

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA



FACOLTA' DI INGEGNERIA

Tesi di laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**EFFETTI DELLA STENOSI
AORTICA
SUL FLUSSO CORONARICO**

Relatore: Prof. Francesca Maria Susin

Laureanda: Elisa De Faveri

Anno Accademico 2010/2011

INDICE

INTRODUZIONE.....	5
1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE	
E DEI VASI SANGUIGNI.....	7
1.1 Caratterizzazione anatomica del cuore.....	7
1.2 Attività del cuore e funzionamento delle valvole cardiache.....	9
1.3 La circolazione coronarica.....	10
1.4 I vasi sanguigni.....	11
1.5 Dinamica e parametri del flusso ematico.....	12
2. PATOLOGIE DELLA VALVOLA AORTICA E	
IL CONCETTO DI RISERVA CORONARICA.....	15
2.1 Patologie della valvola aortica.....	15
2.2 La stenosi aortica.....	16
2.2.1 Cause.....	17
2.2.2 Fisiopatologia e relazione con i sintomi.....	17
2.3 Il concetto di riserva coronarica.....	19
2.4 Disfunzione della microcircolazione coronarica in presenza di stenosi aortica.....	22
2.5 Cambiamenti funzionali nella circolazione coronarica dopo AVR.....	23
2.6 Metodi di misurazione del flusso coronarico.....	24
3. PARAMETRI EMODINAMICI RELATIVI ALLA STENOSI AORTICA	
3.1 Introduzione.....	27
3.2 Parametri relativi alla stenosi valvolare.....	27
3.3 Quantificazione del TPG_{max}	34
3.4 La sezione di vena contratta.....	35
3.5 Calcolo di TPG_{net}	36

4. ANALISI DEL MODELLO MATEMATICO.....	39
4.1 Introduzione.....	39
4.2 Modelli costituenti.....	39
4.2.1 Modello V^3	40
4.2.2 Modello del gradiente di pressione transvalvolare massimo istantaneo.....	43
4.2.3 Modello a parametro concentrato del flusso nella coronaria discendente anteriore sinistra.....	46
4.3 Calcolo del flusso coronarico.....	49
4.4 Calcolo della riserva coronarica (CFR).....	50
4.5 Simulazione numerica.....	51
4.6 Risultati ottenuti.....	52
4.6.1 Risultati riguardanti la riserva coronarica.....	54
 5. INVESTIGAZIONI IN VITRO.....	 57
5.1 Introduzione.....	57
5.2 Metodo di realizzazione.....	57
5.3 Condizioni sperimentali.....	60
5.4 Risultati ottenuti.....	61
 CONCLUSIONI.....	 65
 BIBLIOGRAFIA.....	 67
 RINGRAZIAMENTI.....	 69

INTRODUZIONE

Il cuore e' l'organo più importante del corpo umano. Esso funge da pompa in grado di spingere il sangue nelle arterie e riceverlo dalle vene, mantenendo costantemente la circolazione sanguigna e assicurando l'irrorazione a tutti i tessuti del corpo.

Come le pompe meccaniche, anche il cuore e' dotato di valvole che si aprono e chiudono secondo un gradiente di pressione che si instaura tra la zona a monte e quella a valle delle stesse. La loro funzione e' quella di impedire che il sangue, una volta oltrepassato l'orifizio, possa refluire indietro.

Quando le valvole sono affette da patologie, esse non sono più in grado di adempiere al loro compito e, di conseguenza, alcune funzionalità del cuore vengono meno.

In questo lavoro mi sono proposta di analizzare il caso particolare della patologia della stenosi aortica e gli effetti che essa produce su alcune funzioni cardiache, concentrandomi sui cambiamenti che avvengono a livello della circolazione coronarica, secondo quanto previsto da un modello matematico di letteratura capace di mettere in evidenza le interazioni tra la presenza della stenosi aortica e la riserva coronarica.

Per raggiungere l'obiettivo, in primo luogo e' stata analizzata la patologia in questione sotto l'aspetto clinico, evidenziandone quindi i sintomi che essa produce e i relativi effetti. Secondariamente, ho posto l'attenzione sui parametri fluidodinamici atti alla descrizione del comportamento del flusso in presenza di un restringimento dell'orifizio ed utili alla comprensione del modello matematico.

Nell'analisi di tale modello sono stati descritti i metodi utilizzati per il suo sviluppo e i risultati ottenuti con il modello stesso.

Infine, ho analizzato l'uso di un modello in vitro descritto in letteratura, sviluppato allo scopo di indagare l'effetto della stenosi aortica sul flusso coronarico.

Entrambi i modelli presi in esame hanno dimostrato che in presenza della patologia stenotica il flusso coronarico subisce un aumento durante la fase diastolica, mentre diminuisce drasticamente durante la sistole, portandosi verso lo zero in caso di

moderata gravità della stenosi o, per stenosi molto severa, producendo un flusso retrogrado.

I risultati ottenuti tramite prove quantitative, condotte utilizzando sia il modello analitico che quello in vitro, per la misura del flusso coronarico, sono risultati coerenti con i dati riportati in letteratura medica, misurati su soggetti sani e su pazienti affetti da stenosi aortica in diverse condizioni fisiologiche e fisiopatologiche. Con ciò è possibile dedurre la validità di questi modelli nella simulazione del flusso coronarico in presenza di una patologia stenotica della valvola aortica.

CAPITOLO 1

ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE E DEI VASI SANGUIGNI

1.1 CARATTERIZZAZIONE ANATOMICA DEL CUORE

Il cuore e' un organo muscolare a forma di sacco che, con le sue contrazioni ritmiche, spinge il sangue nelle arterie e mantiene la circolazione cardiovascolare. E' situato nello spazio compreso tra i due polmoni, detto mediastino, sopra il diaframma, leggermente spostato verso sinistra, e protetto dalla gabbia toracica. Le sue pareti sono costituite da tre tonache sovrapposte. La più esterna e' detta

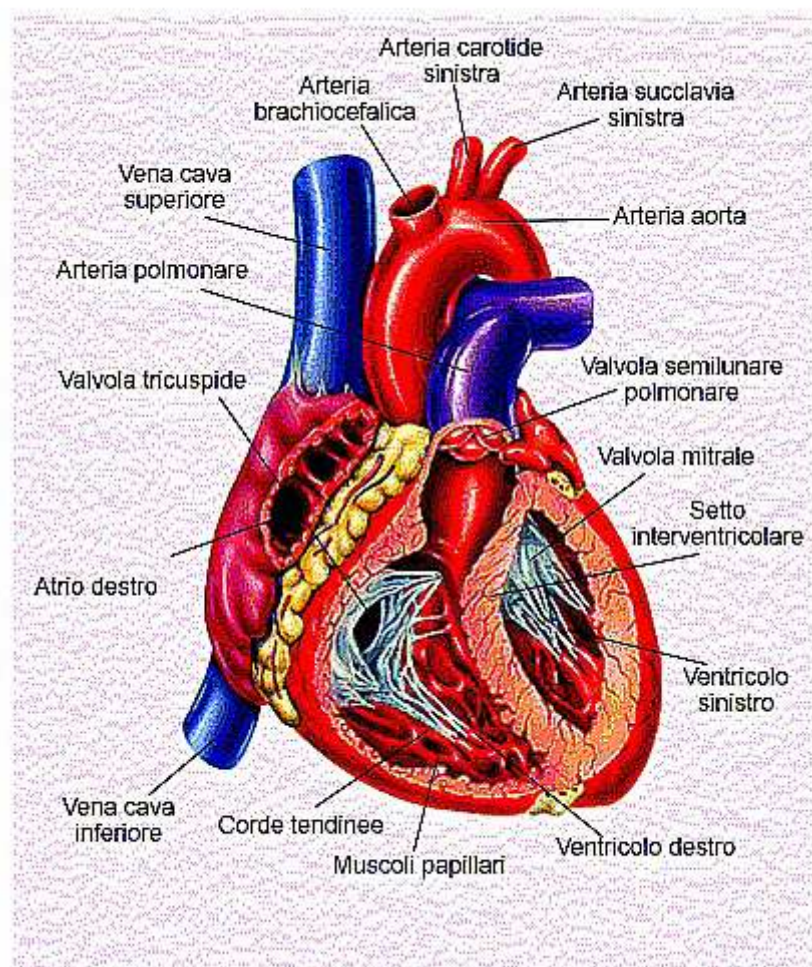


Figura 1.1 Anatomia del cuore

pericardio, una membrana sierosa che forma un sacco a doppia parete bagnata internamente da un sottile strato di liquido pericardico; la più interna, l'endocardio, e' formata da cellule epiteliali che rivestono la superficie interna. Quella interposta tra le due, detta miocardio, e' costituita da tessuto muscolare striato.

Il cuore e' diviso in due parti, chiamate rispettivamente cuore destro e cuore sinistro, separate, che a loro volta sono suddivise in due camere comunicanti: l'atrio, che riceve il sangue dalla circolazione, e il ventricolo, che lo spinge nelle arterie.

Gli atri comunicano con i ventricoli sottostanti attraverso due orifizi provvisti di valvole: la valvola tricuspide a destra e la mitrale a sinistra.

La consistenza del miocardio risulta differente nelle due camere: appare maggiore nei ventricoli, che hanno azione pompante, dove il tessuto e' più robusto, mentre e' più sottile nelle pareti degli atri.

Nell'atrio di destra sboccano tre vene: la cava inferiore, la cava superiore e la grande vena coronarica; nell'atrio di sinistra, invece, le vene polmonari che portano sangue ossigenato. Dal ventricolo destro ha inizio l'arteria polmonare, mentre da quello sinistro parte l'aorta. Come gli orifizi atrio-ventricolari, anche quelli tra ventricoli e arterie sono occupati da dispositivi valvolari: la valvola aortica e la valvola polmonare.

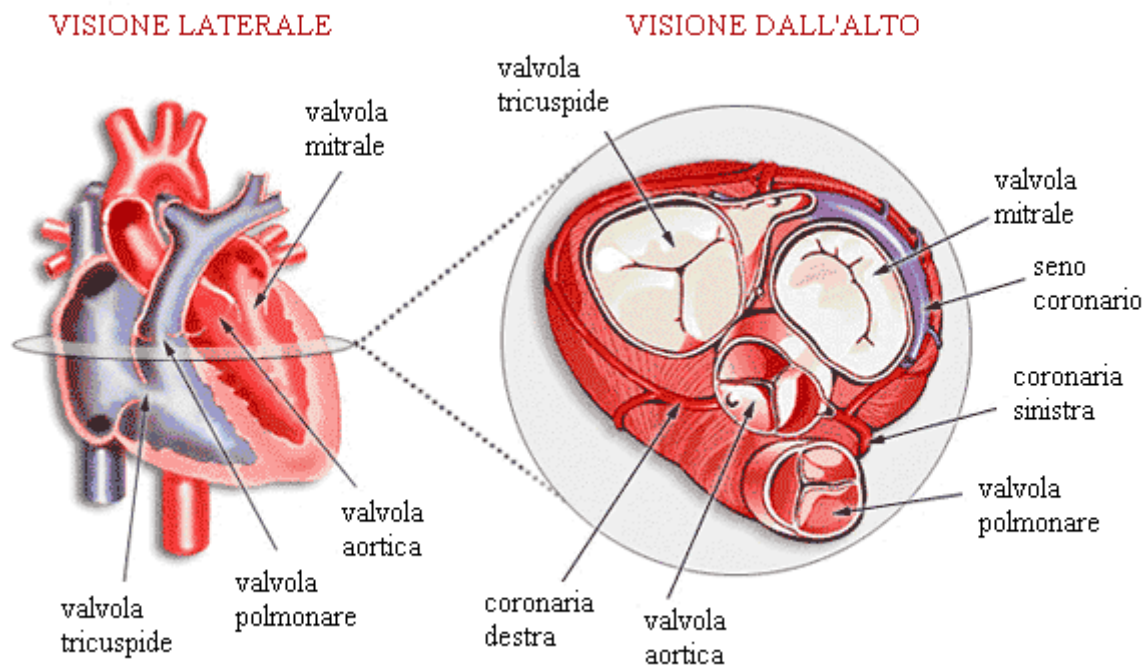


Figura 1.2 Le valvole cardiache

Le valvole cardiache sono formate da lamine fibrose (cuspidi) inserite negli anelli fibrosi dello scheletro del cuore. Le valvole atrio-ventricolari, che regolano il flusso

tra atri e ventricoli, sono costituite dalla tricuspide a destra, formata da tre lamine, e dalla mitrale a sinistra, che invece presenta due lamine.

A valvola aperta, le cuspidi ripiegano verso il ventricolo spinte dal flusso di sangue, mentre a valvola chiusa esse vengono mantenute orizzontali dalla contrazione dei muscoli papillari che impediscono la loro estroflessione verso gli atri.

Le valvole semilunari dell'aorta e dell'arteria polmonare sono formate entrambe da tre lamine fibrose a forma di tasche a nido di rondine. Quando il sangue, durante la contrazione, esce dai ventricoli e passa nelle due arterie, le lamine aderiscono alle pareti dei vasi lasciando fluire il sangue. Al termine della contrazione, le tasche valvolari si riempiono di sangue e si chiudono, impedendo così il reflusso nei ventricoli.

Al centro del margine libero delle lamine e' presente un ispessimento con funzione di chiudere anche il piccolo foro che rimane tra le tasche a valvola chiusa.

1.2 ATTIVITÀ DEL CUORE E FUNZIONAMENTO DELLE VALVOLE CARDIACHE

Il cuore può essere assimilato a una pompa aspirante e premente che, nelle sue cavità, riceve il sangue refluo dalle vene e lo spinge nelle arterie. Durante la sua attività fisiologica, esso cambia continuamente di forma e di volume nell'alternarsi della diastole (fase di rilassamento del miocardio) e della sistole (fase di contrazione muscolare).

L'onda di contrazione che si propaga nel miocardio e' provocata da un ordinato processo di depolarizzazione, dovuta a un aumento della permeabilità agli ioni sodio da parte delle cellule cardiache. La contrazione produce delle variazioni della pressione e del flusso nelle cavità e nei vasi sanguigni.

Il funzionamento delle valvole cardiache e' molto simile a quello delle valvole di pompe meccaniche: esse si aprono quando la pressione a monte della valvola supera quella a valle e si chiudono quando si presenta un gradiente di pressione che tende a far refluire il sangue indietro.

Nelle valvole aortica e polmonare l'apertura si verifica quando, rispettivamente, la pressione nel ventricolo sinistro diventa superiore a quella nell'aorta e la pressione

nel ventricolo destro supera quella presente nell'arteria polmonare. La loro chiusura avviene a una velocità tale da impedire che il sangue torni nel ventricolo.

La funzione delle valvole è, appunto, quella di impedire il reflusso: quelle atrio-ventricolari impediscono il reflusso dal ventricolo all'atrio, mentre quelle semilunari impediscono al sangue di tornare dall'aorta e dall'arteria polmonare verso i ventricoli.

1.3 LA CIRCOLAZIONE CORONARICA

Come tutti i tessuti del corpo umano, anche il tessuto muscolare del cuore per svolgere la sua attività ha bisogno di un continuo e ininterrotto apporto di sangue, che riceve tramite arterie dette coronarie. Esse sono due: la coronaria sinistra e la coronaria destra.

Sono disposte superficialmente, nel solco presente tra atri e ventricoli, e circondano il cuore in senso trasversale formando una corona attorno ad esso. Da esse si dipartono numerosi vasi minori che formano una rete molto estesa in grado di fornire ossigeno e sostanze nutritive a tutto il muscolo cardiaco.

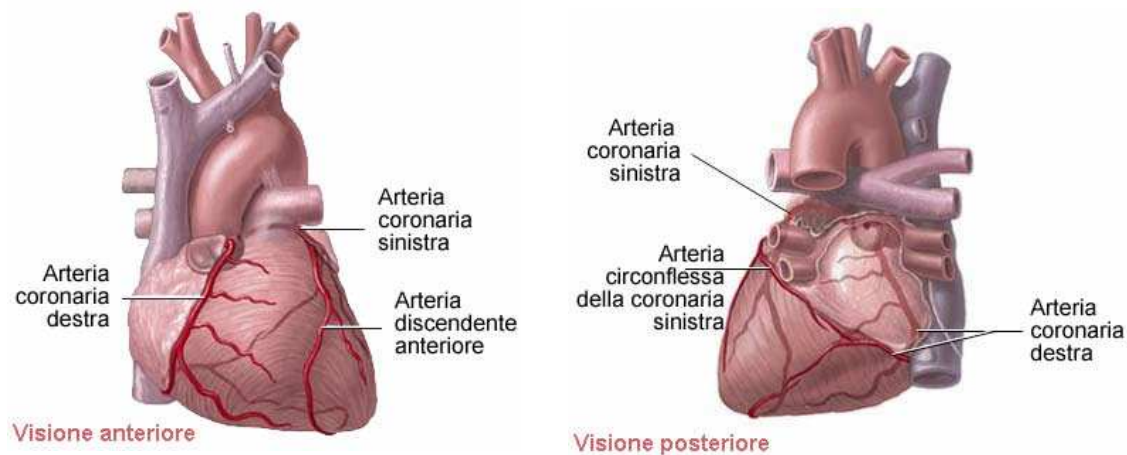


Figura 1.3 Arterie coronarie

La coronaria sinistra ha origine dall'aorta, appena sopra la valvola aortica, e dopo 2-4 cm si divide in due rami: l'arteria coronaria anteriore discendente sinistra (LAD), che decorre sulla parete anteriore del cuore, e l'arteria circonflessa, che si sviluppa lungo la parete laterale del ventricolo sinistro.

La coronaria destra nasce dal seno destro di Valsalva dell'aorta, decorre lungo il solco atrio-ventricolare destro e irroro il ventricolo destro e, nella maggior parte dei casi, anche le pareti inferiore e posteriore del ventricolo sinistro.

La circolazione coronarica si completa con le vene coronariche che portano il sangue refluo nel seno coronarico, che a sua volta lo scarica nell'atrio destro.

1.4 I VASI SANGUIGNI

I vasi sanguigni sono un sistema chiuso di condotti che porta il sangue dal cuore ai tessuti e da questi di nuovo al cuore. Il sangue scorre attraverso i vasi grazie, principalmente, alla spinta che riceve dall'azione del cuore.

I vasi sanguigni si dividono in arterie e in vene. Le arterie portano il sangue dal cuore verso la periferia. Sono canali con parete più spessa rispetto alle vene in quanto devono sopportare pressioni più elevate. Pulsano ritmicamente in sincronia con il battito cardiaco e, reagendo elasticamente alla spinta del cuore, ovvero dilatandosi accumulando energia elastica e restituendola al sangue quando si restringono, favoriscono il flusso ematico trasformandolo da intermittente a continuo. Le arterie, distribuendosi in periferia, subiscono diramazioni laterali e diminuiscono il loro calibro.

