



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

**“MODELLAZIONE A PARAMETRI CONCENTRATI DELLA
CIRCOLAZIONE CORONARICA”**

Relatrice: Prof.ssa Francesca Maria Susin

Laureando: Antonio Berti

Correlatrice: Dott.ssa Caterina Cara

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

16 Ottobre 2024

INDICE

ABSTRACT	7
1. CORONARIE.....	9
1.1. ANATOMIA	9
1.1.1 RIGHT CORONARY ARTERY.....	10
1.1.2 LEFT CORONARY ARTERY	10
1.1.3 DOMINANZA.....	11
1.1.4 VENE CORONARICHE.....	12
1.1.5 DESCRIZIONE QUANTITATIVA.....	13
1.2. FLUSSO	14
1.2.1. PATTERN DEL FLUSSO CORONARICO	15
1.2.2. INTERAZIONE CORONARIE-MIOCARDIO.....	16
1.2.3. FLUSSO TRANSMURALE	17
1.3. PROCESSO DI AUTOREGOLAZIONE	19
1.3.1 CONTROLLO MIOGENICO ED ENDOTELIALE	20
1.3.2 CONTROLLO METABOLICO.....	21
2. MODELLO A PARAMETRI CONCENTRATI	24
2.1. CAMERE CARDIACHE	25
2.1.1. DESCRIZIONE MATEMATICA.....	27
2.2. VALVOLE CARDIACHE.....	28
2.2.1. DESCRIZIONE MATEMATICA.....	29
2.3. VASI SANGUIGNI.....	29
2.3.1. ANALOGIA ELETTRICO-IDRAULICA	31
2.4. MODELLI IN LETTERATURA DELLE CORONARIE	33
2.4.1. MODELLO DI DUANMU	34
2.4.2. MODELLO DI BEYAR.....	38
3. METODI.....	42
3.1. MODELLO BASE	42
3.1.1. CALIBRAZIONE DEL MODELLO	44
3.1.2. RISOLUZIONE DEL MODELLO	45

3.2.	INTRODUZIONE DELLE CORONARIE.....	45
3.2.1.	DETERMINAZIONE DEI PARAMETRI DEL MODELLO	48
3.3.	VARIAZIONE DEL DIAMETRO DEI VASI.....	51
3.3.1.	VARIAZIONE IN VIVO DEI VASI.....	52
3.3.2.	CURVA DI ELASTANZA CAPOVOLTA.....	56
3.3.3.	INVERSO DELLA CURVA DI ELASTANZA	58
3.4.	RELAZIONE STRESS-STRAIN DEL LV	63
3.4.1.	RELAZIONE STRESS-STRAIN	63
3.4.2.	COSTRUZIONE DEL CICLO STRESS-STRAIN	68
3.5.	COMPARTIMENTO VENOSO.....	72
3.5.1.	VARIAZIONE DEL RAGGIO IN UN BATTITO.....	73
3.5.2.	VARIAZIONE DELLA COMPLIANZA VENOSA	75
3.5.3.	INSERIMENTO DEL GENERATORE DI TENSIONE	76
4.	RISULTATI.....	80
4.1.	CALIBRAZIONE	83
4.1.1.	FLUSSO ARTERIOSO	83
4.1.2.	PRESSIONE ARTERIOSA.....	88
4.1.3.	PRESSIONE VENOSA	90
4.2.	VALIDAZIONE	93
4.2.1.	PORTATE E PRESSIONI ARTERIOSE.....	93
4.2.2.	FLUSSO DEL LETTO VASCOLARE E VENOSO.....	95
5.	CONCLUSIONI.....	98
	APPENDICE A.....	100
	ELENCO DELLE FIGURE.....	101
	BIBLIOGRAFIA	107

