

MICOL PENNACCHIO (*)

Simulazione numerica di campi elettrici in elettrocardiologia (**)

1 - Introduzione

Scopo dell'elettrocardiologia è la correlazione fra le misure del campo elettrico tridimensionale e la distribuzione dei generatori intracardiaci corrispondenti.

Per interpretare le misure di potenziale di volume è stato proposto il doppio strato obliquo [3], [2] come modello di generatore anisotropo, che approssima bene il campo generato dal fronte di attivazione cardiaco a distanza e nelle immediate vicinanze del fronte.

Mentre la natura anisotropa dei generatori è inclusa nel modello di generatore, non è stata ancora studiata l'influenza dell'anisotropia elettrica del muscolo cardiaco sulla distribuzione tridimensionale del potenziale. Il presente studio è stato intrapreso per valutare quantitativamente l'effetto dell'anisotropia di conduzione del miocardio sul campo elettrico generato dalle sorgenti cardiache. Inizialmente come sorgente elettrica è stato considerato un singolo dipolo che rappresenta la densità dipolare superficiale di un elemento unitario di superficie di doppio strato.

Precedenti modelli hanno simulato il campo di potenziale generato da sorgenti di corrente in mezzo anisotropo bidimensionale e limitato [8] o in un volume conduttore tridimensionale con anisotropia uniforme [4]. In questo lavoro si è cercato di simulare numericamente la distribuzione di potenziale generata da dipoli di cor-

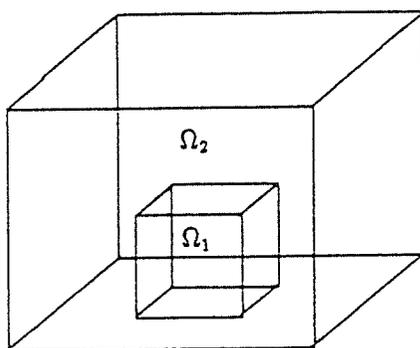
(*) Dip. di Matematica, Univ. Parma, Via D'Azeglio 85, 43100 Parma, Italia.

(**) Ricevuto il 13.11.1991. Classificazione AMS 65 C 20. Lavoro eseguito con il contributo MURST 40% nell'ambito di una ricerca interdisciplinare tra il Dip. di Matematica, il Dip. di Biologia e Fisiologia Generali dell'Univ. di Parma, il Dip. di Informatica e Sistemistica dell'Univ. di Pavia e CVRTI Univ. of Utah, Salt Lake City, Utah, USA.

rente posti in un mezzo tridimensionale anisotropo non uniforme in contatto con un mezzo omogeneo ed isotropo. Il modello qui presentato incorpora la particolare struttura a fibre del tessuto cardiaco. Infatti il mezzo anisotropo rappresenta il miocardio mediante strati sovrapposti di fibre parallele che ruotano all'interno della parete ventricolare fra epicardio ed endocardio.

2 - Formulazione del problema

È stato studiato il seguente problema: un blocco di miocardio anisotropo Ω_1 è



$$\begin{aligned}\Omega &= \Omega_1 \cup \Omega_2 \\ \Gamma &= \partial\Omega \\ \Gamma_k &= \partial\Omega_k \quad k=1,2 \\ \Gamma'_k &= \Gamma \cap \Gamma_k \\ \Gamma''_k &= \Gamma \setminus \Gamma'_k \\ \Gamma &= \Gamma'_1 \cup \Gamma'_2 \\ \Omega_1 \text{ e } \Omega_2 &\text{ contigue} \\ \Gamma''_1 &= \Gamma''_2\end{aligned}$$

Figura 1.

stato immerso in un volume conduttore omogeneo ed isolato Ω_2 (Fig. 1). Il dipolo può assumere una qualunque posizione all'interno del miocardio, libero di essere orientato lungo una qualunque direzione. Nel seguito indicheremo con:

$a_l(x)$ il versore tangente alla fibra nel punto $x \quad \forall x \in \Omega_1$

$\sigma_l(x), \sigma_t(x)$ i coefficienti di conducibilità elettrica longitudinale e trasversale nel miocardio $\forall x \in \Omega_1$

$\sigma(x)$ il coefficiente di conducibilità elettrica nel mezzo conduttore extracardiaco $\forall x \in \Omega_2$

$u(x)$ il potenziale elettrico extracellulare $\forall x \in \Omega = \Omega_1 \cup \Omega_2$.

