente, della minima e della massima percentuale di tessuto adiposo in entrambi gli atri. Tale scelta ha consentito di esaminare i casi estremi del campione, al fine di evidenziare eventuali differenze associate alla diversa quantità di grasso.

Successivamente, sono state estratte le regioni di grasso dei pazienti e mappate nel modello 3D degli atri. Su tale base, sono stati definiti tre diversi livelli di infiltrazione di FS:

- **Livello 1:** mediante il software ParaView, sono stati identificati e selezionati i nodi appartenenti agli elementi contenenti tessuto adiposo nei pattern dei pazienti considerati;
- **Livello 2:** al livello 1 sono stati aggiunti i nodi degli elementi adiacenti;
- **Livello 3:** il livello 2 è stato ulteriormente esteso includendo gli elementi confinanti.

2.3.3. Finestra di vulnerabilità e frequenza di attivazione locale

La finestra di vulnerabilità è stata valutata mediante un protocollo di stimolazione prematura S1-S2 finalizzato all'induzione di circuiti di *reentry* nel modello atriale 3D. L'obiettivo dell'analisi era identificare il range di intervalli di accoppiamento S1-S2 in grado di generare una propagazione disomogenea dell'impulso elettrico e favorire l'insorgenza di *reentry*. Il protocollo prevedeva una fase iniziale di condizionamento costituita da un treno di dieci stimoli con BCL pari a 800 ms, applicati in una regione corrispondente al SAN al fine di stabilizzare l'attivazione del tessuto. Al termine del

treno di condizionamento, veniva applicato uno stimolo S1 lungo una linea di stimolazione estesa, seguito da uno stimolo prematuro S2 erogato in una seconda regione di stimolazione distinta, secondo lo schema riportato in Figura 2.5. Questa configurazione è stata adottata per creare condizioni favorevoli all'insorgenza di blocchi unidirezionali e circuiti di *reentry*. La durata totale della simulazione è di 1600 ms.

L'intervallo di accoppiamento tra l'ultimo stimolo S1 e lo stimolo prematuro S2 è stato progressivamente variato al fine di individuare i valori in grado di indurre attività rientrante sostenuta. La finestra di vulnerabilità è stata quindi definita come l'intervallo di accoppiamento S1-S2 compreso tra il valore minimo e il valore massimo per cui si osservava l'innesco di un circuito di *reentry*.

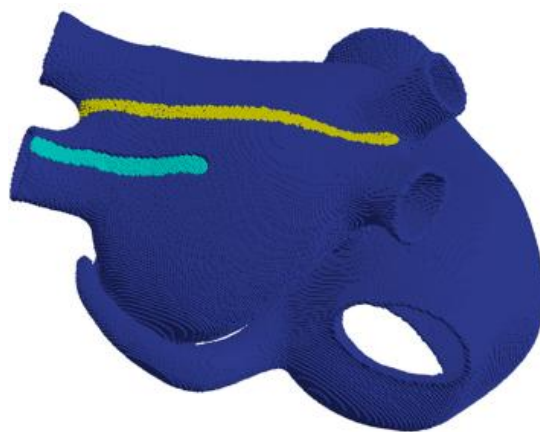


Figura 2.5 Posizione della stimolazione S1 (giallo) e della stimolazione S2 (ciano). In particolare, con S2 è stata stimolata una vena polmonare, zona in cui si originano maggiormente gli impulsi ectopici che danno inizio a fenomeni di *reentry* [27].

A partire dalle simulazioni corrispondenti alle *reentry* più sostenute, sono state calcolate le **frequenze dominanti di attivazione locali**. Per ciascun segnale, gli istanti di attivazione sono stati identificati come i picchi della derivata temporale del potenziale di transmembrana (dV/dt). Successivamente, sono stati determinati gli intervalli temporali Δt tra attivazioni consecutive, escludendo il primo intervallo in quanto rappresentativo della distanza temporale tra gli stimoli S1 e S2 del protocollo di stimolazione. La frequenza di attivazione istantanea è stata infine calcolata come l'inverso di tali intervalli ($f = 1/\Delta t$). In seguito, dopo la rimozione di eventuali *outliers*, sono stati calcolati media e deviazione standard della frequenza di attivazione per ciascun caso analizzato.

Questa analisi consente di caratterizzare ulteriormente le dinamiche delle *reentry* sostenute osservate nelle simulazioni e valutare come il FS e il rimodellamento elettrico modifichino la frequenza di attivazione durante l'aritmia.

3 RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1. Modello cellulare

Nelle Tabelle 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4 vengono riportate le variazioni percentuali dei parametri dell'AP presi in esame e descritti nella sezione 2.1, calcolate nel caso Fat rispetto al caso Control. I risultati sono mostrati per i due protocolli di stimolazione considerati: **protocollo A** (BCL = 0.8 s per una durata di 20 minuti) e **protocollo B** (BCL = 1 s per una durata di 25 minuti), sia in presenza sia in assenza di rimodellamento elettrico.

	CT/BB	LAA	LA	PV	RAA	RA	TVR	MVR	Target
RMP	+5.4%	+4.7%	+5.5%	+5%	+5.3%	+6.3%	+6.2%	+5.7%	+10%
APD90	+28.1%	+26.8%	+34.1%	+30.9%	+31.3%	+35.7%	+41.4%	+36.3%	+20%
APD50	+29.8%	+29.7%	+41.7%	+38.3%	+32.9%	+43.5%	+52.5%	+45.3%	~ 0
APD20	+48.7%	+55.6%	+44.7%	+48.8%	+53%	+44.6%	+34.5%	+35.7%	~ 0
Amplitude	-15.1%	-14.2%	-14.9%	-14.4%	-14.8%	-15.6%	-15.4%	-14.7%	-15%
Upstroke velocity	-36.2%	-34.4%	-35.5%	-34.5%	-35.5%	-37%	-36.2%	-35.1%	-67%

Tabella 3.1 Variazioni percentuali dei parametri considerati rispetto al caso Control per il protocollo di **stimolazione A** nel caso **senza rimodellamento elettrico**.

	CT/BB	LAA	LA	PV	RAA	RA	TVR	MVR	Target
RMP	+6.1%	+5.7%	+6.3%	+5.7%	+6.3%	+7.1%	+7.9%	+7.1%	+10%
APD90	+29.5%	+23.2%	+31.9%	+26.9%	+27.6%	+36%	+34.3%	+27.4%	+20%
APD50	+31.3%	+25.5%	+35.4%	+29.6%	+30.4%	+39.9%	+38.7%	+32.7%	~ 0
APD20	+53%	+48.7%	+42%	+42.6%	+50.9%	+42.6%	+33.3%	+35.4%	~ 0
Amplitude	-15.7%	-15.2%	-15.7%	-15.1%	-15.9%	-16.4%	-18%	-17.1%	-15%
Upstroke velocity	-37%	-35.8%	-36.7%	-35.7%	-37%	-38.2%	-41.7%	-40%	-67%

Tabella 3.2 Variazioni percentuali dei parametri considerati rispetto al caso Control per il protocollo di **stimolazione A** nel caso **con rimodellamento elettrico**.

	CT/BB	LAA	LA	PV	RAA	RA	TVR	MVR	Target
RMP	+4.6%	+4.5%	+6.2%	+4.8%	+5%	+5.6%	+4.8%	+5.5%	+10%
APD90	+24.6%	+24.9%	+31.3%	+28%	+27%	+31.7%	+38.9%	+34.8%	+20%
APD50	+20.3%	+25.9%	+33.5%	+34.6%	+28.1%	+35.5%	+50.5%	+44.8%	~ 0
APD20	+50.8%	+55.6%	+41.2%	+47.6%	+53.6%	+45.5%	+35.7%	+36.2%	~ 0
Amplitude	-14.4%	-14.2%	-15.6%	-14.3%	-14.5%	-15.2%	-15.1%	-14.8%	-15%
Upstroke velocity	-34.9%	-34.3%	-36.4%	-34.5%	-35.1%	-36.1%	-35.9%	-35%	-67%

Tabella 3.3 Variazioni percentuali dei parametri considerati rispetto al caso Control per il protocollo di **stimolazione B** nel caso **senza rimodellamento elettrico**.

	CT/BB	LAA	LA	PV	RAA	RA	TVR	MVR	Target
RMP	+5.8%	+5.7%	+5.5%	+5.8%	+6.3%	+6.6%	+7.5%	+7%	+10%
APD90	+27.1%	+22.8%	+30%	+27.5%	+27.9%	+35.2%	+31.8%	+25.9%	+20%
APD50	+28.4%	+24.7%	+35.9%	+29.6%	+29.2%	+38.8%	+37.6%	+32.2%	~ 0
APD20	+55.5%	+49.1%	+46.3%	+42%	+50.6%	+42.7%	+35.4%	+35.4%	~ 0
Amplitude	-15.4%	-15.2%	-14.8%	-15.1%	-15.7%	-16%	-17.8%	-17%	-15%
Upstroke velocity	-36.4%	-35.7%	-35.2%	-35.7%	-36.6%	-37.4%	-41.2%	-39.8%	-67%

Tabella 3.4 Variazioni percentuali dei parametri considerati rispetto al caso Control per il protocollo di **stimolazione B** nel caso con **rimodellamento elettrico**.

Nel complesso, i risultati mostrano variazioni molto simili tra i due protocolli, indicando che la diversa frequenza di stimolazione non modifica in modo sostanziale l'effetto delle variazioni di conduttanza introdotte nel caso Fat.

Dall'analisi di questi risultati emerge che alcuni parametri riproducono quasi correttamente il target, mentre altri presentano deviazioni più marcate. In particolare, per tutte le regioni atriali, la riduzione dell'ampiezza dell'AP risulta molto vicina al valore atteso, con una diminuzione di circa -15% in entrambi i protocolli di stimolazione sia in presenza che in assenza di rimodellamento elettrico.

Le differenze più marcate si osservano, invece, nella durata dell'AP. Contrariamente a quanto previsto, APD50 e APD20 mostrano incrementi significativi, rispettivamente compresi tra +20.3% e +52.5% e tra +33.3% e +55.6%, mentre l'obiettivo era mantenere variazioni trascurabili di tali parametri. Una possibile spiegazione risiede nel fatto che le modifiche implementate derivano da dati sperimentali ottenuti su miociti atriali murini, caratterizzati da potenziali d'azione con morfologia prevalentemente triangolare. Tali variazioni sono state tuttavia applicate al modello di Courtemanche, sviluppato e calibrato su dati umani, che presenta una tipica morfologia del AP di tipo *spike-and-dome*. Le differenze elettrofisiologiche tra le due specie e tra le rispettive morfologie del AP potrebbero quindi contribuire alle discrepanze osservate.

La Figura 3.1 riporta l'andamento del potenziale di membrana nelle diverse regioni atriali considerate per il protocollo di stimolazione A, mentre la Figura 3.2 ne illustra l'andamento nel caso di protocollo di stimolazione B. In entrambi i casi, l'AP è stato valutato in condizioni di *steady state*, raggiunte dopo 20 minuti di stimolazione con un BCL di 800 ms o dopo 25 minuti di stimolazione con un BCL di 1000 ms.

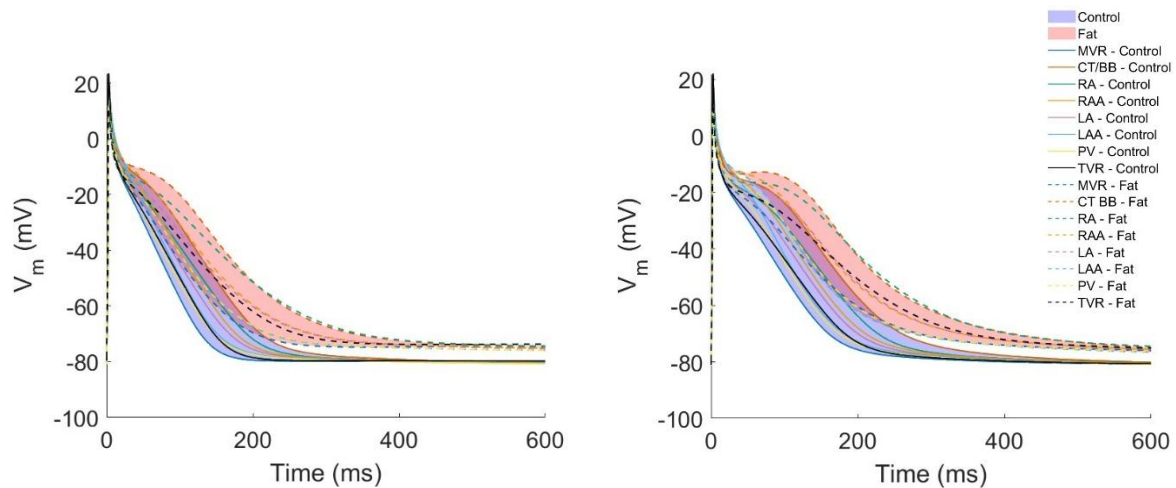


Figura 3.1 Potenziale di membrana con rimodellamento elettrico (Sinistra) e senza (Destra): confronto tra caso Control (regione colorata in blu) e caso Fat (regione colorata in rosso).

Protocollo di stimolazione A. Nella legenda in alto a destra vengono specificate le curve presenti nei grafici.

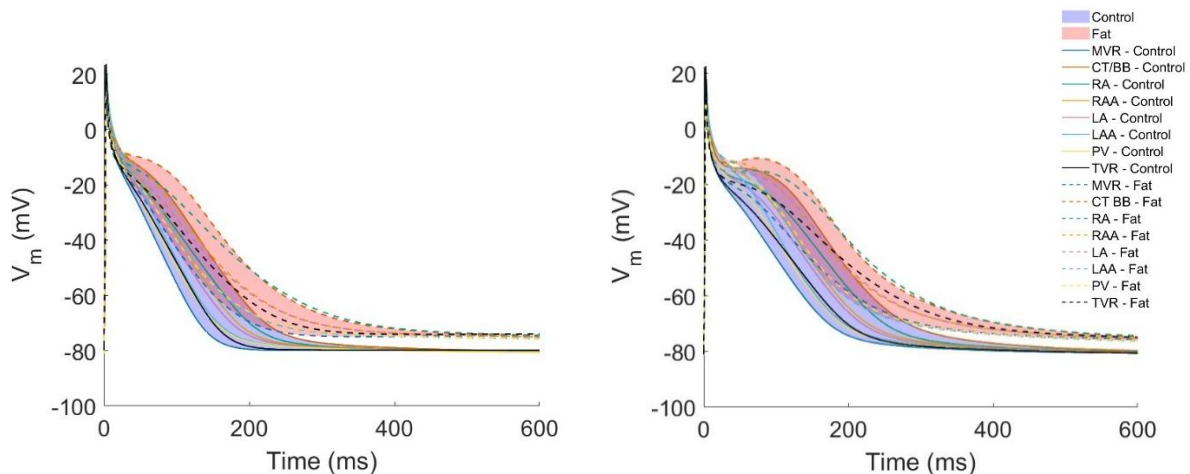


Figura 3.2 Potenziale di membrana con rimodellamento elettrico (Sinistra) e senza (Destra): confronto tra caso Control (regione colorata in blu) e caso Fat (regione colorata in rosso).

Protocollo di stimolazione B. Nella legenda in alto a destra vengono specificate le curve presenti nei grafici.

Dai grafici sopra riportati si osserva visivamente quanto riportato nelle tabelle precedenti: nel caso Fat, l'AP presenta una durata significativamente maggiore (APD prolungato) e un RMP meno negativo rispetto al caso Control. Queste modifiche determinano un prolungamento dell'ERP, riducendo l'eccitabilità cellulare. Di conseguenza, il tessuto può risultare più suscettibile a fenomeni di blocco della conduzione, soprattutto in presenza di eterogeneità spaziali. Tali condizioni possono favorire l'insorgenza di meccanismi di rientro, in particolare nelle regioni circostanti

con proprietà elettrofisiologiche differenti (ad esempio aree senza infiltrazione adiposa).

3.2. Modello 1D

Al fine di riprodurre i risultati osservati in letteratura [44] e descritti nel Paragrafo 2.2, la conducibilità è stata calibrata separatamente per i casi Control e Fat. I valori finali adottati sono stati pari a 0.0038 S/m e 0.0028 S/m, rispettivamente. La riduzione della conducibilità nei casi Fat è stata introdotta per modellare gli effetti del rimodellamento strutturale, in particolare la ridotta trasmissione del segnale elettrico dovuta all'alterazione delle GJs. I modelli calibrati sono stati quindi utilizzati per quantificare la CV, l'ERP e le curve di restituzione.

3.2.1. Velocità di conduzione

La velocità di conduzione (CV) è stata calcolata a partire dalla differenza nei tempi di attivazione (Δt) misurata tra il secondo e il penultimo nodo di output per gli ultimi due stimoli applicati. Lungo il cavo di 2 cm sono stati selezionati cinque nodi di output equispaziati; pertanto, la distanza spaziale Δx utilizzata per il calcolo della CV corrisponde alla distanza tra il secondo e il penultimo nodo, pari a 1 cm. La CV è stata quindi calcolata come: $CV = \frac{\Delta x}{\Delta t}$.

I valori di CV così ottenuti sono stati i seguenti:

- **Control senza rimodellamento:** 90.9 cm/s;
- **Control con rimodellamento:** 93.5 cm/s;
- **Fat senza rimodellamento:** 62.1 cm/s;
- **Fat con rimodellamento:** 62.5 cm/s.

I risultati ottenuti mostrano che è stato possibile riprodurre la riduzione della velocità di conduzione (CV) di circa il 33% riportata in letteratura [44] per i tessuti esposti al FS. La sola riduzione della corrente del sodio (I_{Na}) ha determinato una diminuzione della CV pari al 14.8% nel caso senza rimodellamento elettrico e al 17.8% nel caso con rimodellamento elettrico. Tuttavia, gli effetti del FS sulla propagazione dell'impulso non sono riconducibili esclusivamente alle modifiche delle correnti ioniche, ma comprendono anche alterazioni dell'accoppiamento elettrico tra cellule dovute al rimodellamento delle GJs. Per tenere conto di questo ulteriore meccanismo, nei casi Fat è stata ridotta la conducibilità tissutale. La combinazione degli effetti sulla I_{Na} e sull'accoppiamento intercellulare ha permesso di ottenere una riduzione complessiva della CV pari al 31.7% nel caso senza rimodellamento elettrico e al 33.2% nel caso con rimodellamento elettrico, in accordo con i valori riportati in letteratura [44].

3.2.2. Periodo refrattario

I valori di ERP ottenuti utilizzando il metodo descritto nel Paragrafo 2.2 per i diversi casi sono:

- **Control senza rimodellamento:** 226 ms;
- **Control con rimodellamento:** 191 ms;
- **Fat senza rimodellamento:** 363 ms;
- **Fat con rimodellamento:** 313 ms.

Si osserva come i casi Fat presentino valori di ERP maggiori rispetto ai corrispondenti casi Control, sia in presenza sia in assenza di rimodellamento elettrico. Analogamente, l'assenza di rimodellamento è associata a un aumento dell'ERP. Tali differenze evidenziano come il FS e il rimodellamento elettrico influenzino in modo significativo le proprietà refrattarie del tessuto atriale. Tuttavia, l'effetto sulla vulnerabilità aritmica non dipende esclusivamente dall'ERP, ma anche dall'interazione con altri parametri elettrofisiologici, in particolare la CV.

3.2.3. Curve di restituzione

Nelle Figure 3.3, 3.4, 3.5 e 3.6 vengono riportate le curve di restituzione APD50, APD80 e APD90 per i quattro casi analizzati.

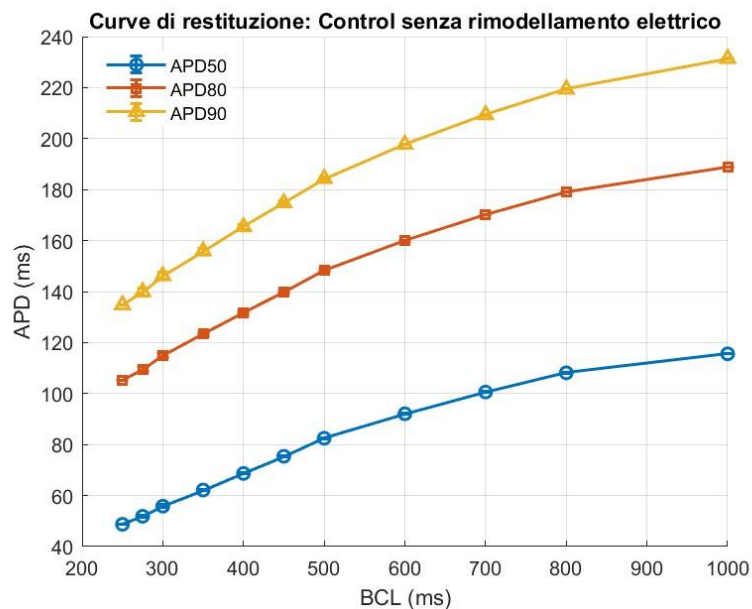


Figura 3.3 Curve di restituzione APD50, APD80 e APD90 per il caso **Control senza rimodellamento elettrico**.

