

STIMOLAZIONE ELETTRICA MUSCOLO CARDIACO

CAP 23
CAP 24

DIFFERENZE CON LE FES → GAP JUNCTIONS → SE STIMOLA UNA REGIONE LA ZONA DI ATTIVAZIONE SI PROPAGA NELLE REGIONI ADIACENTI

NON NECESSARIA ALTA RISOLUZIONE "SPAZIALE" → NELLA FES ERA IMPORTANTE IL PUNTO DI STIMOLAZIONE; H'ERA UN PARAMETRO DEL MUSCOLO

NECESSARIA ALTA RISOLUZIONE "TEMPORALE" → LA STIMOLAZIONE DEVE ESSERE IN SINCRONIA CON LE FASI DI ATTIVAZIONE CARDIACA

2 TIPI DI STIMOLAZIONE → PACING BASSA ENERGIA

DEFIBRILLAZIONE ALTA ENERGIA

PACING CARDIACO BASSA ENERGIA

PACEMAKER → STIMOLA (INIBITTORE) IL MUSCOLO CARDIACO QUANDO CI SONO PROBLEMI NELLA GENERAZIONE E/O CONDUZIONE DELL'IMPULSO (SA, AV, FASCIO HIS, ...)


SOSTITUISCE LA FUNZIONE PER LA ATTUAZIONE OPPORTUNI STIMOLI IN CORRENTE CHE ATTIVANO LA REGIONE DI INTERESSE (LA SINCRONIZZAZIONE TEMPORALE E' OTTENUTA ATTRAVERSO CONTROLLO DELLA ATTIVITA' CARDIACA)

SOLITAMENTE SI IMPIANTANO DEGLI ELETTRODI NELLA CAVITA' INTERNA DEL CUORE (ENDOCUORE)

MODELLO MATEMATICO + BI-DINAMICO CARDIACO



- Miociti cardiaci con "IMPACCHOFFATI" NEL TESSUTO LIQUIDO EXTRACELLULARE
- CONNESSI TRA LORO TRAMITE LE GAP JUNCTION (SINCIZIO)

 I 10 μm → NICOTTA
100 μm

$R_j \rightarrow$ OMOINE R_i TOTALI
DEL NICOTTA

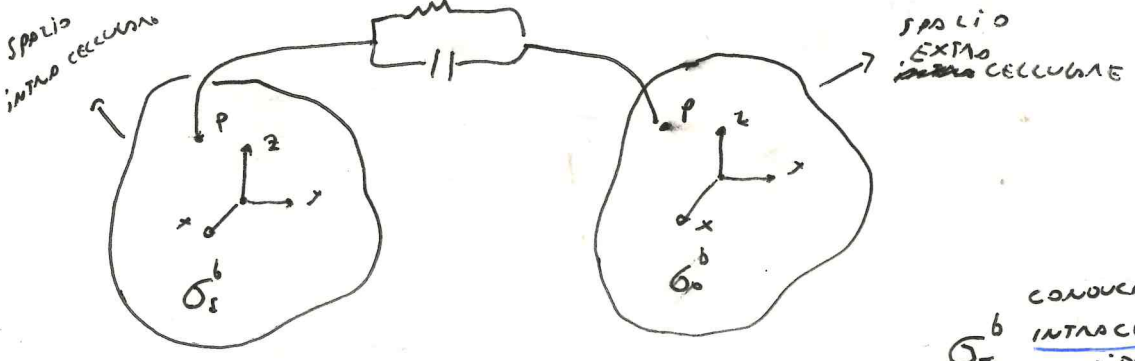
$\frac{LUNGHEZZA R_j}{LUNGHEZZA CELLULA} \approx 10^{-4} \rightarrow$ RAFFRESENTARLI
COME UNA RESISTENZA CIRCUITO

SPAZIO INTRACELLULARE → TUTTE LE CELLULE
TUTTI GLI SPAZI INTRACELLULARI
OCCUPANO SINGOLE CELLULE
(NON È UN CONDOTTO CONTINUO)

SPAZIO EXTRACELLULARE → LIQUIDO EXTRACELLULARE
(CONDOTTO CONTINUO)
NOTA: MICROCIRCOLAZIONE ASSIEME
UN RISULTATO CONTINUO

BIDIMENSIONALITÀ → IL TESSUTO CARDIACO PUÒ ESSERE
APPROSSIMATO DALL'UNIONE DI DUE
SPAZI CONTINUI CHE OCCUPANO
CONTEMPORANEAMENTE IL VOLUME
CARDIACO