Si è supposto che la conducibilità possieda una simmetria assiale rispetto alla direzione delle fibre, quindi il tensore di conducibilità nella regione anisotropa Ω_1 è dato da $A_1 = U\Sigma U^T$, $U = (a_1, a_2, a_3)$, $\Sigma = \text{diag}(\sigma_l, \sigma_t, \sigma_t)$ e a_1, a_2, a_3 sono vettori colonna ortonormali con a_1 parallelo ad a_l . Per l'ipotesi di simmetria assiale a_2

e a_3 sono definiti a meno di una rotazione. Risulta

$$A_1 = \sigma_l(a_1 a_1^T) + \sigma_t(a_2 a_2^T) + (a_3 a_3^T) = (\sigma_l - \sigma_t)(a_1 a_1^T) + \sigma_t I$$

poiché $(a_1 a_1^T) + (a_2 a_2^T) + (a_3 a_3^T) = UU^T = I$. Nella regione omogenea Ω_2 si ha $A_2 = \sigma I$ con I matrice identità.

Il potenziale $u(x)$ in Ω soddisfa quindi il seguente problema al contorno

$$\begin{aligned} \operatorname{div}(A\nabla u) &= f && \text{in } \Omega \\ (1) \quad (A\nabla u) \cdot n &= 0 && \text{su } \Gamma = \partial\Omega \\ u_1 &= u_2 && (A_1 \nabla u_1) \cdot n_1 = (A_2 \nabla u_2) \cdot n_2 = - (A_1 \nabla u_1) \cdot n_2 \quad \text{su } \Gamma_1^* \end{aligned}$$

dove n , e n_i indicano le normali esterne a Γ e Γ_i rispettivamente e Γ_1^* la frontiera interna a Γ_1 e Γ_2 . Il termine sorgente f è dato da

$$f = -m \delta'_{x_0}$$

con m momento dipolare e δ'_{x_0} derivata della delta di Dirac lungo la direzione del dipolo posto in x_0 . È stata imposta la continuità del potenziale e del flusso su Γ_1^* , mentre la condizione di Neumann su Γ definisce una situazione realistica per il volume conduttore considerato. In particolare le condizioni al contorno di questo modello riproducono quelle di una situazione sperimentale riportate in letteratura da [8].

Il problema è risolubile univocamente per $u \in H^{-1/2-\varepsilon}(\Omega)$ a meno di costanti additive [7], infatti il termine sorgente f soddisfa la seguente *condizione di compatibilità*

$$\langle f, c \rangle = 0 \quad \forall c \text{ costante.}$$

Allora per funzioni test φ sufficientemente regolari la soluzione di (1) soddisfa

$$\sum_{i=1}^2 \int_{\Omega_i} (\nabla \varphi)^T A_i \nabla u_i d\Omega_i = m \varphi'(x_0)$$

dove $\varphi'(x_0)$ indica la derivata lungo la direzione del dipolo.

3 - Estrazione della singolarità

La soluzione u di (1) presenta una singolarità in x_0 ed è regolare altrove. Si è quindi pensato di estrarre questa singolarità dalla soluzione e di risolvere il pro-

blema rimanente. Infatti ogni soluzione di un problema al contorno può essere ottenuta come somma di una parte principale e di una parte rimanente, che è soluzione dello stesso problema ma con un nuovo termine sorgente.

La parte principale viene costruita come soluzione fondamentale e contiene, se sono presenti, tutte le singolarità.

La singolarità fondamentale di $\text{div}(\Sigma \nabla u) = f$ è data da

$$w = \frac{1}{4\pi} \frac{\partial r^{-1}}{\partial \nu}$$

dove $r = \sqrt{(x - x_0)^T \Sigma (x - x_0)}$ e la derivata è definita nella direzione ν del dipolo. Si è quindi pensato di confinare questa singolarità in una terza regione Ω_0 contenente il dipolo, contenuta in Ω_1 e sufficientemente piccola da poter considerare l'anisotropia uniforme al suo interno ($A_1 = \Sigma$).

La soluzione del problema (1) è stata quindi scritta come

$$u_0 = v_0 + w \quad \text{in } \Omega_0 \quad u_k = v_k \quad \text{in } \Omega_k \quad k = 1, 2.$$

Il problema è stato riformulato come segue

$$\sum_{i=1}^2 \int_{\Omega_i} (\nabla \varphi)^T A_i \nabla v_i d\Omega_i = - \int_{\Omega_0} (\nabla \varphi)^T \Sigma \nabla w d\Omega_0$$

$$w + v_0 = v_1 \quad \text{su } \Gamma_0 \quad v_1 = v_2 \quad \text{su } \Gamma_1.$$

4 - Approssimazione numerica

Una soluzione approssimata del problema è stata determinata utilizzando il metodo degli elementi finiti.