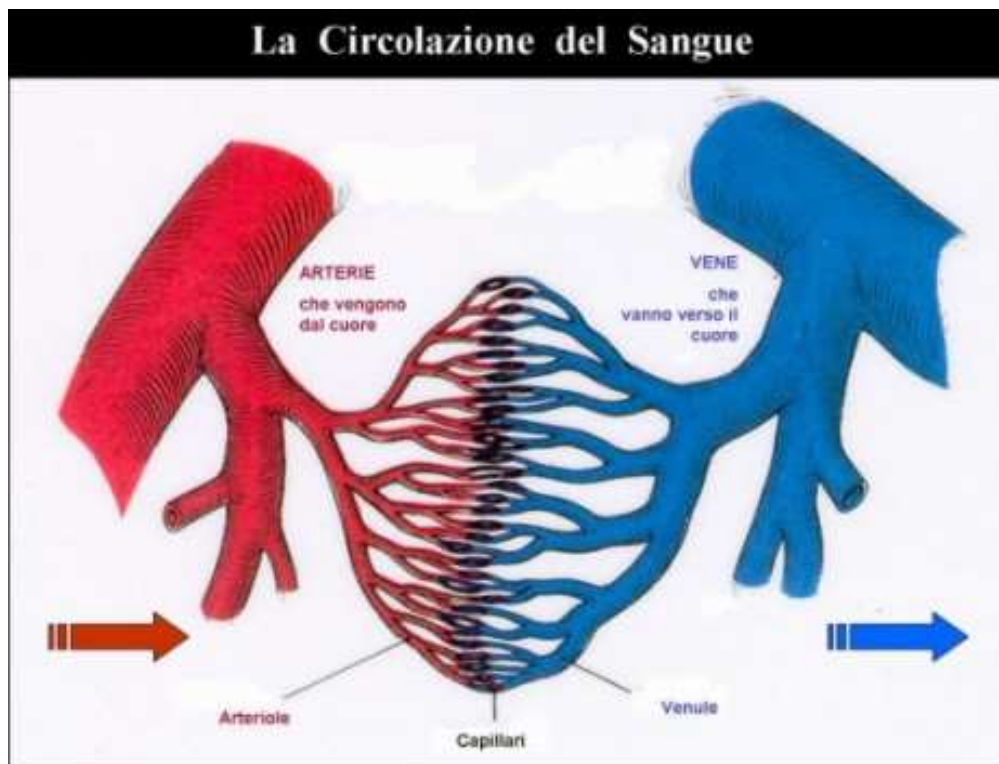


Figura 1.4 Ramificazione dei vasi sanguigni

Le vene, invece, riportano il sangue dai tessuti verso il cuore. Esse aumentano di diametro mano a mano che ci si avvicina al cuore, il letto sanguigno complessivo diminuisce, quindi, man mano che ci si avvicina ad esso e, di conseguenza, la velocità di deflusso tende ad aumentare, mentre la pressione diminuisce.

La maggior parte delle vene presenta dispositivi valvolari, simili alle valvole semilunari dell'aorta e dell'arteria polmonare, presenti soprattutto in quei vasi che portano il sangue contro la forza di gravità, che hanno la funzione di garantire l'unidirezionalità del flusso.

I capillari sanguigni sono dei vasi microscopici interposti tra vene e arterie che originano dalle arteriole, le ultime ramificazioni delle arterie, e proseguono nelle venule, ramificazioni delle vene.

1.5 DINAMICA E PARAMETRI DEL FLUSSO EMATICO

Le pareti delle arterie di grande calibro sono molto ricche di tessuto elastico e ciò permette loro di distendersi durante la sistole e ritirarsi durante la diastole. Le pareti delle arteriole, invece, contengono molto meno tessuto elastico, mentre sono ricche di tessuto muscolare liscio. Esse rappresentano la sede principale della resistenza al flusso ematico e piccole variazioni nel loro calibro possono provocare grandi cambiamenti nel valore della resistenza periferica totale.

Il sangue fluisce sempre seguendo un gradiente pressorio, da zone ad alta pressione verso altre a pressione minore.

I parametri fluidodinamici che caratterizzano lo scorrere del sangue, come il flusso, la pressione e la resistenza, possono essere assimilati a parametri elettrici quali corrente, forza elettromotrice e resistenza. Così, come la corrente elettrica può essere espressa attraverso la legge di Ohm $I = \frac{E}{R}$, dove E e' la fem e R la resistenza, il

flusso può essere espresso, almeno in prima approssimazione, come $F = \frac{P}{R}$, dove P e' la pressione. Il flusso e' dato, quindi, in ogni punto del sistema vascolare, dal rapporto tra pressione effettiva di perfusione, ovvero la differenza tra pressione endovasale media all'estremità arteriosa (ovvero subito a valle del ventricolo sinistro, dove la pressione e' massima) e quella all'estremità venosa (immediatamente prima dell'atrio destro, dove la pressione raggiunge il valore minimo nell'intero circuito della circolazione), e la resistenza del vaso.

La resistenza del flusso sanguigno e' determinata dal raggio dei vasi sanguigni, ma anche dalla viscosità del sangue, che dipende principalmente dall'ematocrito (percentuale del volume ematico occupata dagli eritrociti).

Attraverso la formula di Hagen-Poiseuille, e' possibile calcolare il flusso stazionario laminare in un tubo rettilineo:

$$F = (P_A - P_B) \frac{\pi}{8} \frac{1}{\mu} \frac{r^4}{l} \quad (1)$$

dove $(P_A - P_B)$ e' la differenza di pressione tra le due estremità del tubo, μ la viscosità del fluido, r e l rispettivamente il raggio e la lunghezza del tubo.

Poiché il flusso, come già detto, e' uguale alla differenza di pressione divisa per la resistenza, allora e' possibile ricavare quest'ultima attraverso la formula:

$$R = \frac{8\mu l}{\pi r^4} \quad (2)$$

Dato che il flusso e la resistenza sono, rispettivamente, direttamente e indirettamente proporzionali a r^4 , essi in vivo vengono fortemente influenzati da piccole variazioni del calibro dei vasi.

Le vene, in vivo, rappresentano invece un importante serbatoio di sangue. Esse, infatti, normalmente sono parzialmente collassate e presentano sezione trasversale ovale, ma prima che risultino completamente distese e' necessario introdurre una grande quantità di sangue, fino alla condizione in cui un ulteriore aumento di volume provochi un aumento notevole della pressione venosa.

Le vene vengono pertanto definite vasi di capacità, mentre le piccole arterie e le arteriole vengono definite vasi di resistenza.

CAPITOLO 2

PATOLOGIE DELLA VALVOLA AORTICA E IL CONCETTO DI RISERVA CORONARICA

2.1 PATOLOGIE DELLA VALVOLA AORTICA

Come tutte le valvole cardiache, anche la valvola aortica può essere affetta da due patologie: la stenosi e l'insufficienza che possono anche presentarsi contemporaneamente.

La stenosi si presenta, alla massima apertura, come un restringimento dell'orifizio valvolare che costituisce un'ostruzione al flusso ematico in uscita dal ventricolo sinistro.

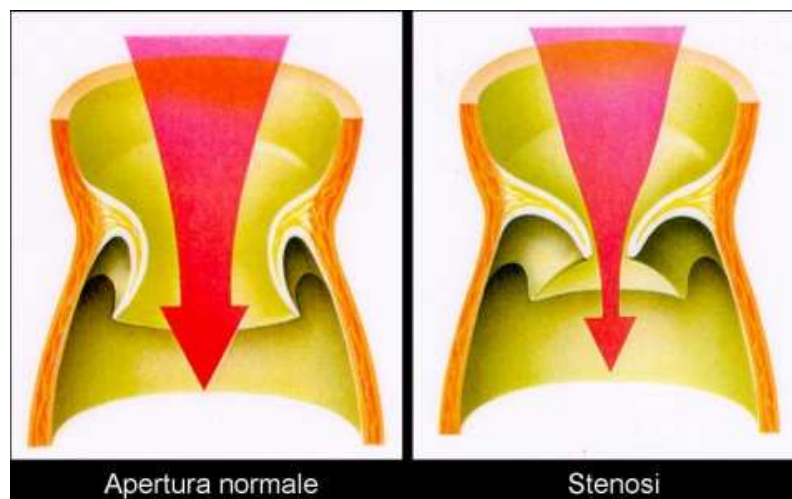


Figura 2.1 Stenosi valvolare

L'insufficienza aortica può essere isolata oppure comparire in relazione a stenosi aortica. Con questa patologia si verifica un rigurgito che riporta il sangue dall'aorta verso il ventricolo sinistro, il cui volume viene aumentato dal getto di rigurgito

stesso. Dato che l'aorta risulta scarsamente riempita, l'eiezione e' rapida e interessa una grande massa di sangue di cui una parte, con la diastole, viene risospinta verso il ventricolo sinistro. In questo modo diminuisce il flusso effettivo verso la periferia ed aumenta il riempimento della cavità ventricolare sinistra.

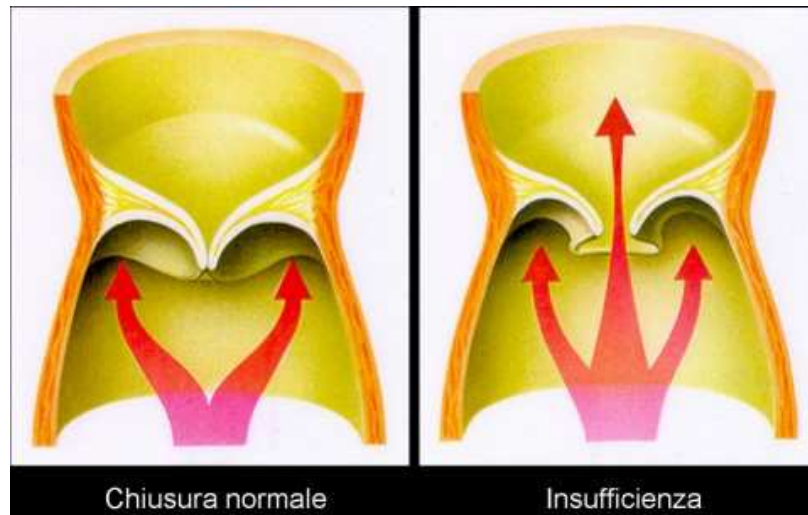


Figura 2.2 Insufficienza valvolare

2.2 LA STENOSI AORTICA

Nei Paesi sviluppati, la stenosi aortica e' una delle principali patologie valvolari cardiache, che può essere dovuta a diverse cause e dar luogo a sintomi simili a quelli dell'ischemia miocardica.

Data la maggior forza contrattile del ventricolo sinistro, essa può essere sopportata finì a gradi elevati di gravità, tanto che anche un'apertura di 0.5 cm^2 risulta ancora compatibile con la vita. Ciò e' reso possibile grazie a un'ipertrofia del ventricolo sinistro che porta a un'ipertensione sistolica estrema. Allo stesso tempo si verifica anche una diminuzione della gittata cardiaca, parzialmente compensata da una vasocostrizione che consente un flusso sufficiente ai vasi cerebrali e coronarici a spese degli altri distretti vascolari.

La diminuzione della gittata contribuisce, però, a creare fenomeni di insufficienza coronarica, in particolar modo se associata ad aterosclerosi.

La riduzione dell'efficienza del cuore comportata da questa patologia spesso rende necessario un intervento chirurgico di riparazione oppure di sostituzione della valvola malata (aortic valve replacement AVR).

2.2.1 Cause

Il verificarsi di una stenosi aortica può essere dovuto principalmente a tre fattori:

- **STENOSI DA CALCIFICAZIONE:** il meccanismo attraverso cui una valvola aortica tricuspidale sana diventa stenotica è simile a quello che porta all'aterosclerosi. Infatti, la placca iniziale della stenosi è assimilabile a quella della patologia coronarica citata ed inoltre vi è un'alta coincidenza di entrambe le patologie nello stesso individuo.

La stenosi aortica da calcificazione è causata principalmente da depositi di calcio solido all'interno delle cuspidi della valvola e secondariamente dalla loro fusione.

Il processo che porta alla stenosi di una valvola bicuspidale è molto simile a quello appena citato, ma il contributo delle valvole stenotiche bicuspidali sul totale risulta maggiore di quello delle valvole tricuspidali.

Inoltre in valvole tricuspidali sane, i tre lembi hanno raramente uguale area e possono esservi grandi variazioni. È probabile che proprio tali variazioni abbiano una connessione con la tendenza di sviluppo della patologia.

- **STENOSI CONGENITA:** molti casi di questo tipo di stenosi vengono individuati e trattati già durante l'infanzia e l'adolescenza. Essa differisce dalla stenosi da calcificazione per alcune caratteristiche: spesso si tratta di valvola con un'unica cuspidale che presenta una commessura, meno tipicamente è legata a valvole bicuspidali, e sono poco frequenti sintomi di angina e insufficienza cardiaca.
- **STENOSI DA FEBBRE REUMATICA:** in questo caso è spesso presente una fusione della commessura, in contrasto con la stenosi da calcificazione. Questa causa è però molto rara nei Paesi sviluppati.

2.2.2 Fisiopatologia e relazione con i sintomi

L'insorgenza di sintomi gravi, come l'angina, in presenza di stenosi aortica rappresenta un punto di demarcazione nello sviluppo della patologia. I pazienti asintomatici hanno una buona prospettiva di vita anche in presenza di un'ostruzione

grave, mentre nel caso di individui che presentano i tipici sintomi della stenosi il tasso di mortalità è del 25% annuo.

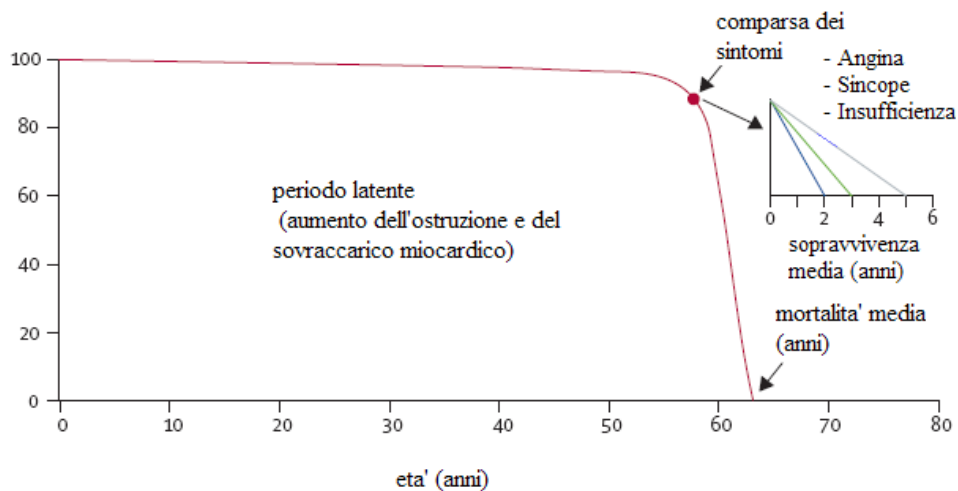


Figura 2.3 Andamento della sopravvivenza in caso di stenosi aortica

Come già detto, il dimezzamento dell'orifizio aortico causa un'ostruzione al flusso in uscita dal ventricolo sinistro e di conseguenza si crea solo un piccolo gradiente pressorio attraverso la valvola. Ulteriori diminuzioni della sua area comportano un sovraccarico della pressione del ventricolo sempre maggiore.

Lo sviluppo dell'ipertrofia del ventricolo sinistro può essere considerato come il principale meccanismo di compensazione della pressione di sovraccarico, la quale provoca un aumento del post-carico compromettendo la performance di eiezione.

Il post-carico è generalmente quantificato come lo stress della parete ventricolare e

può essere espresso tramite l'espressione: $postCarico = \frac{P_{LV}r}{2th}$, dove P_{LV}

e r sono rispettivamente la pressione e il raggio del ventricolo sinistro, mentre th è lo spessore delle sue pareti.

Quando la pressione aumenta, essa viene compensata da un aumento dello spessore al denominatore, comportando in questo modo un'ipertrofia concentrica del ventricolo, ma mantenendo costante il post-carico.

È da notare il fatto che il post-carico è un parametro chiave della performance di eiezione ed è quindi importante la sua normalizzazione per mantenere costante la frazione di eiezione e la gittata sistolica.

Sfortunatamente l'ipertrofia e' benefica solo in alcuni aspetti e risulta deleteria in altri. Infatti, causa una diminuzione della riserva coronarica (vedi più avanti), riduce la funzione diastolica ed e' associata a un aumento della mortalità.

L'ipertrofia concentrica aiuta a mantenere costanti le performance sistoliche, ma provocando l'aumento dello spessore della parete ventricolare danneggia le funzionalità diastoliche.

La diastole si può considerare divisa in due momenti: il rilassamento attivo e il riempimento passivo. Durante il primo, il calcio e' pompato indietro nel reticolo sarcoplasmatico riducendo l'interazione tra actina e miosina responsabile della contrazione.

Nell'ipertrofia questo processo e' ritardato causando così una riduzione del tempo che il sangue ha a disposizione per passare dall'atrio al ventricolo durante la fase di riempimento passivo.

Inoltre, il maggior spessore della parete esige un aumento della pressione di distensione per ottenere lo stesso volume diastolico che si osserva in un soggetto sano. A ciò consegue un aumento della pressione diastolica che può portare a congestione polmonare e dispnea.

In alcuni casi l'ipertrofia non e' in grado di normalizzare il post-carico, consentendo quindi al post-carico anormale di ridurre la frazione di eiezione del ventricolo e di conseguenza il flusso ematico.

2.3 IL CONCETTO DI RISERVA CORONARICA

Il flusso coronarico, ovvero il sangue che circola nelle arterie coronarie, solitamente può essere aumentato sopra il livello di riposo da iperemia reattiva dovuta, per esempio, a una parziale occlusione arteriosa transitoria delle coronarie, all'esercizio fisico, a stimolazione o all'iniezione di agenti chimici vasodilatatori come il dipiridamolo.

Se tale stimolo produce una massima dilatazione delle arterie coronarie, allora l'aumento sopra i livelli di riposo del flusso ematico al loro interno risulterà massimo. Questo incremento da flusso a riposo a flusso massimo e' chiamato **riserva coronarica**.

La relazione pressione-flusso quando i vasi sanguigni hanno tono (figura 2.4 , linea A) ha una parte centrale lineare che solitamente può presentare una leggera pendenza positiva che sta ad indicare che variando la pressione si ha solo un lieve cambiamento nel flusso. Questo processo va sotto il nome di autoregolazione.