ABSTRACT

Le coronarie sono i vasi sanguigni del cuore e garantiscono l'apporto di sostanze necessarie al suo funzionamento. Negli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi modelli che riproducono l'emodinamica dei vasi coronarici utilizzando l'approccio a parametri concentrati, anche chiamato lumped model. Tale metodo, utilizzato quando l'interesse riguarda esclusivamente la riproduzione di onde di pressione e di flusso ematico, permette di ridurre la complessità strutturale di un sistema a un singolo punto, il quale concentra in sé le proprietà funzionali della struttura considerata. Nei modelli disponibili in letteratura si osserva una grande variabilità nella riproduzione della rete coronarica. Tutti ricorrono agli elementi base dell'approccio $0D$ (ossia elementi resistivi e capacitivi) ma il loro numero, disposizione e l'approccio con cui ne vengono determinati i valori differisce tra i modelli. La struttura più comunemente utilizzata prevede la disposizione di tre resistenze in serie che, rispettivamente, riferiscono ai vasi arteriosi, microvascolari e venosi, intervallate da due complianze, associate ai vasi arteriosi e venosi. In serie alla complianza venosa viene posto un generatore di tensione, il quale riproduce l'onda di pressione ventricolare sinistra così da simulare l'azione miocardica sui vasi. Infine, questa struttura viene replicata e posizionata in parallelo, così da riprodurre la disposizione dei vasi all'interno del miocardio. Simulando diverse ramificazioni, i modelli così concepiti peccano di complessità e mancano di integrità, concentrandosi principalmente sulla componente arteriosa non riportando le onde caratteristiche per il letto vascolare e le vene.

L'obiettivo di questo elaborato è la riproduzione delle caratteristiche emodinamiche della rete coronarica utilizzando un approccio diverso, rispetto ai generatori di tensione, nella simulazione della contrazione miocardica sui vasi coronarici. Ricorrendo a un approccio fisicamente basato, riprodurremo la variazione temporale della resistenza che i vasi esercitano sul flusso sanguigno. Questo fenomeno, causato dalla variazione del calibro dei vasi a seguito dell'azione di compressione miocardica, è l'elemento peculiare della circolazione coronarica e come tale richiede una rappresentazione adeguata, ad oggi non del tutto presente in letteratura. Fondamentale, al riguardo, è la possibilità di fornire la descrizione della variazione di resistenza non solo della componente arteriosa, ma anche del letto vascolare e di quella venosa. In particolare, i vasi arteriosi e microvascolari mostrano una contrazione del raggio durante la fase sistolica del battito, mentre le vene mostrano una dilatazione in tale fase.

Nel primo capitolo verranno illustrate le caratteristiche anatomiche delle coronarie, soffermandosi sulle loro proprietà fondamentali: le principali ramificazioni, la fascietà delle onde di flusso e il processo di autoregolazione (predominante nelle coronarie rispetto ad altri

organi e sistemi). Nel secondo capitolo viene trattato il modello a parametri concentrati, a partire dal quale si è sviluppato il presente lavoro, fornendo una descrizione matematica degli elementi chiave che lo compongono, come i vasi sanguigni e le camere cardiache. Nella terza parte si descrivono i passaggi affrontati per la realizzazione del modello del letto coronarico comprensivo dell'azione miocardica, illustrando il ragionamento che ha condotto ad utilizzare la curva di elastanza del ventricolo sinistro per simulare la variazione del raggio vascolare durante il singolo battito. Infine, nel quarto capitolo, si affronta la definitiva calibrazione e validazione del modello complessivo, illustrandone i punti di forza. Nel medesimo capitolo si mostrano anche alcuni limiti della nostra strategia, proponendo degli eventuali sviluppi futuri.

1. CORONARIE

Le arterie coronariche, o semplicemente *coronarie*, sono i vasi sanguigni del corpo umano che, insieme alle loro numerose diramazioni, garantiscono l'apporto di sangue necessario per il corretto funzionamento del miocardio, il tessuto muscolare del cuore. Anche il cuore, l'organo incaricato di pompare il sangue in modo che raggiunga tutti i distretti corporei, necessita delle sostanze nutritive per poter funzionare e ciò è garantito proprio dalla circolazione coronarica. Inizialmente, il termine coronarico veniva utilizzato per riferirsi alle due arterie principali che originano nella radice aortica, ma ad oggi include tutte le loro ramificazioni, nonché la componente del letto vascolare e quella venosa, che nel complesso costituiscono la “*circolazione coronarica*”. Il termine coronarico indica, quindi, qualsiasi elemento vascolare che garantisce l'afflusso di sangue al cuore per il suo funzionamento.

