

## **Modeling the heart across the scales: from cardiac cells to the whole organ**

### **Progetto di ricerca**

Il Progetto di ricerca oggetto di questa domanda è inserito all'interno del più ampio progetto "Modeling the heart across the scales: from cardiac cells to the whole organ" finanziato dal bando PRIN 2017 a cui l'Università di Bologna con il DEI e il gruppo di ricerca di Bioingegneri partecipa come unità operativa. Nella sua complessità il progetto PRIN ha l'ambizione di creare una piattaforma di ricerca matematica per la simulazione della funzione cardiaca. L'obiettivo è quello di fornire una varietà di strumenti matematici in grado di soddisfare con successo le richieste avanzate dagli specialisti clinici su classi di disfunzioni cardiache patologiche. Per questo nel progetto PRIN ci si è impegnati a sviluppare modelli numerici basati sulla fisica che siano accurati, efficienti e adatti a trattare la variabilità inter-pazienti. Dal punto di vista matematico, il progetto affronta nuovi e tremendamente impegnativi problemi che riguardano i modelli fisici che coinvolgono interazioni di scale multiple nello spazio e nel tempo, nonché il corrispondente trattamento numerico di sistemi accoppiati di equazioni differenziali parziali non lineari dipendenti dal tempo (PDE). Si svilupperanno ed utilizzeranno modelli matematici adeguati a descrivere la funzione cardiaca, accoppiando processi elettro-meccanici e fluidodinamici, soprattutto in quelle situazioni patologiche che forniscono un'ispirazione continua per la nostra ricerca. L'obiettivo è fornire ai nostri partner clinici risultati affidabili per migliorare la comprensione fisiologica della funzione cardiaca, supportare le decisioni mediche e migliorare i trattamenti terapeutici. In particolare, nel progetto si stanno affrontando due scenari patologici, ad alta morbilità nella popolazione, che sono legati ai processi di propagazione delle onde elettriche e perfusione cardiaca:

- a) la propagazione dell'onda disfunzionale originata da anomalie elettriche nei sistemi di conduzione atriale e ventricolare, cioè aritmie cardiache come tachicardia e fibrillazione;
- b) l'effetto dell'ischemia, una riduzione dell'apporto di sangue ai tessuti miocardici, in termini di perfusione sanguigna a valle delle coronarie e produzione cardiaca come la frazione di espulsione (la quantità di sangue espulso dal ventricolo sinistro).

Queste patologie sono ancora relativamente poco comprese a causa della loro complessità intrinseca. In questi contesti una solida indagine matematica, supportata da ampie informazioni fornite dai risultati computazionali, può svelare schemi emergenti e correlazioni inaspettate che sono fondamentali per la fisiopatologia cardiaca.

Le attività da svolgersi in questo progetto si inseriscono in particolare nello scenario descritto al punto a) focalizzato sulle patologie aritmiche e a livello di organo. Più nello specifico ci si propone di studiare i meccanismi fisiopatologici della fibrillazione atriale che rappresenta la più comune forma di aritmia cardiaca sostenuta, con una relativa incidenza del 2% su tutta la popolazione mondiale. Più di 6 milioni di cittadini Europei sono colpiti da questa aritmia e si è stimato che la sua prevalenza potrebbe come minimo raddoppiare nei prossimi 50 anni a causa dell'invecchiamento generale della popolazione mondiale. Una delle conseguenze della FA è