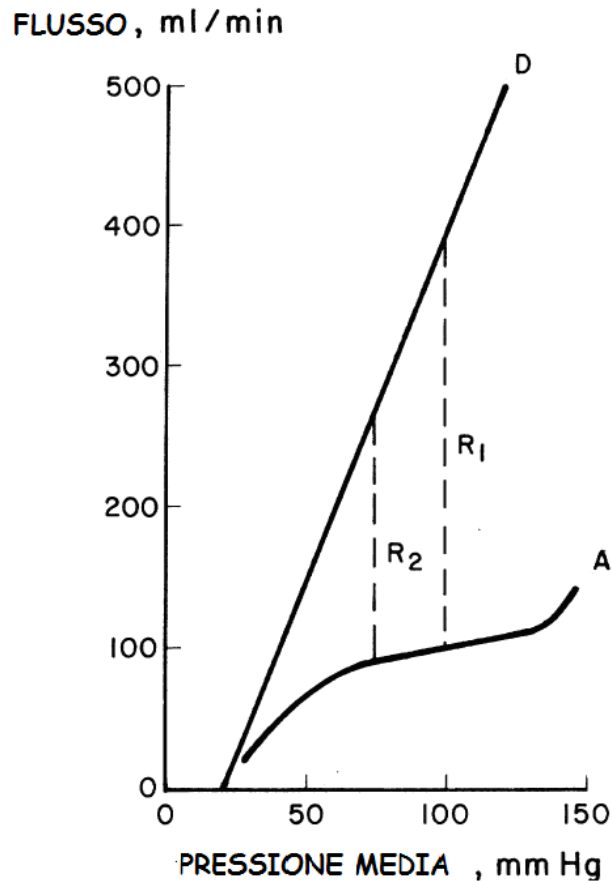


Figura 2.4 Diagramma pressione-flusso

Sotto il limite inferiore del range di autoregolazione ($70 \div 130$ mm Hg), il flusso diminuisce notevolmente al diminuire della pressione di perfusione, mentre al di sopra del limite superiore aumenta in modo considerevole all'aumentare della pressione.

Quindi, da quanto detto all'inizio del paragrafo, la linea A corrisponde a condizioni di riposo, mentre la linea D a quelle di flusso massimo.

La relazione pressione-flusso in caso di massima vasodilatazione e' rappresentata dalla linea D che ha andamento approssimativamente lineare. Il flusso massimo e la pressione sono funzione della totale area della sezione dei vasi di resistenza coronarica.

Le due linee verticali tratteggiate R_1 e R_2 indicano la riserva coronarica. E' da notare che essa non e' rappresentata da un unico valore a causa della sua dipendenza dalla pressione di perfusione.

Osservando la figura 2.5, si nota che e' stata sovrapposta una seconda linea di autoregolazione (A_2) che rappresenta l'aumento del livello di riposo del flusso coronarico le cui possibili cause sono anemia e ipertrofia del ventricolo sinistro.

In questa situazione, il flusso massimo raggiungibile a qualsiasi pressione non risulta particolarmente alterato rispetto alla situazione precedentemente descritta, tant'e' che la curva D non cambia. Di conseguenza, il più alto flusso autoregolato provoca una diminuzione della riserva coronarica.

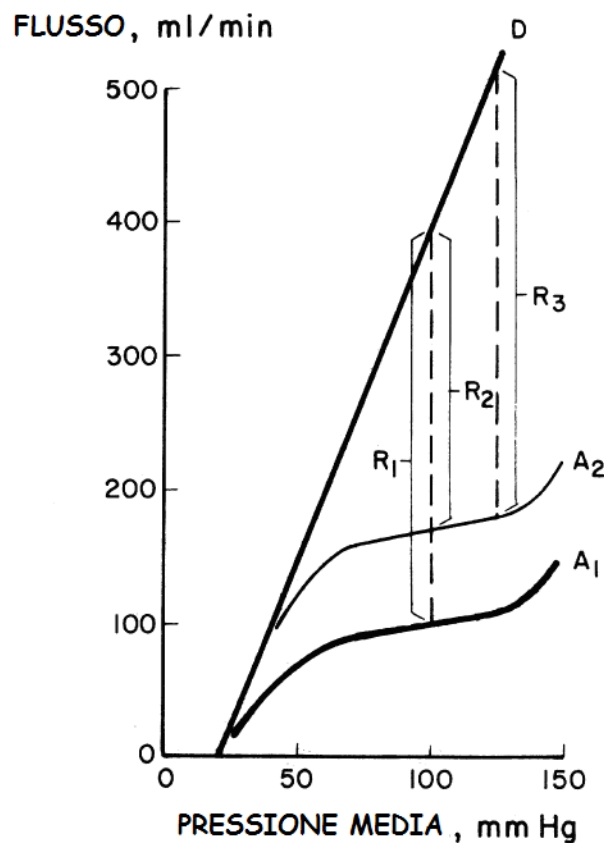


Figura 2.5 Diagramma pressione-flusso con aumento del flusso coronarico di riposo

Tuttavia, se l'ipertrofia del ventricolo sinistro e' causata da ipertensione, la riserva coronarica assoluta potrebbe essere normale oppure incrementata (R_3), nonostante il flusso di riposo maggiore, a causa della maggiore pressione di perfusione.

Se e' possibile ottenere e misurare il flusso coronarico massimale, questo valore da informazioni sull'area totale della sezione trasversale dei vasi di resistenza coronarica a condizione che alcuni fattori di interferenza, come la frequenza

cardiaca, la pressione al termine della diastole e la viscosità del sangue siano mantenuti costanti.

La riserva coronarica e' in grado di fornire informazioni su ciò che potrebbe accadere durante uno sforzo massimo. Poiché la sua entità dipende sia dal flusso a riposo che da quello massimale, la sua lettura deve tener conto della presenza dei fattori interferenti sopra citati nella misura del flusso massimo, e di quanto può variare il flusso di autoregolazione a riposo.

2.4 DISFUNZIONE DELLA MICROCIRCOLAZIONE CORONARICA IN PRESENZA DI STENOSI AORTICA

Come già spiegato precedentemente, in presenza di stenosi aortica si ha lo sviluppo dell'ipertrofia del ventricolo sinistro che e' accompagnato da una disfunzione alla microcircolazione coronarica, dimostrato da una diminuzione della riserva coronarica.

Studi morfologici effettuati su pazienti che presentano tale patologia hanno dimostrato una diminuzione della densità arteriolare, infatti lo sviluppo della massa ventricolare non e' accompagnata da un adeguato sviluppo vascolare, e vi e' la probabilità che l'aumento del flusso ematico totale in uscita dal ventricolo sinistro sia sostenuto principalmente attraverso la vasodilatazione in risposta a un aumento della domanda metabolica da parte del miocardio. Questo processo e' parzialmente responsabile del danneggiamento della capacità di autoregolazione della microcircolazione coronarica in condizioni di riposo, che contribuisce a una diminuzione della riserva coronarica.

Da questi studi, riportati nella letteratura scientifica da Rajappan nel 2002, si capisce che pazienti con patologie coronariche presentano una riduzione della riserva coronarica, che si sviluppa parallelamente alla gravità della stenosi delle coronarie stesse, ma, tuttavia, una riduzione della riserva coronarica e' riscontrabile anche in pazienti con angiografia normale.

In assenza di patologie coronariche, la diminuzione della riserva coronarica e' invece da attribuire alla presenza di una disfunzione a livello della microcircolazione coronarica che provoca un aumento della resistenza minima coronarica.

Oltre che in presenza di stenosi aortica, una riduzione della riserva coronarica e' osservabile anche in pazienti con cardiopatia ipertrofica e con ipertensione sistemica. In questi due gruppi, la causa della riduzione e' data, principalmente, da un aumento della componente vascolare di resistenza, dovuta a cambiamenti anatomici nelle coronarie.

L'effetto della stenosi aortica sulla riserva coronarica e' stato affrontato, in particolar modo, da Garcia et al. (2009), che hanno elaborato un modello analitico in grado di simulare tale effetto, e da Gaillard (2010) che ha messo a punto un modello in vitro capace di riprodurre il flusso coronarico in presenza di stenosi aortica. Nel capitolo 3 verrà analizzato in dettaglio il modello matematico, mentre per il sistema in vitro si rimanda al capitolo 4.

2.5 CAMBIAMENTI FUNZIONALI NELLA CIRCOLAZIONE CORONARICA DOPO AVR

L'aumento della compressione extravascolare dei tratti di coronarie intramiocardiche, dovuta alla contrazione del muscolo cardiaco, e la riduzione del tempo di perfusione diastolico, ovvero il periodo durante la diastole in cui le arterie coronarie ricevono sangue, influenzano di più la disfunzione microcircolatoria coronarica rispetto al rimodellamento vascolare.

Lo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare in pazienti con stenosi aortica e' associata ad anomalie nella microcircolazione, dimostrato da una ridotta riserva coronarica, e può spiegare l'insorgere di sintomi di angina nonostante l'angiografia presenti coronarie normali.

A questo proposito, studi condotti su pazienti con stenosi aortica hanno suggerito che l'aumento dell'impedenza sistolica, che rappresenta l'insieme delle forze che si oppongono al passaggio del flusso sanguigno durante la sistole, risultato di una compressione dei vasi, e la riduzione della perfusione diastolica, sono i principali fattori che contribuiscono ad un peggioramento della funzione microcircolatoria.

Quando la gravità della stenosi non e' più compatibile con la vita, si rende necessario un intervento di sostituzione della valvola (AVR). L'AVR in molti pazienti e' accompagnato dalla regressione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro che consente un miglioramento del flusso coronarico.

K. Rajappan nel 2003 ha condotto uno studio in cui si proponeva di analizzare i cambiamenti nella microcircolazione coronarica dopo la sostituzione della valvola non funzionante servendosi della *positron emission tomography* (PET), della risonanza magnetica cardiovascolare e dell'ecocardiografia.

Da questo studio è emerso che dopo AVR si verifica una progressiva regressione della massa del ventricolo sinistro, ma i cambiamenti che avvengono a livello della microcircolazione non sono tanto collegati a questa regressione, quanto piuttosto alle variazioni delle variabili emodinamiche, come l'area della valvola aortica e il tempo di perfusione diastolica.

Infatti, vi è una chiara relazione tra la riduzione del carico di lavoro emodinamico, come dimostrato dal cambiamento nell'area valvolare, e l'aumento della riserva coronarica che, in assenza di stenosi epicardica, suggerisce un miglioramento nella funzione microcircolatoria in pazienti sottoposti a AVR.

Inoltre, il miglioramento nella microcircolazione coronarica è collegato al tempo di perfusione diastolico iperemico, supportando la teoria che un miglioramento nella perfusione miocardica è una combinazione della diminuzione della compressione extravascolare e del miglioramento della perfusione sistolica.

Dopo un intervento di sostituzione della valvola aortica, i sintomi di angina generalmente scompaiono subito, mentre la regressione dell'ipertrofia può richiedere da alcuni mesi fino ad un anno. Questi miglioramenti, assieme ad un aumento della riserva coronarica, suggeriscono, quindi, che tali fenomeni sono effettivamente associati alla stenosi aortica.

2.6 METODI DI MISURAZIONE DEL FLUSSO CORONARICO

Fino ai primi anni novanta, sono stati sviluppati numerosi tipi di cateteri Doppler applicati nella misurazione della velocità del flusso coronarico. Validi studi condotti in laboratorio e in vivo su animali avevano dimostrato la loro capacità di effettuare misure accurate della velocità anche da un piccolo campione volumetrico posto accanto o davanti alla punta del catetere. Il trasduttore Doppler era stato miniaturizzato tanto da poter essere montato direttamente su cateteri coronarici o su cateteri a palloncino per l'angiografia, senza comprometterne le normali funzioni.

Nel 1998, con lo sviluppo di nuove tecniche di indagine, T. Hozumi ha proposto uno studio in cui si proponeva di valutare se l'ecocardiografia trans toracica doppler (TTDE) potesse fornire una misura attendibile della velocità del flusso nella coronaria discendente anteriore sinistra (LAD). Nel corso degli anni sono stati utilizzati a questo scopo metodi doppler invasivi e semiinvasivi, come cateteri doppler, fili guida doppler (DGW), sonde epicardiche e sonde transesofagee.

Il TTDE, invece, è un metodo non invasivo e relativamente poco costoso, largamente usato in ambito clinico. Per verificare la sua attendibilità, Hozumi ha esaminato un gruppo di 23 pazienti, in cui la velocità del flusso coronarico è stata misurata tramite DGW e, contemporaneamente, tramite TTDE. Il flusso misurato tramite ecocardiografia trans toracica doppler è risultato molto vicino a quello misurato con DGW, metodo già convalidato per la misura della velocità.

Il metodo non invasivo TTDE presenta alcuni vantaggi rispetto alle altre tecniche utilizzate:

- può essere eseguito in un contesto ambulatoriale;
- in pazienti con patologie cardiache come l'ischemia è in grado di dare indicazioni sulla stenosi coronarica;
- data la sua non invasività e il basso costo, possono essere eseguite valutazioni in serie ;
- è possibile valutare la velocità del flusso anche in pazienti con stenosi aortica, ipertrofia ventricolare e ipertensione.

CAPITOLO 3

PARAMETRI EMODINAMICI RELATIVI ALLA STENOSI AORTICA

3.1 INTRODUZIONE

Nel capitolo precedente e' stata offerta una descrizione qualitativa della stenosi aortica e dei danni da essa provocata a livello clinico.

Nel capitolo 4, invece, verrà analizzato un modello matematico in grado di descrivere l'effetto di tale patologia sulla riserva coronarica. A tale scopo e' necessario porre l'attenzione su alcuni parametri indicativi della gravità della stenosi e dell'andamento del flusso sanguigno, che compaiono nel suddetto modello.

In questo capitolo verranno elencati e descritti ordinatamente tali parametri, detti globali, atti a quantizzare il legame presente tra funzionamento valvolare e sforzo cardiaco.

3.2 PARAMETRI RELATIVI ALLA STENOSI VALVOLARE

Come già detto, la stenosi valvolare e' responsabile di un restringimento dell'apertura della valvola cardiaca, capace di modificare l'andamento del flusso ematico che vi passa attraverso, e che comporta quindi la presenza di un orifizio più piccolo e non circolare.

E' possibile descrivere il legame stenosi-caratteristiche del flusso adottando un modello ideale in grado di cogliere gli aspetti essenziali per tale analisi e semplificare quelli che non sono di nostro interesse. Assumiamo, in questo modello, che la corrente sia monodimensionale, ovvero che il moto del fluido in questione avvenga prevalentemente secondo una direzione rettilinea, e che si verifichi all'interno di un

condotto circolare con diametro D , in cui la stenosi e' rappresentabile come un restringimento localizzato e il diametro, di conseguenza, passa da D a d .

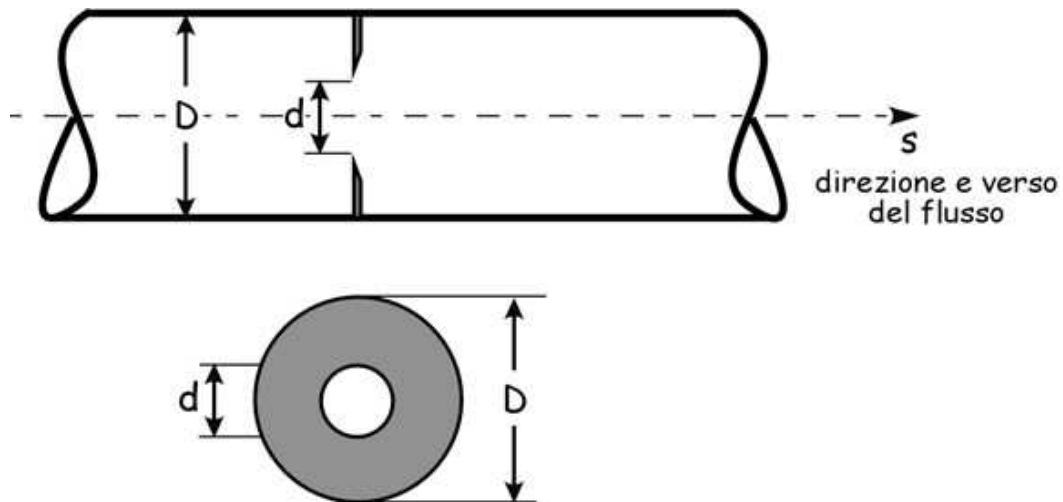


Figura 3.1 Modello fluidodinamico ideale con stenosi valvolare

Nel caso particolare di stenosi aortica, trattandosi di un modello ideale, alcuni aspetti legati alla situazione reale non vengono descritti. Infatti, come mostrato in figura 3.2, il tratto a monte della valvola aortica può essere assimilato a un condotto circolare solo in prima approssimazione e inoltre i seni di Valsalva (i rigonfiamenti subito a valle della valvola) non compaiono nella schematizzazione ideale.

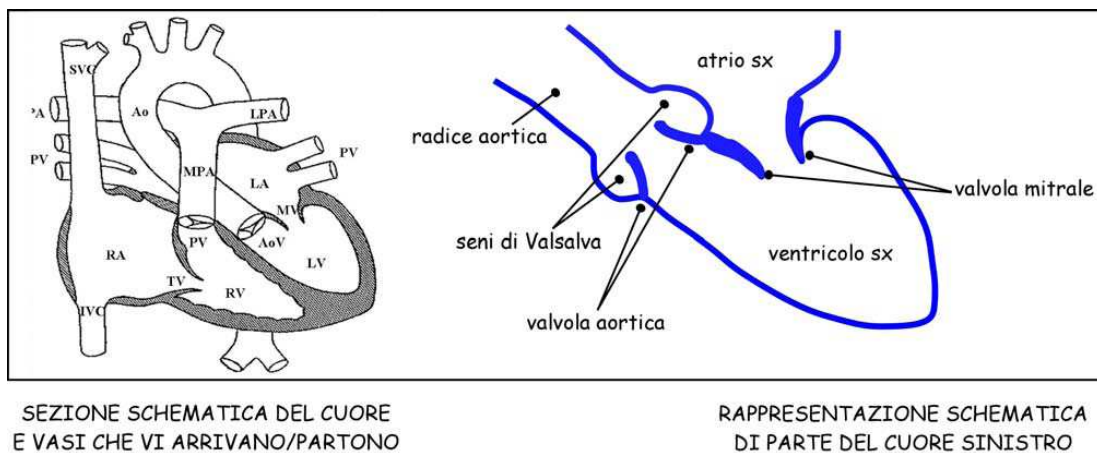


Figura 3.2 Schematizzazione reale del sistema ventricolo sinistro-valvola aortica-aorta

Dal punto di vista fluidodinamico, il comportamento della corrente e' riportato in figura 3.3, rappresentante anch'essa un sistema ideale.