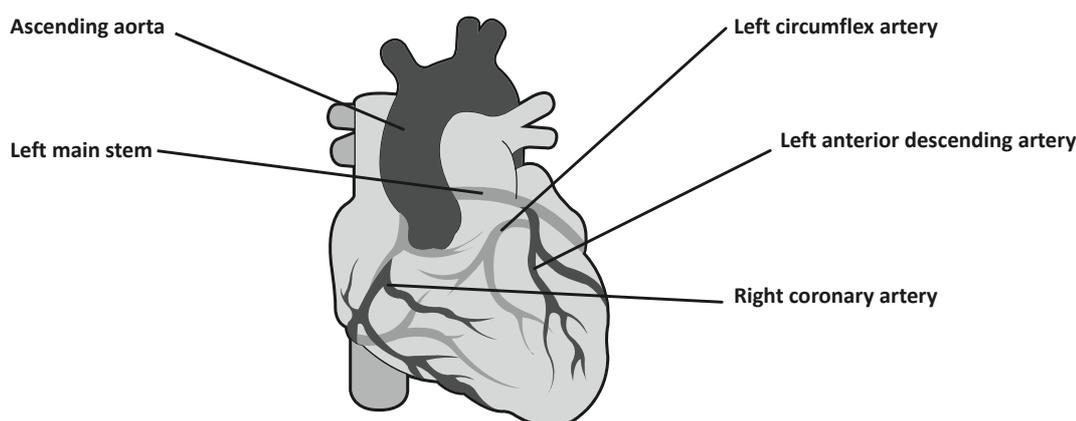


Figura 1.1 - Disposizione qualitativa delle coronarie [38]

1.1. ANATOMIA

Le coronarie sono le prime diramazioni dell'aorta, la grande arteria direttamente collegata al

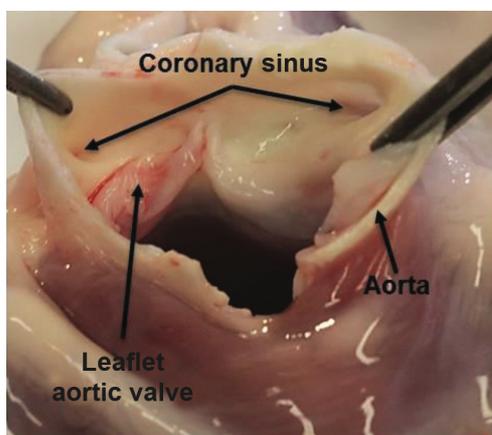


Figura 1.2 - Seni aortici [15]

ventricolo sinistro, la cui propagazione comincia da due dei tre *seni di Valsalva*. Questi, chiamati anche seni aortici, sono situati nella radice aortica, il tratto iniziale dell'omonimo vaso, e costituiscono tre piccole sacche a forma di semiluna poste a valle della valvola aortica, di cui ne ospitano i lembi (chiamati anche “*leaflets*”).

In un soggetto fisiologico, i due seni adiacenti al tronco polmonare danno origine alle coronarie principali, chiamate *arteria coronarica destra* e *sinistra*.

Quando si parla della distribuzione dei vasi sanguigni è importante distinguere tra la loro esatta mappatura anatomica e la disposizione più approssimativa ma funzionale. La prima descrizione è importante ai fini dell'intervento clinico, mentre la seconda riguarda la funzione e la dinamica fluida della rete coronarica (di nostro maggiore interesse).