l'incremento di cinque volte del rischio di stroke. Gli stroke ischemici in associazione a questa patologia sono spesso fatali e, per quanto riguarda i pazienti che sopravvivono a tale evento, possono causare forti disabilità e una probabilità alta di ricorrenza rispetto a pazienti colpiti da stroke originato da cause differenti. Negli ultimi anni il rischio di morte da stroke innescati dalla FA è raddoppiato e anche il costo delle terapie e cure è aumentato di 1.5 volte. Ad oggi esistono alcuni scores clinici che sono utilizzati nel tentativo di stratificare il rischio di stroke, come ad esempio lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc; oppure la valutazione è puramente qualitativa e il medico si basa sull'osservazione delle acquisizioni ecocardiografiche dell'atrio sinistro, valutando i livelli di grigio presenti in auricola sinistra e associando ad un livello di grigio più elevato una probabilità maggiore di presenza di materiale trombotico. Tuttavia, queste valutazioni sono soggettive o i punteggi sono calcolati su fattori puramente empirici come l'età, l'ipertensione, il diabete e lo scompenso cardiaco e non tengono conto delle implicazioni emodinamiche specifiche della fibrillazione atriale. Di conseguenza il potere predittivo di questi indici rimane debole e non sufficiente per una prevenzione efficace del rischio di stroke.

L'obiettivo principale di questo progetto è la comprensione dei meccanismi alla base della relazione tra le caratteristiche anatomiche e funzionali specifiche della fibrillazione atriale e la fluidodinamica del sangue all'interno dell'atrio sinistro, da cui potenzialmente derivare nuovi indici atti ad una quantificazione del rischio di stroke paziente-specifica. A tal fine si intende sviluppare un metodo che consenta di studiare la fluidodinamica dell'atrio sinistro e in modo particolare dell'auricola sinistra in fibrillazione atriale. Ciò potrà fornirci indicazioni precise riguardo le parti dell'atrio dove è più alto il rischio di formazione di ristagni di sangue e dunque di trombi e soprattutto evidenziare il comportamento del flusso sanguigno all'interno dell'auricola, essendo essa la parte dell'atrio maggiormente esposta al rischio di formazione di trombi. Queste mappe di rischio, oltre a fornire indicazioni prognostiche quantitative paziente-specifiche saranno di supporto al clinico nel capire i meccanismi alla base della patologia e guidarlo eventualmente in una procedura interventistica o di altro tipo, per ridurre il rischio di stroke in questi pazienti.

Lo studio sarà seguito su base paziente specifica: ciò è giustificato dal fatto che le caratteristiche geometriche dell'atrio sinistro e soprattutto dell'auricola sinistra variano molto da paziente a paziente, implicando notevoli differenze sul pattern di flusso sanguigno. Inoltre, integrando anche il ventricolo sinistro nello studio, si provvederà a descrivere un modello completo fluidodinamico del cuore sinistro, per una valutazione più precisa e più accurata dei risultati ottenuti.

### **Piano di attività**

Nella prima parte del progetto verrà messo a punto il workflow per effettuare le simulazioni fluidodinamiche dai cui risultati sarà poi possibile estrapolare indici per la quantificazione del rischio di stroke. Il workflow che si intende sviluppare è riportato in figura 1.

Anatomie 3D (3) dell'atrio sinistro di ciascun paziente affetto da fibrillazione atriale verranno derivate da dati CT/RM/RD3DE (1); tramite tecniche di registrazione di immagini si otterrà il