Come si può osservare, il restringimento dovuto alla stenosi valvolare, provoca una contrazione del flusso ematico che, per attraversare tale strozzatura, deve diminuire le sue dimensioni, rispetto a quelle che possedeva a monte della valvola, fino ad eguagliare la dimensione dell'orifizio al livello dell'orifizio stesso (sezione 0 figura 3.3). La contrazione della corrente così ottenuta non si esaurisce immediatamente a valle della valvola, ma prosegue ancora per un certo tratto fino ad ottenere il massimo restringimento al livello della sezione di vena contratta (vc), in cui la sezione della corrente ha area minima. Da questo punto in poi, la corrente riprende ad allargarsi fino ad occupare nuovamente l'intero condotto disponibile (sezione 2 figura 3.3). Ciò avviene, nella fase iniziale di riespansione, con un comportamento a getto sommerso, in cui si manifestano dei vortici adiacenti al getto stesso che sono indice della dissipazione di energia legata al cambiamento morfologico della corrente.

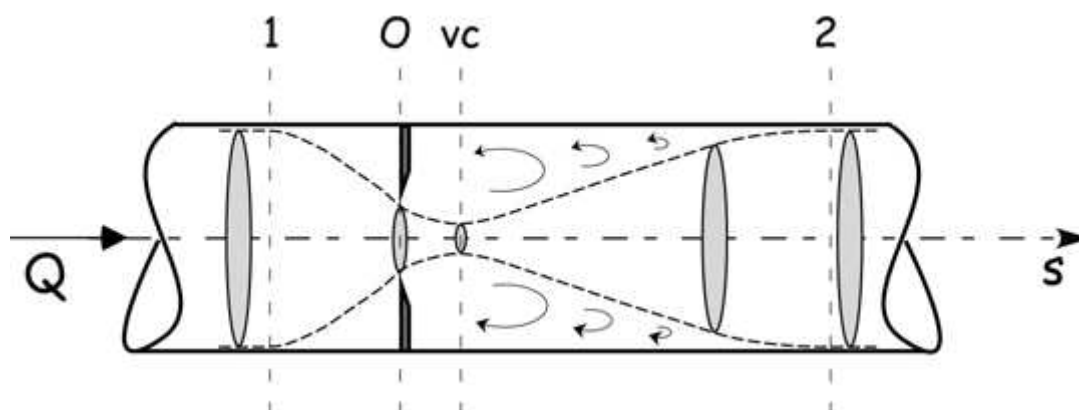


Figura 3.3 Andamento della corrente in presenza di restringimento del condotto

Attraverso la seguente equazione, detta *equazione di continuità*, e' possibile descrivere il comportamento cinematico della corrente conseguente alla presenza di restringimento tra le sezioni 1 e 2:

$$\frac{\partial \rho Q}{\partial s} + \frac{\partial \rho A}{\partial t} = 0 \quad (1)$$

dove ρ e' la densità del fluido, Q la portata della corrente, A l'area della sezione trasversale della corrente, s la coordinata lungo l'asse di corrente e t il tempo.

Nel caso di fluido incompressibile (ovvero $\rho = \text{cost}(s,t)$) all'interno di un condotto indeformabile ($A = \text{cost}(t)$), l'equazione di continuità diventa:

$$Q = A V = \text{cost}(s) \quad (2)$$

dove V è la velocità media nella sezione trasversale di una corrente, data appunto da

$$V = Q / A.$$

Da questa formula è facile intuire che, man mano che l'area della sezione trasversale diminuisce, come accade avvicinandosi al punto di massimo restringimento, la velocità aumenta, fino a raggiungere il valore massimo in corrispondenza della sezione di vena contratta (tratto 1-O-vc).

Superata la sezione di vena contratta, la corrente decelera fino a presentare nuovamente la stessa velocità che aveva a monte dell'orifizio (tratto vc-2).

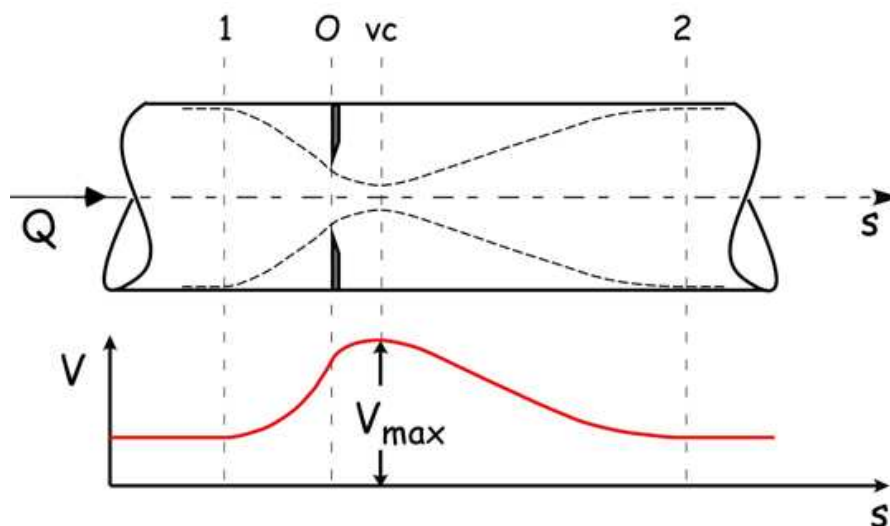


Figura 3.4 Andamento della velocità media lungo il getto

Utilizzando, invece, l'equazione del bilancio dell'energia, tra la sezione 1 e una generica sezione s , è possibile ricavare l'andamento della pressione e dell'energia lungo il getto di corrente:

$$E_1 - E_s = \left(\frac{p_1}{\gamma} + h_1 + \alpha \frac{V_1^2}{2g} \right) - \left(\frac{p_s}{\gamma} + h_s + \alpha \frac{V_s^2}{2g} \right) = \frac{\beta}{g} \int_1^s \frac{\partial V}{\partial t} ds + \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad (3)$$

dove α e β sono coefficienti correttivi che tengono conto dello scostamento tra velocità puntuale e quella media, g e' l'accelerazione di gravità, h la quota geodetica, p la pressione statica e γ il peso specifico del fluido.

Ipotizzando che:

- le differenze di quota geodetica siano trascurabili, ovvero $h_1 = h_s$;
- $\partial V/\partial t = 0$, a cui corrispondono tre casi:
 1. il moto e' stazionario;
 2. ci si riferisce all'istante in cui la velocità ha valore massimo;
 3. il moto e' quasi stazionario, cioè istante per istante consideriamo un moto vario come se fosse stazionario.
- contributo nullo delle dissipazioni continue dato che sono proporzionali al tratto 1-s di breve lunghezza nel caso in esame. E' necessario, però, tenere conto delle dissipazioni localizzate. I fenomeni che le causano possono ritenersi trascurabili nel tratto 1-vc, in quanto il moto della corrente e' accelerato, quindi $\Delta E_{1 \rightarrow s} = 0$ per $s \in (1, vc)$, mentre la produzione di vortici dovuta alla decelerazione della corrente subito a valle della sezione di vena contratta (tratto vc-2) comporta una sottrazione di energia alla corrente stessa: $\Delta E_{vc \rightarrow s} \neq 0$ per $s \in (vc, 2)$.

Da ciò segue che, riprendendo in esame l'equazione (3), l'energia lungo il getto di corrente e' data da:

$$E_s = E_1 \quad \text{per } s \in (1, vc) \quad (4a)$$

$$E_s = E_1 - \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad \text{per } s \in (vc, 2) \quad (4b)$$

Sempre dall'equazione (3) e' possibile ricavare la pressione lungo il getto:

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) \quad \text{per } s \in (1, vc) \quad (5a)$$

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) - \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad \text{per } s \in (vc, 2) \quad (5b)$$

In figura 3.5 e' riportato l'andamento qualitativo dell'energia, ricavata dell'equazione (4), e di p/γ , dall'equazione (5), lungo il getto della corrente.

Da questo diagramma si può notare che, all'aumentare della velocità, la pressione nel tratto 1-vc diminuisce raggiungendo il suo valore minimo in corrispondenza della sezione di vena contratta, dove la velocità è massima. In tale punto si verifica il salto massimo di pressione, ossia la differenza tra il valore della pressione nella sezione 1 e la minima pressione raggiunta in vc, che viene indicato con $(\Delta p/\gamma)_{\max}$ o con $\text{TPG}_{\max}$ (maximum transvalvular pressure gradient):

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\max} = \frac{p_1}{\gamma} - \frac{p_{vc}}{\gamma} \quad (6)$$

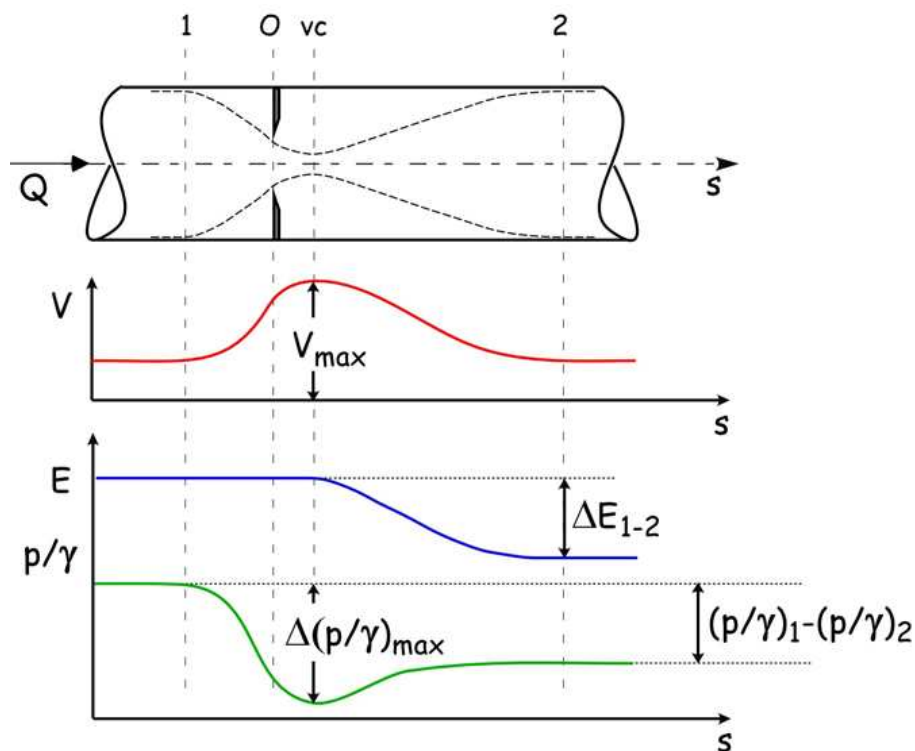


Figura 3.5 Rappresentazione qualitativa dell'andamento di E e p/γ

Nel tratto vc-2, la pressione cresce fino a portarsi al valore $\frac{p_2}{\gamma}$, la differenza di pressione vale dunque $\frac{p_1}{\gamma} - \frac{p_2}{\gamma}$, definita come $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$ o TPG_{net} ; esso rappresenta appunto il gradiente di pressione transvalvolare netto tra le sezioni 1 e 2. Da questo si deduce che la pressione non ritorna al suo valore originale e ciò è dovuto alla dissipazione di energia localizzata provocata dai vortici che si generano subito a valle della sezione di vena contratta.

In ambito clinico si e' creduto per lungo tempo che la causa della perdita di funzionalità del cuore in presenza di una stenosi valvolare fosse rappresentata dal TPG_{max} . In figura 3.6 e' dimostrato che questo concetto e' errato. Infatti, ipotizzando che, a valle della sezione di vena contratta, la geometria del condotto segua quella della corrente, si nota come la velocità non varia rispetto alla situazione precedentemente analizzata e, di conseguenza, non varia nemmeno la pressione nel tratto 1-vc. La nuova conformazione adottata dal condotto a valle della vena contratta fa invece in modo che la corrente sia sempre aderente alle sue pareti senza generare vortici e, quindi, senza dissipazione di energia.

In assenza della dissipazione, la pressione, dopo aver assunto il valore minimo con il TPG_{max} , viene totalmente recuperata nel tratto vc-2 e si ottiene $p_2/\gamma = p_1/\gamma$, di fatto come se non ci fosse la stenosi.

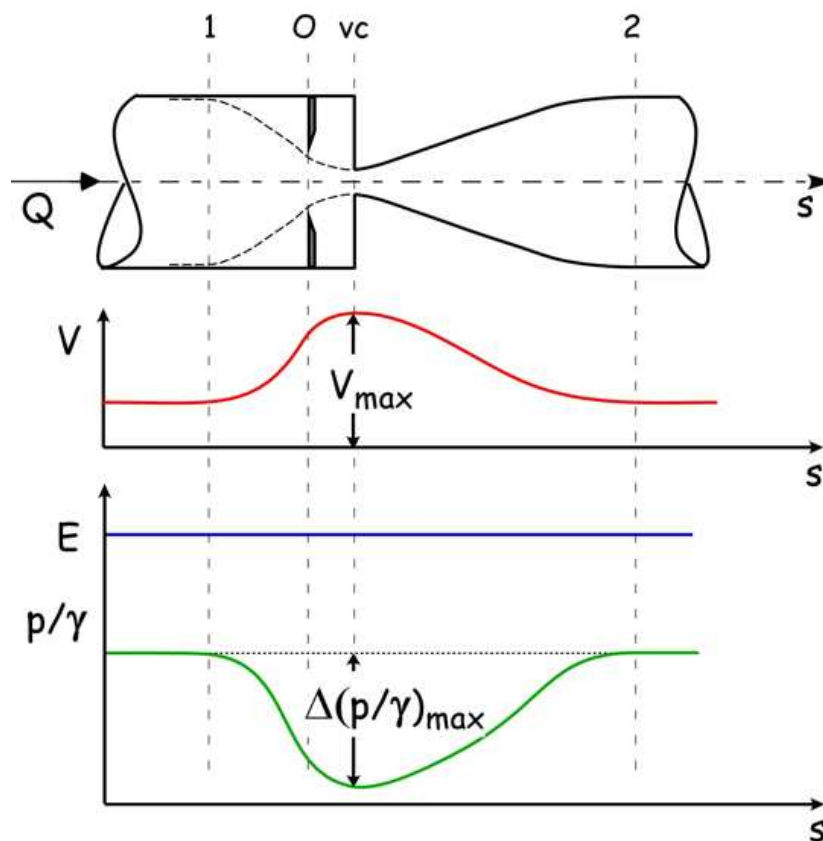


Figura 3.6 Andamento di E e p/γ in assenza di vortici

Di conseguenza, la causa del sovraccarico del cuore e' data dalla grandezza $\Delta E_{1 \rightarrow 2}$. Per dimostrarlo, prendiamo in considerazione il circuito chiuso della circolazione sistemica. Per l'intero circuito vale:

$$H_p = \Delta E_{\text{circuito}} + \Delta E_R \quad (7)$$

dove H_p rappresenta l'energia fornita dal cuore, in questo caso l'energia di pressione sistolica prodotta dal ventricolo sinistro, $\Delta E_{\text{circuito}}$ e' la dissipazione di energia che si verifica lungo il circuito, non necessariamente in presenza di una stenosi, e provocata dalla resistenza delle arteriole al flusso ematico, e ΔE_R e' la dissipazione dovuta alla stenosi. Entrambi i termini al secondo membro dell'equazione (7) si possono esprimere in modo proporzionale al quadrato della portata:

$$H_p = (\kappa_{\text{circuito}} + \kappa_R)Q^2 \quad (8)$$

Se ci troviamo nella situazione in cui κ_R e' diverso da zero, allora il cuore, per permettere la circolazione della portata fisiologica Q , deve fornire un'energia H_p superiore rispetto a quella fornita in assenza di stenosi (e quindi di κ_R). Per fare questo, come già descritto nel capitolo precedente, il ventricolo subisce delle modificazioni strutturali che portano all'ispessimento delle pareti e all'ipertrofia concentrica.

Nei paragrafi successivi verranno trattati più specificamente i parametri TPG_{max} e $\Delta E_{1 \rightarrow 2}$.

3.3 QUANTIFICAZIONE DEL TPG_{max}

Per calcolare il TPG_{max} , data la sua definizione come differenza tra la pressione nella sezione 1 e quella a livello della vena contratta, "e' sufficiente" misurare la pressione in queste due zone di interesse e calcolarne la differenza. Se si considera la valvola aortica, la pressione in 1 e' quella del ventricolo sinistro, mentre quella della vena contratta viene misurata subito a valle dell'orifizio valvolare. Per questo tipo di misurazioni, decisamente invasive, vengono usati dei cateteri inseriti all'interno dei vasi e collegati esternamente a sensori di pressione. Con questa tecnica si possono effettuare misure in contemporanea, utilizzando due accessi con due cateteri oppure un catetere differenziale, o misure in successione, usando lo stesso catetere.

Attraverso tecniche Doppler non invasive e' peraltro possibile ottenere una stima del TPG_{max} . Applicando l'equazione di Bernoulli tra la sezione 1 e vc si ottiene infatti:

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\max} = \alpha \frac{V_{vc}^2 - V_1^2}{2g} \quad (9)$$

che, ipotizzando $\alpha = 1$ e $V_{vc} \gg V_1$, e esprimendola in mmHg, diventa:

$$\frac{\Delta p}{\gamma_{\max}} = 4V_{vc}^2 \quad (10)$$

che rappresenta l'equazione di Bernoulli semplificata.

3.4 LA SEZIONE DI VENA CONTRATTA

L'area della sezione di vena contratta è un altro parametro emodinamico usato nella quantificazione della gravità della stenosi valvolare. In letteratura essa viene indicata con la sigla **EOA** (Effective Orifice Area) e sarà la dizione adottata da qui in avanti.

EOA può essere calcolato principalmente tramite l'uso di due tecniche diverse:

- **mediante eco-Doppler:** nell'ipotesi di fluido incomprimibile e condotto indeformabile, questa tecnica si basa sull'equazione di continuità applicata alla sezione 1 e all'EOA, ovvero alla sezione di vena contratta:

$$EOA \cdot V_{EOA} = A_1 \cdot V_1 \quad (11)$$

calcolandone la media sul periodo sistolico e ricavando EOA in funzione degli altri parametri, si ottiene:

$$EOA = A_1 \frac{\overline{V_1}}{\overline{V_{EOA}}} \quad (12)$$

Nel caso in cui si consideri la valvola aortica, A_1 corrisponde all'area del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, mentre $\overline{V_1}$ e $\overline{V_{EOA}}$ indicano la velocità media della corrente nel periodo di eiezione rispettivamente nel ventricolo sinistro e nella sezione di vena contratta. Entrambe le velocità vengono misurate mediante Doppler.