1.1.1 RIGHT CORONARY ARTERY

L'arteria coronarica destra *RCA* nasce dal *seno aortico destro*, detto anche anteriore, posizionato nella zona superiore della radice aortica. Solitamente più piccola della coronaria sinistra, l'*RCA* si estende lungo la massa ventricolare destra, dove percorre la scanalatura del solco atrioventricolare destro per poi circondare la valvola tricuspide e raggiungere il *crux* (punto in cui la scanalatura atrioventricolare attraversa quella interventricolare nella zona posteriore del cuore). Dalla *RCA* nascono l'arteria marginale acuta e l'arteria infundibolare, la quale alimenta direttamente il *nodo seno-atriale*. In circa il 90% degli esseri umani, una volta raggiunto il solco atrio-ventricolare, l'arteria coronarica destra dà origine a una ramificazione nota come arteria discendente posteriore, la quale serve il setto interventricolare posteriore [32].

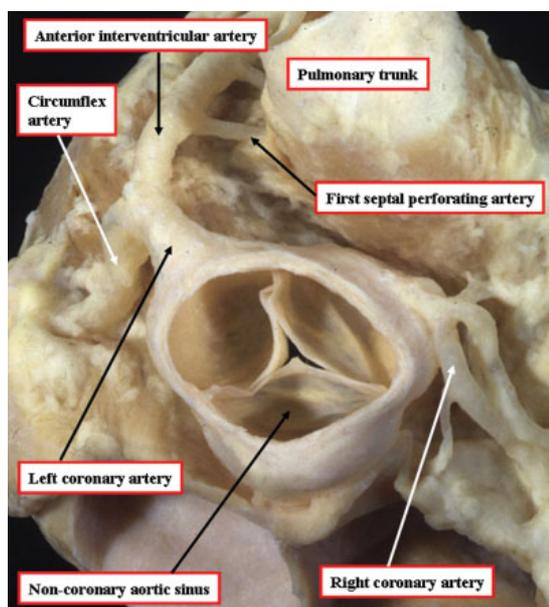


Figura 1.3 - Nascita delle arterie coronariche nei seni aortici [29]

1.1.2 LEFT CORONARY ARTERY

Il seno coronarico sinistro, definito posteriore, dà origine all'*arteria coronarica principale sinistra* (left main coronary artery *LCA*), che a sua volta si dirama nell'*arteria coronarica discendente anteriore sinistra* (left anterior descending artery *LAD*) e nell'*arteria coronarica circonflessa* (left circumflex artery *LCX*). Attraverso questi due ultimi vasi, definiti *epicardici*

in quanto perfondono l'epicardio (la membrana che riveste la superficie esterna del cuore), avviene la maggior parte della consegna di sangue al ventricolo sinistro.

L'*LCA* presenta un diametro medio tipicamente più grande della coronaria destra e una lunghezza di circa 1-2 cm, ma in alcuni soggetti può essere più lunga o perfino assente.

La *LAD* percorre il cuore lungo la sua direzione verticale, raggiungendo l'apice lungo il solco interventricolare anteriore. Nel suo percorso genera numerose ramificazioni diagonali che, innervando il setto, riforniscono la superficie anteriore del ventricolo sinistro.

L'*LCX*, solitamente più piccola della *LAD*, segue il solco atrioventricolare sinistro per poi circondare l'*anulus* della valvola mitrale, mentre le sue ramificazioni si innestano nella regione atriale.

In un terzo della popolazione, l'*LCA* da origine a una terza ramificazione definita "*intermedia*" che corre tra *LAD* e *LCX* lungo la parete atrioventricolare del ventricolo sinistro [29].