Sia τ_h una reticolazione uniforme di Ω in N parallelepipedi K_i tali che:

$$\Omega = \bigcup_{K_i \in \tau_h} K_i = K_1 \cup K_2 \cup \dots \cup K_N.$$

Sia $Q(K) = \{v | v \text{ trilineare su } K\}$ e $V_h = \{v_h \in C^0(\bar{\Omega}) : v_h \in Q(K), \forall K \in \tau_h\}$. In corrispondenza ai nodi interni N_j della reticolazione si può definire la seguente base canonica

$$\phi_i \in V_h \quad \phi_i(N_j) = \delta_{ij} = \begin{cases} 1 & i = j \\ 0 & i \neq j \end{cases}$$

Le funzioni $v_h \in V_h$ hanno, allora, la seguente rappresentazione

$$v_h(x) = \sum_{j=1}^M \eta_j \phi_j(x) \quad \eta_j = v_h(N_j) \quad x \in \Omega \setminus \Omega_0,$$

Si ottiene quindi il seguente *problema discreto*: trovare $v_h \in V_h$ tale che

$$(2) \quad \sum_{i=0}^2 \int_{\Omega_i} (\nabla z_h)^T A_i \nabla v_h \, d\Omega_i = - \int_{\Omega_0} (\nabla z_h)^T \Sigma \nabla w \, d\Omega_0 \quad \forall z_h \in V_h.$$

Nella regione Ω_0 sono state scelte opportune funzioni base $\bar{\phi}_i$ in modo tale che gli integrali $\int_{\Omega_0} (\nabla z_h)^T \Sigma \nabla w$ presentino una singolarità del primo ordine in x_0 . Il problema (2) è equivalente al sistema lineare:

$$(3) \quad K\xi = b$$

dove $K = (k_{ij})$ è una matrice simmetrica e semi-definita positiva; inoltre, essa è sparsa, in quanto si ha $k_{ij} = 0$ a meno che N_i e N_j siano nodi dello stesso parallelepipedo.

Per risolvere (3) sono stati studiati due diversi metodi iterativi, opportunamente modificati, poiché la matrice K essendo semidefinita positiva è singolare. Dapprima è stato utilizzato il *metodo iterativo SOR* scegliendo un opportuno parametro di rilassamento [5], poi per accelerare la convergenza è stato applicato il *metodo del gradiente coniugato preconditionato*, dove come preconditionatore è stata costruita una matrice M , definita positiva, ottenuta con una decomposizione incompleta di Cholesky [6].

5 - Un caso di studio

La regione anisotropa Ω_1 rappresenta il miocardio mediante un parallelepipedo costituito da strati sovrapposti di fibre parallele la cui direzione ruota con la quota fra epicardio ed endocardio.

In questa simulazione sono stati considerati solo strati di fibre piatti. Per il caso, studiato numericamente, la base del parallelepipedo è quadrata con lato di 30 mm, l'altezza è di 15 mm. Il miocardio è in contatto con un uguale parallelepipedo Ω_2 omogeneo che rappresenta il sangue intracavitario.

I piani $z = 16$ e $z = 31$ corrispondono alla superficie endocardica e epicardica rispettivamente (Fig. 2). Nell'applicazione del metodo degli elementi finiti l'intera regione Ω è stata discretizzata in modo uniforme e le nostre simulazioni hanno mostrato che 27000 (i.e. $30 \times 30 \times 30$) elementi di volume davano una buona appros-

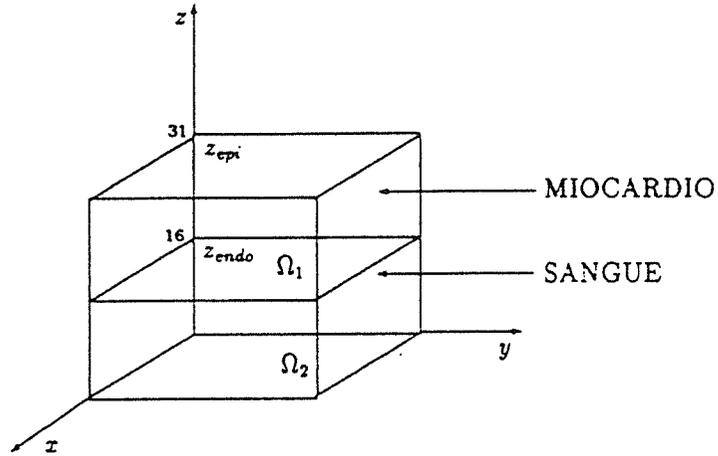


Figura 2.