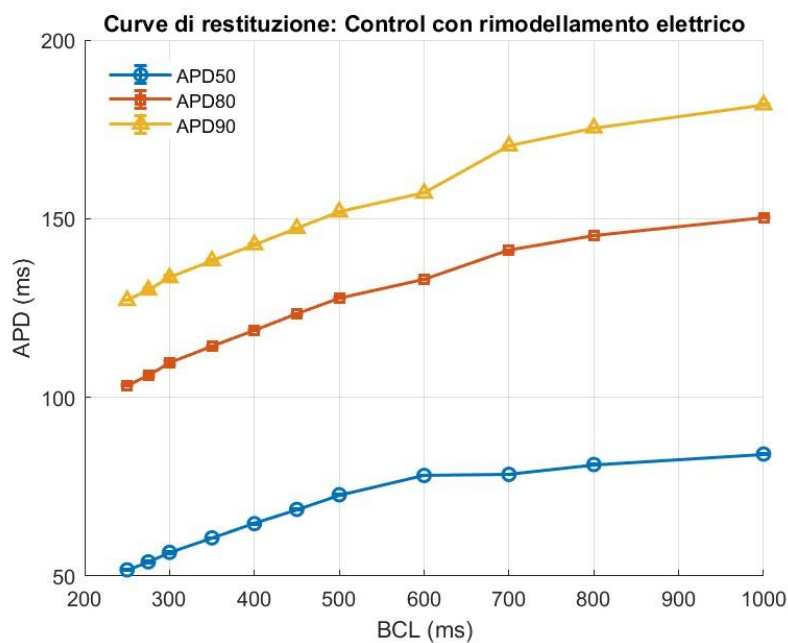


Figura 3.4 Curve di restituzione APD50, APD80 e APD90 per il caso **Control con rimodellamento elettrico**.

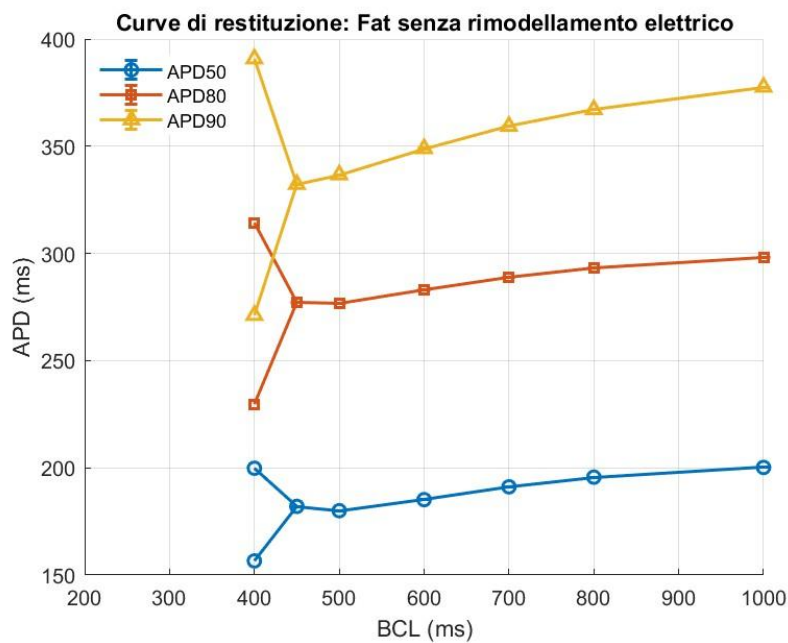


Figura 3.5 Curve di restituzione APD50, APD80 e APD90 per il caso **Fat senza rimodellamento elettrico**.

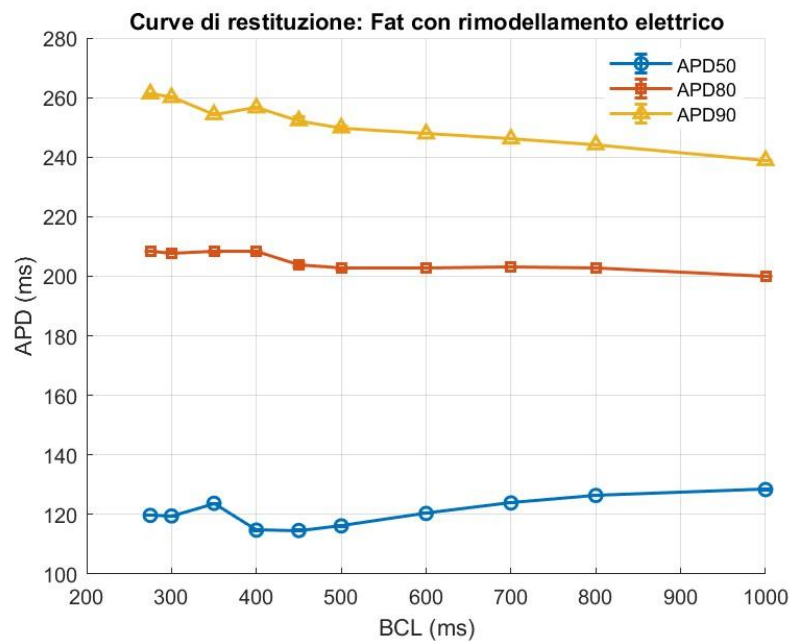


Figura 3.6 Curve di restituzione APD50, APD80 e APD90 per il caso **Fat con rimodellamento elettrico**.

Nei due casi **Control** (Figure 3.3 e 3.4) si osserva che, all'aumentare del BCL, aumenta anche l'APD, in accordo con quanto previsto dalla teoria della restituzione elettrofisiologica.

Nel caso **Fat in assenza di rimodellamento elettrico** (Figura 3.5), il grafico è stato tagliato a BCL = 400 ms, poiché per valori inferiori è stata riscontrata una deviazione standard elevata, attribuita a una mancata completa depolarizzazione della stringa di cardiomiociti. Le modifiche applicate con il FS, in particolare la riduzione della corrente I_{K1} , determinano un aumento del RMP e quindi un prolungamento della coda; di conseguenza, la cellula impiega più tempo a recuperare e ad arrivare al proprio valore di potenziale di riposo. Nella figura vengono rappresentati i valori di APD degli ultimi due stimoli del blocco di BCL paria 400 ms; si può notare come tali valori siano molto diversi sia tra di loro sia in confronto agli altri valori di APD. Ne consegue una deviazione standard molto elevata. Nella Figura 3.7 vengono rappresentati gli ultimi quattro stimoli dello stesso blocco di BCL; in particolare, da quest'ultima figura si può osservare come la stringa non abbia il tempo di depolarizzarsi completamente, generando quindi stimoli con ampiezze alternate.

Nella Figura 3.7 è riportata la curva di restituzione APD90 del caso Fat senza rimodellamento elettrico. In particolare, vengono rappresentati i valori di APD90 relativi all'ultimo e al penultimo stimolo del blocco a BCL = 400 ms. Si osserva come tali valori risultino nettamente al di fuori dell'intervallo degli altri valori di APD90, indicando un comportamento anomalo della cellula nelle condizioni di stimolazione

più ravvicinata, verosimilmente legato all'incompleto recupero del potenziale di membrana.

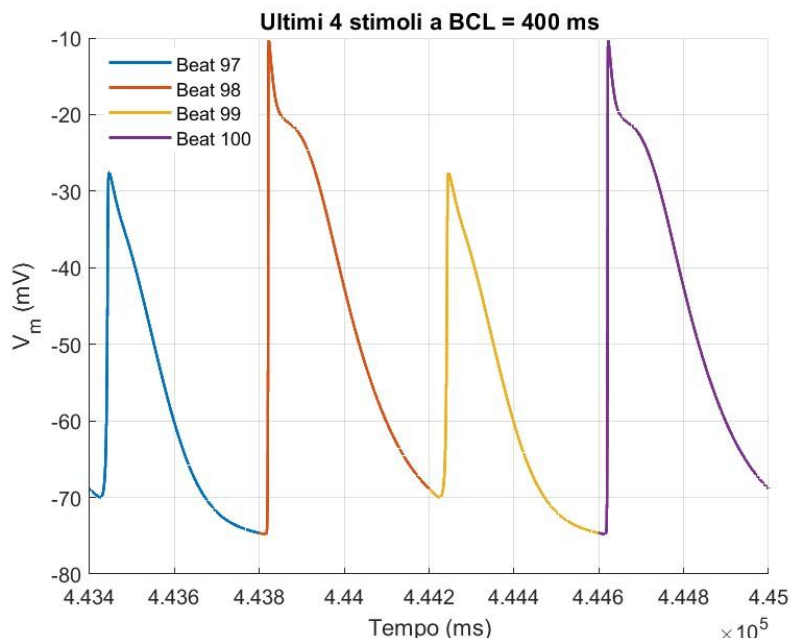


Figura 3.7 Ultimi quattro stimoli del blocco BCL = 400 ms; da notare come vari l'ampiezza degli stimoli a causa di una mancata completa depolarizzazione.

Nel caso **Fat in presenza di rimodellamento elettrico** (Figura 3.10), la curva di restituzione mostra un comportamento differente rispetto a quello osservato negli altri casi simulati. In particolare, la variazione dell'APD al diminuire del BCL risulta relativamente contenuta e, per i valori più bassi di BCL, non si osserva il marcato accorciamento tipicamente associato all'aumento della frequenza di stimolazione. Questo comportamento suggerisce una ridotta capacità del tessuto di adattare la durata del AP alle variazioni della frequenza cardiaca. La combinazione degli effetti del FS e del rimodellamento elettrico sembra infatti rallentare il recupero elettrofisiologico cellulare, facendo sì che, per BCL brevi, lo stimolo successivo venga applicato quando il battito precedente non è ancora stato completamente recuperato. In tali condizioni, il tessuto opera vicino ai propri limiti funzionali e la dinamica della restituzione risulta alterata rispetto a quella osservata negli altri casi. L'andamento della curva indica quindi che l'interazione tra FS e rimodellamento elettrico non si limita a modificare la durata del AP, ma influenza anche la capacità del tessuto di sostenere frequenze di attivazione elevate, favorendo condizioni di recupero incompleto e potenziale instabilità della propagazione.

Nelle Figure 3.8, 3.9, 3.10 e 3.11 vengono illustrati gli AP dei blocchi con BCL = 800 ms, BCL = 600 ms e BCL = 400 ms per ciascun caso analizzato. Dalle Figure 3.10 e 3.11 è possibile osservare visivamente l'aumento dell'APD nei casi Fat per BCL = 400 ms,

evidenziando come le modifiche indotte dal FS influenzino in modo significativo la dinamica di ripolarizzazione cellulare nelle condizioni di stimolazione più ravvicinata.

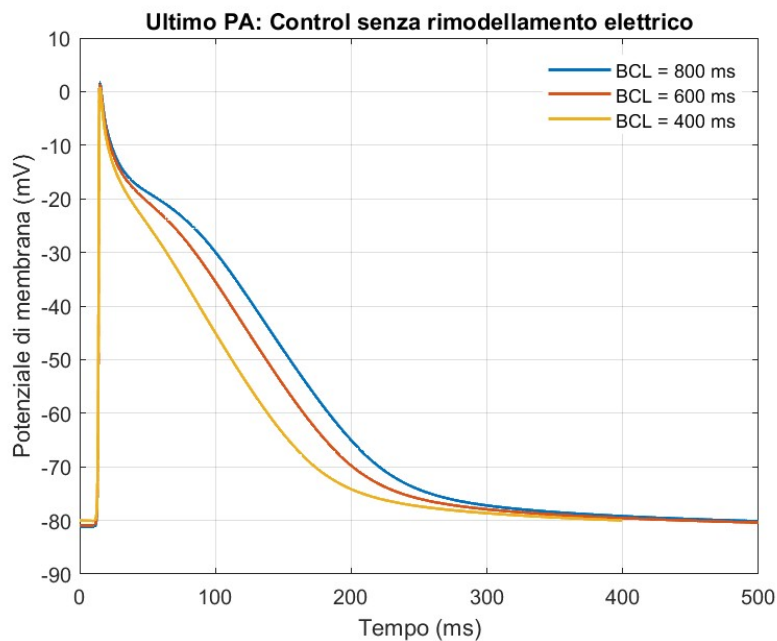


Figura 3.8 Ultimo AP dei blocchi BCL = 800 ms, BCL = 600 ms e BCL = 400 ms per il caso **Control senza rimodellamento elettrico.**

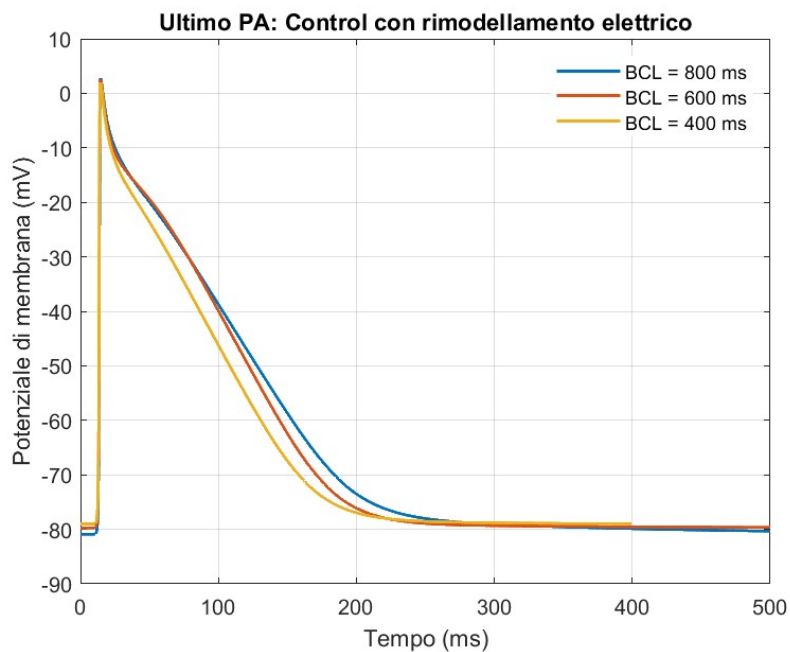


Figura 3.9 Ultimo AP dei blocchi BCL = 800 ms, BCL = 600 ms e BCL = 400 ms per il caso **Control con rimodellamento elettrico.**

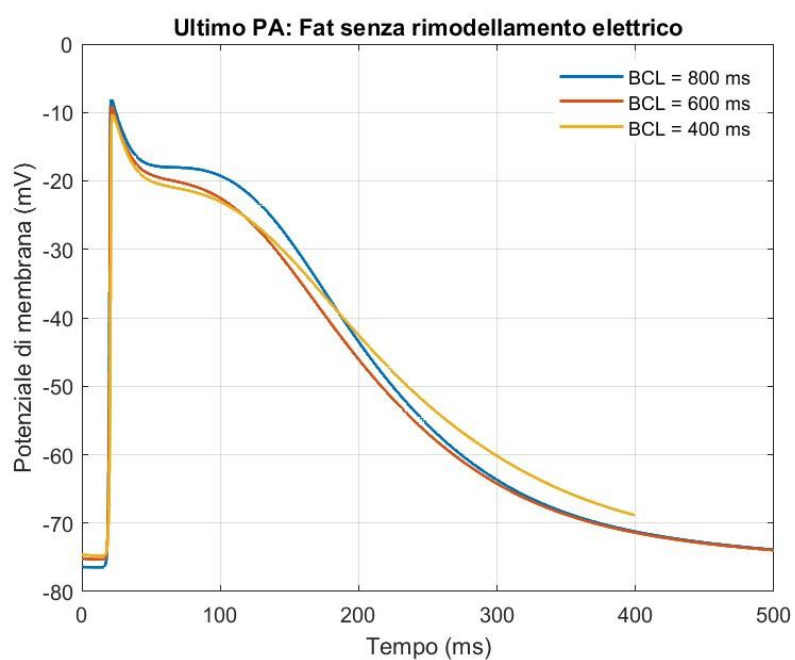


Figura 3.10 Ultimo AP dei blocchi BCL = 800 ms, BCL = 600 ms e BCL = 400 ms per il caso **Fat senza rimodellamento elettrico**.

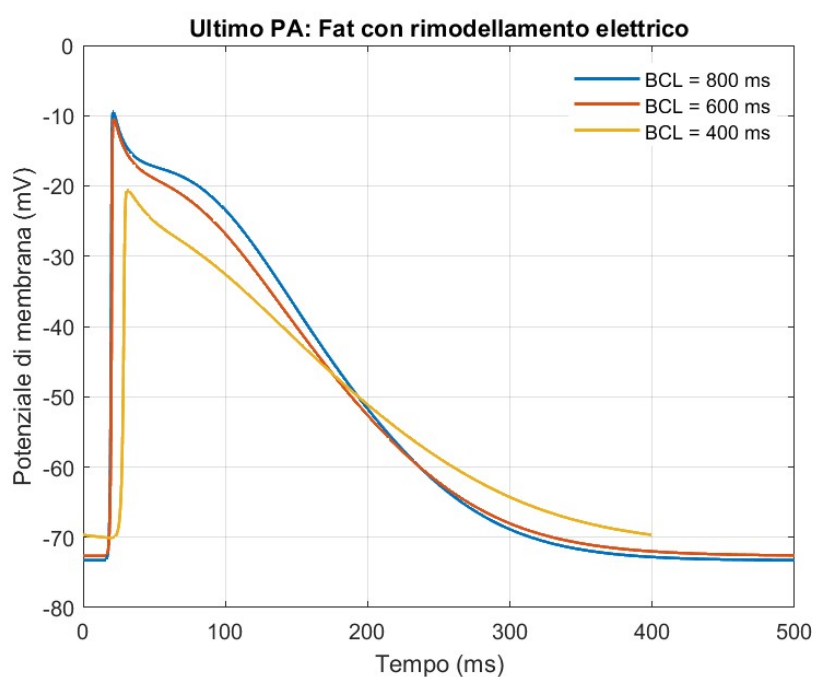


Figura 3.11 Ultimo AP dei blocchi BCL = 800 ms, BCL = 600 ms e BCL = 400 ms per il caso **Fat con rimodellamento elettrico**.

3.3. Modello 3D e analisi dati pazienti

Nel Paragrafo A.3 in Appendice, vengono riportate le proiezioni dei pattern di distribuzione del tessuto adiposo dei pazienti nel modello 3D.

Nella Figura 3.12, invece, viene illustrato il modello 3D degli atri con i pattern di tessuto dei pazienti presi in esame, rispettivamente P001 a sinistra e P018 a destra.

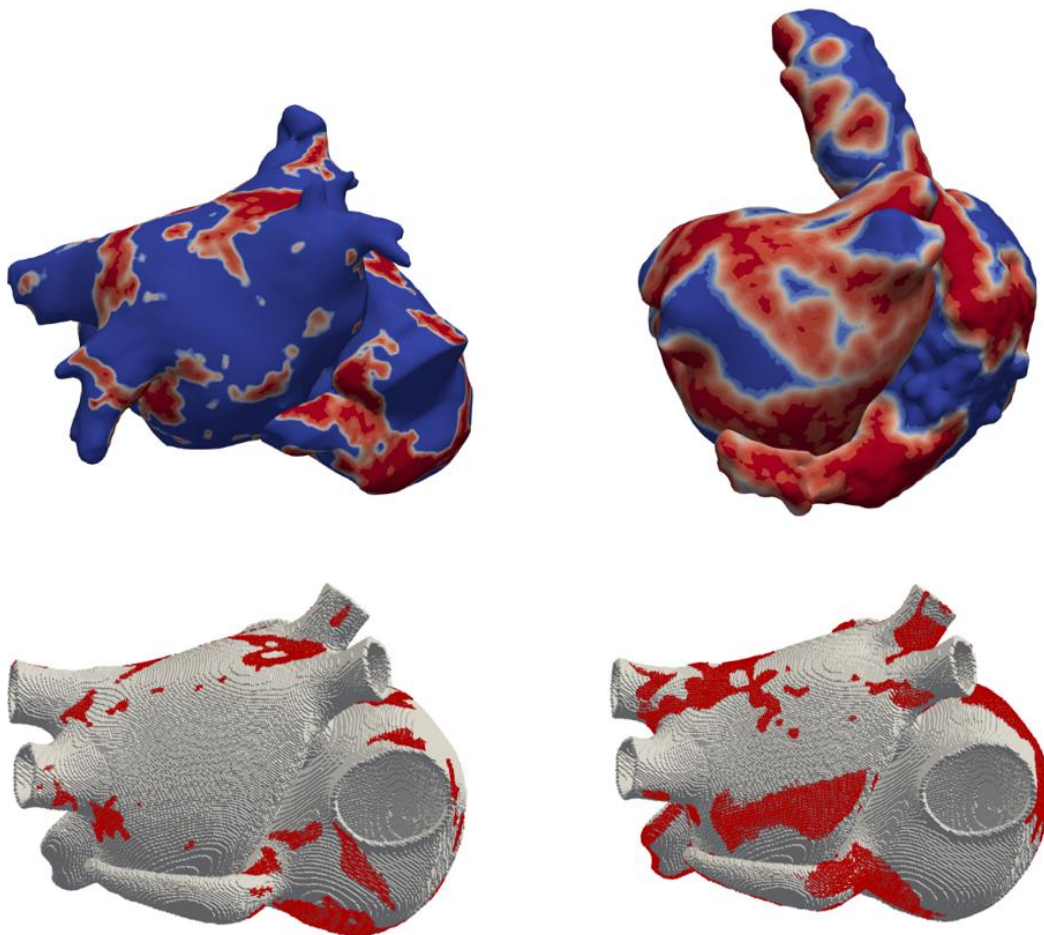


Figura 3.12 Immagini CT del paziente P001 (**in alto a sinistra**) e P018 (**in alto a destra**). Le sfumature di rosso rappresentano la distanza dei nodi dall'EAT; esclusivamente il rosso scuro rappresenta l'effettivo contatto diretto con il tessuto adiposo. Modello 3D e distribuzione del tessuto adiposo del paziente P001 (**in basso a sinistra**) e P018 (**in basso a destra**).

Sono stati scelti 200 nodi di output per Elvira, con una distribuzione il più uniforme possibile, in modo da poter ottenere le informazioni necessarie in tutte le zone degli atri (Figura 3.13).