- **mediante catetere:** per calcolare EOA tramite cateterismo si utilizza la formula di Gorlin:

$$EOA = \frac{\overline{Q}}{50 \sqrt{\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\max}}} \quad (13)$$

dove il coefficiente $1/50$ fa in modo che EOA sia espresso in cm^2 , purché $\overline{Q}$

sia in ml/s e $\frac{\Delta p}{\gamma_{\max}}$ sia in mmHg .

Nel corso degli anni sono stati effettuati numerosi studi allo scopo di confrontare e rilevare possibili differenze nei valori di EOA calcolati mediante le due tecniche descritte. Si e' notato che il metodo dell'eco-Doppler fornisce solitamente valori minori di quelli ottenuti tramite cateterismo. Essendo EOA il parametro fondamentale per descrivere la gravità della stenosi, a una sua sottostima consegue una sovrastima della severità della patologia.

La ACC-AHA (American College of Cardiology – American Heart Association), al riguardo, ha sviluppato delle linee guida secondo le quali la stenosi della valvola aortica risulta lieve per $EOA > 1.5 \text{ cm}^2$, moderata per $1 < EOA < 1.5 \text{ cm}^2$ e grave per $EOA < 1 \text{ cm}^2$.

3.5 CALCOLO DI TPG_{net}

Ricordando l'equazione (3) e le ipotesi che $h = \cos(\theta)$, $\partial V / \partial t = 0$ e $V_1 = V_2$, il salto di energia tra le sezioni 1 e 2 e' dato da:

$$E_1 - E_2 = \frac{p_1 - p_2}{\gamma} = \Delta E_{1 \rightarrow 2} \quad (14)$$

Quest'equazione mette in evidenza che tale salto di energia corrisponde al salto di pressione transvalvolare netto TPG_{net} , che dipende solamente dalle dissipazioni di energia localizzate.

Anche per il calcolo di tale parametro si possono usare principalmente due tecniche:

- **mediante eco-Doppler:** si ottiene la formula

$$TPG_{\text{net}} = \frac{Q^2}{2g} \frac{1}{EOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2} \right)^2 \quad (15)$$

- **mediante cateterismo:**

$$TPG_{\text{net}} = \frac{p_1}{\gamma} - \frac{p_2}{\gamma} \quad (16)$$

prestando particolare attenzione a compiere la misurazione nella sezione 2 preferibilmente ad un livello in cui la corrente ha occupato nuovamente l'intero condotto e non subito a valle della valvola. In tal caso, infatti, si otterrebbe $TPG_{\max}$ al posto di TPG_{net} .

Legato all'energia dissipata, esiste un ulteriore parametro, l'**energy loss coefficient** E_LCo (definito per la prima volta nell'articolo scientifico "*A ventricular-vascular coupling model in presence of aortic stenosis*" di Garcia, 2004) dato dalla formula:

$$E_LCo = \frac{EOA \cdot A_2}{A_2 - EOA} \quad (17)$$

Si noti che tale grandezza è un'area e può essere sostituita a EOA nella stima della gravità della stenosi valvolare, dato che, in base alla sua definizione, racchiude al suo interno il salto di pressione transvalvolare netto, aspetto fondamentale della patologia in questione.

Come si vedrà nel capitolo successivo, i parametri appena descritti sono stati usati per arrivare allo sviluppo di un modello analitico capace di descrivere gli effetti della stenosi aortica sul flusso ematico, in particolare la diminuzione della riserva coronarica che, come si è visto nel capitolo 2, è una delle conseguenze più importanti di questa patologia.

CAPITOLO 4

ANALISI DEL MODELLO MATEMATICO

4.1 INTRODUZIONE

Come già esposto nei capitoli precedenti, la riserva coronarica risulta fortemente ridotta in presenza di una grave stenosi aortica e ciò limita la capacità della circolazione coronarica di aumentare il flusso ematico in risposta a una maggior richiesta di ossigeno da parte del miocardio.

L'ostruzione al flusso, provocata dal restringimento dell'orifizio aortico, porta a un aumento del carico di lavoro del ventricolo sinistro, che può essere considerato uno dei meccanismi chiave responsabili della riduzione della riserva coronarica.

L'obiettivo dello studio, riportato in letteratura da Garcia et al. nel 2009, è quello di elaborare un modello matematico in grado di descrivere l'effetto della stenosi aortica sul flusso della coronaria sinistra, utilizzando un numero limitato di parametri indipendenti, e usare, poi, il modello ottenuto per esaminare la relazione fisiologica tra la *effective orifice area* (EOA) della valvola e la riserva coronarica.

EOA, infatti, è il principale determinante fisiologico che descrive la gravità della stenosi.

4.2 MODELLI COSTITUENTI

Per l'elaborazione del modello matematico obiettivo dello studio, vengono presi in considerazione e combinati tra loro tre modelli emodinamici: il modello V^3 (ventricular-valvular-vascular), il modello che fornisce l'espressione del gradiente di pressione trans valvolare massimo (TPG_{max}) e un modello a parametro concentrato del flusso della coronaria discendente anteriore sinistra.

4.2.1 Modello V^3 (Garcia et al. 2004)

Questo modello analitico descrive l'interazione emodinamica esistente tra il ventricolo sinistro, la stenosi aortica e il sistema arterioso.

Esso e' stato elaborato basandosi sulla combinazione di un modello tempo-variante che descrive l'elastanza del ventricolo sinistro, la relazione flusso-pressione transvalvolare istantanea per la valvola aortica, e infine la rappresentazione del sistema vascolare tramite i tre elementi windkessel, ovvero quei vasi (come le arterie) che assicurano un flusso continuo in avanti del sangue grazie alla loro elasticità.

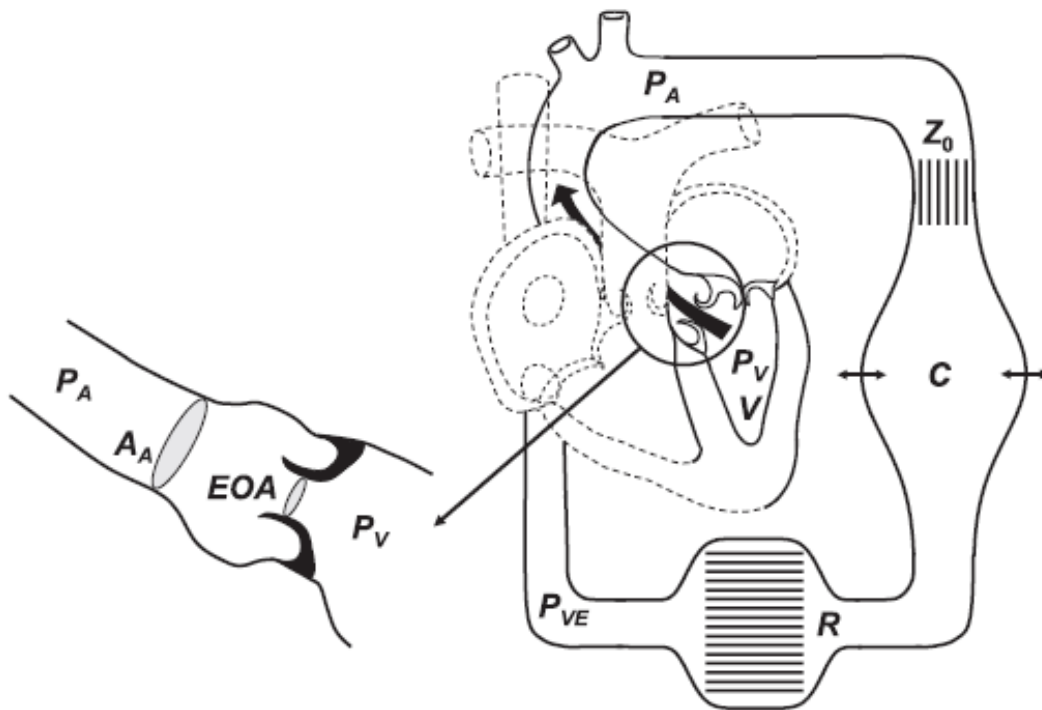


Figura 4.1 Schema del modello matematico V^3

Il modello dell'elastanza E mette in relazione la pressione ventricolare P_{LV} con il volume ventricolare V e il volume V_0 del ventricolo da scarico, attraverso l'equazione:

$$E(t) = \frac{P_{LV}(t)}{V(t) - V_0} \quad (1)$$

in cui t e' il tempo.

Per quanto riguarda la valvola aortica, abbiamo già visto nel precedente capitolo che il gradiente di pressione transvalvolare netto istantaneo (TPG_{net}) durante l'eiezione del ventricolo sinistro e' dato dalla differenza tra la pressione a monte del restringimento dell'orifizio e quella a valle, misurata ad un livello in cui la corrente ha nuovamente occupato l'intera area del condotto. Nel caso in questione TPG_{net} rappresenta la differenza tra la pressione nel ventricolo stesso e quella nell'aorta ascendente, secondo l'equazione:

$$TPG_{net}(t) = P_{LV}(t) - P_a(t) = \frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L Co}} \frac{\partial Q(t)}{\partial t} + \frac{\rho}{2} \frac{Q^2(t)}{E_L Co^2} \quad (2)$$

dove con ρ e' stata indicata la densità del fluido, con Q la portata transvalvolare e con $E_L Co$ il coefficiente di perdita di energia della valvola aortica, che, ricordiamo, e' funzione dell'EOA e dell'area della sezione trasversale dell'aorta.

L'EOA della valvola aortica, ossia l'area minima della sezione del flusso, corrisponde alla sezione di vena contratta a valle della valvola, sia che si tratti di una valvola naturale che di una protesì.

Infine, il modello dei tre elementi windkessel e' espressa dall'equazione:

$$\frac{\partial P_a(t)}{\partial t} + \frac{P_a(t)}{RC} = \frac{Z_0 + R}{RC} Q(t) + Z_0 \frac{\partial Q(t)}{\partial t} + \frac{P_{VE}}{RC} \quad (3)$$

dove Z_0 e' l'impedenza caratteristica dell'aorta, R e' la resistenza vascolare totale, C la totale compliance arteriosa e P_{VE} la pressione venosa centrale.

Derivando nel tempo l'equazione (2) e sommandola all'equazione (2) stessa divisa per RC , si ottiene:

$$\frac{\partial(P_v - P_a)}{\partial t} + \frac{P_v - P_a}{RC} = \frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L Co}} \left(\frac{\partial^2 Q(t)}{\partial t^2} + \frac{1}{RC} \frac{\partial Q(t)}{\partial t} \right) + \frac{\rho}{2} \frac{Q}{E_L Co^2} \left(2 \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{Q}{RC} \right) \quad (4)$$

utilizzando l'equazione (3) e l'equazione (1), e' possibile riscrivere la relazione precedente in modo da far comparire il volume ventricolare V come unica variabile dipendente:

$$\frac{2\pi\rho}{RC} \frac{\partial^3 V(t)}{\partial t^3} = a_3(t) \frac{\partial^2 V(t)}{\partial t^2} + a_2(t) \frac{\partial V(t)}{\partial t} + a_1(t) V(t) + a_0(t) \quad (5)$$

dove si e' tenuto conto che, durante l'eiezione, $Q(t) = -\frac{\partial V(t)}{\partial t}$. Nella (5) i coefficienti a_0, a_1, a_2, a_3 sono dati dalle:

$$\left\{ \begin{array}{l} a_0(t) = V_0 \frac{\partial E(t)}{\partial t} + V_0 \frac{E(t)}{RC} + \frac{P_{VE}}{RC} \\ a_1(t) = -\frac{\partial E(t)}{\partial t} - \frac{E(t)}{RC} \\ a_2(t) = \frac{\rho}{2RCE_L Co^2} \frac{\partial V(t)}{\partial t} - \frac{Z_0 + R}{RC} - E(t) \\ a_3(t) = \frac{\rho}{E_L Co^2} \frac{\partial V(t)}{\partial t} - \frac{2\pi\rho}{RC\sqrt{E_L Co}} - Z_0 \end{array} \right.$$

Se si prende in considerazione il tempo t_0 in cui inizia l'eiezione, ovvero il tempo in cui la pressione ventricolare eguaglia quella aortica e quindi il TPG_{net} e' nullo, per $t=t_0$ il volume del ventricolo sinistro coincide con quello al termine della diastole (LVEDV) e la portata transvalvolare Q e' nulla.

In accordo con l'equazione (2), si ottiene che, all'inizio dell'eiezione, $\frac{\partial Q}{\partial t} = 0$ e,

dato che la portata era definita come $Q(t) = -\frac{\partial V(t)}{\partial t}$, le condizioni iniziali sono:

$$\left\{ \begin{array}{l} V(t_0) = LVEDV \\ \frac{\partial V(t_0)}{\partial t} = 0 \\ \frac{\partial^2 V(t_0)}{\partial t^2} = 0 \end{array} \right.$$

L'equazione differenziale del terzo ordine data dall'equazione (5), insieme alle sue condizioni iniziali appena definite, e' in grado di descrivere completamente l'andamento del volume del ventricolo sinistro in presenza di stenosi aortica conoscendo la capacita' di contrazione ventricolare, le proprieta' delle arterie e la gravita' della stenosi.

L'elastanza $E(t)$, invece, può essere definita dal suo valore di picco $E_{\max}$ e dal tempo in cui il picco si verifica, $T_{E_{\max}}$:

$$E(t) = E_{\max} E_N \left(\frac{t}{T_{E_{\max}}} \right) \quad (6)$$

con E_N elastanza normalizzata.

Riassumendo, il modello V^3 e' rappresentato da un'equazione differenziale non lineare del terzo ordine, la cui risoluzione può avvenire usando delle appropriate condizioni iniziali, e permette una descrizione accurata del comportamento del volume del ventricolo sinistro durante l'eiezione, se sono noti i nove parametri cardiovascolari riportati in tabella 4.1.

Parametri ventricolari	Parametri Vascolari	Parametri valvolari
LVEDV	Z_0	E_{LCo}
$E_{\max}$	R	
$T_{E_{\max}}$	C	
V_0	P_{VE}	

Tabella 4.1

4.2.2 Modello del gradiente di pressione transvalvolare massimo istantaneo

Ricordiamo dal capitolo 3 che il gradiente di pressione transvalvolare massimo e' stato definito come la differenza tra la pressione nel ventricolo sinistro e quella presente nella sezione di vena contratta.

Esso e' fortemente tempo-dipendente, ma dipende anche dalla portata transvalvolare, dall'EOA della valvola aortica e dall'area della sezione del tratto di efflusso ventricolare. Questo modello analitico permette di descrivere il $TPG_{\max}$ istantaneo attraverso la valvola aortica durante la sistole. Inoltre, dato che la pressione all'imboccatura della coronaria e' assimilabile a quella nella vena contratta, l'equazione ottenuta permette di esaminare l'impatto della stenosi aortica sul flusso coronarico. Infatti, conoscendo l'espressione del $TPG_{\max}$ e la pressione del

ventricolo sinistro, e' possibile calcolare la pressione all'imboccatura della coronaria sinistra.

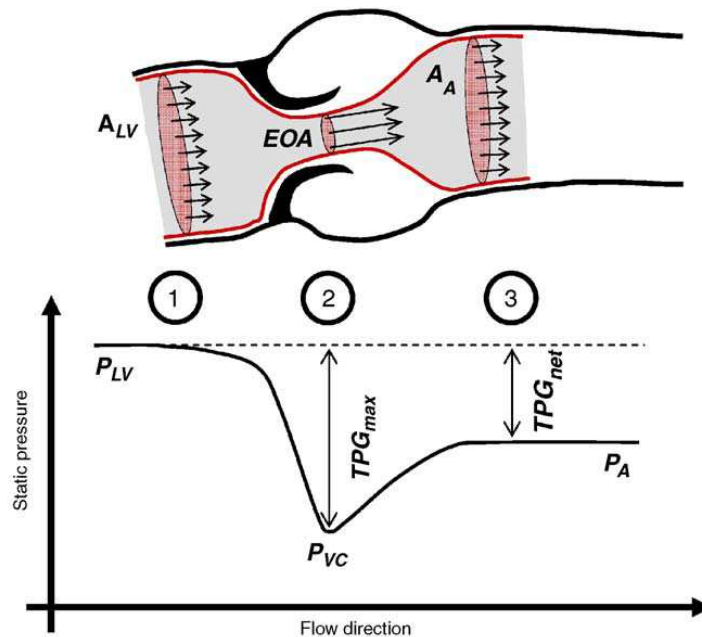


Figura 4.2 Schema del flusso attraverso una stenosi aortica durante la sistole e andamento della pressione lungo l'asse del flusso

Il percorso del flusso ematico attraverso la stenosi e' caratterizzato da un forte restringimento, all'altezza della vena contratta, seguito da una brusca espansione (come mostrato in figura 4.2). Il restringimento, in particolare, comporta la conversione di una parte di pressione dinamica in pressione statica.

Il processo di espansione a sua volta, come descritto nel capitolo precedente, provoca instabilità e turbolenza e, di conseguenza, la perdita di una certa quantità dell'energia iniziale del fluido.

Al contrario, invece, a monte della vena contratta, si ha una perdita di energia trascurabile in quanto la conversione pressione statica-pressione dinamica risulta stabile.

Per elaborare il modello in questione, quindi, sono state fatte delle ipotesi:

1. fluido ideale, ovvero incompressibile e non viscoso, a monte della vena contratta;
2. apertura e chiusura istantanee della valvola aortica, e dunque EOA costante durante tutta la durata della sistole;
3. profilo di velocità del flusso uniforme in ogni sezione lungo tutta la regione di interesse;

4. area della sezione trasversale del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) e l'area dell'aorta discendente costanti durante la sistole, e tra loro uguali e denominate con A.

Durante la sistole, il flusso subisce un'accelerazione passando dal LVOT alla vena contratta, senza grandi dissipazioni di energia. Tralasciando gli effetti della gravità, l'equazione di Bernoulli generalizzata permette di esprimere il $TPG_{\max}$ come:

$$TPG_{\max} = P_{LV} - P_{EOA} = \frac{1}{2} \rho (v_{EOA}^2 - v_{LV}^2) + \rho \int_1^2 \frac{\partial v}{\partial t} dl \quad (7)$$

in cui P e' la pressione statica, v e' la velocità e ρ e' la densità del fluido, mentre l e' l'ascissa curvilinea lungo la linea di corrente.