simazione della soluzione calcolata. Si consideri un sistema di assi cartesiani tali che la faccia inferiore del parallelepipedo sia sul piano xy . Poiché la direzione delle fibre nella regione Ω_1 , dipende solo da z si ha:

$$a_i^T = (\cos(\theta), \sin(\theta), 0)$$

$$U = \begin{pmatrix} \cos(\theta) & \sin(\theta) & 0 \\ -\sin(\theta) & \cos(\theta) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

dove θ , angolo di rotazione delle fibre nel miocardio, è funzione del livello z tra l'endocardio e l'epicardio. Nelle nostre simulazioni è stata scelta $\theta = \theta(z)$ come funzione lineare di z fra 0 e $\frac{\pi}{2}$

$$\theta(z) = \frac{z - z_{\text{endo}}}{z_{\text{epi}} - z_{\text{endo}}} \frac{\pi}{2} \quad z_{\text{endo}} \leq z \leq z_{\text{epi}}$$

dove z_{epi} e z_{endo} sono i livelli del piano epicardico ed endocardico rispettivamente.

In questo modello è possibile assegnare un qualunque valore alla direzione delle fibre sul piano endocardico e all'angolo totale di rotazione dell'anisotropia tra l'endocardio e l'epicardio.

DIPLO EPICARDICO

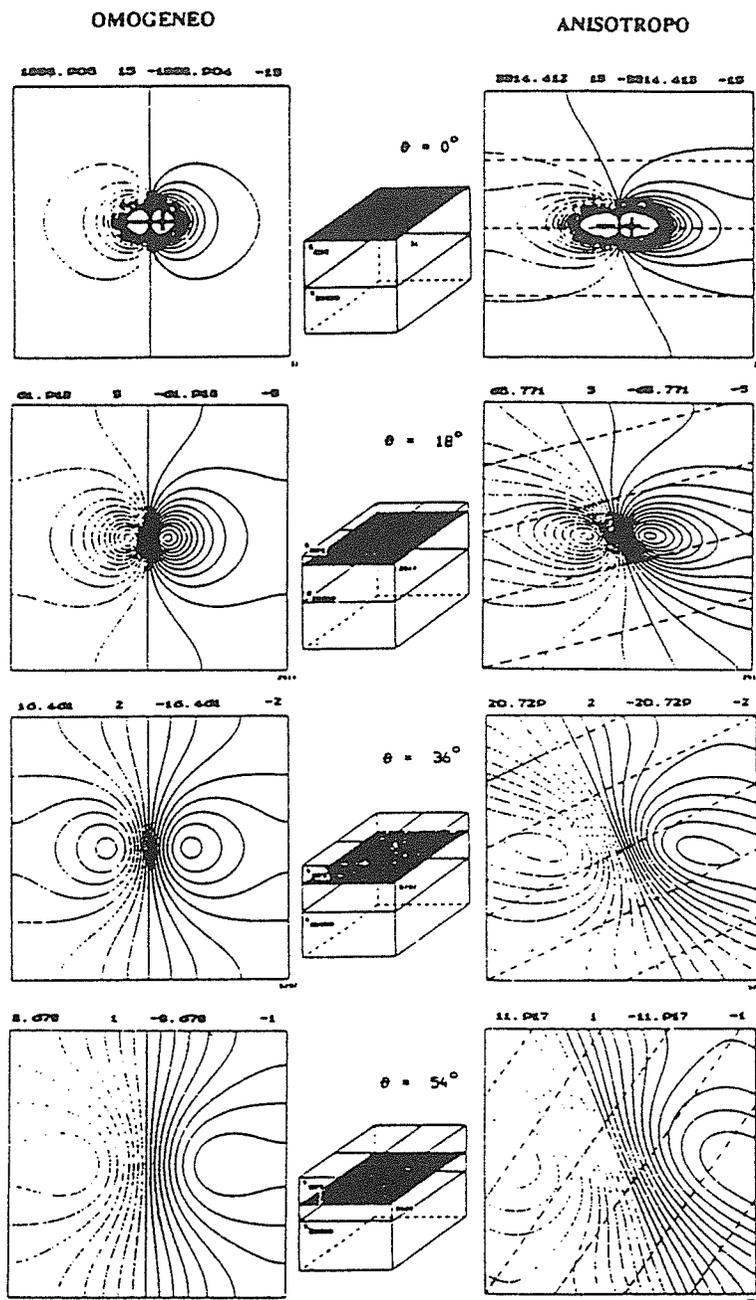


Figura 3. - Distribuzioni di potenziale relative ad un dipolo posto nel centro della superficie epicardica, su piani che sezionano orizzontalmente il miocardio.