→ I DUE SPAZI SONO SEPARATI DALLA
MEMBRANA CELLULARE



SPAZIO INTRAC. E EXTRAC. → OMOGENEITÀ E ISOTROPIA ⇒ SI DEFINISCO
 σ_i CONDUCEVITÀ INTRACELLULARE DEL MIDONNIO
 σ_o CONDUCEVITÀ EXTRACELLULARE DEL MIDONNIO

$$\sigma_I^b(x, y, z)$$

NOTA \forall PUNTO $P(x, y, z) \rightarrow$ ESISTE $\sigma_0^b(x, y, z)$

COME SI INTERPRETA? DATO UN PUNTO P , σ_I^b E σ_0^b MI INDICANO LA CONDUCEBILITA' INTRO E EXTRA IN UN INTORNO OUEL PUNTO IN UNO SPAZIO ABBUO

BIODINAMIO \rightarrow RICAVIATO VALORI CONTINUI CHO RAPPRESENTANO LA NEBIA DI QUELLO CHO ACCIODE IN QUEL PUNTO (PER TUTTE LE GRANDIZZE $\phi_I, \phi_0, I_1, \dots$)



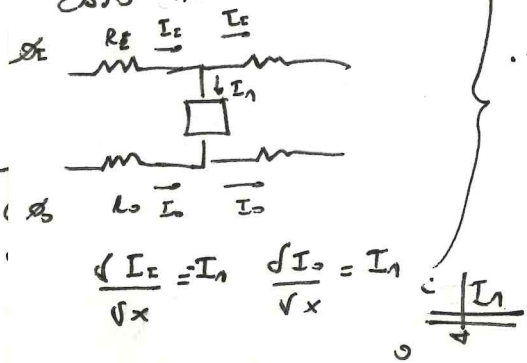
\rightarrow CEGOTO DE SINCILIO \rightarrow ATTIVATO SI PASPOGA OO UN CEGULO O UNALTO \Rightarrow CEGULO VICINO ABBUONO COMPONENTI SIMILI

NEL PACING CONSIDERIAMO UN BIODINAMIO UNIFORME, ISOTANPO, OO CON SORGENTE PUNTIFORME DI CORRENTE

- SARANNO DEFINITI \rightarrow
- σ_I^b, σ_0^b CONDUCEBILITA'
 - J_I^b, J_0^b DENSITA' DI CORRENTE
 - ϕ_I, ϕ_0 POTENZIALI INTRO E EXTRA CEGULONI
 - $V_1 = \phi_I - \phi_0$ POTENZIALO DI MEMBRANA
 - I_1 CORRENTE DI MEMBRANA PER UNITO DI VOLUME
- N.P: TUTTE QUESTE GRANDIZZE DIPENDONO DA x, y, z

FORMAZIONE CORRENTI MISCIATE DIVISI UNITO DI VOLUME

IN ANALOGIA AL CASO NANO DIMENSIONALI



$$-\nabla \cdot J_I = \nabla \cdot J_0 = I_1 \rightarrow$$

$$\nabla \cdot J = \frac{\partial J_x}{\partial x} + \frac{\partial J_y}{\partial y} + \frac{\partial J_z}{\partial z}$$

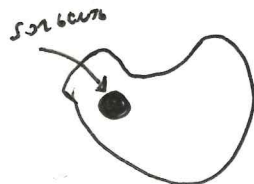
LEGGE DI OHM $\left\{ \begin{array}{l} J_I = -\sigma_I^b \nabla \phi_I \\ J_0 = -\sigma_0^b \nabla \phi_0 \end{array} \right.$

$$\sigma E = J = -\sigma \nabla \phi$$

CONVERSIONE OUELLO CORRENTI

LA SORGENTE IN RETTA CORRENTE NEL SOLO SPAZIO
EXTRACELLULARE

IPOTIZZIAMO SORGENTE di RAGGIO ~~2~~



NELLO SPAZIO
ESTERNO ALLA
SORGENTE

$$\begin{cases} +G_i^b \nabla \cdot \nabla \phi_i = I_n & \nabla^2 \phi_i = \frac{I_n}{G_i^b} \\ -G_o^b \nabla \cdot \nabla \phi_o = I_n & \nabla^2 \phi_o = -\frac{I_n}{G_o^b} \end{cases}$$