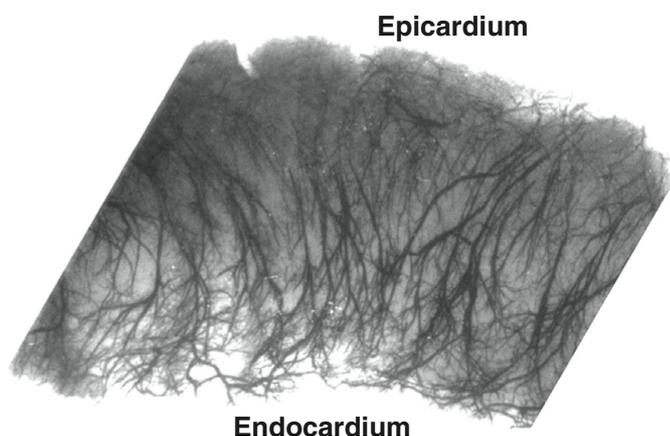


Figura 1.4 - Come i vasi coronarici penetrano nel miocardio dall'epicardio all'endocardio [17]

1.1.3 DOMINANZA

L'arteria coronarica destra *RCA* e la circonflessa *LCX* circondano il cuore lungo il piano orizzontale seguendo direzioni opposte, cessando il loro percorso nella zona posteriore prima di incontrarsi. Il punto in cui si interrompono ci permette di definire la *dominanza* della rete coronarica, un aspetto fondamentale di questa rete. Per definirla si utilizza come punto di riferimento il *crux* essendo qui che sorge l'arteria discendente posteriore, la quale nasce dall'arteria coronarica che raggiunge il punto cruciale, il *crux* appunto. Solo nel 10% della popolazione l'*LCX* raggiunge il *crux* dando così origine all'arteria discendente posteriore. Tali casi sono definiti come "*dominante sinistra*" in quanto l'afflusso di sangue al ventricolo sinistro dipende interamente dell'arteria coronarica sinistra *LAD* e dalle sue diramazioni. Nel 20% della popolazione l'*RCA* raggiunge il *crux* dando origine all'arteria discendente posteriore. Questi casi vengono denominati come soggetti "*equilibrati*". Nel restante 70% dei casi, denominati

invece “*dominante destra*”, l’arteria coronarica destra continua il suo percorso oltre il *crux*, fino a giungere la parete posteriore del ventricolo sinistro. Nella maggior parte degli esseri umani, quindi, l’afflusso di sangue a questa camera è garantito da due fonti, sia dall’arteria coronarica destra sia da quella sinistra, ma la percentuale in cui le due arterie si distribuiscono la superficie del ventricolo è altamente variabile. Uno scenario del tutto diverso è quello in cui l’*RCA* potrebbe non servire il ventricolo sinistro, lasciando il compito dell’approvvigionamento di sangue e nutrienti di questa porzione del cuore interamente alla coronaria sinistra; oppure, l’*RCA* potrebbe rifornire sia la parete interventricolare che quella posteriore. A fronte di ciò, la dominanza destra o sinistra del cuore può essere considerata un fattore di *rischio anatomico*: se il ventricolo sinistro è alimentato da entrambi i rami coronarici, allora l’afflusso di sangue sarà garantito anche nell’eventualità di un’ostruzione di uno dei due rami [47].

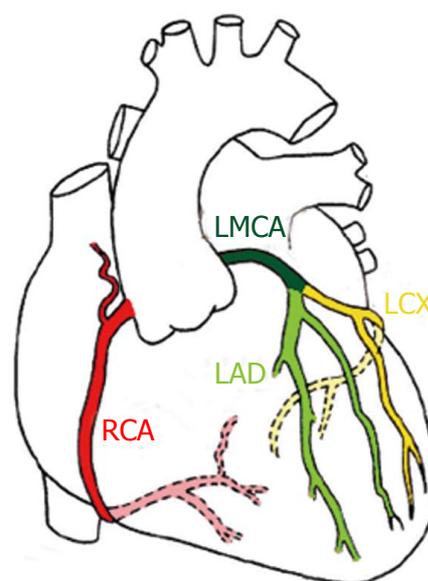


Figura 1.5 - Valutazione qualitativa della distribuzione dei principali rami arteriosi coronarici [44]

1.1.4 VENE CORONARICHE

Per lungo tempo le *vene coronariche* hanno destato ben poco interesse nella scena clinica, lasciando più ampio spazio alle arterie. Con il tempo si è compreso che una loro più dettagliata descrizione avrebbe aiutato nella battaglia contro le malattie cardiache e, nello specifico, quelle coronariche.