DIPLOE EPICARDICO

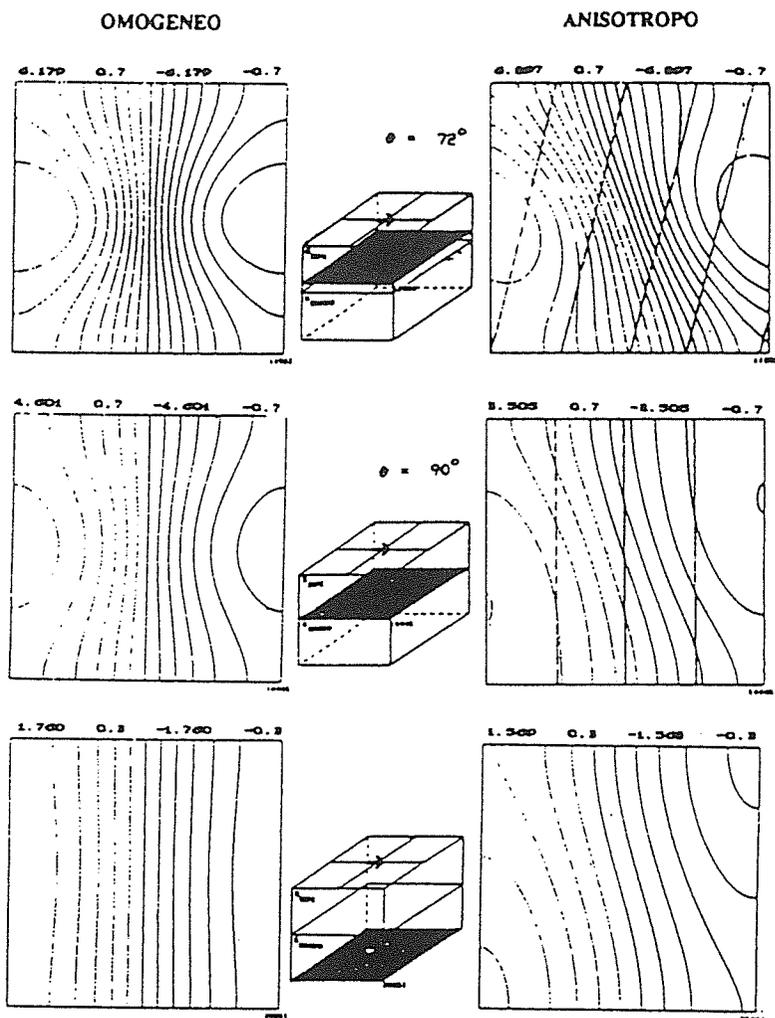


Figura 4. - Distribuzioni di potenziale relative ad un dipolo posto nel centro della superficie epicardica, su piani che sezionano orizzontalmente il miocardio e su un piano che seziona il sangue (in basso).

Per meglio evidenziare l'influenza dell'anisotropia sul campo di potenziale è stato sempre confrontato il caso omogeneo (Ω_1 e Ω_2 omogenee) con quello anisotropo (Ω_1 anisotropa e Ω_2 isotropa) (Fig. 3). La distribuzione di potenziale nell'intero volume Ω è stata rappresentata mediante piani, che sezionano la regione Ω paral-