$$V_m = \phi_i - \phi_o = V_r + V$$

$$\nabla^2 V_m = \nabla^2 V = \nabla^2 (\phi_i - \phi_o) = I_n (p_c^b + p_o^b)$$

IPOTESI → REGIME → CONDIZIONI
STATIONARIE

↳ SOTTOSOGLIA

PRIMA CHE D'IMPULSI
ATTIVI INOCITI → RA COSTANTE



SIAMO A
REGIME DOPO
L'APPLICAZIONE DELL'
IMPULSO

MODELLO
PACING

DATA L'IMPULSO di CORRENTE DETERMINARE
IL POTENZIALE di MEMBRANA INDOTTO
NELLO SPAZIO

L'OBIETTIVO SARA' POI QUELLO
di ANALIZZARE SOTTOSOGGLIO

R_n R MEMBRANA ~~UNITA' DI AREA~~ → ~~COSTANTE~~ $R_n = \frac{V}{I_n}$
SOTTOSOGGLIO

K RAPPORTO SUPERFICIE/VOLUME

p_n ~~RA~~ = R_n / K RES. MEMBRANA x UNITA' di VOLUME

$I_n = V_0 / p_n$ → $p_n = \text{COSTANTE}$

$$\nabla^2 V_m = V_m \frac{p_c^b + p_o^b}{p_n}$$

$\frac{1}{\lambda^2}$

$$\nabla^2 V = \frac{V}{\lambda^2}$$

ESTENSIONE DELLA CAPLE EQUATION
AL PIANO ISOTROPO TRIDIMENSIONALE

$$\lambda^2 = \sqrt{\frac{\rho_n}{\rho_i + \rho_o}}$$

→ COSTANTE DI SPAZIO

CONSIDERAMO LA SIMMETRIA SFERICA

$$V \rightarrow V(R)$$

$$\nabla^2 V = \frac{1}{R} \frac{d^2 R V}{dR^2} = \frac{V}{\lambda^2}$$

$$\frac{d^2 R V}{dR^2} = \frac{R V}{\lambda^2} \rightarrow$$

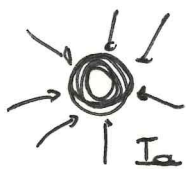
$$V = \frac{K_0 l}{R} \quad - R/\lambda$$

CONDIZIONI INIZIALI → SORGENTE DI RAGGIO a NELLO SPAZIO EXTRACELLULARE

$$J_i = -G^b \nabla \phi_i \Big|_{R=a} = \phi \Rightarrow \frac{d\phi_i}{dR} \Big|_{R=a} = \phi$$

$$\frac{dV}{dR} \Big|_{R=a} = \frac{d\phi_i}{dR} \Big|_{R=a} - \frac{d\phi_o}{dR} \Big|_{R=a}$$

$$J_o = -G^b \nabla \phi_o \Big|_{R=a} = -G^b \frac{d\phi_o}{dR} \Big|_{R=a} = G^b \frac{dV}{dR} \Big|_{R=a}$$



SORGENTE CATTOLICA (EXTRACELL.)

$$\frac{dV}{dR} \Big|_{R=a}$$

$$\parallel \frac{-I_0}{4\pi a^2}$$

$$\Rightarrow \frac{K_0}{a^2} \left(-\frac{a}{\lambda} e^{-a/\lambda} - e^{-a/\lambda} \right) = -\frac{K_0}{a^2} e^{-a/\lambda} \left(1 + \frac{a}{\lambda} \right)$$

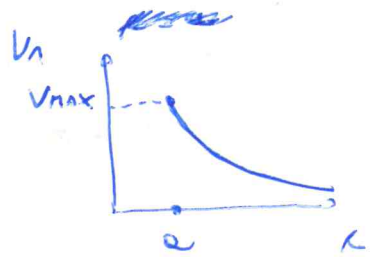
$$\Rightarrow \epsilon_0 \cdot \left(-\frac{k_e}{e^2} e^{-\frac{e}{\lambda}} (1 + \frac{e}{\lambda}) \right) = \frac{-I_e}{4\pi e^2}$$

$$k_e = \frac{I_e}{4\pi \epsilon_0 e^{-\frac{e}{\lambda}} (1 + \frac{e}{\lambda})}$$

$$\Rightarrow V_A = \frac{I_A e^{\frac{e}{\lambda}}}{4\pi \epsilon_0 (1 + \frac{e}{\lambda})} \frac{e^{-R/\lambda}}{R}$$