Usando l'espressione della conservazione della massa $Q = A_{LV} v_{LV} = EOA v_{EOA} = A(l) v(l)$, e se assumiamo che A(l), area della sezione occupata dal flusso nel punto l lungo la linea di corrente, sia indipendente dal tempo, si ottiene:

$$TPG_{\max} = \frac{1}{2} \rho Q^2 \left(\frac{1}{EOA^2} - \frac{1}{A^2} \right) + \rho \frac{\partial Q}{\partial t} \int_{LV}^{EOA} \frac{1}{A(l)} dl \quad (8)$$

Integrando quest'equazione su tutto il periodo della sistole, il termine legato alla derivata nel tempo del flusso Q si elimina e si ricava l'espressione del $TPG_{\max}$ medio sistolico:

$$\overline{TPG_{\max}} = \frac{1}{2} \rho \overline{Q^2} \left(\frac{1}{EOA^2} - \frac{1}{A^2} \right) \quad (9)$$

Per ottenere una completa espressione che descriva il $TPG_{\max}$ istantaneo, e' necessario inserire un nuovo parametro, omogeneo a una lunghezza:

$$\frac{1}{\lambda^*} = \int_1^2 \frac{1}{A(l)} dl \quad (10)$$

Esso varia al variare dell'EOA della valvola e quindi al variare della gravità della stenosi. Infatti, per EOA che tende a 0, ovvero in presenza di una stenosi molto grave, $1/\lambda^*$ tende a $+\infty$, mentre al diminuire della severità della stenosi, l'area della sezione della vena contratta tende a eguagliare quella della sezione a monte. Di

conseguenza, nel caso $EOA = A$, cioè in assenza di stenosi, $1/\lambda^*$ tende a 0 e $TPG_{\max}=0$.

Una delle ipotesi considerate per l'elaborazione di questo modello è che l'area dell'LVOT e l'area della sezione aortica siano uguali. In realtà, in pazienti affetti da stenosi aortica, questi due valori differiscono di molto: uno studio effettuato su 1261 pazienti sottoposti a ecocardiografia ha dimostrato che l'area dell'LVOT è in media attorno $3.6 \pm 0.8 \text{ cm}^2$, mentre il valore dell'area della sezione dell'aorta è $7.0 \pm 3.4 \text{ cm}^2$.

Va, però, considerato che il contributo dell'area dell'LVOT nel calcolo del $TPG_{\max}$ è molto piccolo e, inoltre, la dimensione del flusso a valle della vena contratta influisce poco sul comportamento dello stesso a monte del restringimento.

Lo studio che ha portato alla realizzazione di questo modello, contribuisce alla descrizione del comportamento emodinamico delle valvole cardiache. Combinando questo modello con quello V^3 e con uno a parametro concentrato, che verrà analizzato dettagliatamente in seguito, è possibile studiare gli effetti che la stenosi aortica provoca sulla riserva coronarica.

Inoltre, integrando il modello del $TPG_{\max}$ con il V^3 , è possibile calcolare la pressione statica a livello della vena contratta, cioè P_{inlet} all'imboccatura dell'arteria coronaria sinistra:

$$\begin{cases} P_{\text{inlet}}(t) = P_{LV}(t) - TPG_{\max}(t) & \text{durante la sistole} \\ P_{\text{inlet}}(t) = P_A(t) & \text{altrimenti} \end{cases}$$

4.2.3 Modello a parametro concentrato del flusso nella coronaria discendente anteriore sinistra

La coronaria discendente anteriore sinistra (LAD) può essere considerata come una rete formata da N layers, disposti in parallelo, a partire dall'epicardio fino all'endocardio.

L'analogo elettrico di questa rete rappresenta ogni strato con una resistenza r_c e una capacità c_c per simulare la resistenza arteriolare e la compliance vascolare.

Come riportato precedentemente in letteratura da Holestein e Nerem (1990), il flusso nella compliance coronarica e' funzione solo della differenza tra la pressione all'apertura della coronaria sinistra e la pressione nel tessuto intramiocardico: $P_{inlet} - IMP_i$.

Nella resistenza arteriolare, invece, il flusso e' guidato dalla differenza tra P_{inlet} e la pressione venulare: $P_{inlet} - P_v$

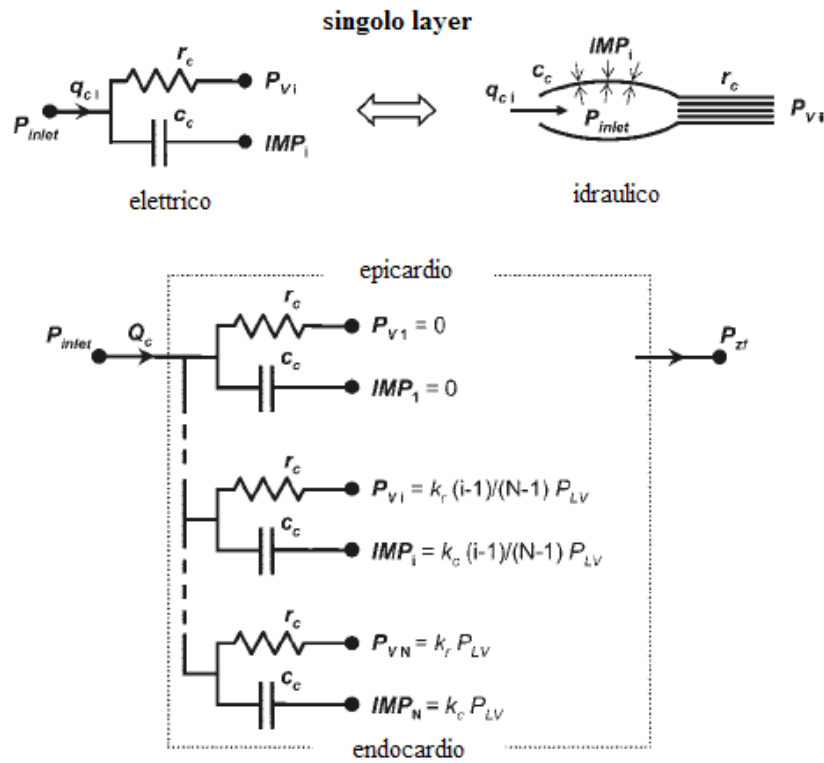


Figura 4.3 Schema del modello a parametro concentrato del flusso coronarico

Sia IMP_i che P_v sono stati considerati linearmente dipendenti dalla profondità all'interno delle pareti del ventricolo sinistro ed entrambi sono proporzionali alla pressione presente nella cavità ventricolare nel subendocardio, mentre sono uguali a zero nel subepicardio.

Per un generico layer i :

$$P_{vi} = k_r \frac{(i-1)}{(N-1)} P_{LV} , \quad IMP_i = k_c \frac{(i-1)}{(N-1)} P_{LV} \quad (11)$$

dove k_r e k_c sono due costanti a cui risulta difficile assegnare un valore definitivo.

All'uscita della rete dello strato i -esimo e' stato aggiunto un potenziale elettrico, in modo da simulare l'effetto della pressione da flusso-zero, indicata con P_{zf} , che fornisce informazioni significative circa le caratteristiche del flusso coronarico.

E' quindi possibile calcolare il flusso entrante in ogni singolo layer i tramite l'espressione:

$$q_{c,i} = \frac{P_{inlet} - P_{v_i} - P_{zf}}{r_c} + j\omega c_c (P_{inlet} - IMP_i) \quad (12)$$

Integrando quest'espressione con le equazioni (11), si ottiene:

$$q_{c,i} = \frac{P_{inlet} - k_r(i-1)/(N-1)P_{LV} - P_{zf}}{r_c} + j\omega c_c [P_{inlet} - k_c(i-1)/(N-1)P_{LV}] \quad (13)$$

Sommando i contributi dei singoli strati, si calcola il flusso totale nella coronaria discendente anteriore sinistra:

$$Q_c = \frac{1}{r_c} \sum_1^N [P_{inlet} - k_r(i-1)/(N-1)P_{LV} - P_{zf}] + j\omega c_c \sum_1^N [P_{inlet} - k_c(i-1)/(N-1)P_{LV}] \quad (14)$$

La resistenza e la compliance totali della LAD sono definite come $R_c = r_c/N$ e $C_c = c_c N$ rispettivamente. Inoltre, l'equazione (14) può essere espressa nel dominio del tempo sapendo che $j\omega$ corrisponde a $\partial/\partial t$:

$$Q_c = \frac{1}{R_c} (P_{inlet} - 0,5P_{LV} - P_{zf}) + C_c \frac{\partial}{\partial t} (P_{inlet} - P_{LV}) \quad (15)$$

in cui sono stati assunti $k_r = 1$ e $k_c = 2$, in accordo con quanto affermato da Judd e Mates (1991) sul fatto che la resistenza e la compliance coronarica sono costanti sia durante la sistole che durante la diastole.

Infine, per completare questo modello schematizzato nel suo totale in figura 4.4, viene introdotto un diodo ideale, per impedire il reflusso dalla sede venosa, caratterizzato da una resistenza R che rappresenta una rampa lineare del tipo $R(x) = x$ per $x > 0$:

$$Q_c = \frac{1}{R_c} R(P_{inlet} - 0,5P_{LV} - P_{zf}) + C_c \frac{\partial}{\partial t} (P_{inlet} - P_{LV}) \quad (16)$$

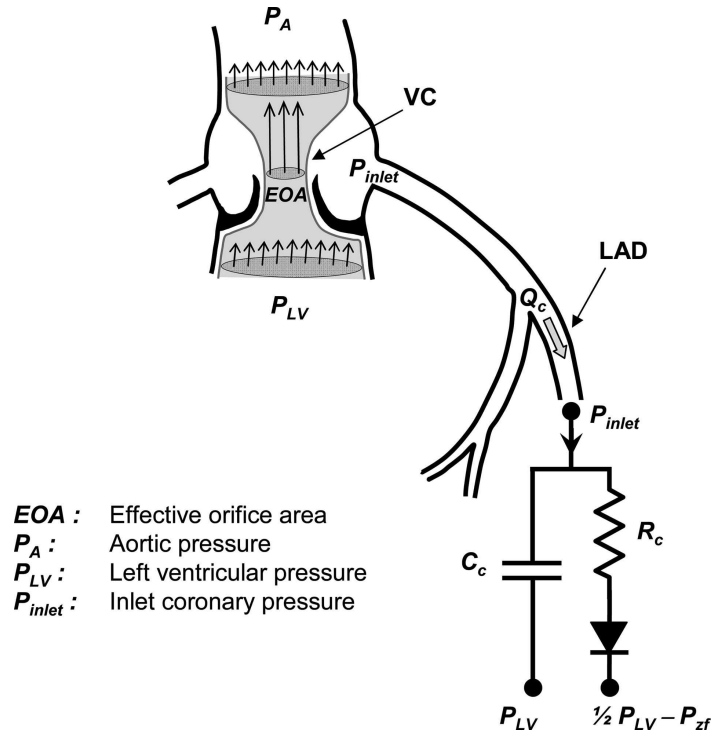


Figura 4.4 Rappresentazione del modello analitico completo

4.3 CALCOLO DEL FLUSSO CORONARICO

Se si integra l'equazione della portata, ottenuta con l'equazione (16) del modello a parametro concentrato, su un intero ciclo cardiaco, il contributo capacitivo scompare e si ottiene il flusso ematico medio (CBF) nella LAD:

$$CBF = \frac{1}{R_c} \overline{R(P_{inlet} - 0,5P_{LV} - P_{zf})} \quad (17)$$

dove la barra sopra indica la media sul periodo cardiaco.

Quando il carico di lavoro del ventricolo sinistro aumenta a causa della stenosi, aumenta conseguentemente anche il consumo di ossigeno da parte dei tessuti del miocardio.

Questa regolazione metabolica causa una dilatazione arteriolare, per consentire un maggior afflusso di sangue, che comporta una riduzione della resistenza R_c .

Risulta, allora, che il CBF e' linearmente correlato alla domanda di ossigeno da parte del miocardio, che a sua volta e' correlato all'area pressione-volume (PVA) nel ventricolo sinistro e all'elastanza massima ($E_{\max}$), come mostra la relazione che esprime il rapporto tra CBF e il CBF in assenza di stenosi (CBF_{noAs}):

$$\frac{CBF}{CBF_{noAs}} = \frac{aPVA + bE_{\max} + c}{aPVA_{noAs} + bE_{\max noAs} + c} \quad (18)$$

in cui a, b, c sono dei termini sviluppati in precedenza da Suga, mentre PVA_{noAs} e $E_{\max noAs}$ sono stati calcolati dalla forma d'onda del flusso in assenza di stenosi.

Dall'equazioni (17) e (18) e' possibile calcolare, infine, il valore della resistenza totale R_c :

$$R_c = \left(\frac{aPVA_{noAs} + bE_{\max noAs} + c}{aPVA + bE_{\max} + c} \right) \frac{R(P_{inlet} - 0,5P_{LV} - P_{zf})}{CBF_{noAs}} \quad (19)$$

4.4 CALCOLO DELLA RISERVA CORONARICA (CFR)

La riserva coronarica rappresenta la massima capacità di flusso all'interno delle coronarie. E' da notare come nell'articolo di Garcia viene definita come il rapporto tra il flusso massimo iperemico e quello a riposo, a differenza della letteratura medica che, come abbiamo visto nel capitolo 2, la definisce come la differenza tra flusso massimo e flusso a riposo.

Il flusso iperemico viene misurato quando la dilatazione vascolare e' resa massima, attraverso la somministrazione di particolari farmaci come, ad esempio, l'adenosina, e quindi la resistenza arteriolare e' minima.

Di conseguenza il CFR può essere espresso come una funzione della resistenza coronarica:

$$CFR = \frac{CBF_{iperemia}}{CBF} = \frac{R_c}{R_{ciperemia}} \quad (20)$$

da cui si ricava la resistenza coronarica in condizioni di iperemia:

$$CFR_{noAs} = \frac{R_{cnoAs}}{R_{ciperemia}} \rightarrow R_{ciperemia} = \frac{R_{cnoAs}}{CFR_{noAs}} \quad (21)$$

Assumendo ora che $R_{Ciperemia}$ sia la R_c minima e che rimanga inalterata in uno stesso paziente durante il progresso della stenosi:

$$CFR = \frac{R_c}{R_{cnoAs}} CFR_{noAs} \quad (22)$$

Dalle equazioni (19) e (21) si nota allora che la riserva coronarica dipende sia dalla pressione di perfusione nelle coronarie ($P_{inlet} - 0,5P_{LV} - P_{zf}$) che dalla domanda di ossigeno espressa da PVA e E_{max} .

4.5 SIMULAZIONE NUMERICA

Per verificare l'attendibilità di questo modello matematico, sono stati eseguiti due studi.

Il primo prevede che siano eseguite analisi di sensibilità attraverso 1000 simulazioni Monte-Carlo, che stanno a rappresentare 1000 ipotetici pazienti con diversi gradi di gravità della stenosi aortica e in diverse condizioni fisiologiche.

I valori di ogni parametro, ad eccezione dell'EOA, sono stati scelti casualmente da distribuzioni normali con media e deviazione standard riportate in letteratura.

Il valore dell'*effective orifice area*, invece, è stato scelto da una distribuzione uniforme nell'intervallo $0.3 - 2.0 \text{ cm}^2$.

In queste condizioni sono state svolte analisi di sensibilità per esaminare ulteriormente il contributo dell'EOA nella riserva coronarica.

Il secondo studio è costituito da 5 serie di 100 simulazioni Monte-Carlo, ciascuna delle quali ha usato dei valori prefissati dell'EOA: $0.5, 1, 1.5, 2, 4 \text{ cm}^2$.

Per convalidare il modello teorico è necessario confrontare i valori del CFR trovati con le simulazioni e quelli misurati su 24 pazienti con un grado di stenosi che va da leggero a molto grave e la cui angiografia non presenta anomalie alle arterie coronarie.

Le serie di EOA e CFR ottenute dallo studio 1 sono state adattate ai minimi quadrati tramite la funzione $f(\text{EOA})$:

$$f(\text{EOA}) = CFR_{noAs} - b \exp(-c\text{EOA})$$

I cinque CFR derivanti dallo studio 2 sono stati confrontati usando il test di Turkey delle comparazioni multiple.

4.6 RISULTATI OTTENUTI

Da una valutazione di Garcia riportata nel suo lavoro del 2009, i risultati ottenuti in tale lavoro sono coerenti con quelli riportati precedentemente in letteratura sia per soggetti sani che per pazienti con stenosi dopo la sostituzione della valvola.

Come mostrato in figura 4.5, in assenza di stenosi (grafico superiore), il flusso nella coronaria descrive un andamento bifasico in cui il CBF(S) sistolico rappresenta circa un quarto del CBF totale (sistolico + diastolico).

Nel pannello inferiore di figura 4.5, e' invece rappresentato l'andamento del flusso in presenza di grave stenosi ($EOA = 0.4 \text{ cm}^2$). Si può vedere che il CBF sistolico risulta diminuito, a causa di un notevole incremento della pressione interna ai tessuti del ventricolo sinistro durante la sistole, tant'è che diventa negativo.

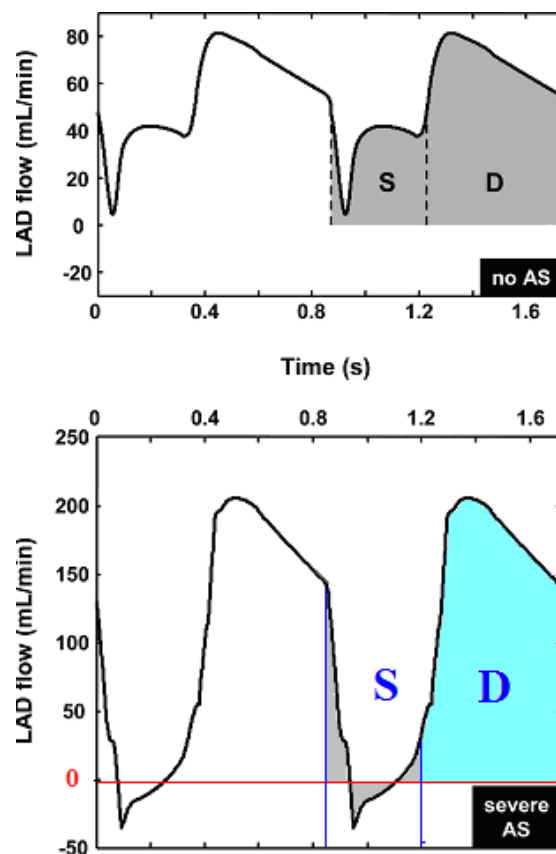


Figura 4.5 Grafico superiore: simulazione del flusso nella LAD in assenza di stenosi. Grafico inferiore: simulazione del flusso nella LAD in presenza di grave stenosi ($EOA=0.4 \text{ cm}^2$)

Di conseguenza, in presenza di stenosi aortica, il flusso coronarico si manifesta essenzialmente durante la diastole e aumenta marcatamente per EOA molto piccoli.

Due sono i meccanismi che contribuiscono ad una perdita di valore della riserva coronarica:

1. all'aumentare della severità della stenosi, il CBF totale a riposo aumenta per andare incontro ad una maggiore richiesta di ossigeno da parte del muscolo cardiaco, associata all'aumento del carico di lavoro del ventricolo sinistro (figura 4.6);
2. il CBF iperemico subisce una riduzione a causa della diminuzione della pressione ($P_{inlet} - 0,5P_{LV} - P_{zf}$), che controlla la perfusione coronarica (figura 4.6), e quindi il supporto di ossigeno al miocardio diminuisce all'aumentare della gravità.