DIPOLO EPICARDICO

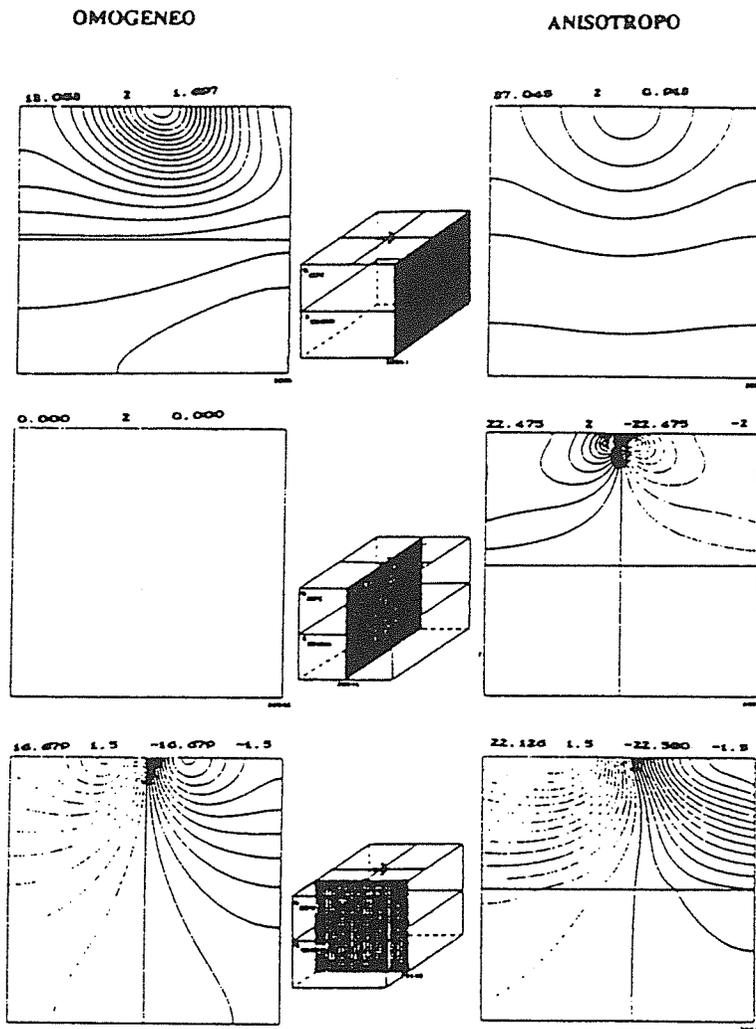


Figura 5. - Distribuzioni di potenziale relative ad un dipolo epicardico, su piani che sezionano trasversalmente la regione Ω (in alto e al centro) e su un piano che la seziona frontalmente (in basso).

lelamente ai piani coordinati. A lato di ogni distribuzione è stato disegnato un cubo, che riporta il piano contenente il dipolo, l'orientamento del dipolo (indicato dalla freccia) e il piano a cui si riferisce la distribuzione di potenziale presentata (piano tratteggiato). L'angolo, indicato per i piani che sezionano orizzontalmente

il miocardio, è quello di rotazione delle fibre cardiache in quel piano, mentre i numeri riportati in alto a ciascuna distribuzione di potenziale indicano il massimo ed il minimo per quella distribuzione e l'incremento fra linee di livello successive. Le linee parallele tratteggiate nel caso anisotropo indicano la direzione delle fibre nel piano considerato.

Le figure 3, 4 e 5 riportano le distribuzioni di potenziale relative ad un dipolo posto nel centro della superficie epicardica. Si può notare, confrontando il caso anisotropo con quello omogeneo, che la distribuzione di potenziale nel piano epicardico presenta una piccola deformazione (Fig. 3). Se ci si sposta dal piano del dipolo (epicardio) verso l'endocardio le distribuzioni di potenziale, rappresentate su piani orizzontali, mostrano una deformazione sempre crescente. Sul piano endocardico (Fig. 4) la distribuzione di potenziale sembra essere stata generata da un dipolo ruotato rispetto alla direzione del dipolo originale. Nel volume omogeneo (Fig. 4 in basso) il campo di potenziale è influenzato solo dalla frontiera e dalla distribuzione di potenziale sul piano endocardico. Quindi l'anisotropia non influenza ulteriormente il campo di potenziale nella regione omogenea che rappresenta il sangue. La figura 5 riporta le distribuzioni di potenziale relative ad un dipolo epicardico su piani che intersecano trasversalmente la regione Ω (in alto e al centro) e su un piano che la interseca frontalmente. Per la distribuzione di potenziale presentata in alto si può notare, confrontando il caso omogeneo con quello anisotropo, l'effetto del miocardio anisotropo in contatto con il sangue. Nel sangue la distribuzione di potenziale è simile a quella del caso omogeneo con una piccola influenza da parte della regione anisotropa ma non nel miocardio anisotropo a causa della rotazione delle fibre. Il campo di potenziale nel caso omogeneo è influenzato dal mezzo isolato solo nella regione vicino alle frontiere. Al centro viene presentata la distribuzione di potenziale sul piano trasversale che interseca il dipolo ortogonalmente. Si ha un piano di potenziali nulli nel caso omogeneo, potenziali molto vicini allo zero nel sangue ma un campo di potenziale deformato nel miocardio anisotropo a causa della rotazione delle fibre.

6 - Risultati

Per verificare la validità del nostro modello è stato eseguito il seguente esperimento [1]: in un cuore esposto di cane sono stati attivati dei dipoli per mezzo di iniezione di corrente di segno opposto fra due punti distanti pochi millimetri. I dipoli hanno tutti la stessa direzione e sono posti a diverse profondità nel miocardio. Sulla superficie epicardica il dipolo è approssimativamente orientato lungo la di-