k_e

NOTO $R \geq 0$



DOVE AVVENGA LA ATTIVAZIONE?
 NELLA REGIONE SPERIALE IN CUI INDUAMO IL MASSIMO
 DEL POTENZIALE DI NEARFIELD \Rightarrow in $R = e$

$$V_{max} = \frac{I_A}{4\pi \epsilon_0 (1 + \frac{e}{\lambda}) e}$$

$$\left(e^{\frac{e}{\lambda}} \cdot e^{-\frac{e}{\lambda}} = 1 \right)$$

\Rightarrow V_{max} CRESCE AL DIMINUIRE DEL RAGGIO
 DELL'ELETTRODO

NOTO: SEMPRE PIU' OTTIMALE CONSIDERARE $e \approx 0$

MA: \rightarrow IMPEDENZA DI CONTATTO CRESCE COME $\frac{1}{e}$

\Rightarrow COMPROMESSO INGEGNERISTICO TRA
 PICCOLI RAGGI PER AUMENTARE V_{max} (A PARITA' DI I_A)
 E GRANDI RAGGI PER NON FAR CRESCERE TANTO
 L'IMPEDENZA DI CONTATTO

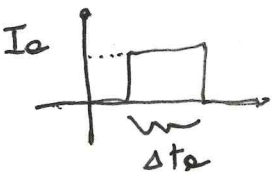
ESEMPIO NUMERICO:



ELETTRODO NELL'ENDOCARDIO →

METALLO IN CONTATTO CON TESSUTO CARDIACO
 METALLO IN CONTATTO CON SANGUE

$\sigma_0^b = 0.0025 \text{ S/m}$ (GRANDE 3×10^6)



$\Delta t_e \cong \text{ms}$ → ARRIVATO A REGIMIO

$\lambda = 0.5 \text{ mm}$ $e = 1.2 \text{ mm}$ $I_e = 0.44 \text{ mA}$

$V_{\text{max}} \cong 34 \frac{I_e \cdot \lambda}{\pi e}$

$K_{\text{RID}} = 0.35$ → NON TUTTO ELETTRODO È IN CONTATTO CON MIOCARDIO

15mV → SUFFICIENTE A PORTARE SOPRA SOGLIA

DEFIBRILLAZIONE ALTA ENERGIA

STIMOLAZIONE → SHOCK A D ALTA ENERGIA → BLOCCO LA FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE CHE PUÒ ESSERE LETALE

USO DI PRINCIPI FISICI E MODELLI → LIMITATO → MECCANISMI ANCORA NON DEL TUTTO SPIEGATI

PROBLEMA FIBRILLAZIONE → COLLEGATI AI RE-ENTRA → LEGATE ALLO STATO DI TESSUTO ISCHEMICO E/O INFARTATO

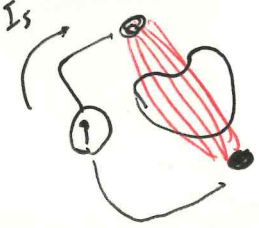
DEFIBRILLAZIONE → STIMOLO CHE RIESCE A INFLUENZARE CONTEMPORANEAMENTE TUTTI I PUNTI ALL'INTERNO DEL CUORE

RESET

OGGETTIVO → INDURRE un POTENZIALE TRANS. PERMANENTE ALTO MAGGIOR PARTE DEI NODI CARDIACI

↳ MODIFICARE IL POTENZIALE TRANS PERMANENTE DEI NODI CARDIACI

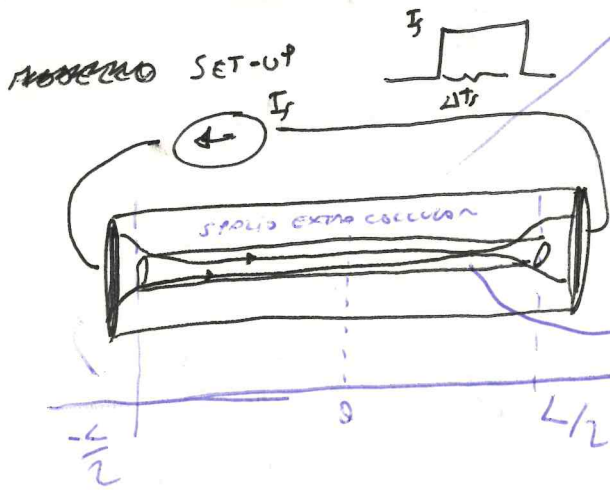
STIMOLAZIONE APPLICATA TRA
BASE E APICE DEL CUORE