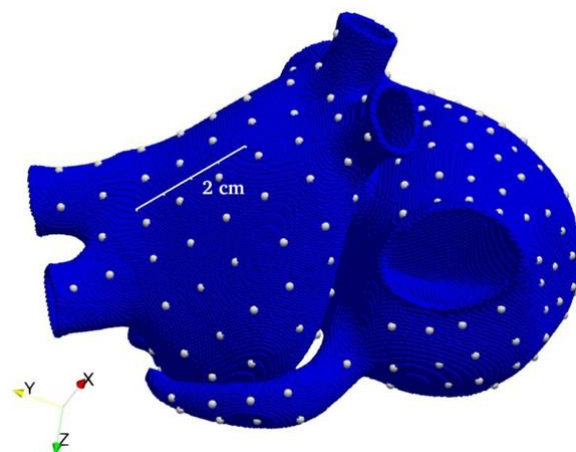


Figura 3.13 Distribuzione nodi di output (in bianco) per Elvira.

3.3.1. Finestra di vulnerabilità e frequenza di attivazione locale

Nella Tabella 3.5 vengono riportati i valori delle finestre di vulnerabilità relativi al caso Control e ai due pazienti P001 e P018, distinti in funzione dei diversi livelli di penetrazione del FS (livello 1, 2 e 3) e considerati sia in presenza sia in assenza di rimodellamento elettrico.

	CONTROL	P001_1	P001_2	P001_3	P018_1	P018_2	P018_3
Senza rimodellamento elettrico	7 ms	0 ms	3 ms	17 ms	0 ms	13 ms	1 ms
Con rimodellamento elettrico	8 ms	0 ms	3 ms	5 ms	0 ms	0 ms	14 ms

Tabella 3.5 Risultati calcolo finestre di vulnerabilità per i casi Control e per i due pazienti (P001 e P018) suddivisi per i diversi livelli di penetrazione del FS (_1,_2 e _3), con e senza rimodellamento elettrico.

Nel caso **Control**, la differenza tra caso con rimodellamento elettrico e il caso senza è molto piccola (1 ms); questo suggerisce che il rimodellamento elettrico non modifica sostanzialmente la suscettibilità all'induzione dell'aritmia in assenza di FS.

Per il livello 1 di infiltrazione, in entrambi i pazienti non è stato possibile indurre una *reentry* sostenuta, nonostante il tessuto atriale presentasse caratteristiche aritmogene. Nel caso del paziente **P001**, l'aumento del livello di penetrazione del FS determina un incremento progressivo della finestra di vulnerabilità, e quindi una maggiore

probabilità di avere una *reentry* sostenuta. Tale comportamento risulta particolarmente evidente in assenza di rimodellamento elettrico.

Al contrario, nel paziente **P018** non emerge un trend specifico. In assenza di rimodellamento elettrico, il livello 2 di infiltrazione del FS produce la finestra di vulnerabilità più ampia rispetto agli altri livelli; tuttavia, un ulteriore aumento dell'infiltrazione (livello 3), comporta una riduzione della stessa. Nel caso con rimodellamento elettrico è stata osservata una finestra di vulnerabilità maggiore di 0 ms esclusivamente per il livello 3 di infiltrazione. Questo risultato potrebbe essere attribuito al fatto che, a tale livello, l'interazione tra le alterazioni elettrofisiologiche indotte dal rimodellamento e dal FS raggiunge un equilibrio tale da favorire la formazione di *reentry* stabili, mentre per i livelli inferiori non si generano tali condizioni.

In generale, nei casi con rimodellamento elettrico sono state osservate *reentry* più sostenute (Tabella 3.7), indicando che il rimodellamento contribuisce a rendere il substrato elettrico più aritmogeno. Nei casi Fat, invece, non è emerso un comportamento specifico, suggerendo che l'interazione tra rimodellamento elettrico e FS sia complessa e fortemente dipendente dalle caratteristiche anatomiche e strutturali specifiche del substrato.

Nelle tabelle sottostanti (Tabelle 3.6 e 3.7) vengono riportati i valori delle finestre di vulnerabilità per tutti i casi analizzati al variare del tempo di applicazione dello stimolo S2. Si osserva che, per il paziente P001 in assenza di rimodellamento elettrico le *reentry* più sostenute si verificano in corrispondenza del livello 3 di infiltrazione del FS, mentre per il paziente P018 le *reentry* più sostenute sono associate al livello 2 di infiltrazione.

In caso di presenza di rimodellamento elettrico, per il paziente P001 sono state osservate *reentry* sostenute sia per il livello 2 sia per il livello 3 di infiltrazione del FS, nonostante nel caso del livello 2 la finestra di vulnerabilità risultasse molto ridotta (3 ms). Per il paziente P018, invece, pur presentando una percentuale di grasso più elevata, sono state osservate poche *reentry* sostenute, limitate al solo livello 3 di infiltrazione del FS. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che non ci sia più l'eterogeneità del tessuto necessaria per l'instaurarsi di una *reentry* [44].

Per i casi Control, infine, si riscontrano differenze minime tra le condizioni con e senza rimodellamento elettrico. In entrambi i casi sono state ottenute esclusivamente *reentry* sostenute, che persistevano anche oltre al termine dei 1600 ms di simulazione.

LIVELLO INFILTRAZIONE	SENZA RIMODELLAMENTO					
	P001		P018		Control	
	Δt	durata (ms)	Δt	durata (ms)	Δt	durata (ms)
1	198	/	198	/	220	0
	199	0	200	0	221	1195*
	202	0	203	0	223	1177*
	205	0	205	0	226	1182*
	207	0	207	0	228	1176*
	210	0	210	0	229	0
	213	0	213	0	230	0
	215	0	215	0		
	220	0	218	0		
	223	0	220	0		
	225	0	223	0		
	226	0	226	0		
	227	/	229	0		
			230	/		
2	215	0	215	0		
	219	0	216	505		
	222	0	218	500		
	223	729	220	600		
	225	723	225	675		
	226	918	228	485		
	227	0	229	685		
	230	0	230	0		
3	210	/	220	0		
	211	0	223	0		
	212	1356*	224	0		
	213	1367*	225	0		
	215	815	227	0		
	220	1308*	229	0		
	225	665	230	300		
	227	677	231	355		
	228	884	232	0		
	229	975	233	0		
	230	0	235	0		

Tabella 3.6 Finestre di vulnerabilità calcolate per tutti i casi analizzati in **assenza di rimodellamento elettrico**. (Δt) Tempo che intercorre tra l'inizio dello stimolo S1 e lo stimolo S2. (*) *Reentry* che si sostengono anche dopo la fine della simulazione. (/) *Reentry* non pervenuta. In rosso vengono evidenziate le simulazioni utilizzate per l'analisi delle frequenze dominanti di attivazione locali.

LIVELLO INFILTRAZIONE	CON RIMODELLAMENTO					
	P001		P018		Control	
	Δt	durata (ms)	Δt	durata (ms)	Δt	durata (ms)
1	168	/	172	/	185	0
	170	/	173	0	186	0
	173	0	175	0	187	1385*
	175	0	177	0	188	1384*
	177	0	180	0	191	1385*
	180	0	183	0	195	1373*
	183	0	185	0	196	0
	185	0	188	0	197	0
	187	0	190	0	200	/
	190	0	193	0		
	193	0	196	0		
	196	/	197	/		
2	180	0	175	/		
	185	0	178	0		
	186	1350*	180	0		
	188	1348*	183	0		
	189	1347*	185	0		
	190	0	187	0		
	195	0	190	0		
			193	0		
			195	0		
			197	0		
			200	0		
			203	/		
			205	/		
3	175	/	185	0		
	177	/	187	0		
	178	282	188	340		
	180	1392*	190	810		
	182	1390*	195	1200		
	183	1389*	200	650		
	184	0	202	1390*		
	185	0	203	0		
			205	0		

Tabella 3.7 Finestre di vulnerabilità calcolate per tutti i casi analizzati in **presenza di rimodellamento elettrico**. (Δt) Tempo che intercorre tra l'inizio dello stimolo S1 e lo stimolo S2. (*) *Reentry* che si sostengono anche dopo la fine della simulazione. (/) *Reentry* non pervenuta. In rosso vengono evidenziate le simulazioni utilizzate per l'analisi delle frequenze dominanti di attivazione locali.

Infine, per quanto riguarda l'analisi delle frequenze dominanti di attivazione locali, la Figura 3.14 riporta la media e la relativa deviazione standard delle frequenze di attivazione calcolate in ciascun punto per ciascuno dei casi analizzati, evidenziati in rosso nelle Tabelle 3.6 e 3.7.

L'analisi mostra una frequenza di attivazione simile tra tutti i casi, coerentemente con il fatto che l'unico parametro variabile è il pattern di infiltrazione del FS. Le frequenze si collocano in un intervallo relativamente ristretto, compreso tra circa 4 e 6 Hz, con variazioni temporali limitate durante l'intera simulazione. Questo comportamento suggerisce che i circuiti di rientro mantengano una dinamica globalmente stabile nel tempo.

Nel complesso, si osservano frequenze di attivazione locali leggermente più elevate nei casi caratterizzati da rimodellamento elettrico, ad eccezione del paziente P018 con livello di infiltrazione 3. In questo caso, infatti, diversamente dagli altri, si registra una deviazione standard relativamente elevata (1 Hz) a causa della breve durata della *reentry* che non ha consentito il raggiungimento di un regime di stabilità.

In presenza di FS, invece, si osservano generalmente frequenze maggiori rispetto al corrispondente caso Control, determinando quindi più attivazioni nello stesso arco temporale. Tale tendenza non è tuttavia uniforme nei casi con rimodellamento elettrico: per il paziente P001 con livello di infiltrazione 2 si conferma l'aumento rispetto al Control, mentre per il corrispettivo livello 3 e il paziente P018 si osservano frequenze inferiori rispetto al caso Control con rimodellamento elettrico.

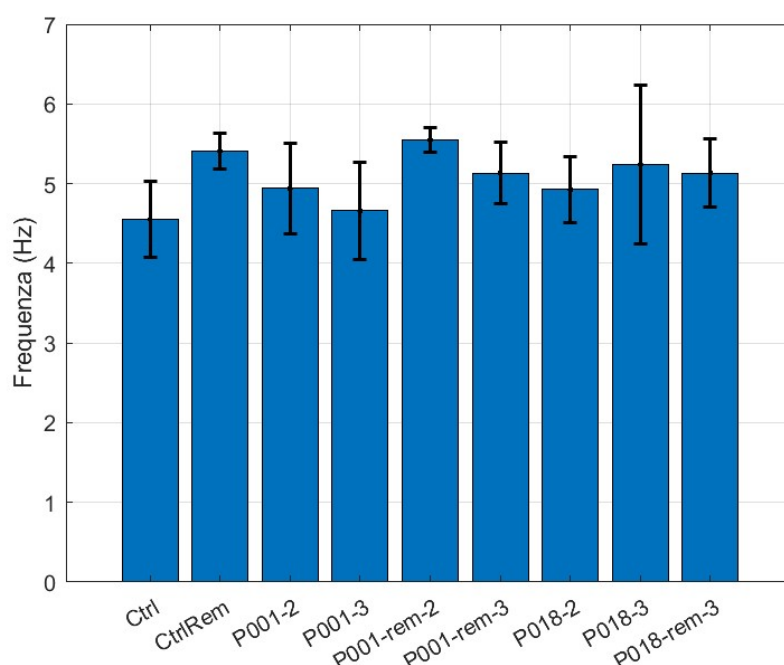


Figura 3.14 Media e deviazione standard delle frequenze dominanti di attivazione locali calcolate per ciascun caso analizzato, rispettivamente da sinistra a destra: Control, Control con rimodellamento elettrico, P001_2, P001_3, P001_2 e P001_3 con rimodellamento elettrico, P018_2, P018_3, e P018_3 con rimodellamento elettrico.

4 CONCLUSIONI

Il presente lavoro di tesi aveva l'obiettivo di investigare il ruolo dell'infiltrazione del FS nello sviluppo e nel mantenimento dell'AF, analizzando in particolare come la sua presenza possa influenzare la propagazione dell'AP e favorire l'insorgenza di dinamiche aritmiche.

A tale scopo sono stati utilizzati tre modelli elettrofisiologici degli atri: un modello cellulare (0D), un modello monodimensionale (1D) e un modello tridimensionale (3D) degli atri, sul quale sono stati mappati ed estesi a tre livelli di penetrazione i pattern di grasso di due pazienti (P001 e P018) appartenenti al campione del progetto PERSUADE.

Dall'**analisi a livello cellulare** è emerso che la frequenza di stimolazione non modifica in maniera sostanziale l'effetto delle variazioni di conduttanza introdotte nel caso Fat. Tutti i parametri dell'AP considerati hanno riprodotto quasi fedelmente i risultati riportati in letteratura [44], ad eccezione di APD50 e APD20, che hanno mostrato variazioni più marcate di quanto riportato in letteratura rispetto al caso Control. Le variazioni delle correnti ioniche introdotte nei casi Fat rendono il tessuto maggiormente suscettibile a fenomeni di blocco della conduzione e, in presenza di eterogeneità spaziale, possono favorire l'insorgenza di meccanismi di *reentry*.

Anche nel **modello 1D** è stato possibile ottenere risultati in linea con la letteratura [44]. La riduzione della corrente I_{Na} ha contribuito alla diminuzione della CV, mentre gli effetti del tessuto adiposo sulle GJs sono stati modellati mediante una riduzione della conducibilità tissutale nei casi Fat. Per quanto riguarda l'**ERP**, è emerso che la presenza di grasso e l'assenza di rimodellamento elettrico ne determina un aumento.

Per i casi Control e per il caso Fat in assenza di rimodellamento elettrico, le curve di restituzione mostrano il comportamento atteso, con un aumento dell'APD all'aumentare del BCL. Nel caso Fat senza rimodellamento elettrico, tuttavia, per BCL inferiori a 400 ms la propagazione non risultava più 1:1, ma si osservava il blocco di un impulso ogni due stimoli. Per questo motivo tali valori non sono stati inclusi nella curva di restituzione. In corrispondenza di BCL = 400 ms è stata invece osservata una biforcazione della risposta, caratterizzata dall'alternanza di AP con diversa durata e da un conseguente aumento della deviazione standard. Tale comportamento suggerisce che il tessuto si trovi vicino al proprio limite di recupero, con il battito successivo applicato prima del completo recupero elettrofisiologico della stringa di

cardiomiociti. Nel caso Fat in presenza di rimodellamento elettrico è stato osservato un comportamento differente rispetto agli altri casi simulati. In particolare, la variazione dell'APD al diminuire del BCL risulta contenuta e non si osserva il marcato accorciamento tipicamente associato all'aumento della frequenza di stimolazione. Questo risultato suggerisce una ridotta capacità del tessuto di adattare la durata del AP alle variazioni della frequenza cardiaca. La combinazione degli effetti del FS e del rimodellamento elettrico sembra infatti rallentare il recupero elettrofisiologico cellulare, favorendo condizioni di recupero incompleto per i BCL più brevi e alterando di conseguenza la dinamica di restituzione dell'APD.

Nel **modello 3D**, la presenza di rimodellamento elettrico nel caso Control ha determinato un lieve aumento della **finestra di vulnerabilità**. In presenza di FS, invece, non è emerso un comportamento univoco. Nel paziente P001, l'aumento del livello di penetrazione del *secretome* ha comportato un incremento progressivo della finestra di vulnerabilità, particolarmente evidente in assenza di rimodellamento elettrico. Nel paziente P018, al contrario, in assenza di rimodellamento è stata osservata una finestra di vulnerabilità elevata solo per il livello 2 di penetrazione, andando a ridursi con una penetrazione più elevata (livello 3), suggerendo che un aumento del volume di FS non comporti necessariamente una maggiore suscettibilità a fenomeni di *reentry* sostenuto. In presenza di rimodellamento elettrico, invece, è stata osservata una finestra di vulnerabilità esclusivamente per il livello 3 di penetrazione del FS, indicando come l'interazione tra FS e rimodellamento elettrico sia complessa e non riconducibile a una semplice relazione lineare. In generale, quando presenti, i casi con rimodellamento elettrico hanno mostrato dinamiche di *reentry* maggiormente sostenute, suggerendo un substrato elettrico più favorevole al mantenimento dell'aritmia.

Dall'analisi delle frequenze dominanti di attivazione locali è emerso che la presenza di rimodellamento elettrico determina un lieve incremento delle frequenze, mentre l'effetto del FS non risulta uniforme tra pazienti e livelli di infiltrazione: per alcuni casi si è osservato un incremento delle frequenze rispetto al corrispondente caso Control, mentre in altri si sono registrati valori inferiori. Complessivamente, le frequenze si sono mantenute in un intervallo relativamente ristretto, con variazioni limitate tra i diversi casi analizzati.

In conclusione, il Fat ha determinato, a livello cellulare, un aumento del RMP e dell'APD e una riduzione dell'*amplitude* e dell'*upstroke velocity*; a livello monodimensionale ha comportato una diminuzione della CV e un aumento dell'ERP. Il rimodellamento elettrico ha amplificato le differenze tra Fat e Control osservate a livello cellulare, e ne ha parzialmente compensato gli effetti a livello monodimensionale. Nel modello tridimensionale esso ha inoltre favorito, quando presenti, dinamiche di *reentry* più sostenute e frequenze dominanti di attivazione locali maggiori rispetto ai casi senza rimodellamento elettrico. Tuttavia, tali modifiche non si traducono necessariamente in un aumento della probabilità di avere effetti

proaritmici a livello dell'intero atrio. I risultati ottenuti suggeriscono infatti che l'interazione tra rimodellamento elettrico e FS sia complessa e fortemente dipendente dalle caratteristiche anatomiche e strutturali specifiche del substrato, evidenziando come l'aritmogenicità emerga dall'interazione tra proprietà elettriche e organizzazione spaziale del tessuto.

4.1. Limitazioni dello studio

Una prima limitazione del presente studio è che i dati sperimentali alla base della calibrazione dei modelli [44] derivano da studi condotti su modelli animali, limitando la trasferibilità diretta dei risultati alla fisiopatologia umana. Il modello di Courtemanche [45], inoltre, non ha consentito di riprodurre fedelmente tutti gli effetti elettrofisiologici riportati in letteratura. In particolare, la riduzione della corrente I_{K1} ha determinato un aumento dell'ampiezza dell'AP che, contrariamente a quanto osservato sperimentalmente [47] [49], ha richiesto un aumento delle correnti I_{Kr} e I_{Ks} al fine di ottenere una ripolarizzazione compatibile con i dati disponibili.

Un'ulteriore limitazione riguarda il numero ridotto di pazienti analizzati che ha portato a delle considerazioni preliminari sui risultati ottenuti. Sebbene i pazienti siano stati selezionati agli estremi dell'intervallo di percentuale di grasso epicardico osservato nel campione in esame, tale scelta non ha permesso di discriminare il potenziale effetto della distribuzione spaziale del grasso rispetto a quello della sua quantità complessiva.

Infine, il modello adottato considera esclusivamente gli effetti elettrofisiologici del FS e non tiene conto di altri meccanismi potenzialmente coinvolti nella genesi e nel mantenimento dell'AF, quali i processi infiammatori, gli effetti della fibrosi indotta dal FS e l'infiltrazione di grasso nel tessuto cardiaco. Di conseguenza, sebbene i risultati ottenuti abbiano permesso di poter valutare separatamente gli effetti del FS, devono essere interpretati come una descrizione parziale di un fenomeno multifattoriale particolarmente complesso.

4.2. Prospettive future

Tra le possibili prospettive future, un primo sviluppo del presente lavoro potrebbe consistere nell'ampliamento della coorte di pazienti analizzati. La disponibilità di un numero maggiore di geometrie di grasso paziente-specifiche consentirebbe infatti di valutare in maniera più approfondita il ruolo della distribuzione spaziale del grasso e delle caratteristiche anatomiche individuali nella suscettibilità aritmogena.

Un ulteriore sviluppo potrebbe riguardare l'inclusione di altri effetti associati al FS. In particolare, sarebbe interessante integrare nel modello fenomeni di infiltrazione di EAT, aumento di fibrosi legato al FS, così come considerare l'interazione tra FS e

sistema nervoso autonomo, al fine di studiare il contributo congiunto di molteplici meccanismi coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento dell'AF [38].

Infine, un'analisi analoga a quella svolta nel presente lavoro potrebbe essere estesa ai ventricoli, al fine di investigare il possibile ruolo del FS nello sviluppo e nel mantenimento delle aritmie ventricolari. Tale approccio consentirebbe di valutare se i meccanismi proaritmici osservati a livello atriale siano presenti anche nel tessuto ventricolare e di approfondire il contributo dell'EAT alla genesi di differenti forme di aritmia.

In prospettiva, l'integrazione di un numero maggiore di dati sperimentali e di modelli paziente-specifici potrebbe contribuire allo sviluppo di strumenti computazionali sempre più realistici, utili per comprendere i meccanismi alla base dell'aritmogenesi e per supportare strategie diagnostiche e terapeutiche personalizzate.

Bibliografia

- [1] R. K. Clark, in *Anatomy And Physiology: Understanding The Human Body*, Sudbury, Mass. : Jones and Bartlett Publishers, 2005, pp. 288-297.
- [2] S. V. Pandit, «Ionic Mechanisms of Atrial Action Potentials,» 2018, pp. 293-303.
- [3] C. Celotto, *In silico characterization of atrial electrical activity modulation by the autonomic nervous system for atrial fibrillation management*, Zaragoza, 2023.
- [4] W. Trautwein, D. G. Kassebaum, R. M. Nelson e H. H. Hecht, «Electrophysiological study of human heart muscle,» 1962.
- [5] L. Sornmo e P. Laguna, *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*, 2005.
- [6] G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J. J. Bax, C. Blomstrom-Lundqvist, G. Boriani, M. Castella, G.-A. Dan, P. E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J. M. Kalman, M. Le Meir, D. A. Lane, J.-P. Labeau, M. Lettino, G. Y. H. Lip, F. J. Pinto, G. N. Thomas, M. Valgimigli, I. C. Van Gelder, B. P. Van Putte e C. L. Watkins, «2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the Europea,» 2021.
- [7] W. B. Kannel, P. A. Wolf, E. J. Benjamin e D. Levy, «Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates,» 1998.
- [8] A. Voskoboinik, S. Prabhu, L.-h. Ling, J. M. Kalman e P. M. Kistler, «Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review,» vol. 68, n. 23, 2016.
- [9] D. Aune, S. Schlesinger, T. Norat e E. Riboli, «Tobacco smoking and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies,» vol. 25, 2018.