Dopo lo scambio di nutrienti e gas, il letto vascolare coronarico deve restituire il sangue deossigenato attraverso una rete venosa (parallela alle arterie epicardiche). Esistono numerose ramificazioni venose nella famiglia delle coronarie, dalle *vene cardiache principali* (come la grande vena cardiaca, la vena cardiaca media e la vena obliqua dell’atrio sinistro) che drenano nel seno coronarico, alle vene più piccole che sfociano direttamente nell’atrio destro.

Il *seno coronarico* attraversa la giunzione atrio-ventricolare sinistra, per poi terminare anch’essa nell’atrio destro. Il suo diametro e la sua lunghezza sono fortemente variabili, ma presenta tipicamente una forma ovale con la lunghezza che supera di 4/5 volte la larghezza [28].

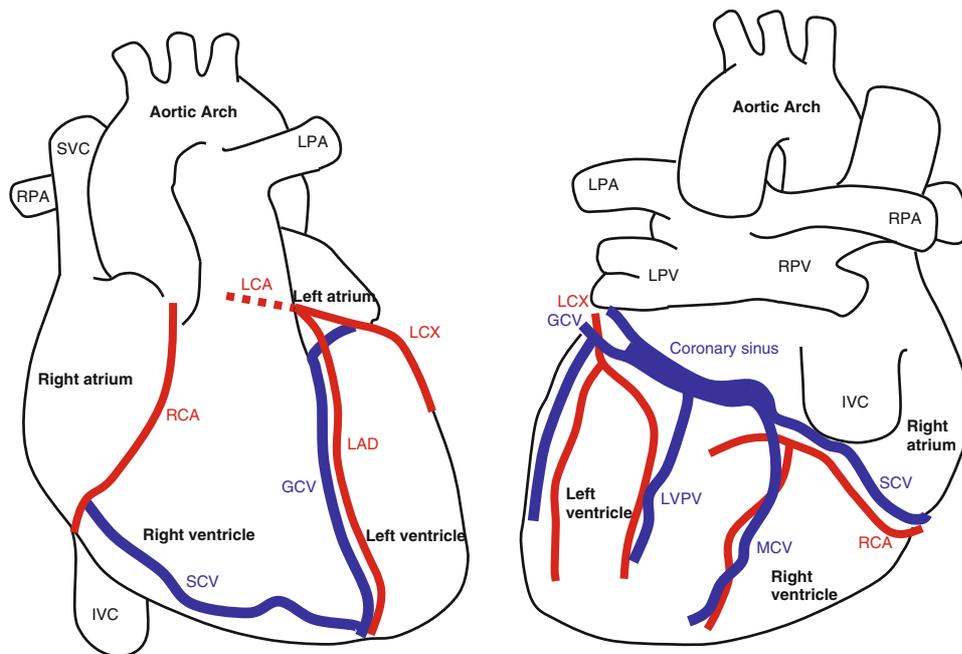


Figura 1.6 - Distribuzione delle arterie e vene coronariche [25]

1.1.5 DESCRIZIONE QUANTITATIVA

Una descrizione quantitativa dei vasi coronarici (informazioni sulle loro dimensioni, quindi diametro e lunghezza) è fondamentale per poter svolgere un'attività modellistica su questi vasi. Da ricerche di letteratura è possibile osservare i seguenti valori per soggetti sani di maschio adulto (per ciascuno dei tre rami principali viene riportato il diametro, attraverso il valore medio e la standard deviation [9,31] e un range di valori per la lunghezza [6]):

- *RCA* presenta un diametro di $4 \pm 0.6 \text{ mm}$ con una lunghezza tra i $12-14 \text{ cm}$;
- *LCA* un diametro di $4.3 \pm 0.5 \text{ mm}$ con una lunghezza estremamente variabile tra i 2 mm e i 4 cm ;
- *LAD* con un diametro di $3.5 \pm 0.5 \text{ mm}$ e una lunghezza tra i 10 cm e i 13 cm ;
- *LCX* presenta un diametro di $3 \pm 0.7 \text{ mm}$ con una lunghezza tra i $5-8 \text{ cm}$.