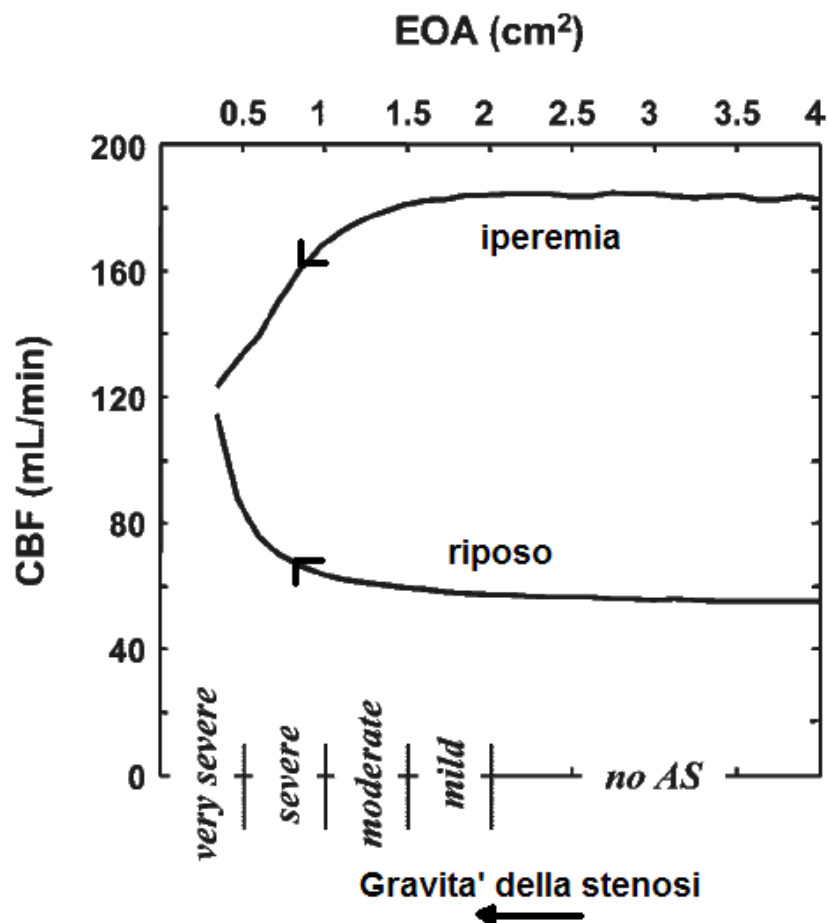


Figura 4.6 Flusso coronarico medio simulato a riposo e durante l'iperemia

Le simulazioni hanno dimostrato che la presenza di stenosi non altera significativamente il flusso coronarico diastolico durante l'iperemia, mentre quello sistolico si annulla e diventa negativo le caso di patologia molto grave.

4.6.1 Risultati riguardanti la riserva coronarica

La riserva coronarica risulta marcatamente dipendente dal parametro EOA.

In figura 4.7 e' rappresentato uno scatterplot delle 1000 simulazioni Monte-Carlo dello studio 1, in cui il CFR calcolato e' funzione dell'EOA considerato in un ampio range di condizioni fisiologiche.

L'analisi di sensibilità ha riportato un valore di 0.87 per gli indici di sensibilità globale e del primo ordine dell'EOA e, dato che nel modello considerato non ci sono interazioni tra i parametri di ingresso, la somma di tutti gli indici globali e del primo ordine da' 1. Ciò sta a significare che tutti le altre variabili di ingresso, come la frazione di eiezione e la frequenza cardiaca, non hanno una forte influenza sulla determinazione della riserva coronarica.

La curva di adattamento, data da $CFR = 3.30 - 4.21\exp(-1.76EOA)$, mostra che il CFR diminuisce esponenzialmente al diminuire dell'EOA. Considerando il CFR misurato su dei pazienti e quello stimato dall'equazione precedente, si ottiene una relazione soddisfacente, infatti, la loro differenza risulta, in media, pari a -0.03, risultato che supporta la validità del modello teorico elaborato.

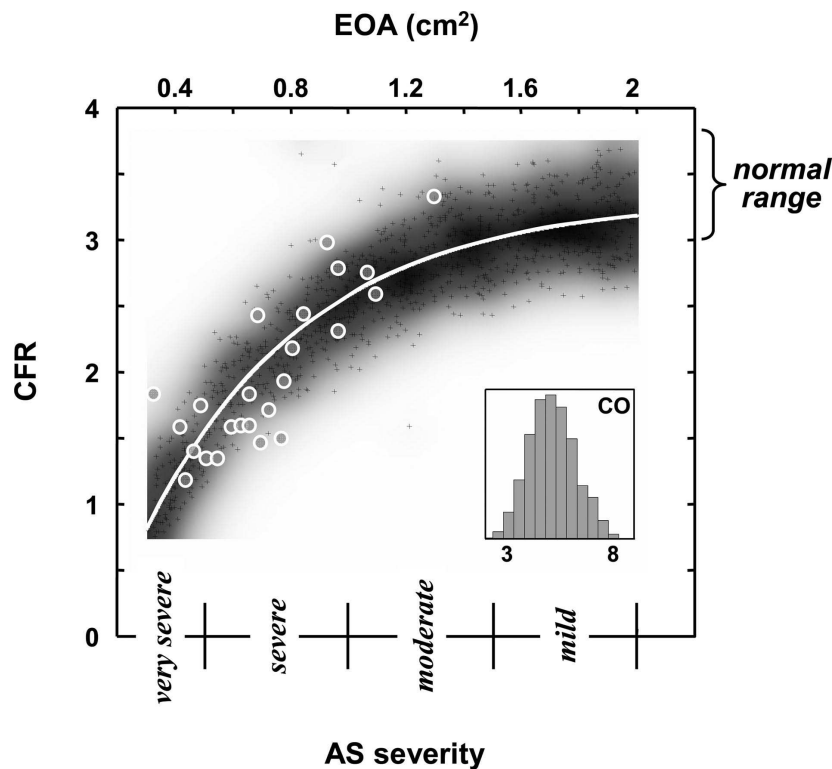


Figura 4.7 Scatterplot delle 1000 simulazioni Monte-Carlo: la riserva coronarica e' calcolata in funzione dell'EOA in un largo campo di valori fisiologici e fisiopatologici

Il modello sviluppato in questo studio simula molto accuratamente l'andamento del flusso coronarico e la riserva coronarica sia in soggetti sani sia in pazienti affetti da stenosi aortica.

Tramite operazioni chirurgiche di sostituzione della valvola, si cerca di ottenere una "nuova" EOA più grande possibile rispetto alle dimensioni del paziente, in modo da ottimizzare il recupero della riserva coronarica.

Per determinare l'influenza di altri fattori sulla riduzione di CFR, è necessario effettuare ulteriori test computazionali, test in vitro e in vivo.

Nel capitolo successivo verrà, quindi, analizzato un modello in vitro realizzato da Gaillard et al. (2010) per studiare l'influenza della stenosi aortica sul CFR.

CAPITOLO 5

INVESTIGAZIONI IN VITRO

5.1 INTRODUZIONE

Per descrivere le relazioni esistenti tra pressione nel ventricolo sinistro, pressione aortica e flusso coronarico, descritte nei precedenti capitoli, esistono solamente pochi modelli in vitro, probabilmente a causa della difficoltà di rappresentare un sistema fluidodinamico così complesso come la circolazione sanguigna.

In questo capitolo mi propongo di affrontare l'analisi di un modello in vitro, realizzato da Gaillard et al. nel 2010, in grado di simulare la circolazione coronarica, per prima cosa in assenza di stenosi aortica per dare validità al modello in condizioni fisiologiche, e successivamente in presenza della patologia, in modo da esaminare e quantificare gli effetti emodinamici che essa produce su una coronaria sinistra sana.

5.2 METODO DI REALIZZAZIONE

Per la realizzazione di questo modello, sono stati assemblati assieme modelli già esistenti, in modo da riprodurre nel modo più fedele possibile la condizione di flusso attraverso una stenosi aortica.

Il sistema complessivo è costituito da tre sottosistemi, il sistema aortico-ventricolare, usato da Garcia nel 2004 per la stima in vitro dell'EOA, il sistema di riproduzione del flusso coronarico e un terzo sistema rappresentante la stenosi aortica.

Il fluido che viene fatto circolare nel dispositivo è costituito per due terzi da acqua e un terzo da glicerina, in modo da simulare la densità e viscosità del sangue.

Il **modello aortico-ventricolare** (figura 5.1) è costituito da un serbatoio, da un orifizio stenotico o da una valvola protesica, da una camera di capacità aortica e da una resistenza valvolare.

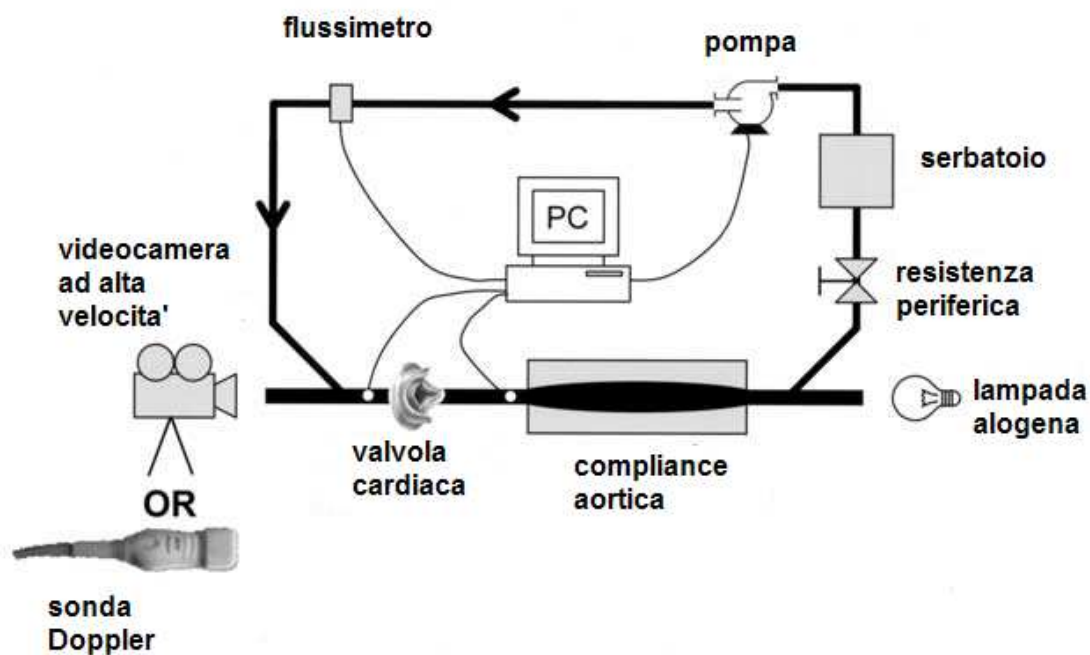


Figura 5.1 Schema del modello aortico-ventricolare

La compliance aortica consiste in un tubo di gomma racchiuso in un contenitore ermetico di plexiglas, riempito di aria e acqua e connesso a un compressore.

Per riprodurre il flusso pulsatile tipico del sangue entro le arterie e' stato usato un motore a corrente continua accoppiato a una pompa a ingranaggi.

A questo modello e' stato aggiunto un sistema in grado di simulare il flusso entro le arterie coronarie, costituito da un tubo morbido collegato al modello aortico-ventricolare (figura 5.2).

Esso comprende un sonda di flusso, una resistenza valvolare R_a per simulare la resistenza delle arteriole, e una biforcazione che include una resistenza valvolare R_m su un ramo e un resistore sistolico (Sim) per riprodurre la tensione intramiocardica dipendente dalla pressione nel ventricolo sinistro.

Il resistore sistolico si basa sul modello utilizzato da Sabbah e Stein (1982), che prevedeva un sistema in vitro di duplicazione dell'impulso, capace di simulare il flusso coronarico. La camera ventricolare del duplicatore di impulsi e' costituita da un sacco elastico in gomma modellato secondo la forma del ventricolo sinistro.

La pressione che circonda il tubo pieghevole viene trasmessa dal ventricolo sinistro e messa a punto tramite l'impiego di una resistenza valvolare R_{LV} (figura 5.2). Il tubo

pieghevole utilizzato e' costruito in silicone e fornisce un contributo alla capacità del modello del flusso coronarico.

Infine, l'uscita del modello suddetto e' collegata al serbatoio del modello ventricolare aortico.

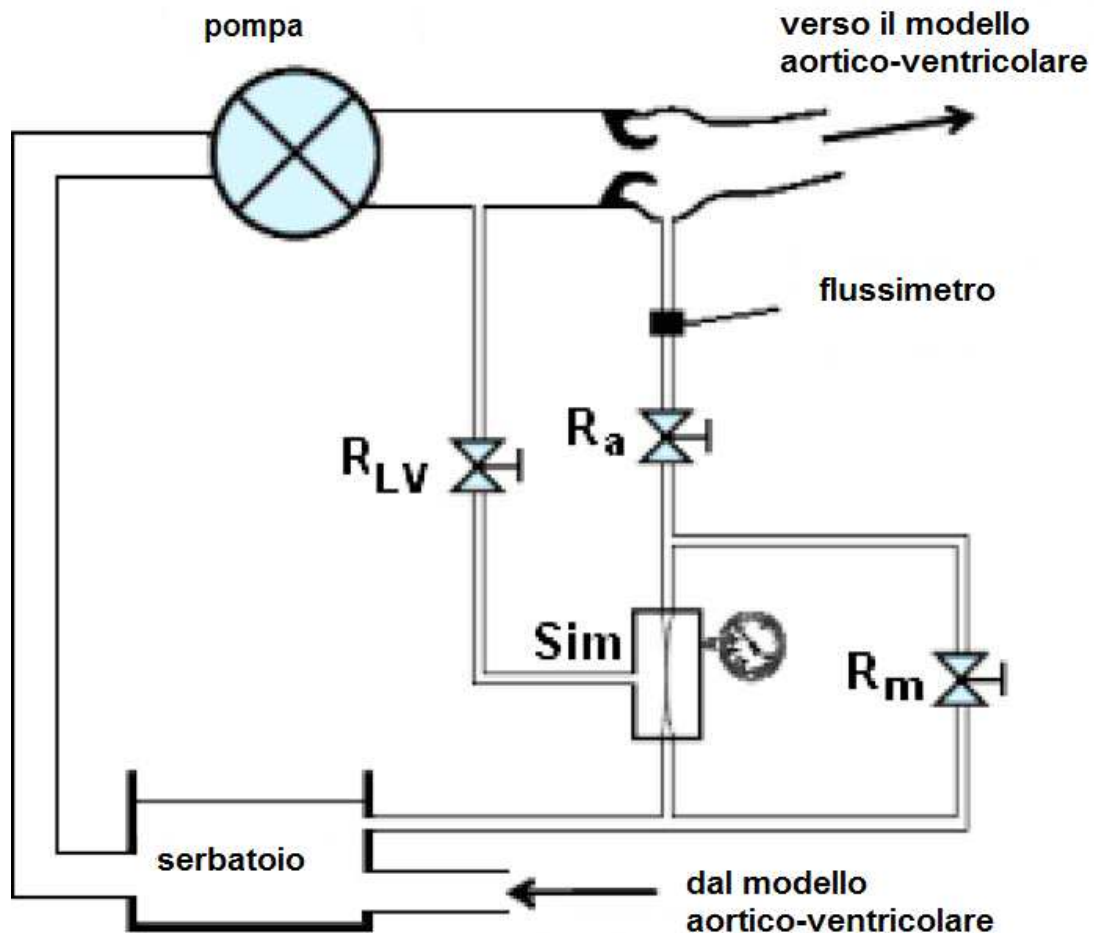


Figura 5.2 Modello della circolazione coronarica

Per simulare la stenosi aortica e' stato costruito un sistema in grado di bloccare la completa apertura dei lembi valvolari (figura 5.3). Per realizzarlo sono state inserite nella parete dell'aorta delle viti, ricoperte da tubo elastico per evitare di rovinare la valvola.

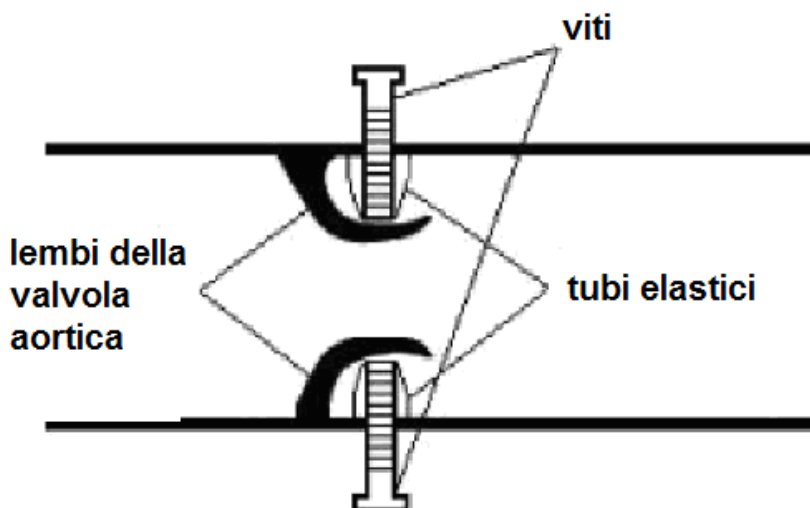


Figura 5.3 Sistema di simulazione della stenosi aortica

Questo sistema ha permesso di variare la severità della stenosi, da una valvola sana, a cui corrisponde un EOA pari a 2.8 cm^2 , alla massima gravità con un EOA = 0.28 cm^2 .

5.3 CONDIZIONI SPERIMENTALI

Sono stati usati due cateteri Millar: uno a valle della valvola aortica per misurare la pressione nell'aorta e l'altro, posto nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, per misurare la pressione istantanea del ventricolo sinistro stesso.

Il flusso aortico e quello nella coronaria sinistra sono stati misurati tramite due flussimetri elettromagnetici.

Tutte le misure sono state effettuate simultaneamente. Le prove sono state condotte variando i parametri di input in un range molto ampio di valori fisiologici e fisiopatologici.

Per prima cosa, il flusso aortico è stato messo a punto in modo da simulare il comportamento in condizioni emodinamiche normali, quindi con una gittata di 70 ml, pressione sistolica di 120 mmHg e diastolica di 80 mmHg ad una pulsazione di 70 battiti al minuto.