- [10] J. Brugada, D. G. Katrtsis, E. Arbelo, F. Arribas, J. J. Bax, C. Blomstrom-Lundqvist, H. Calkins, D. Corrado, S. G. Deftereos, G.-P. Diller, J. Gomez-Doblas, B. Gorenek, A. Grace, S. Y. Ho, J.-C. Kaski, K.-H. Kuck, P. D. Lambiase, F. Sacher, G. Sarquella-Brugada, P. Sulwalski e A. Zaza, «2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia,» vol. 41, 2019.
- [11] J. Heijman, N. Voigt, S. Nattel e D. Dobrev, «Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression,» 2014.
- [12] S. Tan, Z. Zhang, Q. Lin, T. Tu, J. Zhu, G. Zeng, F. Li, K. Li, Y. Dai, J. Zhou, C. Wang, C. Liu, Y. Xiao e Q. Liu, «Burden and age-specific trends of atrial fibrillation/atrial flutter from 1990 to 2023: a growing challenge among younger and middle-aged adults,» 2026.
- [13] E. Marijon, J.-Y. Le Heuzey, S. Connolly, S. Yang, J. Pogue, M. Brueckmann, J. Eikelboom, E. Themeles, M. Ezekowitz, L. Wallentin e S. Yusuf, «Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study,» 2013.
- [14] A. Shukla e A. B. Curtis, «Avoiding permanent atrial fibrillation: treatment approaches to prevent disease progression,» 2014.
- [15] J. Heeringa, D. A. M. van der Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. van Herpen, B. H. C. Stricker, T. Stijnen, G. Y. H. Lip e J. C. M. Witteman, «Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study,» 2006.
- [16] C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins, J. E. Cigarroa, J. C. Cleveland, J. B. Conti, P. T. Ellinor, M. D. Ezekowitz, M. E. Field, K. T. Murray, R. L. Sacco, W. G. Stevenson, P. J. Tchou, C. M. Tracy e C. W. Yancy, «2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society,» 2014.
- [17] H. Kottkamp, D. Schreiber, F. Moser e A. Rieger, «Therapeutic Approaches to Atrial Fibrillation Ablation Targeting Atrial Fibrosis,» 2017.
- [18] P. Sanders, J. B. Morton, N. C. Davidson, S. J. Spence, J. K. Vohra, P. B. Sparks e J. M. Kalman, «Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans,» 2003.

- [19] D. G. Wyse, I. C. Van Gelder, P. T. Ellinor, A. S. Go, J. M. Kalman, S. M. Narayan, S. Nattel, U. Schotten e M. Rienstra, «Lone atrial fibrillation: does it exist?,» 2014.
- [20] J. Heijman, V. Algalarrondo, N. Voigt, J. Melka, X. H. T. Wehrens, D. Dobrev e S. Nattel, «The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis,» 2016.
- [21] M. Allessie, J. Ausma e U. Schotten, «Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation,» 2002.
- [22] E. Grandi, S. V. Pandit, N. Voigt, A. J. Workman, D. Dobrev, J. Jalife e D. M. Bers, «Human atrial action potential and Ca^{2+} model: sinus rhythm and chronic atrial fibrillation,» 2011.
- [23] R. F. Bosch, J. B. Grammer, K. Popovic, C. Mewis e V. Kuhlkamp, «Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation,» 1999.
- [24] S. Sossalla, B. Kallmeyer, S. Wagner, M. Mazur, U. Maurer, K. Toischer, J. D. Schmitto, R. Seipelt, F. A. Schondube, G. Hasenfuss, L. Balardinelli e L. S. Maier, «Altered Na^{+} currents in atrial fibrillation effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium,» 2010.
- [25] A. J. Workman, K. A. Kane e A. C. Rankin, «The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation,» 2001.
- [26] R. Caballero, M. Gonzalez de la Fuente, R. Gomez, A. Barana, I. Amoros, P. Dolz-Gaiton, L. Osuna, J. Almendral, F. Atienza, F. Fernandez-Aviles, A. Pita, J. Rodriguez-Roda, A. Pinto, J. Tamargo e E. Delpon, «In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both,» n. 2010.
- [27] S. Nattel, «New ideas about atrial fibrillation 50 years on,» *Nature*, vol. 415, pp. 219-226, 2002.
- [28] T. Satoh e D. P. Zipes, «Cesium-induced atrial tachycardia degenerating into atrial fibrillation in dogs: atrial torsades de pointes?,» 1998.
- [29] A. Shiroshita-Takeshita, B. J. J. M. Brundel e S. Nattel, «Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers,» 2005.

- [30] M. Haissaguerre, M. Hocini, A. Denis, A. J. Shah, Y. Komatsu, S. Yamashita, M. Daly, S. Amraoui, S. Zellerhoff, M.-Q. Picat, A. Quotb, L. Jesel, H. Lim, S. Ploux, P. Bordachar, G. Attuel, V. Meillet, P. Ritter, N. Derval, F. Sacher, O. Bernus, H. Cochet, P. Jais e R. Dubois, «Driver domains in persistent atrial fibrillation,» 2014.
- [31] M. A. Allesie, F. I. M. Bonke e F. J. G. Schopman, «Circus Movement in Rabbit Atrial Muscle as a Mechanism of Tachycardia. III. The "Leading Circle" Concept: A New Model of Circus Movement in Cardiac Tissue without the Involvement of an Anatomical Obstacle,» *Circulation Research*, 1977.
- [32] M. Vaquero, D. Calvo e J. Jalife, «Cardiac Fibrillation: From Ion Channels to Rotors in the Human Heart,» 2008.
- [33] G. K. Moe e J. A. Abildskov, «Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge,» 1959.
- [34] G. Cheniti, K. Vlachos, T. Pambrun, D. Hooks, A. Frontera, M. Takigawa, F. Bourier, T. Kitamura, A. Lam, C. Martin, C. Dumas-Pommier, S. Puyo, X. Pillois, J. Duchateau, N. Klotz, A. Denis, N. Derval, P. Jais, H. Cochet, M. Hocini, M. Haissaguerre e F. Sacher, «Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation,» 2018.
- [35] P. Verdecchia, F. Angeli e G. Reboldi, «Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies,» pp. 352-368, 2018.
- [36] J. L. Pallisgaard, A.-M. Schjerning, T. B. Lindhardt, K. Procida, M. L. Hansen, C. Torp-Pedersen e G. H. Gislason, «Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study,» vol. 23, pp. 621-627, 2016.
- [37] M.-R. Movahed, M. Hashemzadeh e M. M. Jamal, «Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease,» vol. 105, pp. 315-318, 2005.
- [38] L. C. Cook, M. D. Perry, A. P. Hill e J. Thorpe, «Methods to model epicardial adipose tissue-mediated atrial fibrillation,» 2025.
- [39] C. X. Wong, M. T. Sun, A. Odutayo, C. A. Emdin, R. Mahajan, D. H. Lau, R. K. Pathak, D. T. Wong, J. B. Selvanayagam, P. Sanders e R. Clarke, «Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation,» vol. 9, n. 12, 2016.

- [40] G. Thanassoulis, J. M. Massaro, C. J. O'Donnell, U. Hoffmann, D. Levy, P. T. Ellinor, T. J. Wang, R. B. Schnabel, R. S. Vasan, C. S. Fox e E. J. Benjamin, «Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: The framingham heart study,» vol. 3, pp. 345-350, 2010.
- [41] A. C. Ernault, V. M. F. Meijborg e R. Coronel, «Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review,» 2021.
- [42] K. H. K. Patel, T. Hwang, C. S. Liebers e F. Siong Ng, «Epicardial adipose tissue as a mediator of cardiac arrhythmias,» 2021.
- [43] M. Zhou, H. Wang, J. Chen e L. Zhao, «Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies and future directions AF and epicardial adipose tissue,» 2019.
- [44] A. C. Ernault, A. O. Verkerk, J. D. Bayer, K. Aras, P. Montanés-Agudo, R. A. Mohan, M. Veldkamp, M. R. Rivaud, R. de Winter, M. Kawasaki, S. C. M. van Amersfoort, E. R. Meulendijks, A. H. G. Driessen, I. R. Efimov, J. R. de Groot e R. Coronel, «Secretome of atrial epicardial adipose tissue facilitates reentrant arrhythmias by myocardial remodeling».
- [45] M. Courtemanche, R. J. Ramirez e S. Nattel, «Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model,» *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1998.
- [46] E. A. Heidenreich, J. M. Ferrero, M. Doblaré e J. F. Rodriguez, «Adaptive Macro Finite Elements for the Numerical Solution of Monodomain Equations in Cardiac Electrophysiology,» vol. 38, pp. 2331-2345, 2010.
- [47] L. Yung-Kuo, C. Yao-Chang, C. Jenn-Han, C. Shih-Ann e C. Yi-Jen, «Adipocytes modulate the electrophysiology of atrial myocytes: Implications in obesity-induced atrial fibrillation,» vol. 107, n. 293, 2012.
- [48] A. S. Aromolaran, U. Srivastava, A. Alì, M. Chahine, D. Lazaro, N. El-Sherif, P. L. Capecchi, F. Laghi-Pasini, P. E. Lazzerini e M. Boutjdir, «Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation,» 2018.
- [49] L. Kun-Tai, T. Paul Wei-Hua, T. Wei-Chung, L. I-Hsin, Y. Hsueh-Wei, V. Wen-Chol, W. Bin-Nan, S. Sheng-Hsiung e L. Wen-Ter, «Differential Effects of Central

and Peripheral Fat Tissues on the Delayed Rectifier K⁺ Outward Currents in Cardiac Myocytes,» 2013.

- [50] A. Ferrer Albero, R. Sebastian Aguilar, D. Sanchez Quintana, J. F. Rodriguez, E. J. Godoy, L. Martinez e F. J. Saiz Rodriguez, «Detailed Anatomical and Electrophysiological Models of Human Atria and Torso for the Simulation of Atrial Activation,» 2015.
- [51] E. Silva Garcia, I. Lobo-Torres, J. Fernandez-Armenta, D. Penela, M. Fernandez-Garcia, A. Gomez-Lopez, D. Soto-Iglesias, R. Fernandez-Rivero, R. Verquez-Garcia, J. Acosta, F. Bisbal, L. Cano-Calabria e A. Berruezo, «Functional mapping to reveal slow conduction and substrate progression in atrial fibrillation,» 2023.

A Appendice A

A.1. Implementazione del modello nel solver Monodomain Elvira

Per verificare la correttezza dell'implementazione del modello nel software Elvira usato per le simulazioni 3D. I risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli calcolati tramite MATLAB, utilizzato come riferimento.

Sono state considerate le seguenti variabili elettrofisiologiche: variabile di sincronizzazione dell'attivazione per I_{rel} (**u**); variabile di gating dell'inattivazione dipendente dal flusso di Ca^{2+} per I_{rel} (**v**); parametro di inattivazione dipendente della tensione per I_{rel} (**w**); variabile di sincronizzazione dell'attivazione per I_{CaL} (**d**); variabile di inattivazione rapida di I_{Na} (**h**); variabile di gating per I_{Kr} (**xr**); concentrazione intracellulare di sodio (**Nai**); concentrazione intracellulare di potassio (**Ki**); concentrazione di Ca^{2+} nel compartimento di rilascio del reticolo sarcoplasmatico (**Carel**); parametro di inattivazione per I_{to} (**oi**); parametro di inattivazione per I_{Kur} (**ui**); variabile di attivazione per I_{Na} (**m**); variabile di inattivazione lenta per I_{Na} (**j**); parametro di inattivazione dipendente della tensione per il canale $I_{Ca,L}$ (**f**); variabile di gating della corrente I_{Ks} (**xs**); parametro di attivazione per I_{to} (**oa**); parametro di attivazione per I_{Kur} (**ua**); parametro di inattivazione Ca^{2+} -dipendente per $I_{Ca,L}$ (**fCa**); concentrazione intracellulare di calcio (**Ca**); concentrazione di calcio nel reticolo sarcoplasmatico (**Caup**); variabile di gating della corrente funny/pacemaker current (**y**); tempo della simulazione (**time**); potenziale di membrana (**V**).

Queste variabili sono state determinate per le seguenti regioni atriali: TVR, RAA, RA, PV, MVR, CT/BB, LAA e LA. Il confronto quantitativo è stato effettuato calcolando il **coefficiente di determinazione R^2** per ciascuna variabile elettrofisiologica e per le diverse regioni atriali nei casi con e senza rimodellamento elettrico:

$$R^2 = 1 - \frac{S_{err}}{S_{tot}}$$

dove, $S_{tot} = \sum_{i=1}^N (x_{obs,i} - \bar{x})^2$ rappresenta la somma dei quadrati totale (con x_{obs} valori ottenuti in MATLAB) e $S_{err} = \sum_{i=1}^N (x_{obs,i} - x_{pred,i})^2$ rappresenta la somma dei quadrati dell'errore (con x_{pred} corrispondente ai valori ottenuti con Elvira). In condizioni ideali ci si attende valori di R^2 prossimi a 1, indicativi di un'elevata concordanza tra i due

modelli. Tabella A.1 e Tabella A.2 mostra il valore di R^2 corrispondenti all'effetto del EAT senza rimodellamento elettrico e con rimodellamento elettrico rispettivamente

	TVR	RAA	RA	PV	MVR	CT_BB	LAA	LA
u	0.9941	0.9982	0.9690	0.9944	0.9818	0.9968	0.9903	0.9986
v	0.9999	0.9982	0.9953	0.9988	1.0000	0.9974	0.9989	0.9972
w	0.9961	0.9975	0.9971	0.9967	0.9958	0.9979	0.9974	0.9968
d	0.9998	0.9999	0.9998	0.9999	0.9998	0.9998	0.9999	0.9998
h	0.9998	0.9049	0.8972	0.9988	0.9998	0.8580	0.9268	0.9318
xr	0.9997	0.9999	0.9999	0.9988	0.9996	0.9999	0.9998	0.9999
Nai	0.9483	0.9216	0.8862	0.9456	0.9796	0.9223	0.9415	0.9117
Ki	-1379.1	-767.6	-1169.6	-618.1	-1016.3	-590.5	-547.3	-827.1
Carel	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
oi	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999
ui	0.9763	0.9859	0.9905	0.9822	0.9709	0.9946	0.9824	0.9859
m	0.9998	0.9998	0.9997	0.9998	0.9998	0.9998	0.9998	0.9998
j	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999
f	0.9997	0.9997	0.9993	0.9996	0.9997	0.9996	0.9997	0.9995
xs	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999	0.9999
oa	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999
ua	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
fCa	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000
Cai	1.0000	0.9999	0.9999	0.9999	1.0000	0.9999	0.9999	0.9999
Caup	0.9996	0.9994	0.9991	0.9994	0.9996	0.9989	0.9994	0.9993
y	1.0000	0.9999	0.9999	0.9999	1.0000	0.9998	0.9999	0.9999
V	0.9997	0.9998	0.9998	0.9998	0.9997	0.9998	0.9998	0.9998

Tabella A.3 Valori di R^2 nel caso **senza rimodellamento elettrico**.

	TVR	RAA	RA	PV	MVR	CT_BB	LAA	LA
u	0.5219	0.9907	0.9944	0.9542	0.4359	0.9566	0.9668	0.9834
v	1.0000	0.9999	0.9999	1.0000	1.0000	0.9998	0.9999	1.0000
w	0.9967	0.9968	0.9967	0.9963	0.9966	0.9973	0.9967	0.9964
d	0.9998	0.9998	0.9998	0.9998	0.9998	0.9999	0.9998	0.9998
h	0.9998	0.9290	0.9256	0.9997	0.9998	0.8698	0.9616	0.9968
xr	0.9991	0.9991	0.9992	0.9991	0.9991	0.9996	0.9991	0.9991
Nai	0.8697	0.8165	0.6592	0.8330	0.8837	0.8832	0.8748	0.7449
Ki	-5153.8	-1786.8	-2415.9	-1433.7	-3717.9	-1673.2	-1340.6	-1862.7
Carel	0.9917	0.9989	0.9995	0.9997	0.9860	1.0000	0.9992	0.9996
oi	1.0000	0.9999	0.9999	0.9999	1.0000	1.0000	0.9999	0.9999
ui	0.9582	0.9513	0.9600	0.9505	0.9554	0.9737	0.9474	0.9537
m	0.9999	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999
j	1.0000	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9998	0.9999
f	1.0000	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	0.9999	0.9999	1.0000
xs	1.0000	0.9999	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000
oa	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999
ua	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	1.0000	0.9999	0.9999
fCa	1.0000	0.9997	0.9998	0.9999	1.0000	1.0000	0.9997	0.9998
Cai	1.0000	0.9994	0.9997	0.9998	1.0000	0.9999	0.9995	0.9997
Caup	0.9988	0.9978	0.9987	0.9988	0.9978	0.9996	0.9981	0.9988
y	1.0000	0.9988	0.9994	0.9995	1.0000	0.9999	0.9990	0.9995
V	0.9998	0.9998	0.9998	0.9997	0.9998	0.9998	0.9997	0.9997

Tabella A.4 Valori di R^2 nel caso con rimodellamento elettrico.

A.2. Immagini CTA dei pazienti

In questo paragrafo vengono riportate le immagini CTA dei pazienti; in particolare, l'aderenza tra tessuto adiposo ed epicardio è evidenziata in rosso scuro.

P001:

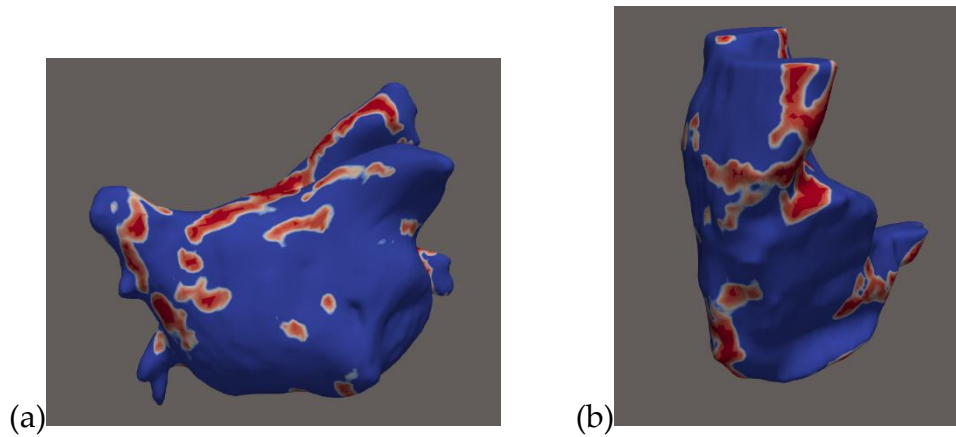


Figura A.1 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

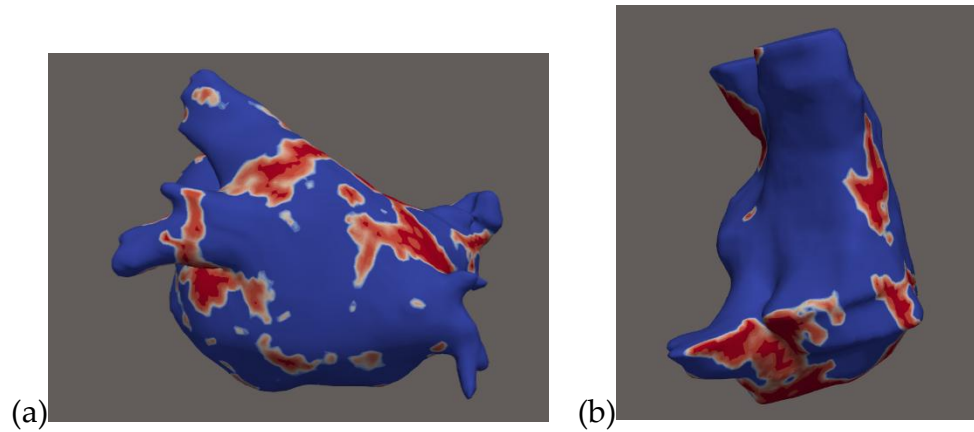


Figura A.2 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

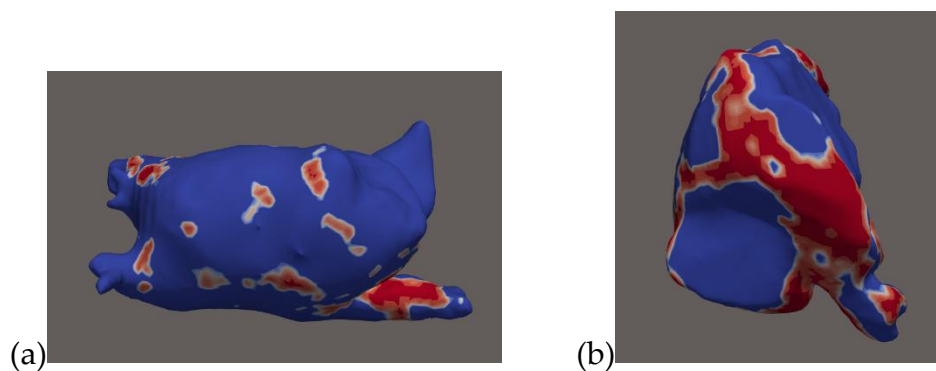


Figura A.3 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y .