PRINCIPIO → LA CORRENTE DOVRA' AUMENTARE
IL POTENZIALE TRANS MEMBRANA
di un GRAN NUMERO di MIOCITI
CARDIACI

MODELLO BIDIMENSIONALE MONODIREZIONALE → UNICA FIBRA EQUIVALENTE CHE
RAPPRESENTA UN PERCORSO DELLA
CORRENTE TRA BASE E APICE
ATTRAVERSO MIOCITI CARDIACI
TRA LORO CONNESSI

PROBLEMA → FIBRA "LUNGA" STIMOLATA ALLE
ESTREMITA' → FIBRA CURVATA
EQUIVALENTE



X < 0 PARTE DELLA
CORR. PULSO VANTA
X > 0 PARTE CON
FUORI
LA CORRENTE E' INIETTATA
NELLO SPAZIO
EXTRA CELLULARE

FIBRA CURVATA
EQUIVALENTE

NOTA: PER LE CONDIZIONI AL CONTORNO I ASSIALE in $x = L/2$
E' TUTTO EXTRA CELLULARE ⇒ $I_E \neq L/2 = 0$

- SIMULATO CONSIDERANDO LA FIBRA EQUIVALENTE
FORMATA DA 30 CELLULE ELEMENTARI

IPOTESI → CONDIZIONI STABILIZZANTI → ONDATA TIPICA 6-10ms → SITO A REGIMO

→ SOTTOSOGGIO → QUESTA IPOTESI NON E' RISPETTATA
NELLO DEPRIMAZIONE
(CI PERMETTE CONOSCERE DI AVERE
UN MODELLO + REALISTICO E AFFIDABILE)

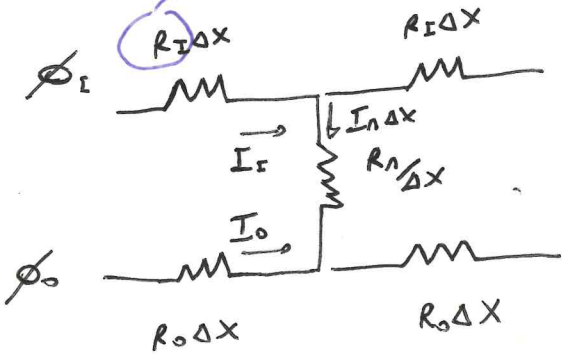
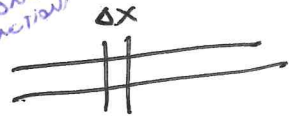
NOTO SOTTO SOGLIA $\rightarrow R_n$ KO COSTANTE

(SOPRA SOGLIA \rightarrow CONDUCEBILITÀ DI MEMBRANA AUTONTO) $\Rightarrow R_n$

R_I, R_o RES / LUNGHEZZA
 R_n RES x LUNGHEZZA
 I_n CORRENTE / LUNGHEZZA
 ~~R_n~~

MODELLO

AI CONTINUI
 CO
 I-J



$$-R_I I_I = \frac{R_n \Delta \phi_c}{\Delta x}$$

$$R_o I_o = \frac{R_n \Delta \phi_o}{\Delta x}$$

$$-\frac{dI_I}{dx} = \frac{dI_o}{dx} = I_n$$

$$V_n = V + V_r = \phi_I - \phi_o$$

$$\frac{dV_n}{dx} = \frac{dV}{dx} = \frac{d\phi_I}{dx} - \frac{d\phi_o}{dx} = -\frac{I_I}{R_I} + R_o I_o$$

$$\frac{d^2 V}{dx^2} = -R_I \frac{dI_I}{dx} + R_o \frac{dI_o}{dx} = (R_I + R_o) I_n$$

$$I_n = \frac{V}{R_n}$$

$$\frac{d^2 V_o}{dx^2} = \frac{R_I + R_o}{R_n} V_o = \frac{1}{\lambda^2} V_o$$

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_n}{R_I + R_o}}$$

↳ COST. di SPAZIO

ANTI-SINCRONIA ATTORNO A $x=0$

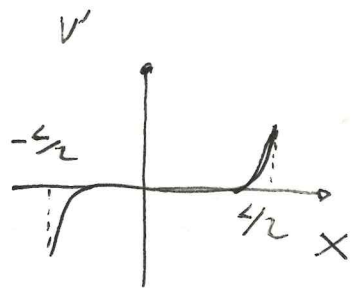
$$V' = A e^{-x/\lambda} + B e^{x/\lambda}$$

$$\Rightarrow A = -B = K_n/2 \rightarrow \text{ANTI SINCRONIA}$$

$$V' = \frac{K_n}{2} (e^{-x/\lambda} + B e^{x/\lambda}) = \frac{K_n}{2} \sinh\left(\frac{x}{\lambda}\right)$$

