Progetto PDE 34 (Prof. S.Severi)
Myocardial tissue
RISOLUZIONE NUMERICA
DEL MODELLO MONODOMINIO

Introduzione

1. Il modello bidominio

Il modello bidominio descrive la propagazione del potenziale d'azione attraverso il tessuto miocardico. E' un modello tridimensionale che considera il tessuto come un mezzo con due fasi, nel quale ogni punto dello spazio è composto da una frazione di liquido intracellulare ed una frazione di liquido extracellulare. Di conseguenza, in ciascun punto sono definiti due potenziali, *Vi* e *Ve*, così come due correnti i_i e i_e ed un potenziale di membrana V:

$$i_t = i_i + i_e$$

$$i_i = -\sigma_i \nabla V_i, \quad i_e = -\sigma_e \nabla V_e,$$

$$V = V_i - V_e.$$

con σ_i e σ_e tensori di conduttanze per unità di lunghezza dello spazio intracellulare ed extracellulare, rispettivamente. Grazie alla natura cilindrica delle cellule, i due tensori condividono gli assi principali, ma i valori lungo tali direzioni possono differire.

Nell'ipotesi di assenza di corrente esterna, la corrente totale è conservata, perciò:

ovvero:
$$\nabla \cdot i_t = 0$$

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_i + \sigma_e \nabla V_e) = 0. \qquad (11.23)$$

La corrente transmembrana i_T è la corrente che abbandona lo spazio intracellulare per entrare nello spazio extracellulare. Per una membrana biologica, la corrente transmembrana totale è la somma delle correnti ioniche e capacitive:

$$i_T = \chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} \right) = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_i). \qquad (11.26)$$

con χ rapporto superficie-volume della membrana.

Le equazioni (11.23) e (11.26) costituiscono il modello bidominio.

2. Riduzione al monodominio

L'equazione (11.26), nel caso monodimensionale, può essere ridotta all'equazione monodominio in un caso particolare. Dalle equazioni presentate sopra è possibile pervenire alla seguente espressione:

$$\nabla V_i = (\sigma_i + \sigma_e)^{-1}(\sigma_e \nabla V - i_t).$$

cosicchè il bilancio delle correnti transmembrana diventi:

$$\chi\left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}\right) = \nabla \cdot (\sigma_i(\sigma_i + \sigma_e)^{-1}\sigma_e \nabla V) - \nabla \cdot \sigma_i(\sigma_i + \sigma_e)^{-1} i_t.$$

Da tale espressione si deduce che, se la matrice $\sigma_i(\sigma_i + \sigma_e)^{-1}\sigma_e$ è proporzionale ad un multiplo costante della matrice identità, il secondo termine a secondo membro è nullo, in virtù della proprietà relativa alla divergenza di i_t.

Tale assunzione equivale a considerare le due matrici σ_i e σ_e proporzionali, con $\sigma_i = \alpha\sigma_e$ con α costante. In tal modo il modello bidominio si riduce al modello monodominio, descritto dalla seguente equazione:

$$\chi\left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}\right) = \nabla \cdot (\sigma \nabla V)$$

con $\sigma = \sigma_i(\sigma_i + \sigma_e)^{-1}\sigma_e$

Risoluzione del modello

1. Ipotesi da adottare

Per la risoluzione del modello si assuma un dominio monodimensionale. In particolare si consideri un numero N di cellule di lunghezza L=0.012 cm, unite alle estremità a costituire un'unica fibra. Le cellule miocardiche, infatti, risultano collegate tra loro da gap junction, giunzioni che permettono la propagazione di segnali elettrici dallo spazio intracellulare di una cellula, verso lo stesso spazio delle cellule adiacenti, senza coinvolgere il liquido extracellulare. La tipica struttura che si delinea è perciò quella di una fibra, assimilabile da un punto di vista modellistico ad un cavo, quindi con forma cilindrica.

Alterazioni del potenziale di riposo della membrana sono dovute a spostamenti di carica da un lato all'altro della stessa, le quali, diffondendo nello spazio circostante, permettono la propagazione della perturbazione. Nell'elaborazione, il potenziale e la corrente si considerino uniformi sulla sezione del cilindro. Il flusso di cariche ioniche che attraversano il doppio strato fosfolipidico, grazie alla presenza di appositi canali ionici, è sintetizzato dal termine I_{ion} . In generale tale grandezza dipende in modo non lineare dal potenziale di membrana. Nonostante ciò è possibile apportare una semplificazione e considerare un legame di tipo lineare, quindi:

$$I_{ion} = (V-V_0)/R_m$$

con V_0 valore del potenziale di membrana a riposo, costante nello spazio e nel tempo, ed R_m resistenza di membrana per unità di superficie.