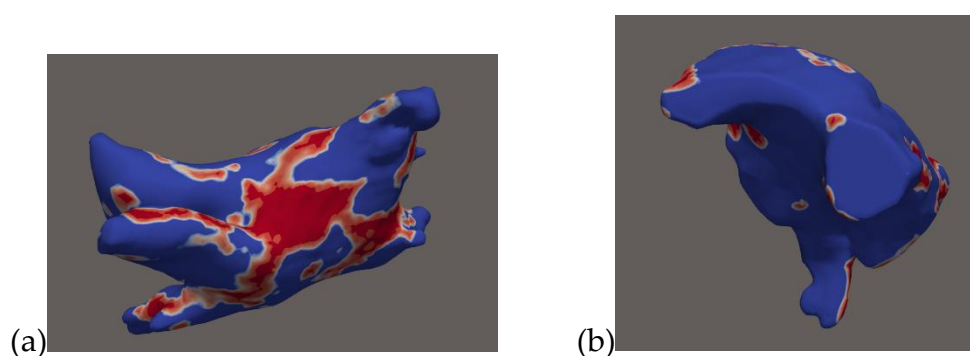


Figura A.4 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

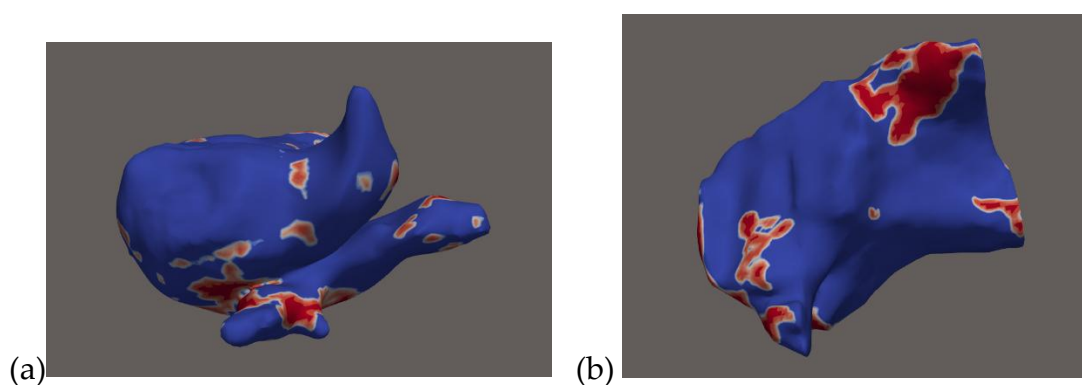


Figura A.5 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

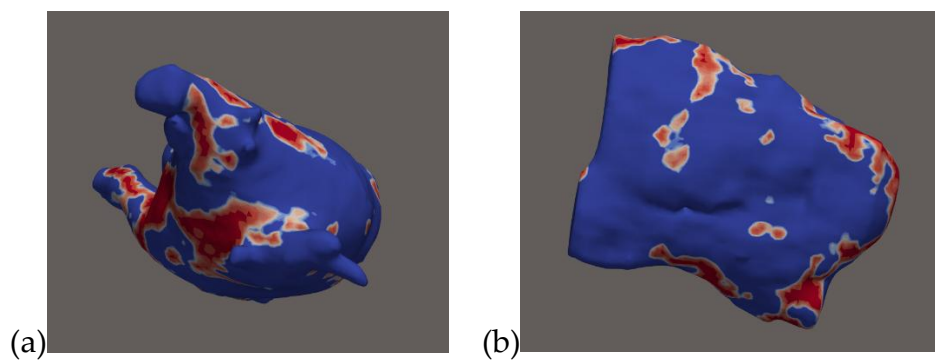


Figura A.6 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

P005:

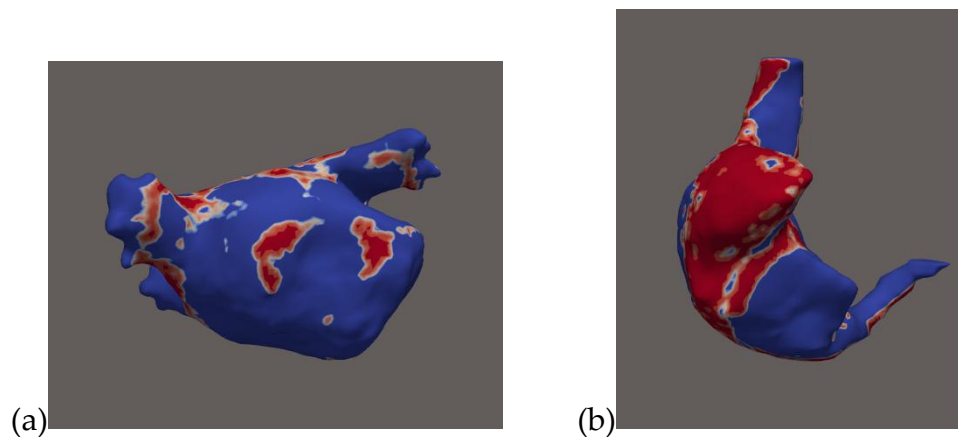


Figura A.7 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

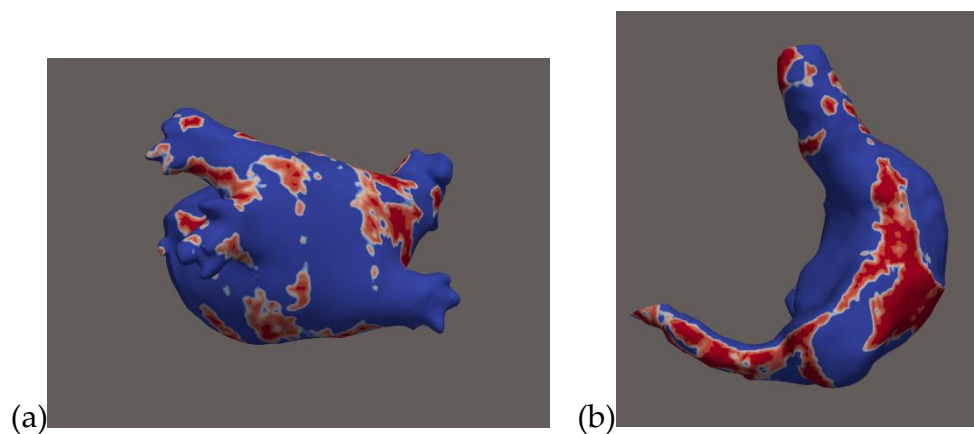


Figura A.8 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

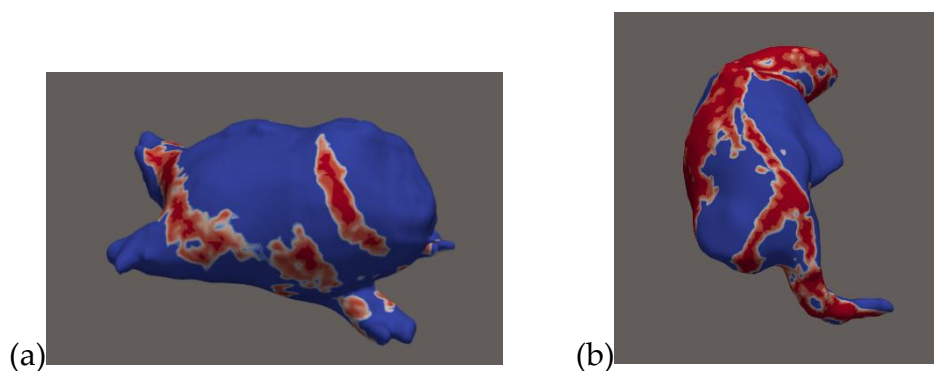


Figura A.9 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y.

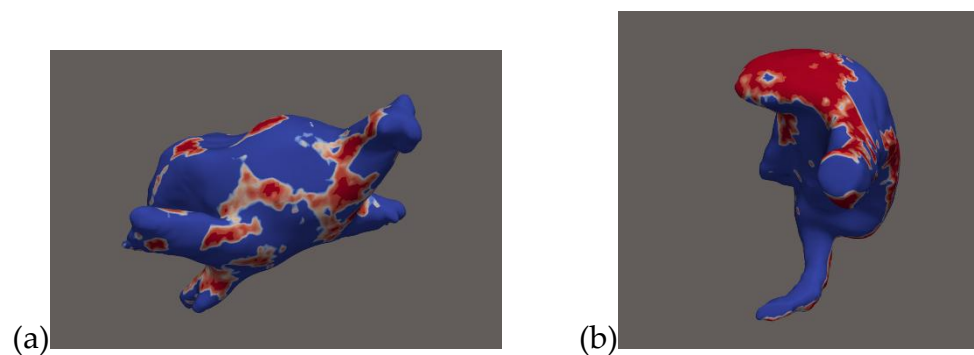


Figura A.10 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

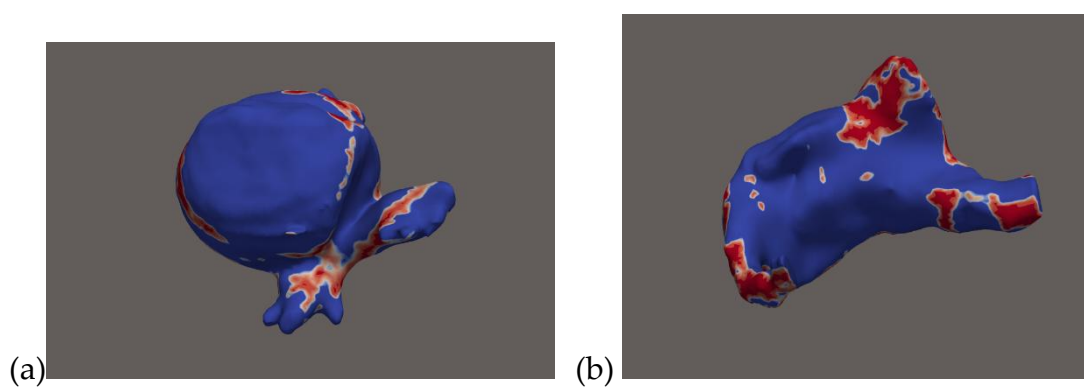


Figura A.11 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

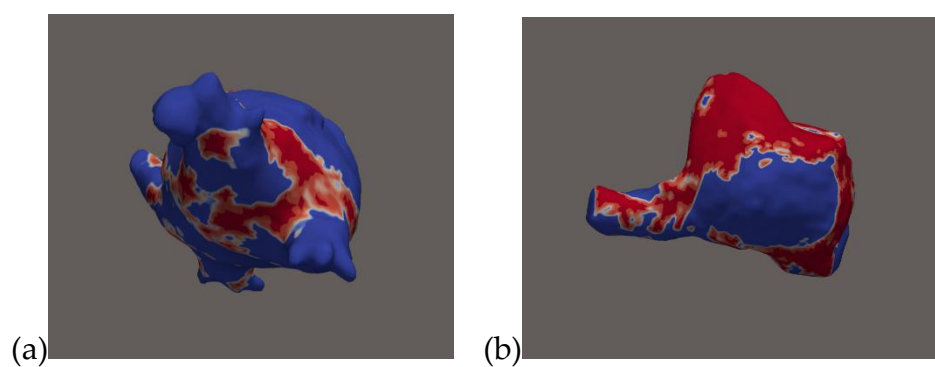


Figura A.12 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

P006:

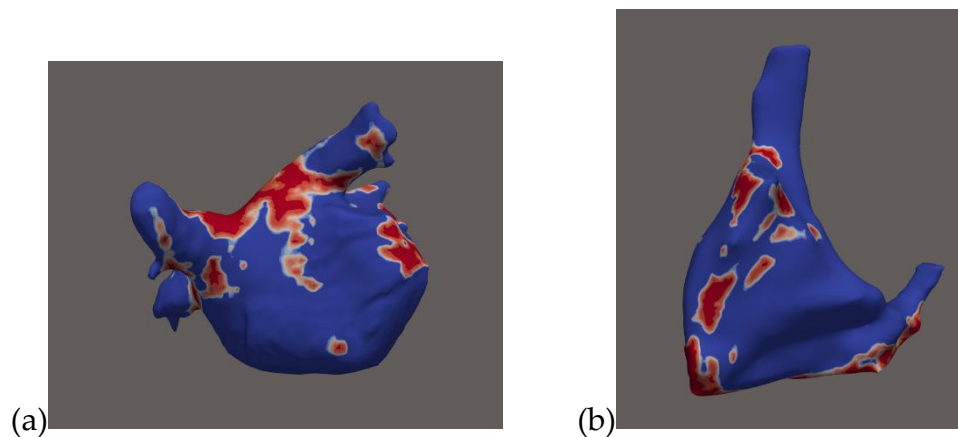


Figura A.13 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

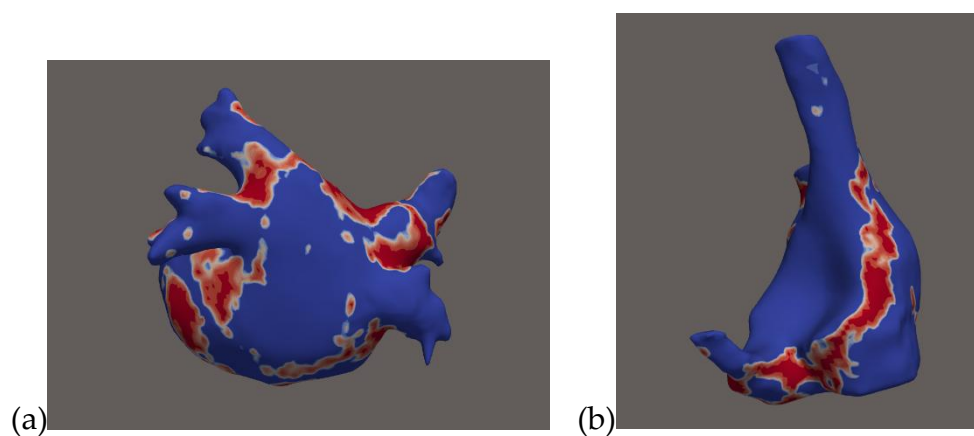


Figura A.14 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

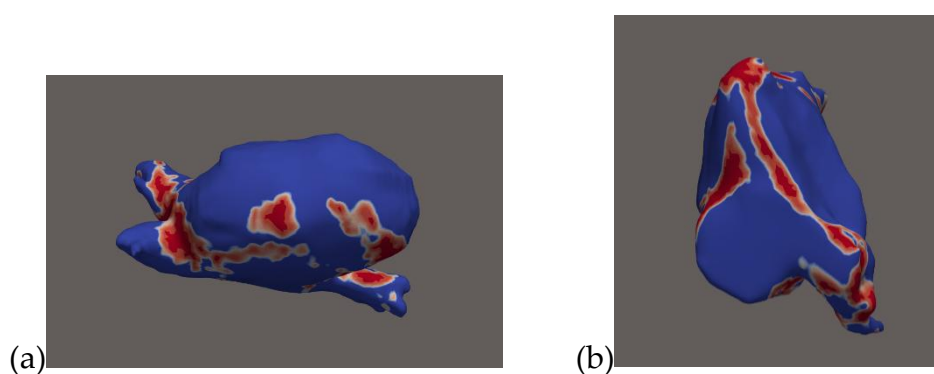


Figura A.15 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y.

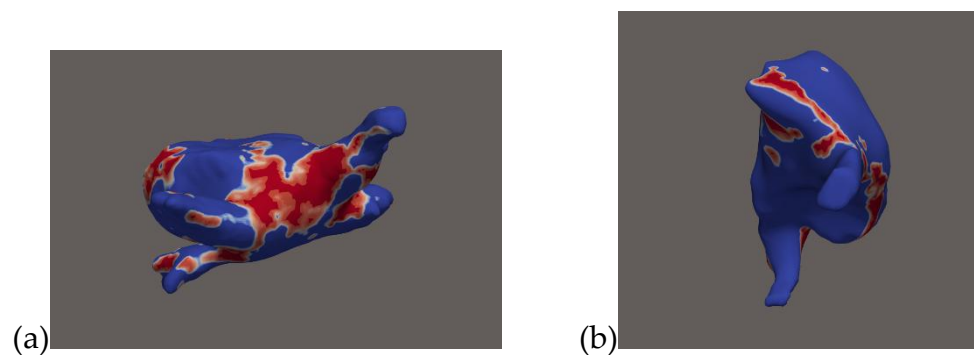


Figura A.16 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

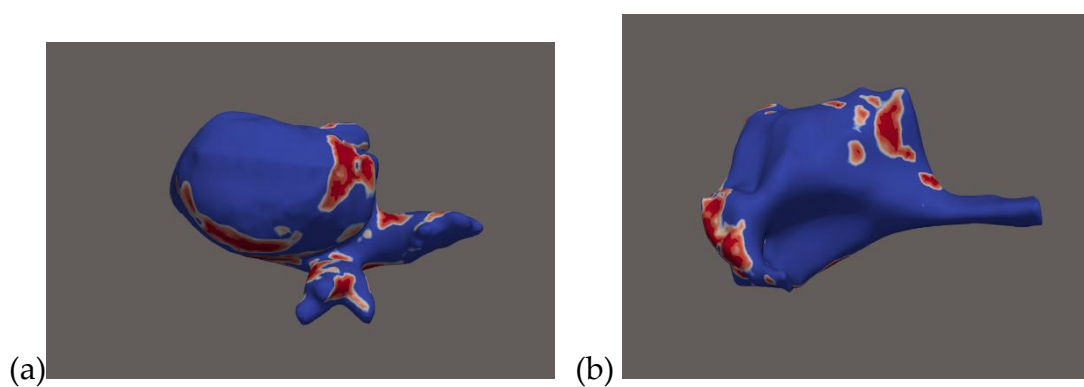


Figura A.17 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

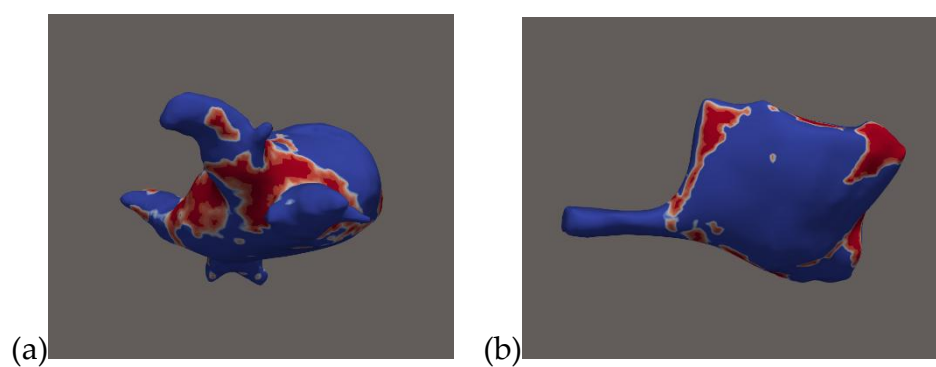


Figura A.18 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

P008:

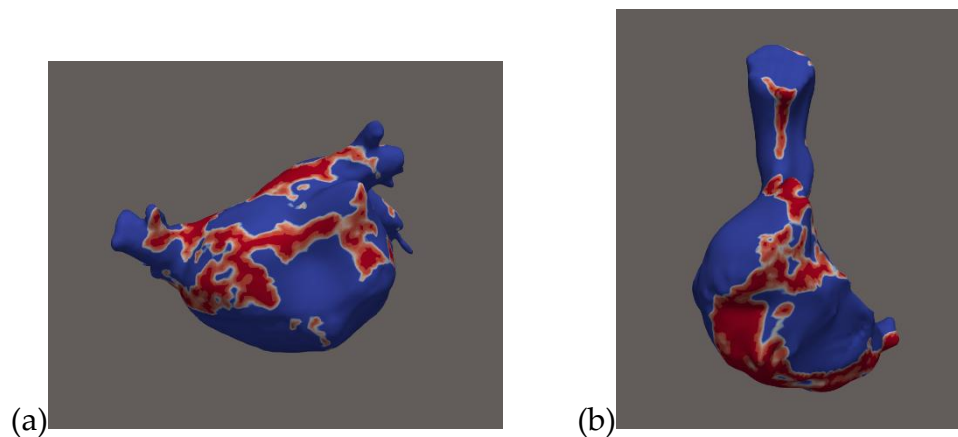


Figura A.19 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

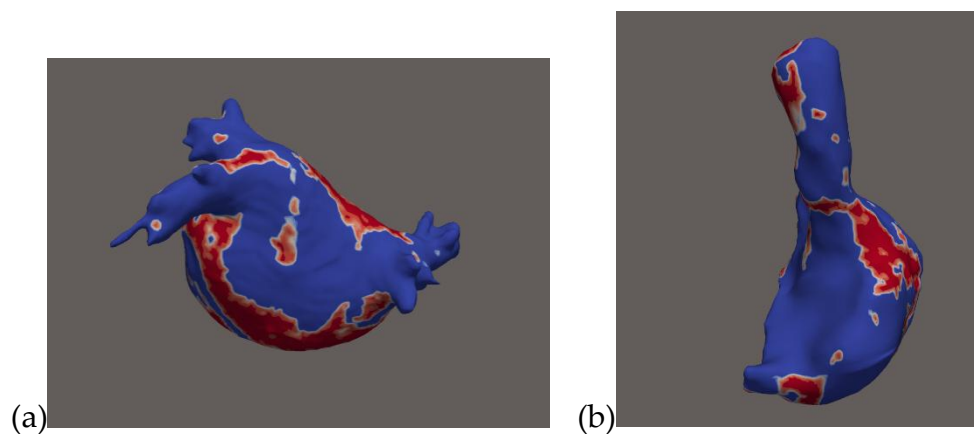


Figura A.20 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

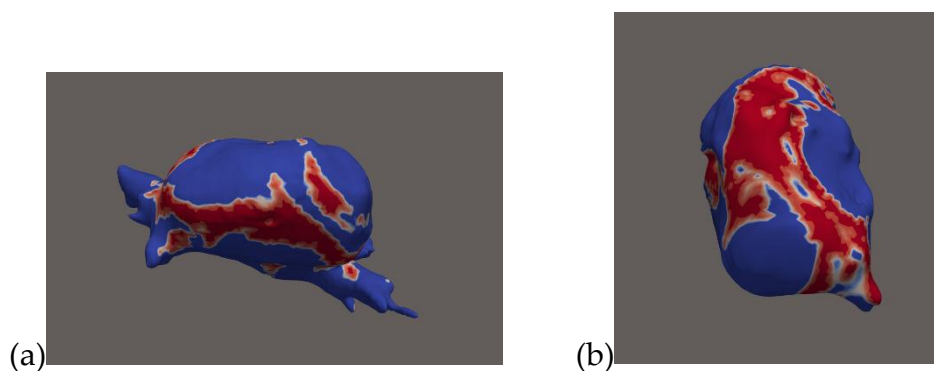


Figura A.21 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y.