Successivamente, resistenza e capacità della sezione coronarica sono state adeguate in modo tale che la forma d'onda del flusso coronarico e il suo valor medio simulassero quelli osservati in soggetti con valvola aortica sana.

5.4 RISULTATI OTTENUTI

I dati del flusso e della pressione coronarici ottenuti in condizioni fisiologiche normali, ovvero in assenza di stenosi aortica, sono stati confrontati con quelli misurati da Maartje C. F. Geven (2004) attraverso il modello in vitro, da lui realizzato, che simula la circolazione coronarica.

Il modello della circolazione coronarica in questione e' composto da un'arteria coronaria epicardica, un miocardio a doppia valvola e un'uscita venosa (figura 5.4).

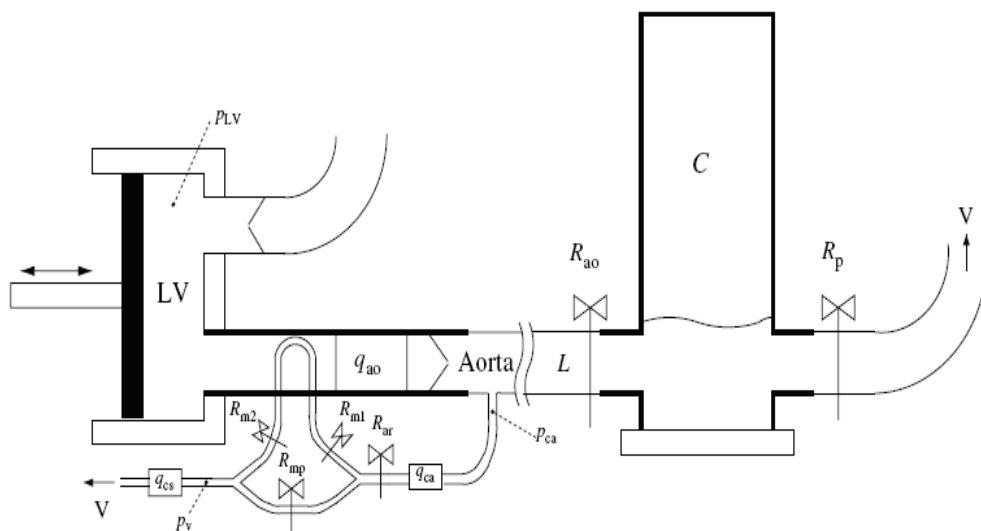


Figura 5.4 Schema del modello della circolazione coronarica (Geven et al. “A Physiologically Representative In Vitro Model of the Coronary Circulation” 2004)

Brevemente, in questo modello, la camera costituita dal ventricolo sinistro pompa il fluido attraverso la valvola aortica artificiale verso l'aorta e dall'aorta verso i componenti windkessel. L'arteria coronaria si dirama dall'aorta e subisce una biforcazione in un tubo pieghevole che e' guidato attraverso il ventricolo sinistro, e in un tubo incompressibile che attraversa il seno coronarico e va verso l'uscita venosa.

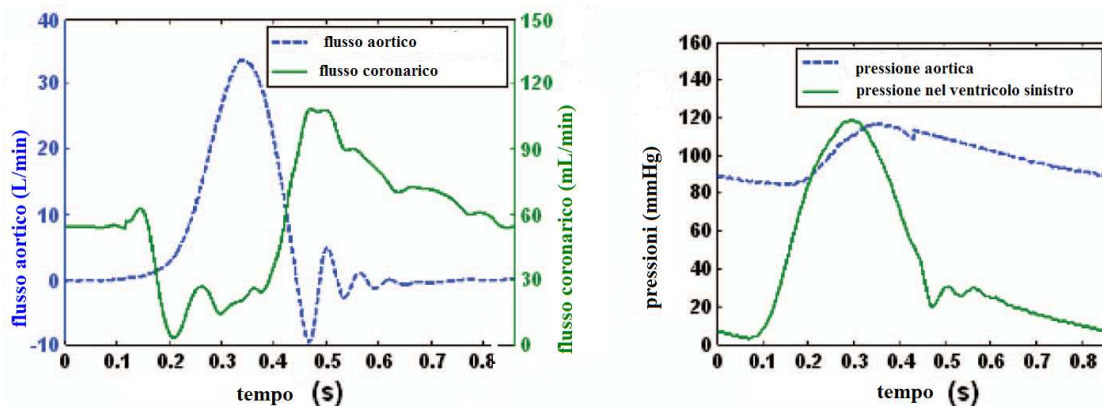


Figura 5.5 A sinistra: flusso aortico e coronarico misurato in condizioni normali (senza stenosi aortica) attraverso il modello in vitro. A destra: pressione aortica e coronarica in assenza di stenosi misurata mediante modello in vitro

E' quindi possibile confrontare i valori di pressione del ventricolo sinistro e aortica, in condizioni fisiologiche normali, ottenuti con il modello di Gaillard (figura 5.5) con quelli misurati mediante il modello sperimentale di Geven (figura 5.6) e dal confronto si nota che gli andamenti della pressione sono simili.

E' da osservare anche che l'ampiezza e la forma del flusso coronarico del modello in vitro di Gaillard (2010) sono risultati molto simili alle misurazioni effettuate in vivo su soggetti che non presentavano patologia stenotica (figura 5.6b).

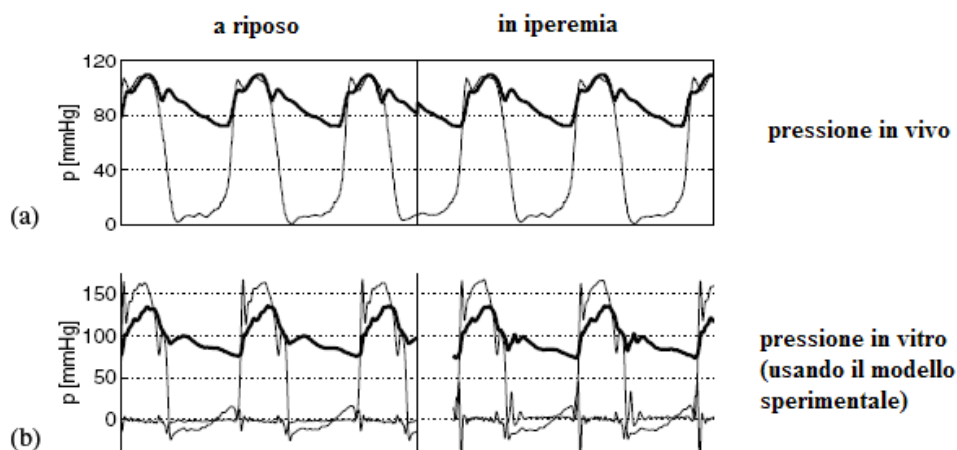


Figura 5.6 a) Pressione aortica e del ventricolo sinistro misurate in vivo. b) pressione aortica e ventricolare misurate tramite modello sperimentale di Geven.

Nei soggetti sani e' possibile notare (figura 5.7 curva blu), durante una prima fase della sistole, che la portata coronarica si porta velocemente verso lo zero a causa della compressione delle arterie coronariche subendocardiche. Per la restante durata della sistole, il miocardio rimane contratto e, di conseguenza, solo un piccolo volume di sangue può fluire nella circolazione coronarica.

Con la diastole, invece, il muscolo cardiaco si rilassa e il flusso ematico e' quindi possibile all'interno delle coronarie che risultano totalmente dilatate. E' proprio in questa fase che si concentra la maggior parte del flusso.

In presenza di stenosi aortica, il modello in vitro ha riportato valori coerenti con quelli misurati in vivo e riportati nella letteratura medica.

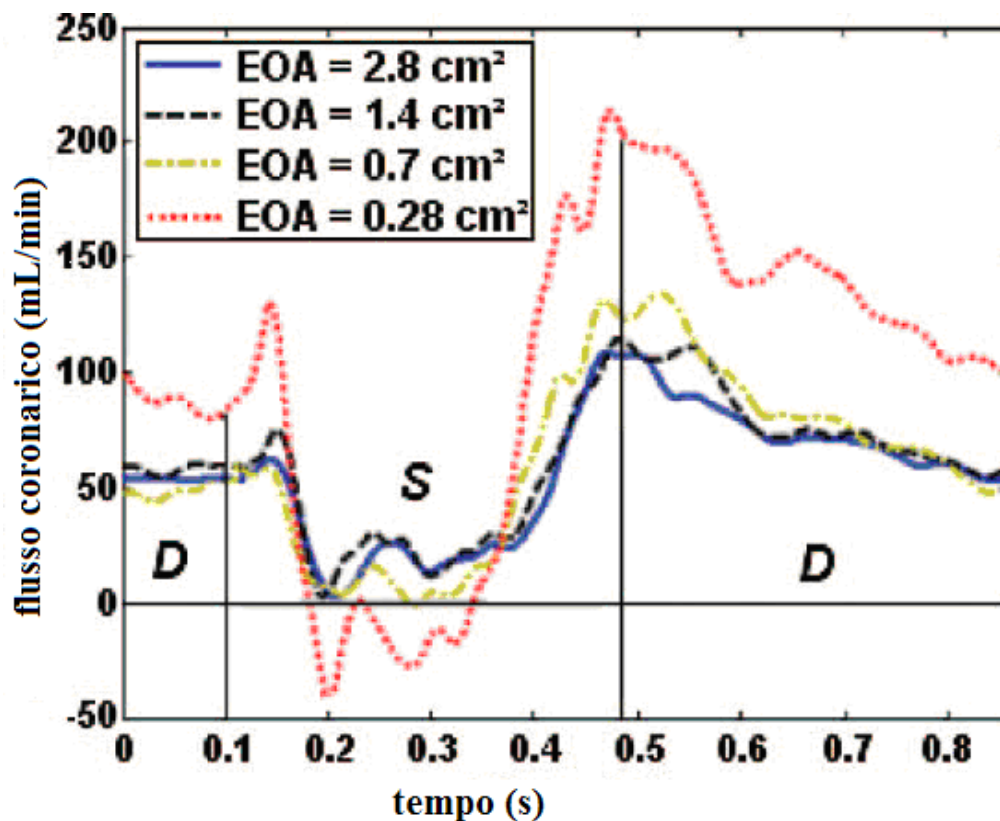


Figura 5.7 Flusso coronarico ottenuto attraverso il modello in vitro di Gaillard per quattro differenti gradi di gravità della stenosi

Come dimostra la figura 5.7, la presenza della stenosi provoca un notevole aumento nel flusso coronarico. In particolare, se la gravità della patologia raggiunge livelli molto elevati, l'aumento del flusso può arrivare approssimativamente al 73%, se si considera quello medio, e al 97% per quello massimo. Inoltre, si può notare un aumento anche nella pressione massima del ventricolo sinistro attorno all'88%, dati

riportati nell'articolo di Gaillard (2010). Di conseguenza, dato che il parametro EOA varia in maniera inversamente proporzionale alla gravità della stenosi, ovvero EOA diminuisce all'aumentare della severità, EOA risulta inversamente proporzionale anche al flusso medio e massimo coronarico e alla pressione massima del ventricolo sinistro.

La maggior parte di questo incremento avviene durante la fase di diastole, mentre durante la sistole, in caso di patologia molto grave, il flusso coronarico diventa retrogrado, raggiungendo un valore minimo che si aggira attorno ai -41 mL/min, mentre in casi meno gravi si porta verso un valore nullo.

Investigazioni in vivo hanno dimostrato che la presenza di una stenosi aortica comporta un aumento dell'attività del ventricolo sinistro dovuto a una maggior richiesta di ossigeno da parte del muscolo cardiaco. Questo processo porta a un incremento nel flusso coronarico medio, attraverso la diminuzione della pressione coronarica, in modo da soddisfare la maggiore richiesta metabolica del miocardio. Tale risultato è in accordo con l'evidenza sperimentale.

Dopo confronti con i dati ottenuti sia da misurazioni in vivo sia da altri modelli sperimentali, il modello in vitro di Gaillard si è dimostrato valido tanto nello studio del flusso in condizioni fisiologiche normali quanto in presenza di stenosi aortica.

Attraverso esperimenti condotti su un ampio range di valori fisiologici e fisiopatologici, è stato dimostrato che la presenza di una stenosi aortica comporta principalmente due cambiamenti rispetto al normale flusso della coronaria sinistra:

1. l'incremento del flusso coronarico massimo e minimo;
2. il verificarsi di un flusso retrogrado durante la sistole in presenza di grave stenosi.

Il presentarsi di sintomi di angina, descritti nel capitolo 2, anche se le arterie coronarie risultano normali dopo esame angiografico, possono essere spiegati proprio da i cambiamenti suddetti.

CONCLUSIONI

In pazienti con stenosi aortica e' frequente il verificarsi di sintomi dell'ischemia cardiaca, come l'angina, anche se presentano arterie coronarie normali.

Dall'analisi condotta in questo lavoro, si e' potuto apprendere che ciò e' dovuto alle modificazioni indotte al flusso coronarico dalla presenza della stenosi e dalla sua gravità espressa in termini di EOA.

Entrambi i modelli presi in considerazione hanno portato agli stessi risultati: l'aumento della portata coronarica media e massima durante la diastole e il verificarsi di un flusso retrogrado durante la sistole se la stenosi e' grave, entrambi indotti, appunto, dai cambiamenti portati alla microcircolazione coronarica dalla patologia stenotica.

I dati ottenuti mediante l'applicazione di questi modelli sono risultati confrontabili con quelli misurati in vivo, tramite TTDE e catetere Doppler, e riportati in letteratura. Da questo e' possibile attribuire la validità nel calcolo del flusso coronarico sia al modello analitico di Garcia che a quello in vitro di Gaillard.

I modelli matematici e in vitro risultano molto utili in quanto permettono di superare le difficoltà dovute al fatto di dover compiere misurazioni direttamente sui pazienti ed inoltre permettono lo studio del fenomeno in una molteplicità di condizioni fisiologiche diverse senza intervenire invasivamente sui soggetti.

BIBLIOGRAFIA

1. P. Castano, L. Cocco, A. De Barbieri, L. D'Este, F. Floriani, G. Gheri, M. R. Mondello, S. Papa, P. Petriglieri, G. Pizzini, C. Ridola, S. Rossi, G. Sacchi, P. Sirigu, S. Spinella. *Anatomia Umana*. Edi. Ermes
2. W. F. Ganong. *Fisiologia Umana*. Ottava edizione italiana a cura di M. Midrio e L. Cioffi. Edizioni Piccin
3. Eugene Braunwald. *Essential Atlas of Heart Diseases*. Terza edizione italiana a cura di Memento Medico
4. Frank H. Netter. *Atlante di Anatomia Fisiopatologia e Clinica. Cuore*. Edizione italiana a cura di Elsevier Masson
5. Blase A Carabello, Walter J Paulus. *Aortic Stenosis*. Febbraio 2009
6. JI Hoffman. *Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve*. Circulation 1984
7. Kim Rajappan, Ornella E. Rimoldi, David P. Dutka, Ben Ariff, Dudley J. Pennell, Desmond J. Sheridan, Paolo G. Camici. *Mechanisms of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients With Aortic Stenosis and Angiographically Normal Coronary Arteries*. Circulation 2002
8. Kim Rajappan, Ornella E. Rimoldi, Paolo G. Camici, Nicholas G. Bellenger, Dudley, J. Pennell, Desmond J. Sheridan. *Functional Changes in Coronary Microcirculation After Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis*. Circulation 2003
9. Takeshi Hozumi, Kiyoshi Yoshida, Takashi Akasaka, Yoshio Asami, Yumiko Ogata, Tsutomu Takagi, Shuichiro Kaji, Takahiro Kawamoto, Yoshiaki Ueda,

Shigefumi Morioka. *Noninvasive Assessment of Coronary Flow Velocity and Coronary Flow Velocity Reserve in the Left Anterior Descending Coronary Artery by Doppler Echocardiography. Comparison With Invasive Technique.* 1998

10. Francesca M. Susin. *Appunti delle lezioni di fluidodinamica per la bioingegneria.* Corso di bioingegneria UNIPD anno 2009/2010
11. Damien Garcia, Paolo G. Camici, Louis-Gilles Durand, Kim Rajappan, Emmanuel Gaillard, Ornella E. Rimoldi, Philippe Pibarot. *Impairment of Coronary Flow Reserve in Aortic Stenosis.* 2009
12. Damien Garcia, Paul J. C. Barenbrug, Philippe Pibarot, André L. A. J. Dekker, Frederik H. van der Veen, Jos G. Maessen, Jean G. Dumesnil, Louis-Gilles Durand. *A Ventricular-Vascular Coupling Model in Presence of Aortic Stenosis.* Dicembre 2004
13. Damien Garcia, Lyes Kadem, David Savé'ry, Philippe Pibarot, Louis-Gilles Durand. *Analytical modeling of the instantaneous maximal transvalvular pressure gradient in aortic stenosis.* Ottobre 2005
14. Emmanuel Gaillard, Damien Garcia, Lyes Kadem, Philippe Pibarot, Louis-Gilles Durand. *In Vitro Investigation of the Impact of Aortic Valve Stenosis Severity on Left Coronary Artery Flow.* Aprile 2010
15. Damien Garcia, Philippe Pibarot, Champlain Landry, Eng, Amelie Allard, Boris Chayer, Jean G. Dumesnil, Louis-Gilles Durand. *Estimation of Aortic Valve Effective Orifice Area by Doppler Echocardiography: Effects of Valve Inflow Shape and Flow Rate.* 2004
16. Maartje C F Geven, Vincent N Bohte', Wilbert H Aarnoudse, Petra M J van den Berg, Marcel C M Rutten, Nico H J Pijls, Frans N van de Vosse. *A physiologically representative in vitro model of the coronary circulation.* Luglio 2004

RINGRAZIAMENTI

Innanzitutto vorrei ringraziare la mia relatrice, la professoressa Francesca Maria Susin, per avermi affidato questo lavoro che ha suscitato in me un forte interesse per l'argomento e per avermi seguito, volta per volta, con consigli durante tutta la sua realizzazione.

Ringrazio sentitamente i miei genitori e mio fratello Marco per avermi permesso di compiere questi anni di università senza avermi fatto mancare niente e per aver sostenuto le mie scelte.

Colgo l'occasione, oltretutto, per ringraziare gli amici, quelli che già conoscevo e quelli che ho conosciuto nel corso di questo percorso universitario, specialmente Anna, Martina e Paolo, per essere sempre pronti a dare consigli nel bisogno, per la loro infinita pazienza nello starmi ad ascoltare e per aver reso speciali questi tre anni; in particolare ci tengo a ringraziare le mie coinquiline Melissa, Chiara e Chicca con cui ho condiviso ogni momento della vita quotidiana.

Infine, grazie a Gabriel per la fiducia che ha riposto nelle mie capacità e per avermi sostenuto nei momenti difficili.

Grazie di cuore a tutti voi!