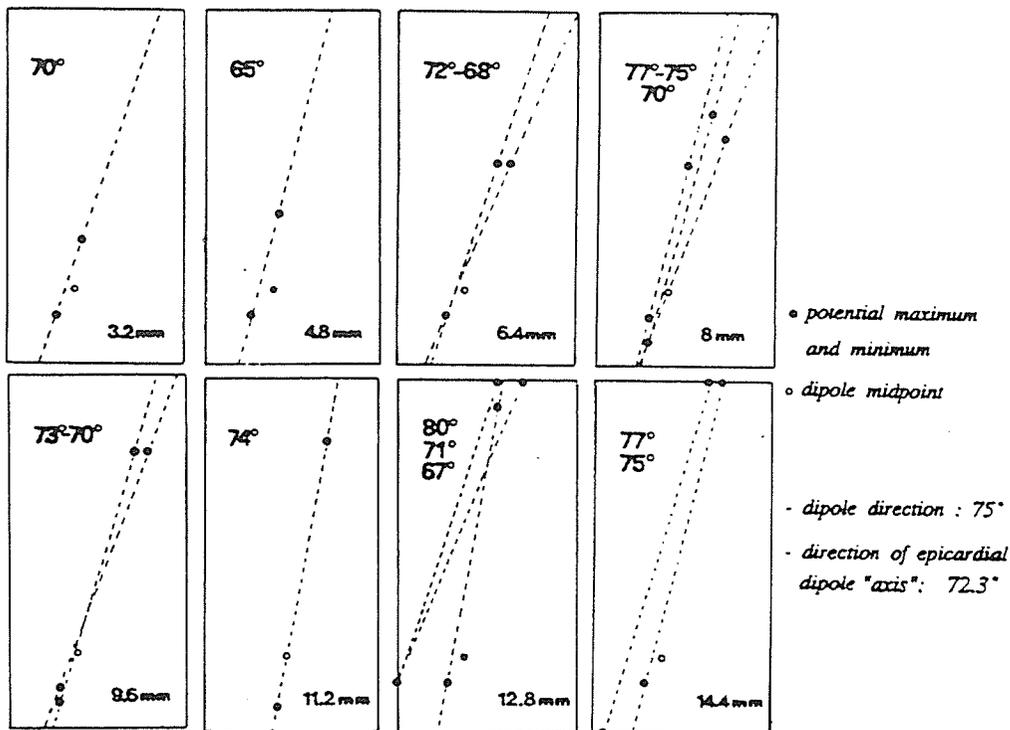


Figura 6. - Dati sperimentali (15 Febbraio 1991).

reazione delle fibre. Le distribuzioni di potenziale sono state misurate all'epicardio su una griglia regolare di 8×15 cm, costituita da elettrodi separati da 2 mm (Fig. 6). I dipoli formano un angolo di 75° con il lato minore della griglia. La linea tratteggiata unisce il massimo ed il minimo del potenziale e rappresenta l'asse apparente del dipolo alla superficie epicardica. Per iniezioni di corrente a profondità crescente nel miocardio, la linea tratteggiata all'epicardio rimane approssimativamente parallela all'asse reale del dipolo mentre il massimo ed il minimo di potenziale si allontanano e diminuiscono di intensità con l'allontanarsi della sorgente dipolare.

I risultati delle nostre simulazioni (Fig. 7) mostrano che le distribuzioni di potenziale per dipoli posti a diverse profondità nel miocardio presentano le stesse caratteristiche dei dati sperimentali. Il massimo ed il minimo rimangono approssimativamente allineati lungo l'asse reale del dipolo mentre la distribuzione di potenziale è distorta rispetto al caso omogeneo. La distanza tra il massimo ed il minimo aumenta all'aumentare della profondità del dipolo attivato in accordo con i dati sperimentali.

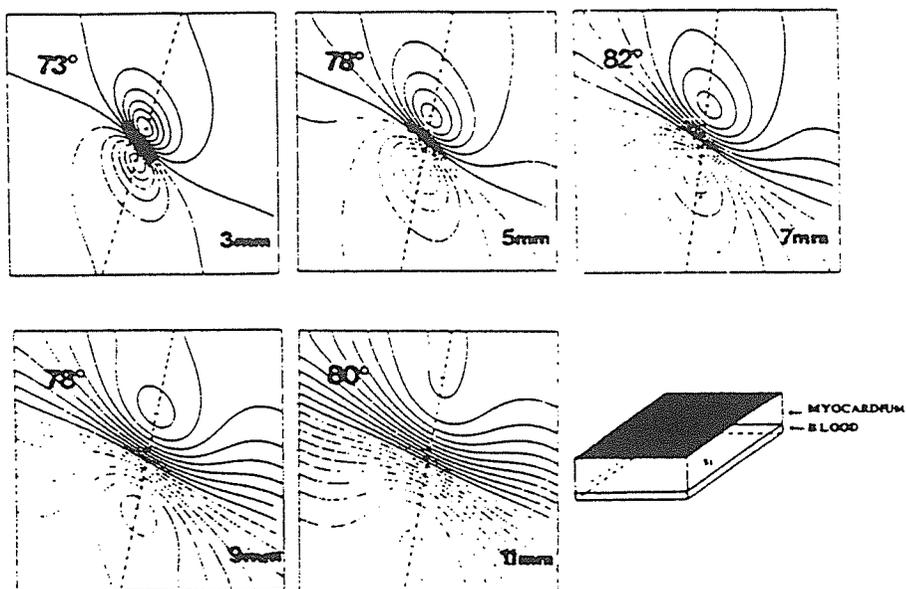


Figura 7. - Distribuzioni di potenziale relative a dipoli attivati a diverse profondità nel miocardio: 3, 5, 7, 9 e 11 mm. La regione Ω è costituita da due parallelepipedi aventi base quadrata di lato 51 mm: uno alto 11 mm, rappresenta il miocardio mentre l'altro, alto 4 mm, rappresenta il sangue.