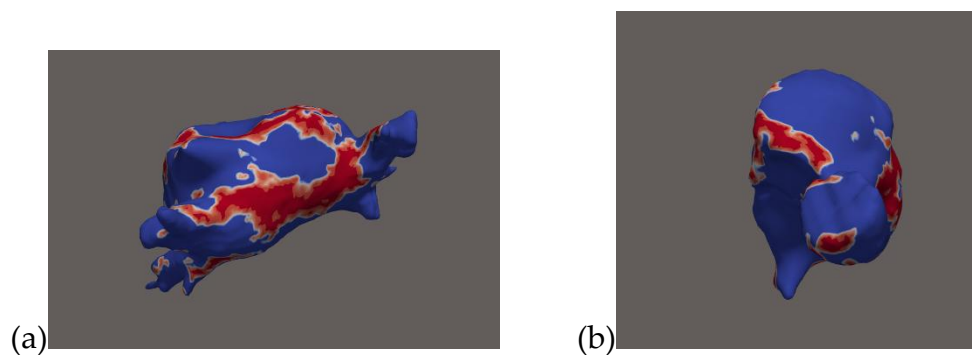


Figura A.22 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y.

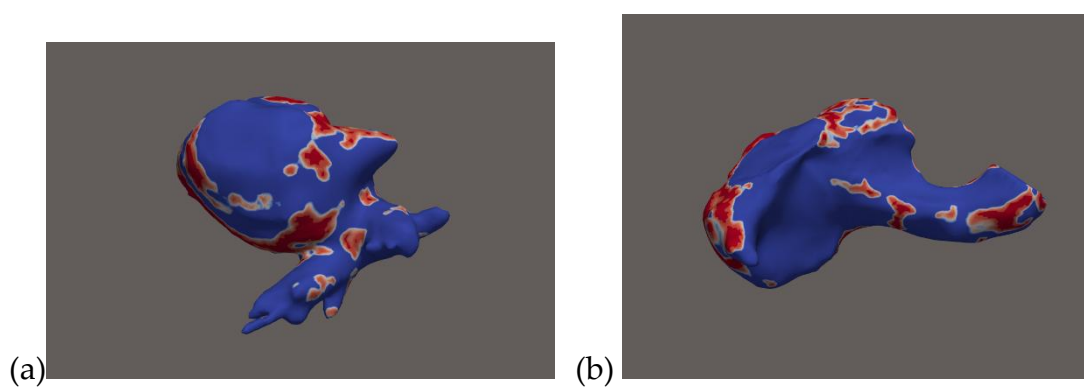


Figura A.23 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x.

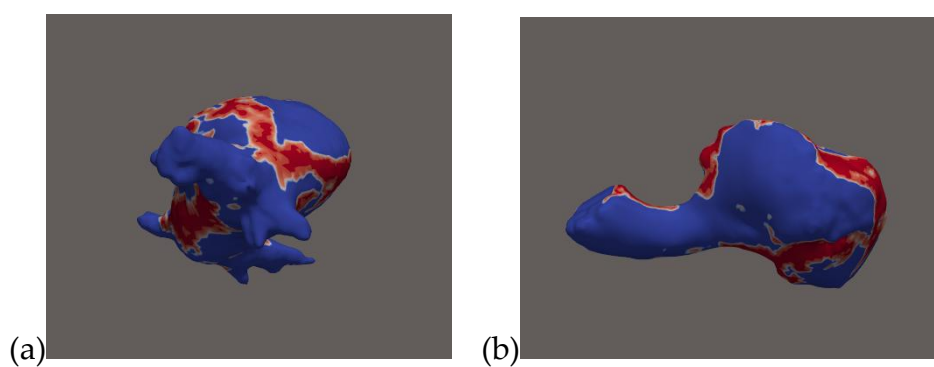


Figura A.24 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x.

P018:

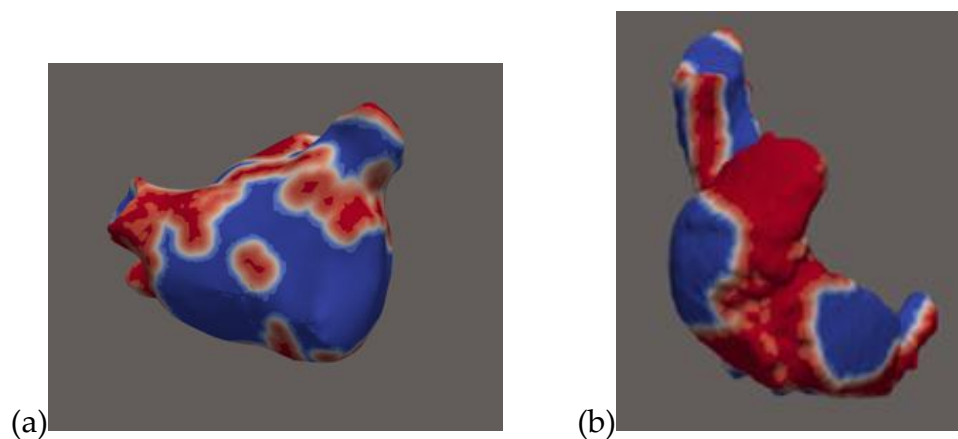


Figura A.25 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

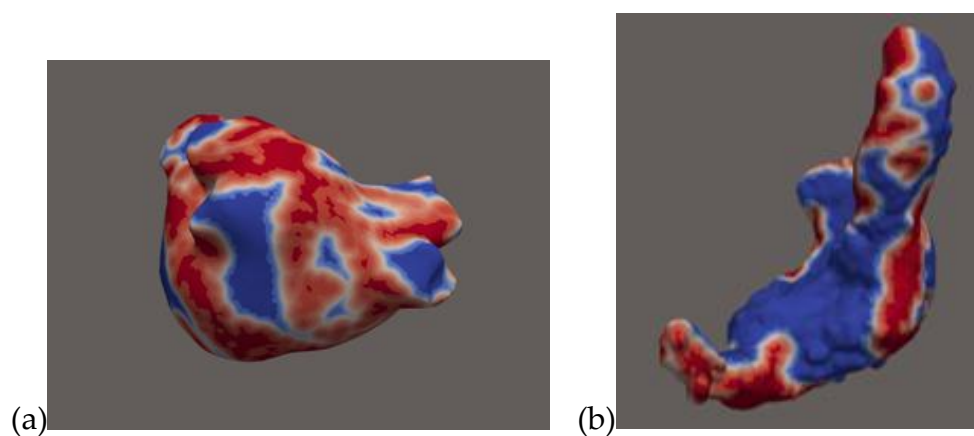


Figura A.26 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

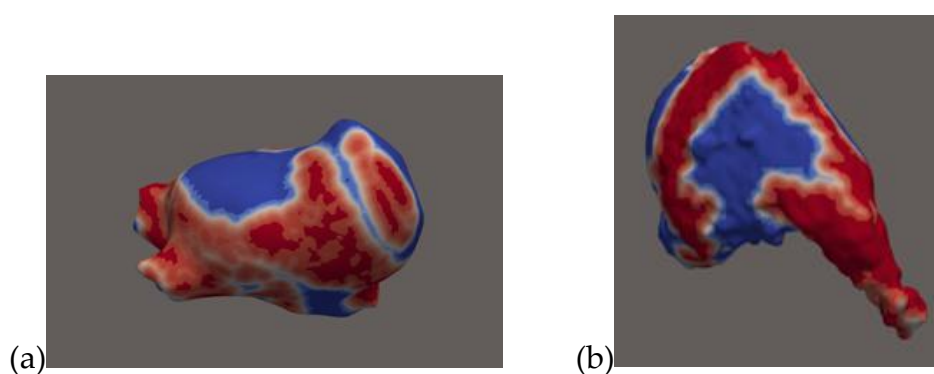


Figura A.27 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y.

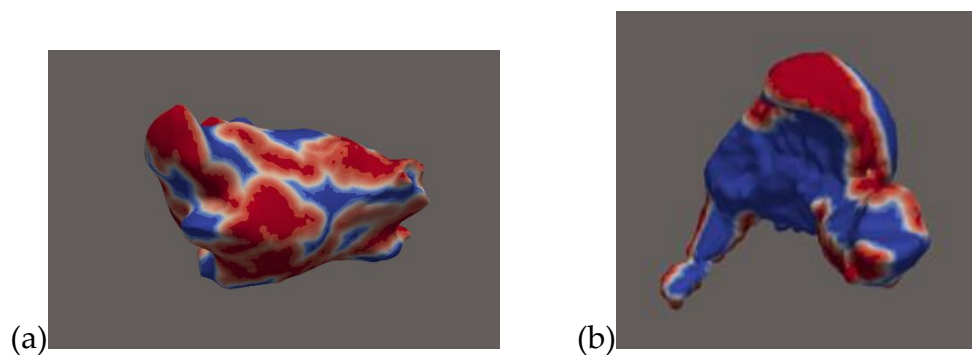


Figura A.28 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

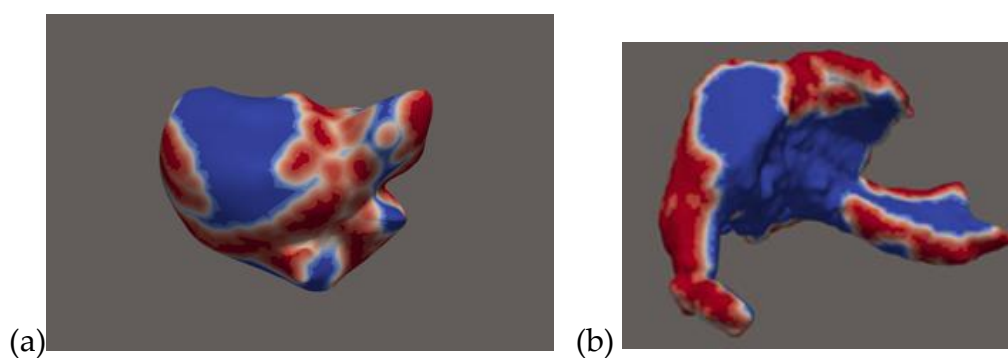


Figura A.29 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

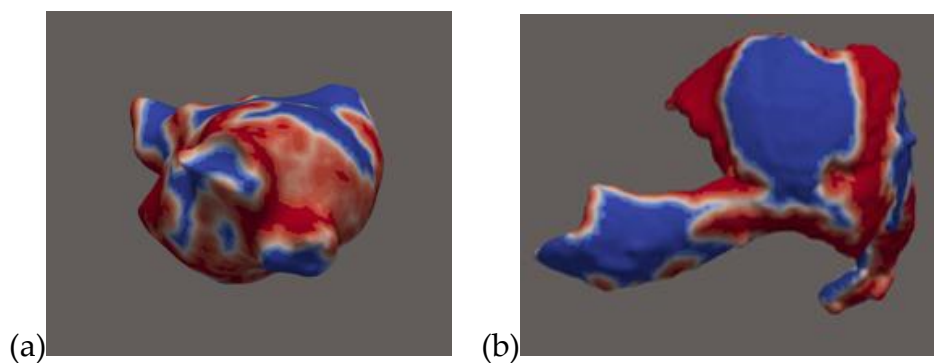


Figura A.30 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

P020:

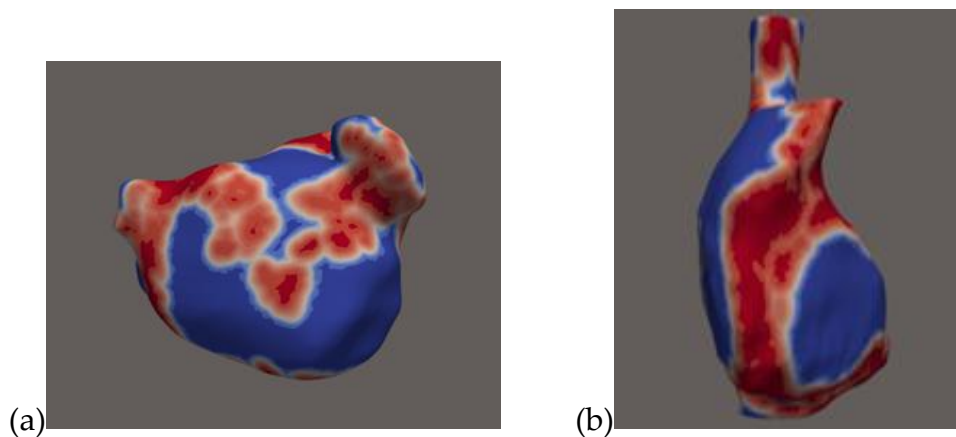


Figura A.31 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

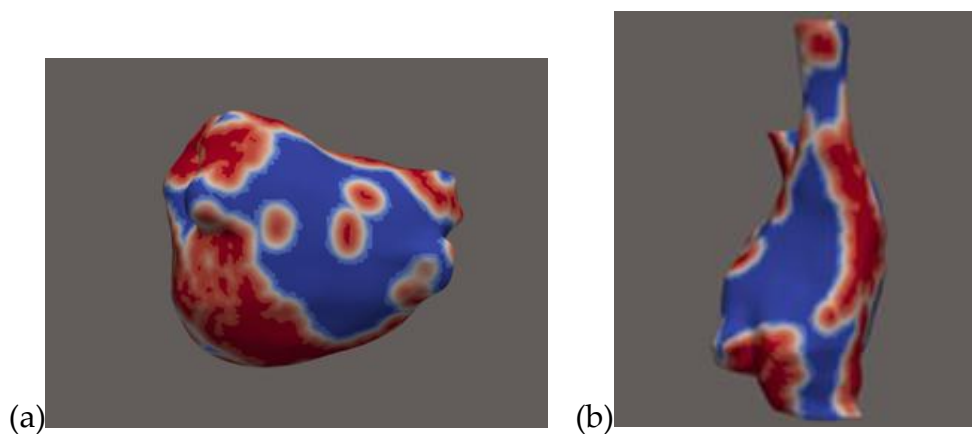


Figura A.32 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

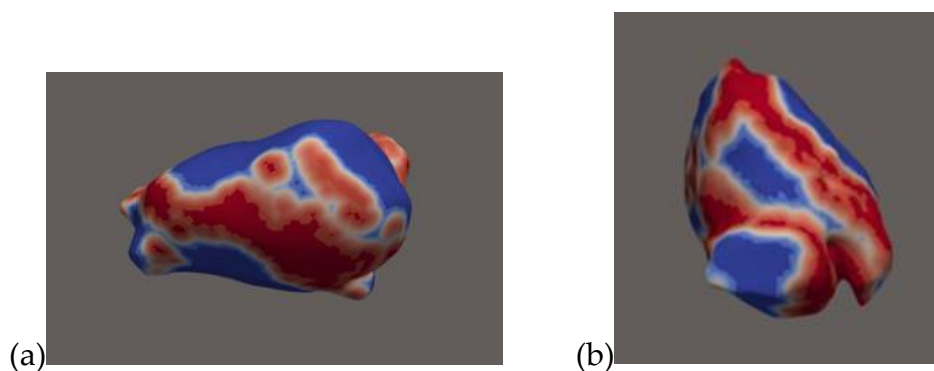


Figura A.33 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y.

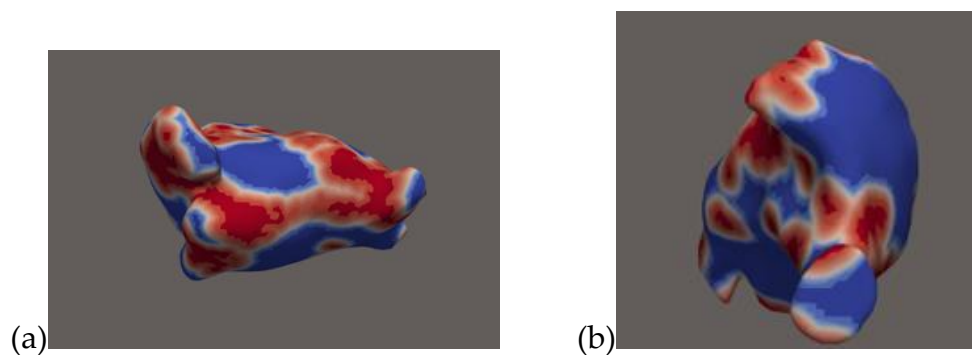


Figura A.34 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

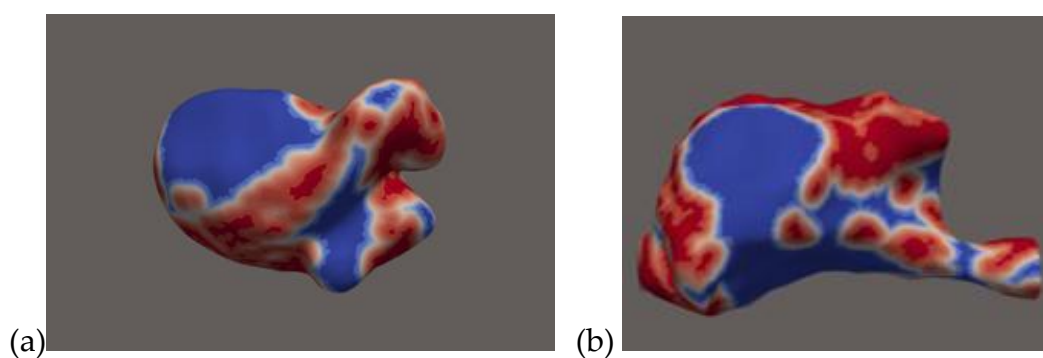


Figura A.35 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

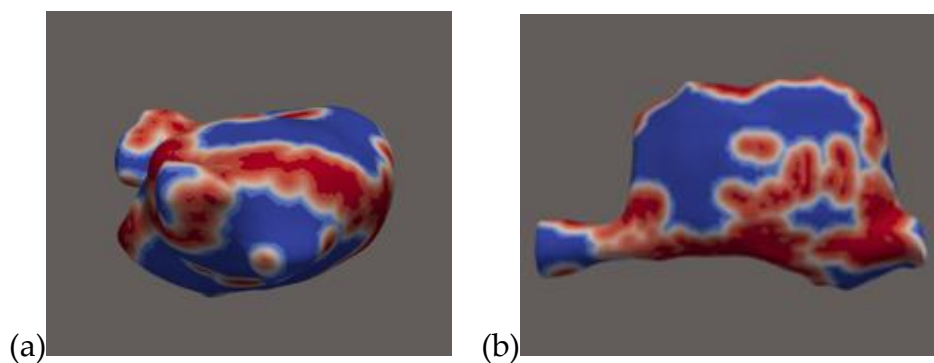


Figura A.36 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

A.3. Proiezione pattern tessuto adiposo dei pazienti nel modello 3D

In questo paragrafo vengono riportate le proiezioni dei pattern di distribuzione del tessuto adiposo dei pazienti nel modello 3D; in particolare, il tessuto adiposo viene evidenziato in rosso.

P001:

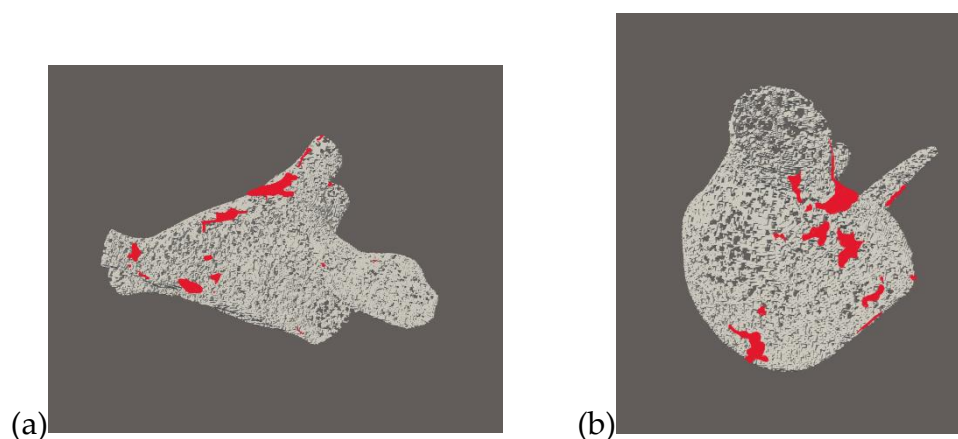


Figura A.37 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

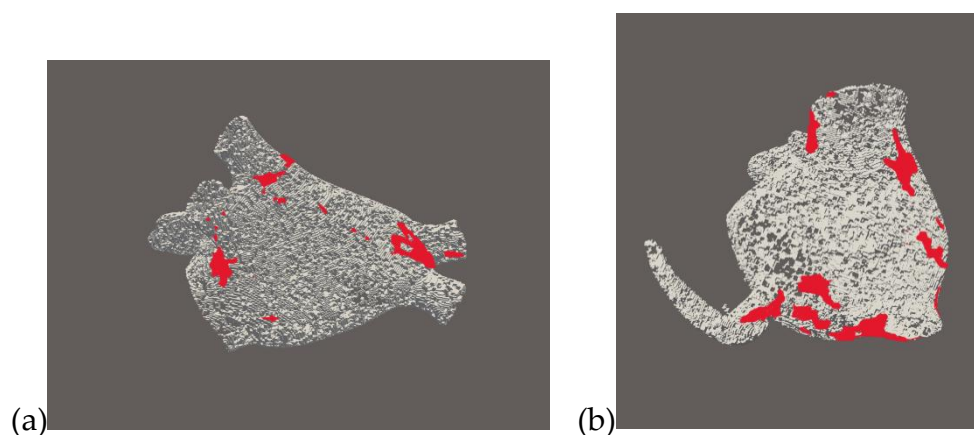


Figura A.38 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

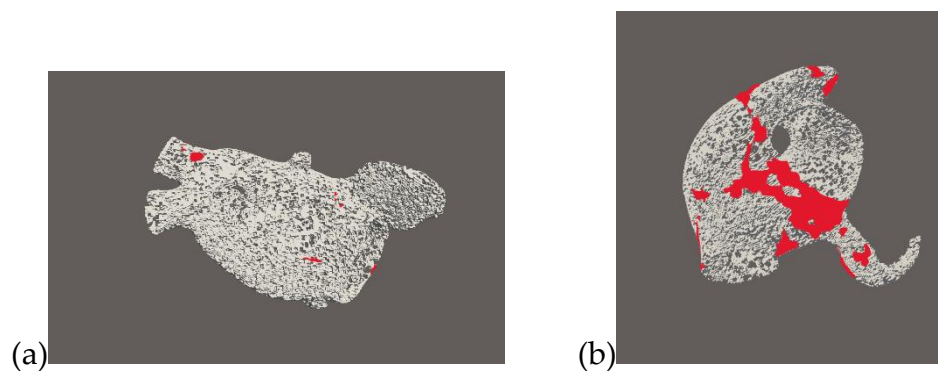


Figura A.39 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y .