Nel lavoro svolto da Theodore Dodge et al. [9], si osserva una dipendenza del diametro delle coronarie con la dominanza dei soggetti in esame; in particolare, passando da soggetti a dominanza destra a quelli con dominanza sinistra si registra una diminuzione nel diametro della *RCA* e un leggero aumento nel diametro della *LCA*. Nei soggetti di sesso femminile si registra una diminuzione dei calibri delle principali arterie rispetto a soggetti di sesso maschile. Non è stata riscontrata, invece, una particolare influenza dell'età dei soggetti sul calibro dei vasi.

1.2. FLUSSO

Come ben sappiamo, il cuore è composto da quattro camere, due ventricolari e due atriali, che contraendosi e rilassandosi ciclicamente danno vita all'*azione di pompaggio*. Il sangue in uscita dal ventricolo sinistro viene trasportato alle regioni periferiche del corpo attraverso la "*circolazione sistemica*", per poi tornare all'atrio destro dove passa al ventricolo corrispondente per poi essere trasportato ai polmoni in quella che viene comunemente chiamata "*circolazione polmonare*". Le due circolazioni devono lavorare in simultaneità così da spostare lo stesso volume di sangue ad ogni ciclo cardiaco ma, essendo la circolazione sistemica più "lunga" di quella polmonare, il lavoro svolto dal ventricolo sinistro risulta maggiore della controparte destra, dovendo esercitare una pressione nettamente superiore. Di conseguenza, il ventricolo sinistro ha requisiti metabolici elevati, necessitando di un maggiore afflusso di sangue attraverso la circolazione coronarica.

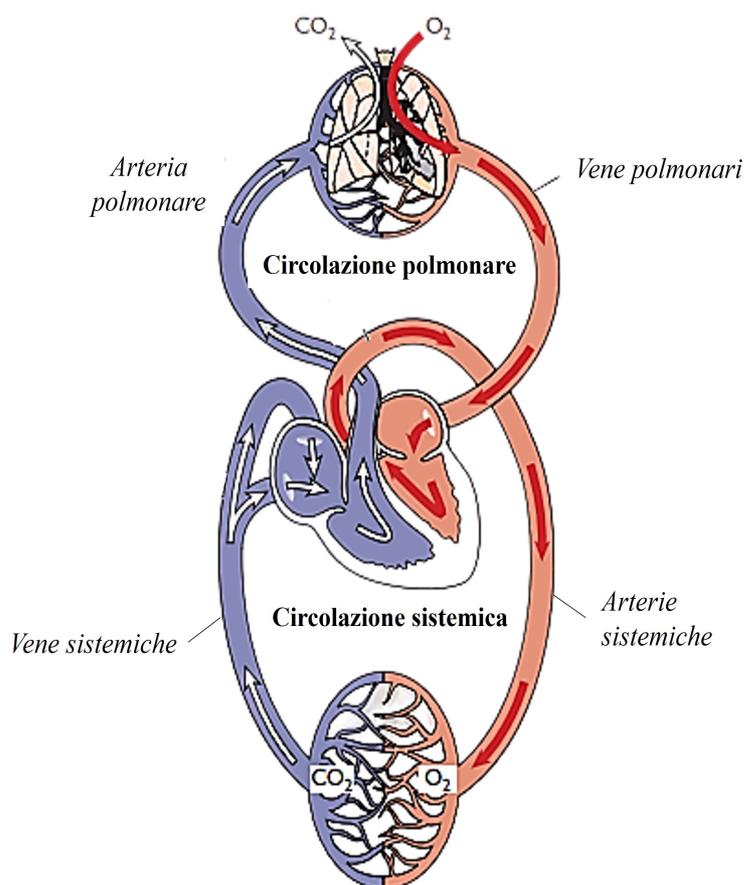


Figura 1.7 - Circolazione polmonare e sistemica: in blu è rappresentato il percorso del sangue deossigenato, mentre in rosso quello del sangue ricco di ossigeno [4]