$\rightarrow V = R_n I_n \rightarrow$ se in $-x \rightarrow I_n = -I_2$ in $x \rightarrow I_n = I_1$
 $\Rightarrow V(x) = -R_n I_2 = -V(-x) = -R_n I_1 !$

$$V' = K_A \sinh\left(\frac{x}{\lambda}\right)$$



CONDIZIONI AL CONTATTO

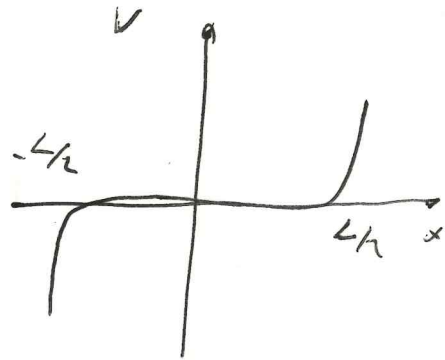
$$I_x|_{x=\pm L/2} = 0 \quad I_0|_{x=\pm L/2} = I_s$$

$$\frac{dV_0}{dx} \Big|_{x=\pm L/2} = \frac{d\phi_i}{dx} \Big|_{x=\pm L/2} - \frac{d\phi_o}{dx} \Big|_{x=\pm L/2} = R_o I_0 \Big|_{x=\pm L/2} = R_o I_s$$

$$\frac{dV}{dx} \Big|_{x=\pm L/2} = R_o I_s = \frac{K_A \cosh\left(\frac{L}{2\lambda}\right)}{\lambda}$$

$$K_A = \frac{R_o I_s \lambda}{\cosh\left(\frac{L}{2\lambda}\right)}$$

$$V' = \frac{I_s R_o \lambda}{\cosh\left(\frac{L}{2\lambda}\right)} \sinh\left(\frac{x}{\lambda}\right)$$



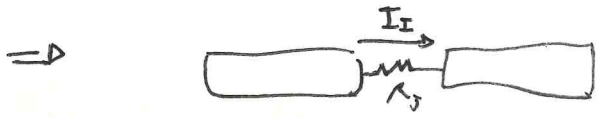
95% DELLO FIBRA NON E' INFLUENZATO DALLO CONTATTO INIBITO

NESSUN EFFETTO DELLA DEFINIZIONE

COSA SPAGGIAMO NEL MODELLO?? →

NON TENIAMO CONTO CONTATTAMENTE DELL'EFFETTO DELLE GAP JUNCTION

$R_j \rightarrow$ ORIGINE DELLA RESISTENZA TOTALE DEL NODO, MA INSISTE SU UNA LUNGHEZZA INFINITESIMA



R_j ATTOVONATO DA $I_1 \rightarrow$ SALTO DI TENSIONE ϕ_I

~~discontinuità~~ discontinuità ϕ_I // discontinuità V_n

R_j CONTRIBUISCONO IN MODO CONSISTENTE ALLA VARIAZIONE DEL POTENZIALE DI MEMBRANA

- CACCOLIANDO LA REDISTRIBUZIONE DI I_2 E I_0 DENTRO LA CORRENTE ATTRAVERSO LA FIBRA EQUIVALENTE

$\forall x \quad I_1 + I_0 = I_s \quad I_1 = I_s - I_0 \quad I_0 = I_s - I_1$

$\frac{dV}{dx} = -R_1 I_1 + R_0 I_0 \quad \left(\frac{d\phi_I}{dx} - \frac{d\phi_0}{dx} \right)$

$R_1 I_1 = R_0 I_0 - \frac{dV}{dx} = -R_0 I_1 + R_0 I_s - \frac{dV}{dx}$

$I_1 = \frac{1}{R_1 + R_0} \left[R_0 I_s - \frac{I_s R_0 \lambda \cosh(x/\lambda)}{\lambda \cosh(L/2\lambda)} \right]$