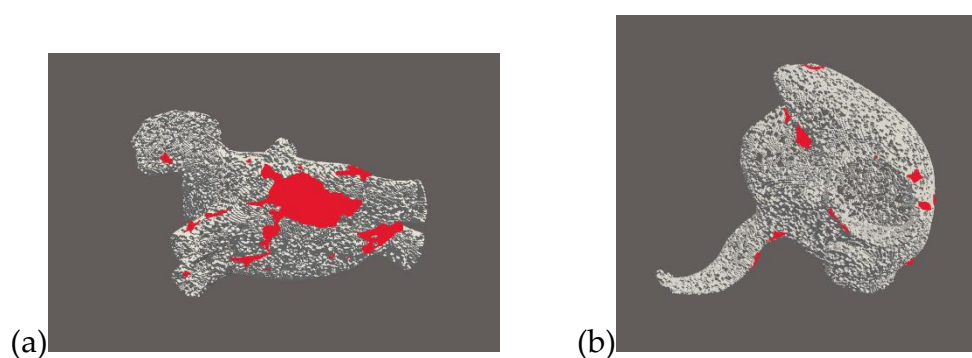


Figura A.40 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

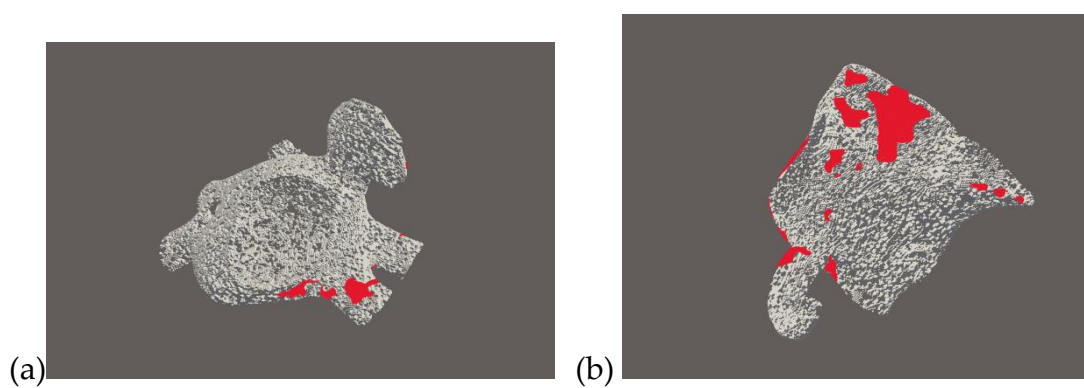


Figura A.41 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

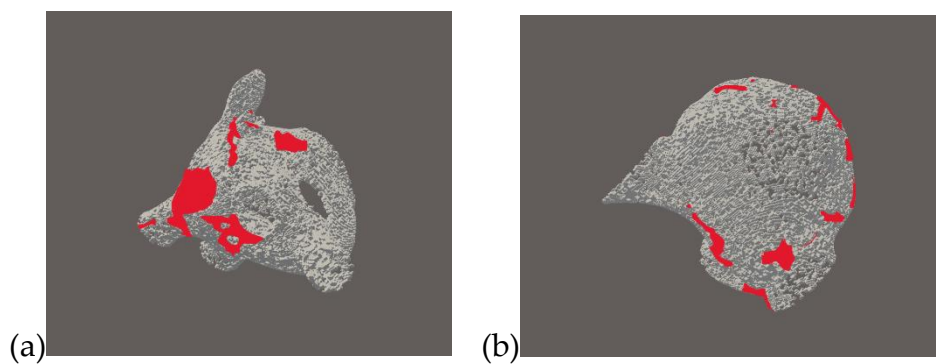


Figura A.42 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

P005:

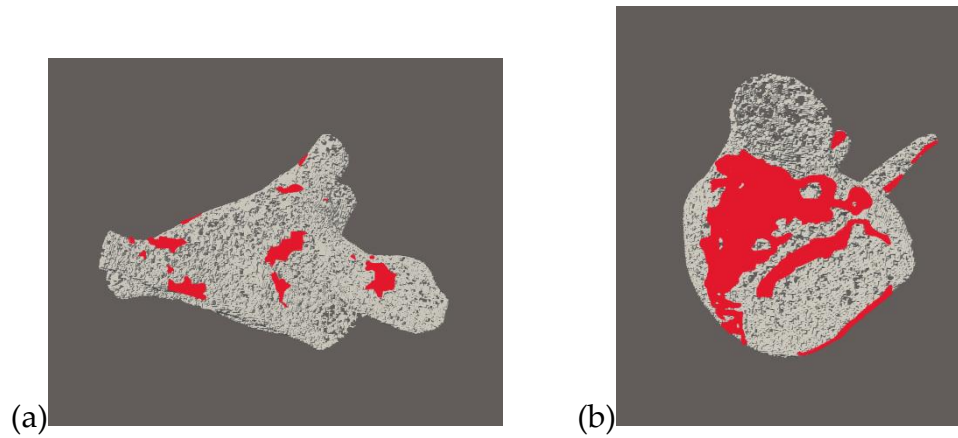


Figura A.43 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

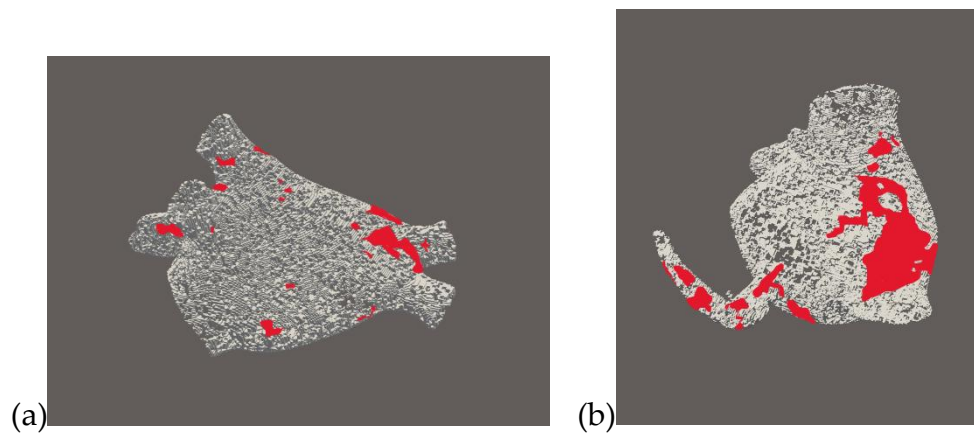


Figura A.44 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

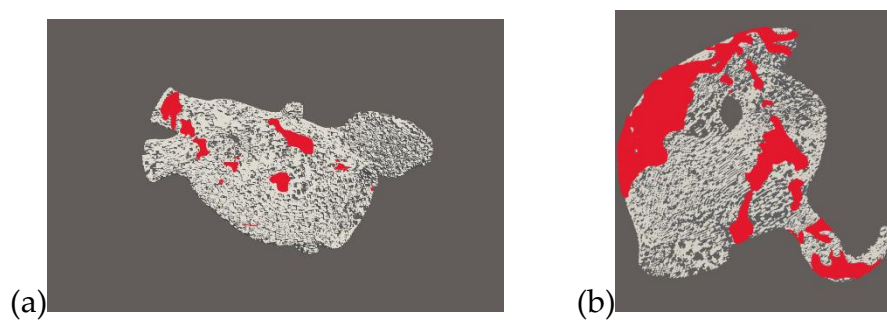


Figura A.45 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y.

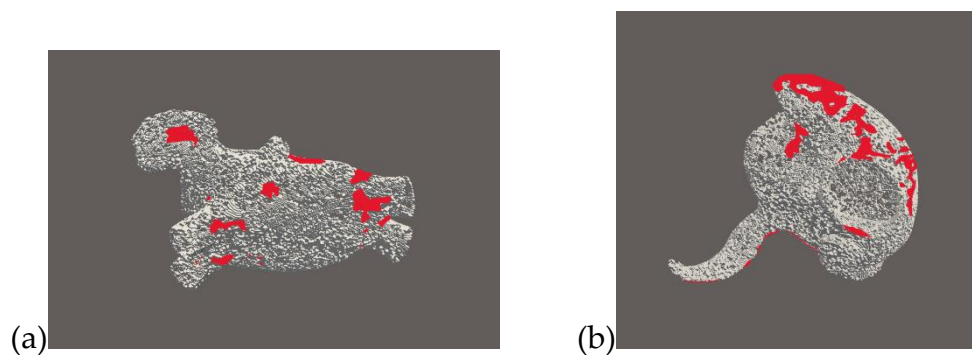


Figura A.46 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

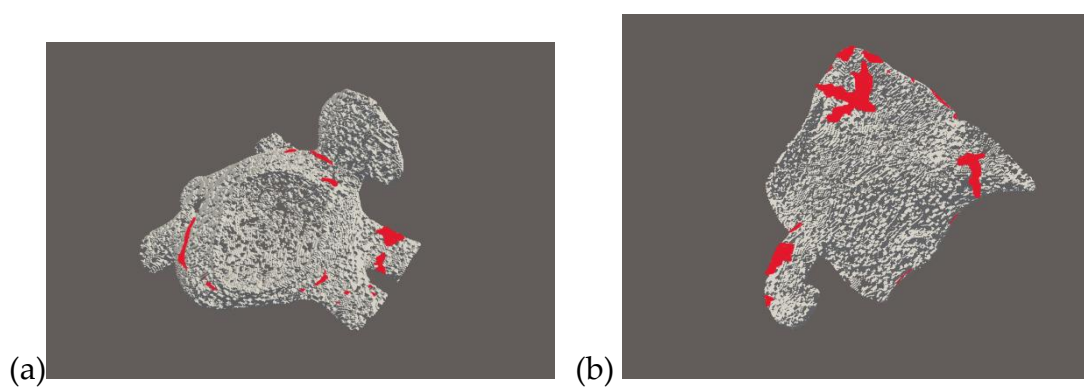


Figura A.47 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

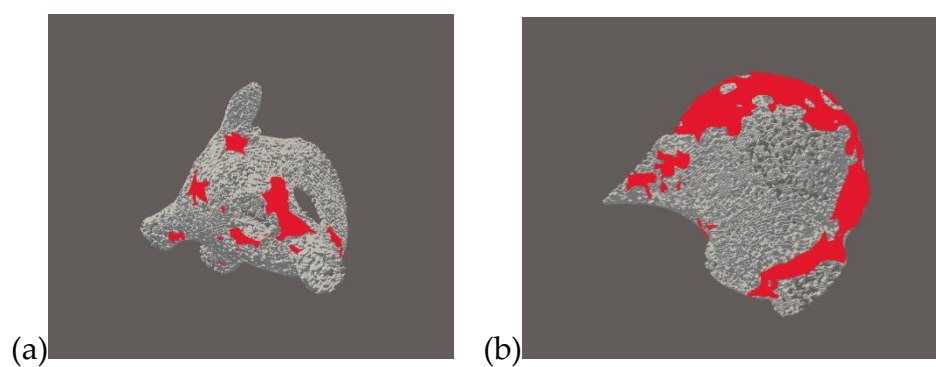


Figura A.48 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

P006:

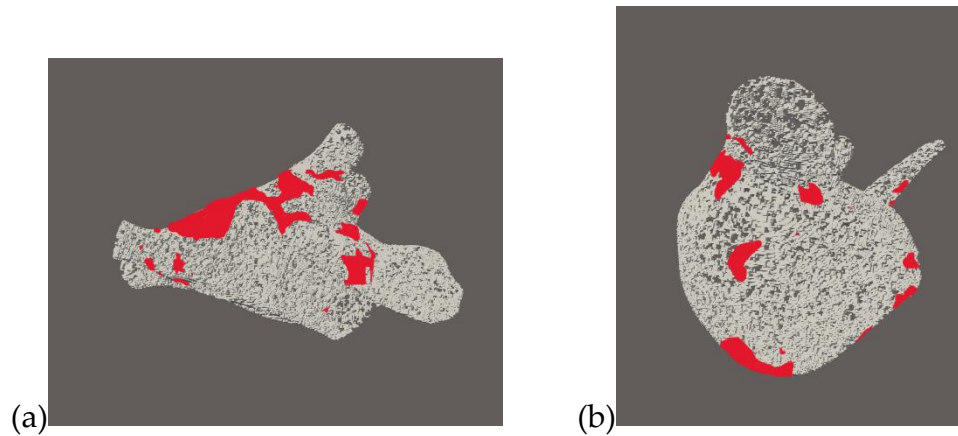


Figura A.49 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

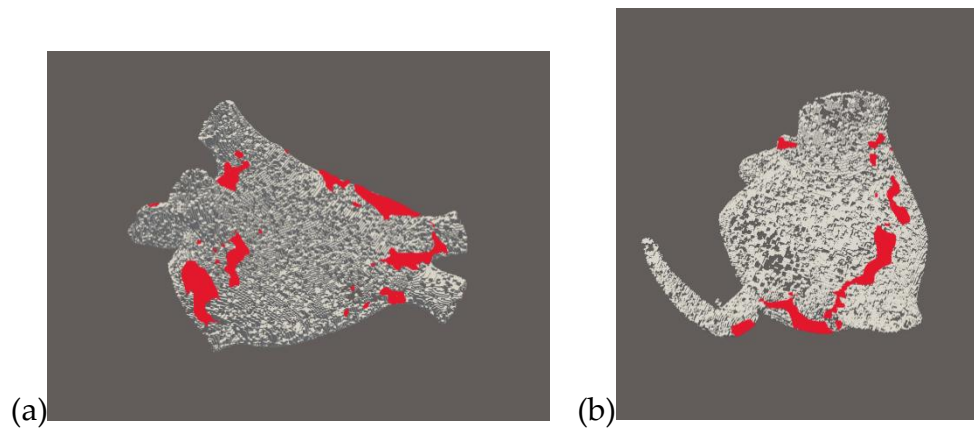


Figura A.50 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

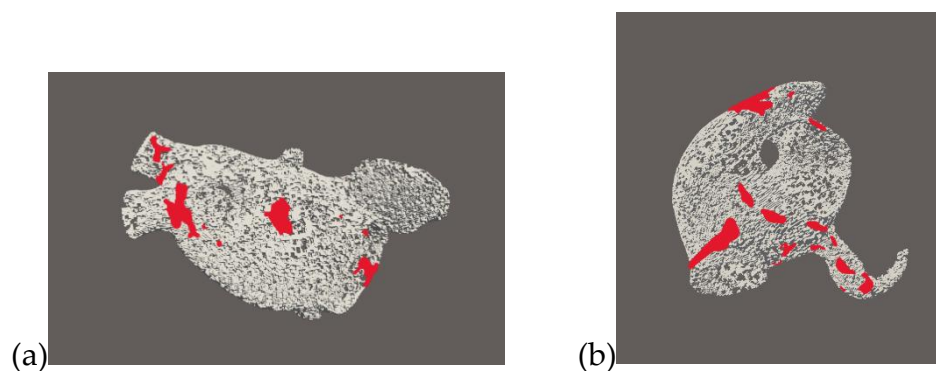


Figura A.51 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y.

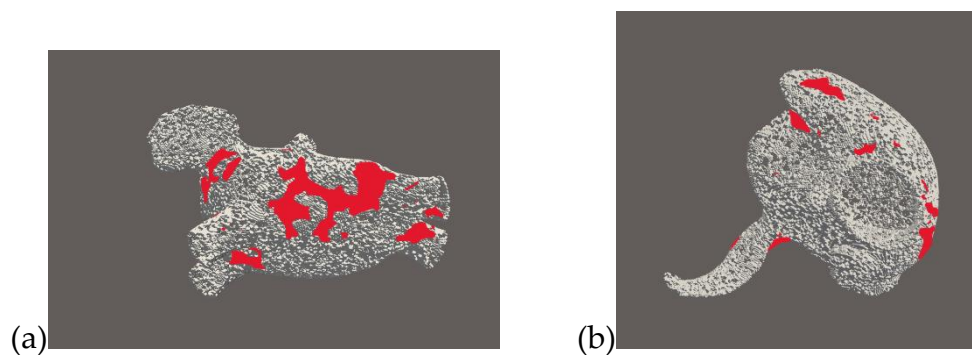


Figura A.52 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

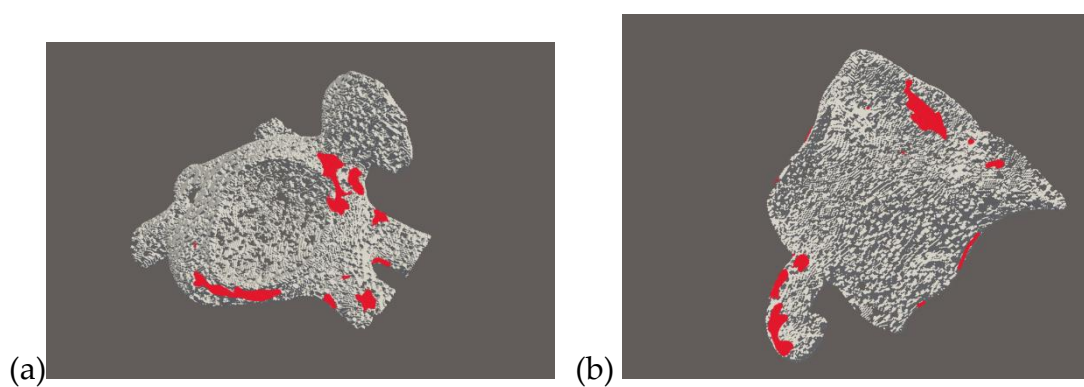


Figura A.53 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

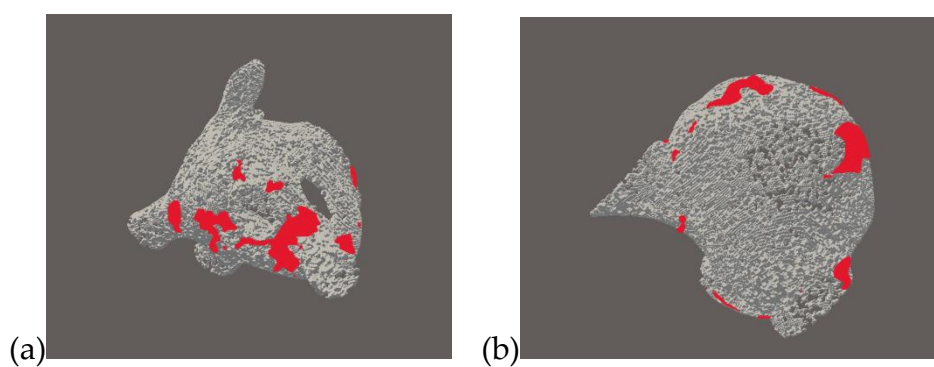


Figura A.54 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

P008:

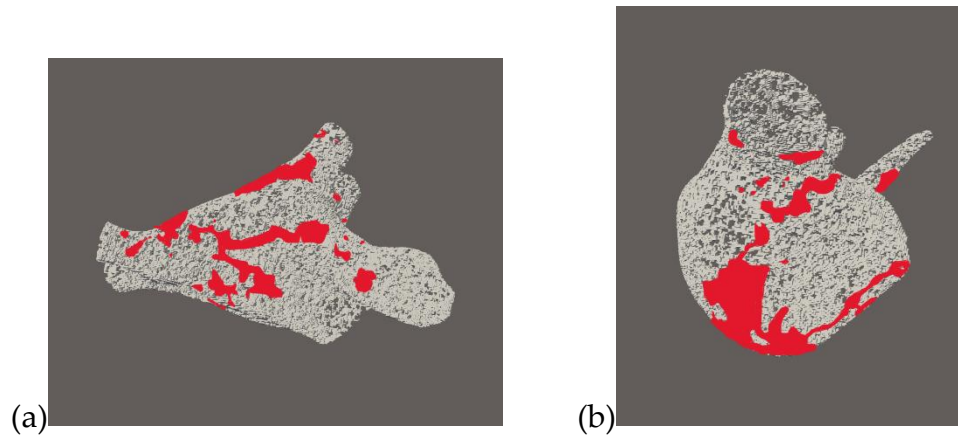


Figura A.55 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

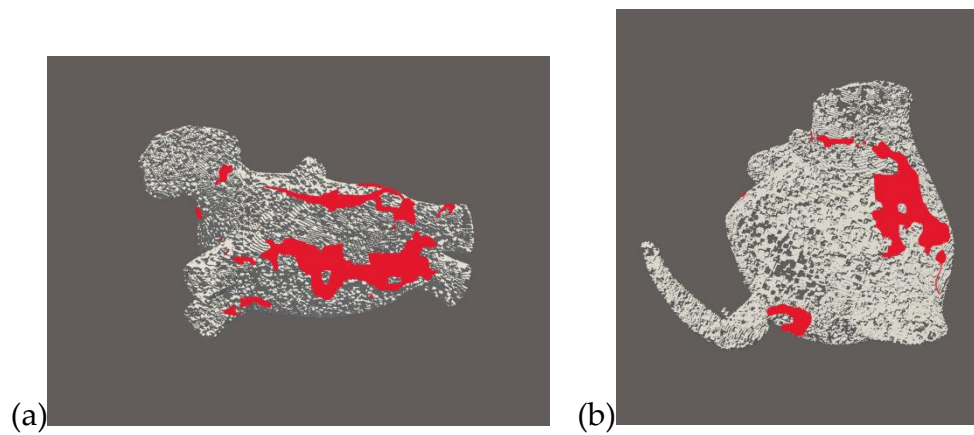


Figura A.56 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

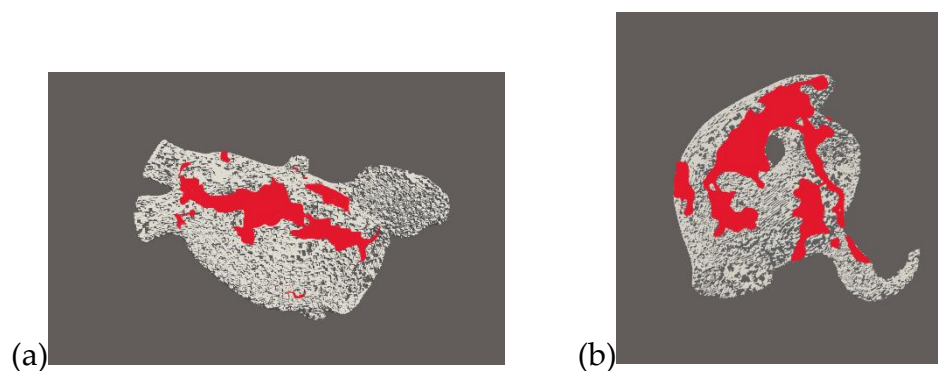


Figura A.57 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y.