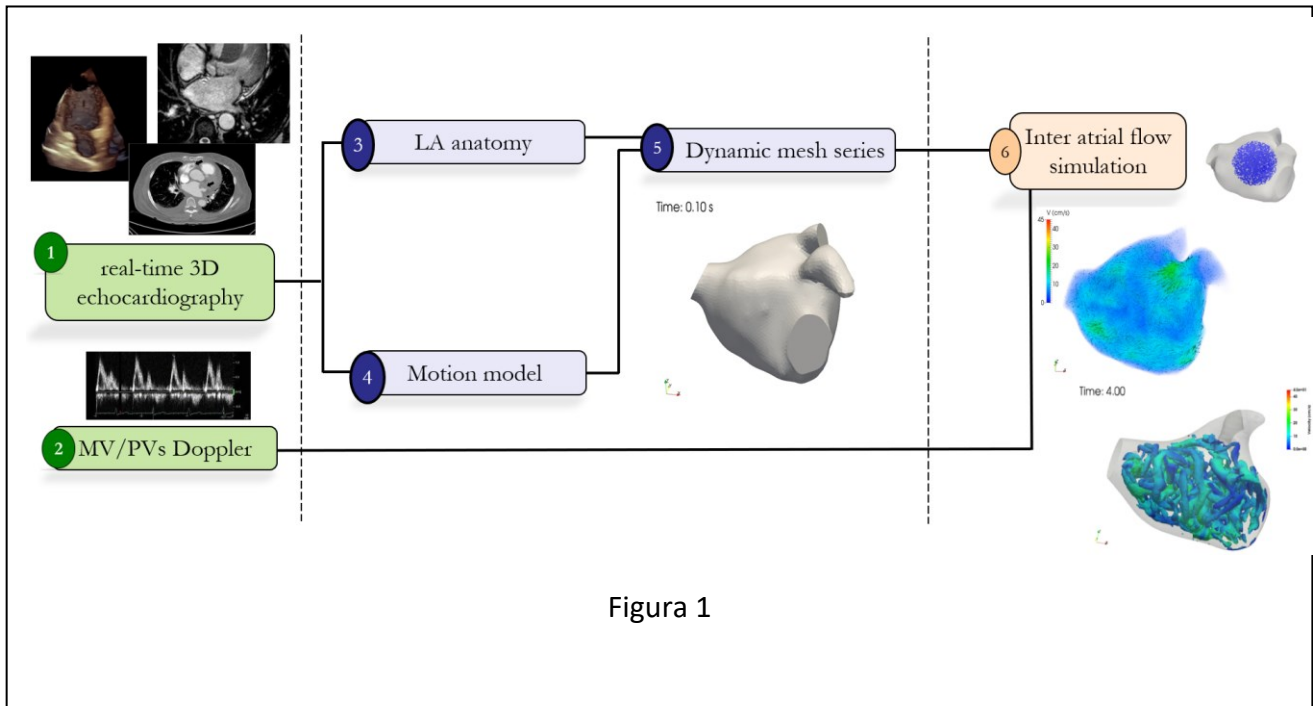


Figura 1

modello di spostamento paziente-specifico della camera atriale (4). L'applicazione del modello di spostamento al modello anatomico ottenuto dalla diretta elaborazione delle immagini, ci porterà a definire il dominio computazionale dinamico per le simulazioni (5). Per l'imposizione delle condizioni al contorno saranno utilizzate le misure Doppler di ciascun paziente, acquisite alle vene polmonari e alla valvola mitrale (2). Il progetto vede coinvolti gli elettrofisiologi dell'AUSL della Romagna che ci forniranno i dati clinici dalla cui elaborazione otterremo gli input per effettuare le simulazioni fluidodinamiche in un contesto paziente-specifico (6).

La procedura sarà applicata a pazienti sani in modo da evidenziare le differenze nei parametri fluidodinamici con i pazienti in fibrillazione atriale, che saranno analizzati successivamente, nei diversi stadi della patologia. Il metodo implementato sarà applicato a un test-set di pazienti in fibrillazione atriale che presentano morfologie dell'atrio e soprattutto dell'auricola molto differenti tra loro: questa strategia ci permetterà di correlare la formazione di ristagno di sangue in auricola con conseguente aumento del rischio di stroke, con la morfologia specifica di questa parte costituente l'atrio sinistro.

Nella seconda parte del progetto si prenderà in esame un tema innovativo e sul quale la letteratura non fornisce contributi, vale a dire lo studio delle interazioni fluidodinamiche tra atrio e ventricolo durante gli episodi di fibrillazione. Ciò potrebbe aiutare a capire la connessione tra l'aritmia e disfunzioni valvolari e soprattutto ventricolari, come ad esempio l'insufficienza cardiaca. Tale tema ci consentirà di contribuire al progetto padre finanziato dal PRIN anche relativamente al tema individuato al punto b).