$I_1 = \frac{R_0 I_s}{R_1 + R_0} \left[1 - \frac{\cosh(x/\lambda)}{\cosh(L/2\lambda)} \right]$

$R_0 I_0 = R_1 I_1 + \frac{dV}{dx} = R_1 I_s - R_1 I_0 + \frac{dV}{dx}$

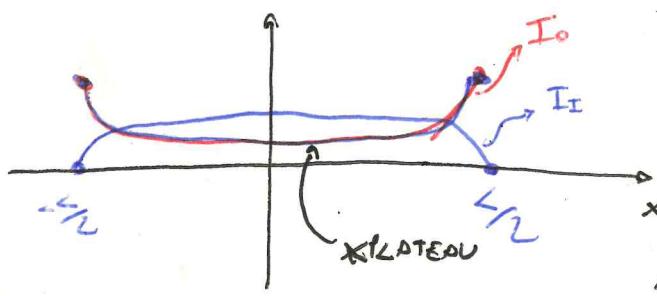
$I_0 = \frac{1}{R_1 + R_0} \left[R_1 I_s + \frac{dV}{dx} \right] = \frac{I_s}{R_1 + R_0} \left[R_1 - \frac{R_0 \cosh(x/\lambda)}{\cosh(L/2\lambda)} \right]$

$I_1 = I_s \left[\frac{R_0}{R_1 + R_0} - \frac{R_0}{R_1 + R_0} \frac{\cosh(x/\lambda)}{\cosh(L/2\lambda)} \right]$

$I_0 = I_s \left[\frac{R_1}{R_1 + R_0} + \frac{R_0}{R_1 + R_0} \frac{\cosh(x/\lambda)}{\cosh(L/2\lambda)} \right]$

NOTA: $\forall x \quad I_I + I_0 = I_S$

NOTA: $x = \pm \frac{l}{2} \quad I_I = 0$
 $I_0 = I_S$



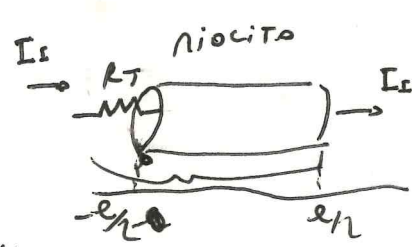
quando $I_I \nearrow$ e viceversa $I_0 \searrow$

$$\frac{\cosh(x/\lambda)}{\cosh(l/2\lambda)} \approx 0$$

N.O. \rightarrow DOPO $l/5 \lambda$ $\rightarrow I_I, I_0$ COSTANTI *

** $I_I = I_S \frac{R_0}{R_I + R_0}$
 $I_0 = I_S \frac{R_I}{R_I + R_0} \Rightarrow \frac{I_I}{I_0} = \frac{R_0}{R_I}$

MODELLIAMO L'EFFETTO DELLE GOR JUNCTION CONSIDERANDO UN SINGOLO NIOCITA



$l \rightarrow$ LUNGHEZZA SINGOLA NIOCITA

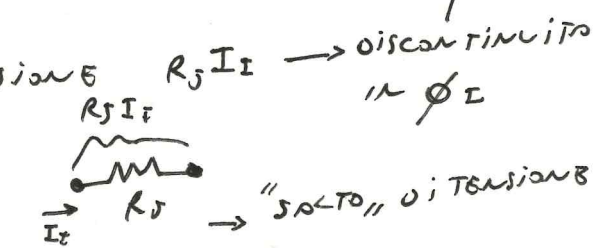
CONSIDERAMO NIOCITI NELLA REGIONE DOVE I_I, I_0 SONO COSTANTI

LA CORRENTE I_I (**) OTTENUTA PRIMA PUO' ESSERE CONSIDERATA COME UN VALORE "NEGOIO" E SI RIPOTERA' ALL'INGRESSO E ALL'USCITA ORE NIOCITA

AC POSTO di $\rightarrow R_I \rightarrow R_I' = R_I + \frac{R_0}{l}$

AC PASSAGGIO TRA UN NIOCITA E UN SUCCESSIVO $\rightarrow R_J \rightarrow$ CAUTA di TENSIONE