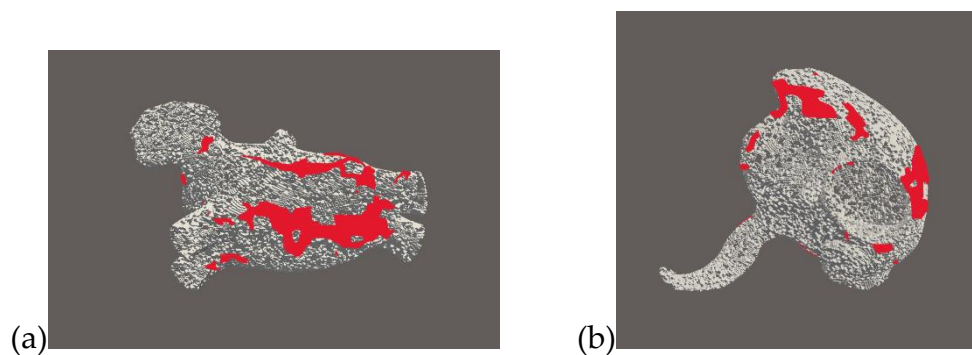


Figura A.58 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

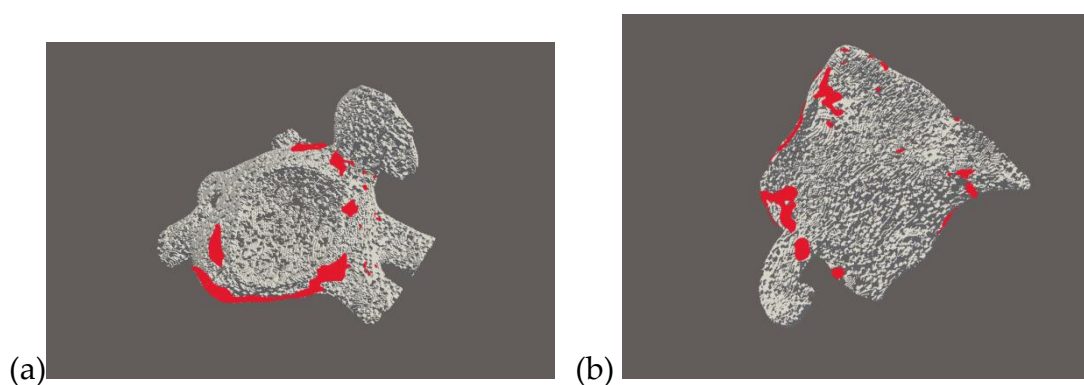


Figura A.59 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

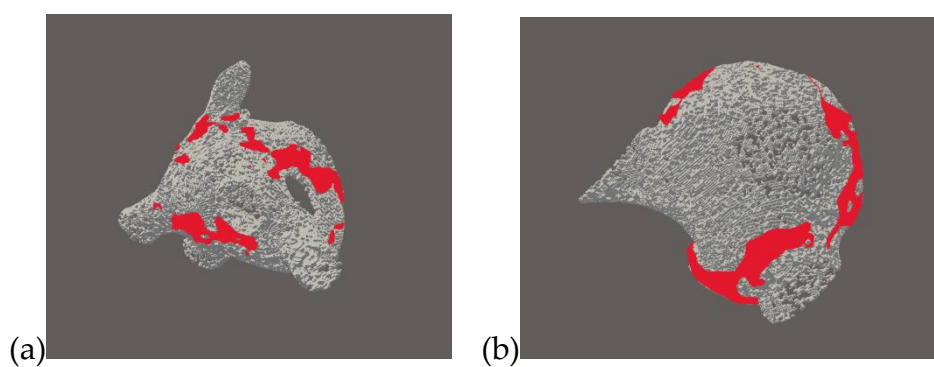


Figura A.60 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

P018:

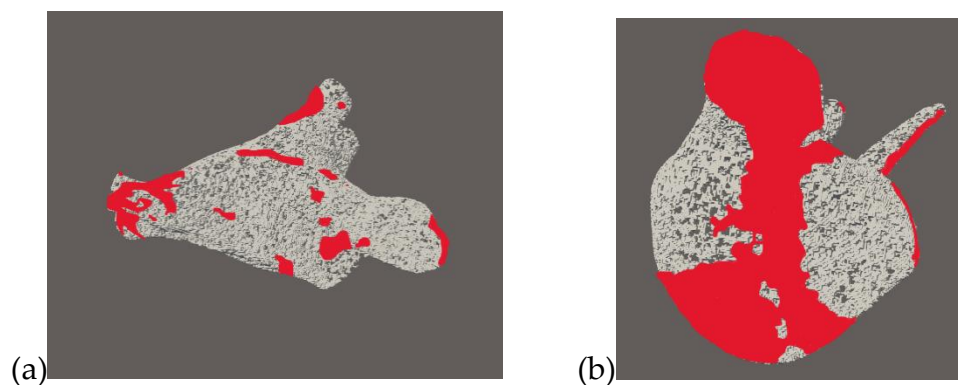


Figura A.61 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

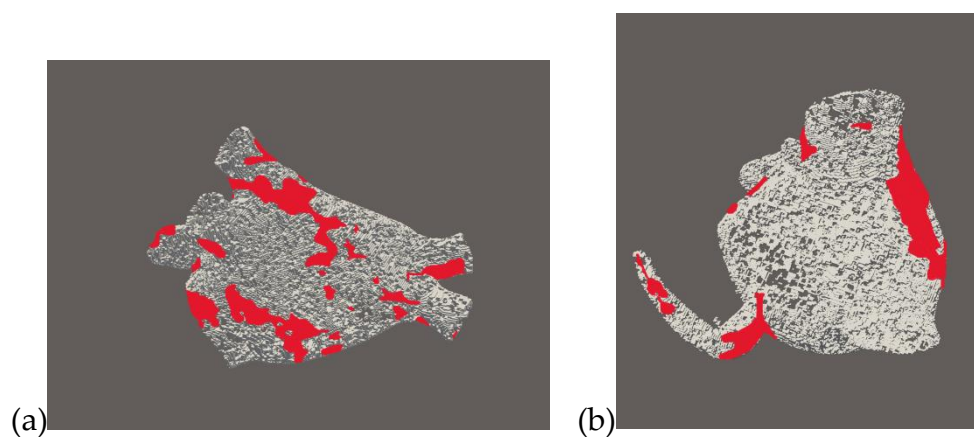


Figura A.62 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

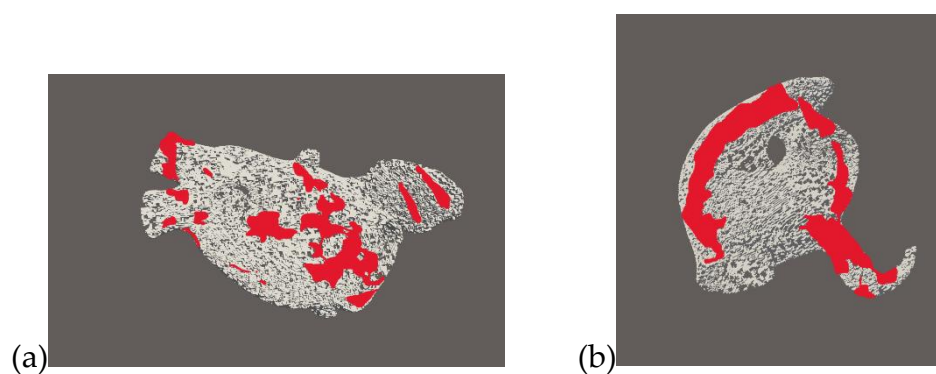


Figura A.63 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y.

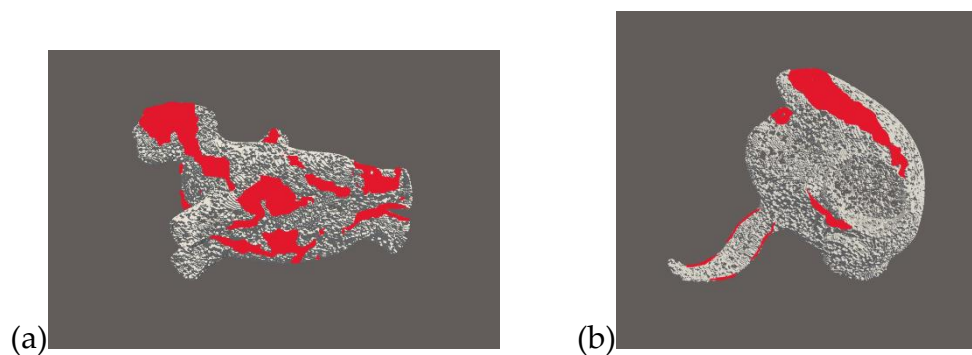


Figura A.64 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

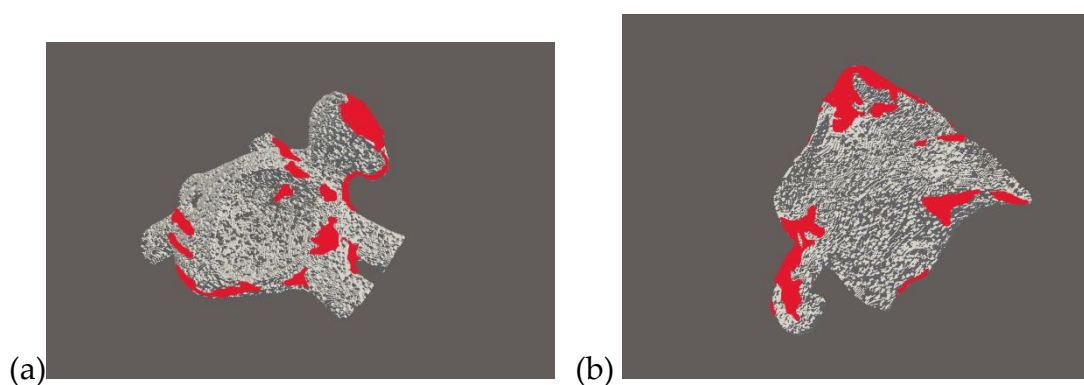


Figura A.65 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

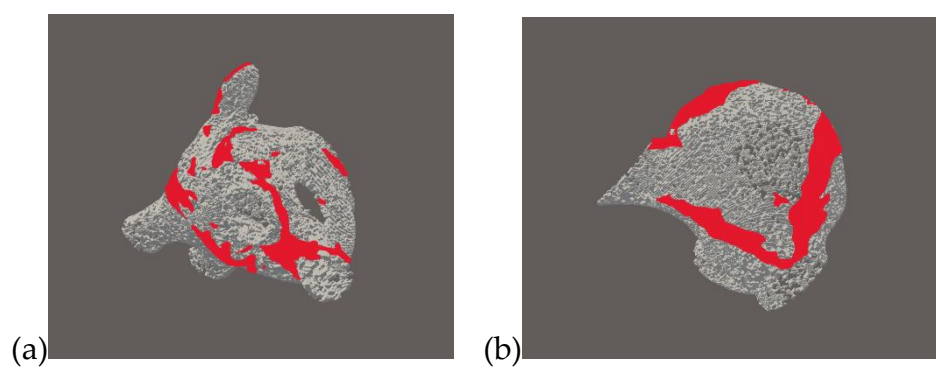


Figura A.66 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

P020:

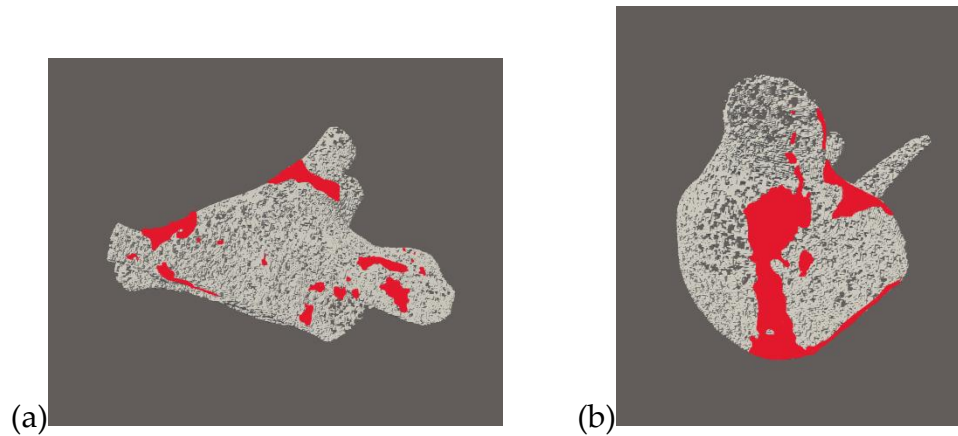


Figura A.67 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori negativi della coordinata z.

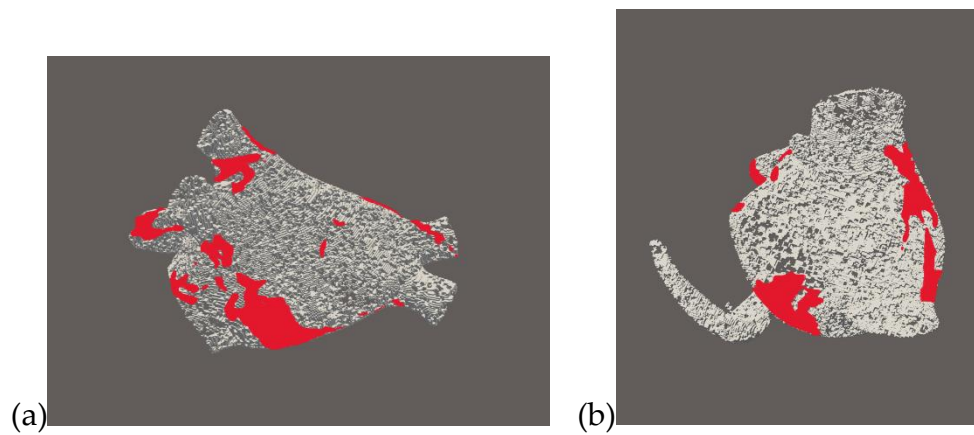


Figura A.68 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano xy per valori positivi della coordinata z.

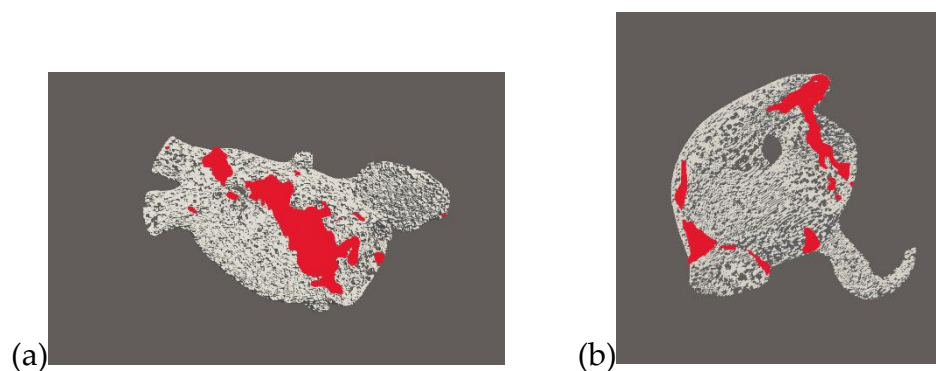


Figura A.69 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori positivi della coordinata y.

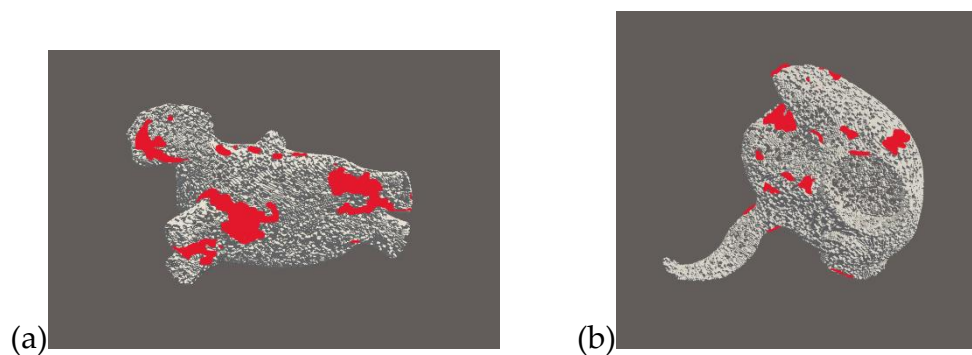


Figura A.70 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zx per valori negativi della coordinata y .

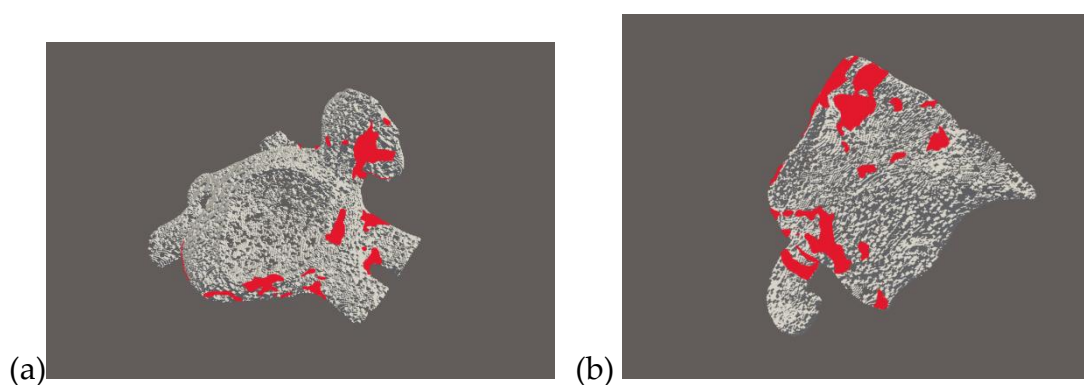


Figura A.71 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori negativi della coordinata x .

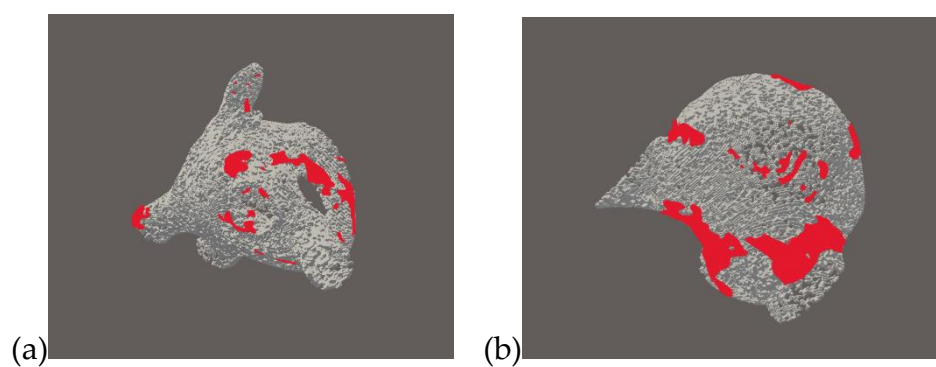


Figura A.72 Vista dell'atrio sinistro (a) e dell'atrio destro (b) nel piano zy per valori positivi della coordinata x .