Da tale assunzione si procede al seguente cambio di variabile:

$$v = V - V_0$$

e, sfruttando l'invarianza del valore V_0, si ottiene la seguente equazione alle variazioni:

$$c_m \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\sigma}{\chi} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{v}{R_m} \quad ;$$

moltiplicando, quindi, per Rm, si definisca:

$\tau_m = R_m C_m$ costante di tempo della membrana;

$\lambda = \frac{\sigma R_m}{\chi}$ costante di spazio della membrana.

I due valori descrivono l'attenuazione, rispettivamente nel tempo e nello spazio, subita dal potenziale in seguito ad una sua variazione.

Sostituendo tali valori nell'equazione del modello si ottiene l'espressione:

$$\tau_m \frac{\partial v(x,t)}{\partial t} + v(x,t) = \lambda^2 \frac{\partial^2 v(x,t)}{\partial x^2}$$

L'equazione ottenuta è un'equazione differenziale del secondo ordine alle derivate parziali. In essa compare un termine diffusivo, costituito dalla derivata seconda nello spazio, che descrive il fenomeno di distribuzione dell'energia iniziale del sistema. La velocità di diffusione è espressa dal parametro

$$a = \frac{\sigma}{\chi c_m}.$$

La non stazionarietà del processo è espressa dalla derivata nel tempo. È inoltre presente un termine reattivo corrispondente alla grandezza incognita non derivata.

Data la struttura dell'equazione, per la risoluzione sono richieste due condizioni al contorno ed una condizione iniziale. Le condizioni al contorno esprimono flusso di corrente nullo alle estremità del dominio intracellulare, poiché l'unico modo per permettere che vi sia flusso di corrente tra interno ed esterno è l'attraversamento della membrana fosfolipidica. Tale ipotesi è espressa dalla condizione di Neumann agli estremi a e b del tratto:

$$\left.\frac{\partial v}{\partial x}\right|_{x=a} = 0\,;$$

$$\left.\frac{\partial v}{\partial x}\right|_{x=b} = 0\,;$$

Per definire la condizione iniziale si supponga di osservare l'andamento del potenziale di membrana nel tempo e nello spazio a partire da un istante t_0, successivo alla somministrazione di un impulso di corrente di durata limitata, applicato in un punto del tratto di fibra. L'impulso ha espressione:

$$i_e(x,t) = \frac{I_e \tau_m}{2\pi r_i}\delta(x)\delta(t)$$

con r_i raggio della fibra.

La soluzione dell'equazione del modello in tal caso presenta la seguente espressione analitica:

$$v_a(x,t) = \frac{I_e r_m}{2\pi r_i \lambda \sqrt{\frac{t}{\tau_m}}} \exp\left(-\frac{\tau_m x^2}{4\lambda^2 t}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau_m}\right)$$

corrispondente ad una Gaussiana centrata nel punto di applicazione dell'impulso, che subisce al contempo un'attenuazione ed un aumento della varianza, come mostrato nella seguente figura:

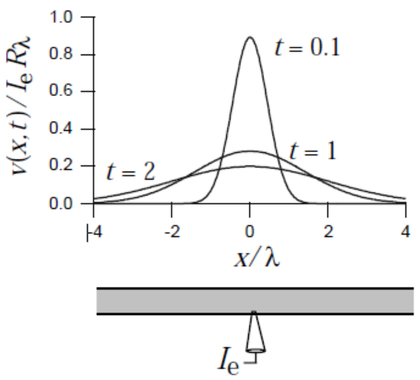

Figura 1-1. Soluzione analitica in vari istanti di tempo

In virtù di tale risultato, si definisca la condizione iniziale imponendo il valore di $v_a(x,t)$ all'istante iniziale.

Di seguito si riportano il problema completo e i principali parametri coinvolti, con le rispettive unità di misura:

$$\begin{cases} \tau_m \dfrac{\partial v(x,t)}{\partial t} + v(x,t) = \lambda^2 \dfrac{\partial^2 v(x,t)}{\partial x^2} \\ \left.\dfrac{\partial v}{\partial x}\right|_{x=a} = 0\,; \quad \left.\dfrac{\partial v}{\partial x}\right|_{x=b} = 0; \\ v(x,0) = v_a(x,t_0) \end{cases}$$

Parametro	Unità di Misura	Valore
σ_i	$mS*cm^{-1}$	6.67
σ_e	$mS*cm^{-1}$	3.33
λ	Cm	0.09
χ	cm^{-1}	1.92e+03
C_m	$\mu F*cm^{-2}$	1
R_m	$K\Omega*cm^2$	7
τ_m	ms	7

Alla luce delle caratteristiche dell'equazione, una PDE parabolica con termine reattivo, per la risoluzione numerica del problema si applichino opportuni metodi numerici.