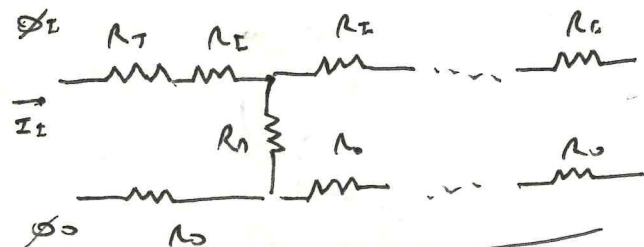
\Rightarrow AC PASSAGGIO DO UN NIOCITA ALL'ALTRA



oiscantinita in ϕI

"SALTO" di TENSIONE $\frac{dV}{dx} = \frac{V}{\lambda^2}$

N.O: ANDAMENTO di V REGOLATO

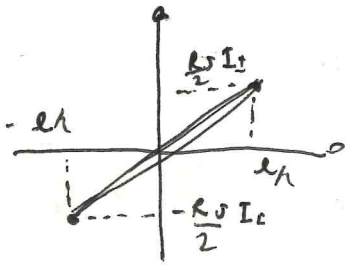


ANDAMENTO di V E' ANTISIMMETRICO $\Rightarrow \sinh(x/\lambda)$

$\Rightarrow V(-l/2) = -V(l/2)$

SALTO $\rightarrow R_J I_E \Rightarrow V(-l/2) = \frac{R_J I_E}{2}$

MODELLO ORE SINGOLA NIOCITA



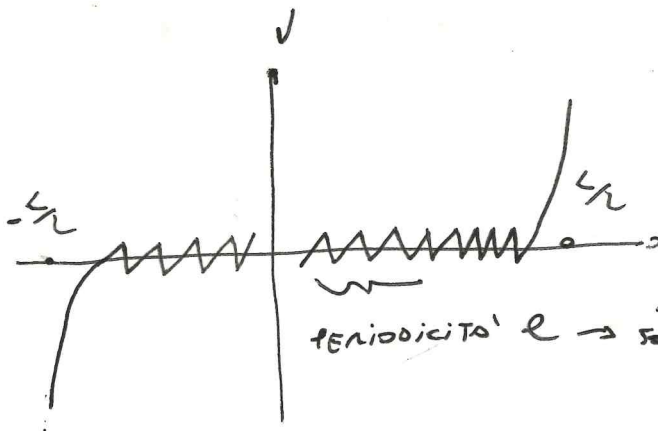
$$V = K_P \sinh\left(\frac{x}{\lambda}\right)$$

$$V\left(-\frac{e}{2}\right) = -\frac{R_S I_E}{2} = -K_P \sinh\left(\frac{e}{2\lambda}\right)$$

$$\Rightarrow K_P = \frac{R_S I_E}{2 \sinh\left(\frac{e}{2\lambda}\right)} = \frac{R_S R_0 I_E}{2(R_I + R_S/e + R_0) \sinh\left(\frac{e}{2\lambda}\right)}$$

$$\Rightarrow V = \frac{R_S R_0 I_E}{2(R_I + R_S/e + R_0)} \frac{\sinh\left(\frac{x}{\lambda}\right)}{\sinh\left(\frac{e}{2\lambda}\right)}$$

VALIDO IN
 $-\frac{e}{2} < x < \frac{e}{2}$
 DUEVE AL
 SINGOLO
 MISCE

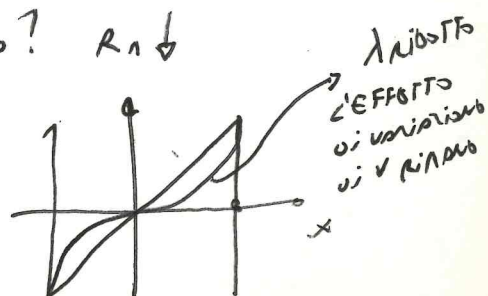


PERIODICITA' e -> SINGOLO MISCE

\Rightarrow GRANDE A $R_S \rightarrow$ VADE A MODIFICARE NELLE
 RISPETTO AL CASO PRECEDENTE
 NIENTE A INOLTRE UN
 POTENZIALE TRANSMISPARA
 STESSO ADDO IL POTENZIALE
 DI NON PRIMA DI TUTTI
 I MISCE CONDIZI

SE HA SOTTO-SUGLIE NON VERIFICATO? $R_1 \downarrow$

SE. $R_1 \downarrow \Rightarrow \lambda \downarrow \Rightarrow$
 EFFETTO
 NELLE CELLULE



L'EFFETTO
 DI VARIANTE
 DI V RIMANE