7 - Conclusioni

Le nostre simulazioni mostrano che l'orientamento non uniforme delle fibre cardiache influenza la distribuzione di potenziale generata da un dipolo rispetto alla distribuzione ottenuta in un volume omogeneo. Assegnato un dipolo parallelo al piano xy e considerando una sezione di quota z , il segmento che unisce il massimo e il minimo del potenziale sulla sezione dovrebbe ruotare con le fibre (con un angolo minore). Si è verificato che la posizione del massimo e del minimo di potenza rimane allineata lungo la direzione del dipolo e non ruota a distanza con la rotazione delle fibre.

Un risultato interessante è che la distribuzione di potenziale nel mezzo omogeneo in contatto con il mezzo anisotropo non viene ulteriormente deformata dall'anisotropia cardiaca. Infatti la distribuzione di potenziale nel mezzo extracardiaco dipende unicamente dai valori di potenziale sulla superficie di contatto con la regione anisotropa, dalle sue dimensioni e dalle condizioni al contorno.

I risultati delle simulazioni indicano che, non considerando l'anisotropia non uniforme del miocardio, la distribuzione di potenziale, a distanza dalla sorgente dipolare, darebbe luogo alla identificazione di un dipolo ruotato rispetto a quello reale. Si ritiene

pertanto che un modello realistico di simulazione del campo elettrico cardiaco debba tenere conto delle caratteristiche di anisotropia di conduzione del miocardio.

I dati ottenuti in un animale da esperimento mediante l'attivazione di un dipolo di corrente all'interno del miocardio durante l'intervallo in cui il cuore non è attivato, sono qualitativamente in accordo con le distribuzioni di potenziale simulate con questo modello.

Bibliografia

- [1] G. DI COLA, L. GUERRI, E. MACCHI, T. MORREA, M. PENNACCHIO and B. TACCARDI, *Identification of dipolar sources in tridimensional anisotropic inhomogeneous media*, Eighth International Conf. on Mathematical and Computer Modeling, Univ. of Maryland, april 1991; Book of Abstracts, IS Tech., St. Louis, Mi., USA 1991.
- [2] P. C. FRANZONE, L. GUERRI and C. VIGANOTTI, *Oblique dipole layer potentials applied to electrocardiology*, Journal. of Mathematical Biology 17 (1983), 93-124.
- [3] P. C. FRANZONE, L. GUERRI, C. VIGANOTTI, E. MACCHI, S. BARUFFI, S. SPAGGIARI and B. TACCARDI, *Potential fields generated by oblique dipole layers modeling excitation wavefront in the anisotropic myocardium. Comparison with potential fields elicited by paced dog hearts in a volume conductor*, Circulation Research 51 (1982), 330-346.
- [4] D. GESELOWITZ, R. BARR, M. SPACH and W. MILLER, *The impact of adjacent isotropic fluids on electrograms from anisotropic cardiac muscle. A modeling study*, Circulation Research 51 (1982), 602-613.
- [5] A. HADJIDIMOS, *Optimum iterative methods for the solution of singular linear systems arising from the discretization of elliptic P.D.E.'s*, Journal of Computational and Applied Mathematics 12-13 (1985), 319-329.
- [6] E. KAASSCHIETER, *Preconditioned conjugate gradients for solving singular systems*, Journal of Computational and Applied Mathematics 24 (1988), 265-275.
- [7] J. LIONS and E. MAGENES, *Non-homogeneous boundary value problems and applications*, Springer, Berlin 1972.
- [8] N. SEPULVEDA and J. WIKSWO, *Current injection into a two-dimensional anisotropic bidomain*, Biophysical Journal 55 (1989), 987-999.

Summary

A finite element approximation is proposed as solution of the Neumann problem for the Poisson's equation $Lu = f$, where f represents a dipolar source. The solution is searched in the form $u = v + u_0$. The term u_0 is the fundamental singularity of u defined in a small neighbourhood of the source, where anisotropy can be considered uniform, and null elsewhere. Numerical results are presented and discussed.