1.2.1. PATTERN DEL FLUSSO CORONARICO

La circolazione coronarica presenta delle caratteristiche peculiari, non riscontrabili nelle circolazioni degli altri organi. Solitamente, la forza compressiva di un tessuto risulta pressoché costante, fornendo un contributo minimo alla circolazione sanguigna. Nel cuore, invece, la

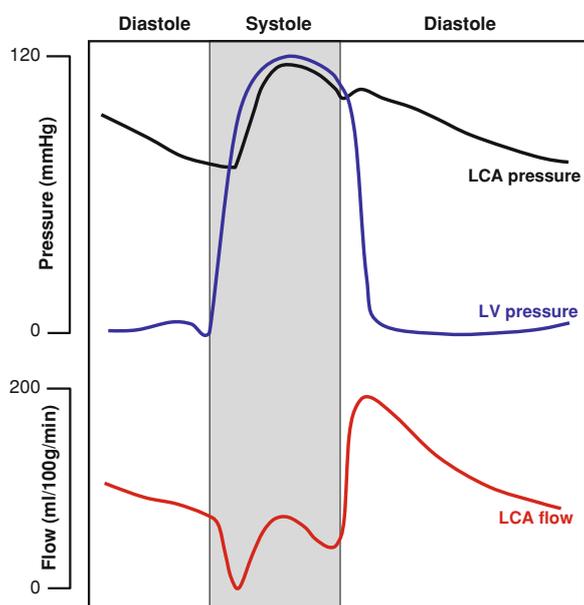


Figura 1.8 - Diagramma di Wiggers di un tipico cuore umano. Sono mostrati la pressione e il flusso nell'arteria coronaria sinistra, insieme alla pressione ventricolare sinistra [24]

periodicità delle *contrazioni* e le elevatissime *forze di compressione* del miocardio danno origine ad un ambiente più complesso, il cui flusso viene denominato come "*flusso fasico*". Le forze di compressione durante la sistole contrastano l'impulso pressorio derivante dalla circolazione sistemica, ottenendo il picco di flusso durante la fase diastolica invece di quella sistolica. In alcuni soggetti, si è persino registrato un flusso sanguigno retrogrado durante la sistole, sempre a causa delle non trascurabili forze di compressione esercitate dalla parete miocardica sui vasi coronarici.

In alcuni studi degli anni '60, la natura fasica della circolazione coronarica veniva ricondotta all'ostruzione dell'ingresso delle arterie da parte dei lembi (*leaflets*) della valvola aortica (ricordiamo che i vasi coronarici nascono all'interno dei seni di Valsalva, i quali circondano anche la valvola aortica). Tale ipotesi venne presto smentita da nuovi studi, riconducendo l'impossibilità di tale scenario alla ridotta lunghezza dei lembi valvolari, fisicamente incapaci di raggiungere l'*ostium* delle arterie coronariche.

Un'ulteriore prova della natura fasica del flusso coronarico risiede nella fisiologia del cuore. I vasi che perfondono la parete ventricolare destra presentano un flusso con caratteristiche diverse rispetto alla controparte sinistra, in quanto non si osserva la tipica "*fasicità*" fino a qui descritta. Il flusso sanguigno nella *RCA* non si riduce significativamente durante la contrazione ventricolare ma, anzi, manifesta il suo picco proprio durante la fase sistolica del ciclo cardiaco. Il ventricolo sinistro, essendo più spesso e contrattile del destro, genera una maggiore forza di compressione sui vasi sanguigni, con conseguente inversione del pattern del flusso nel lato sinistro del cuore [17].

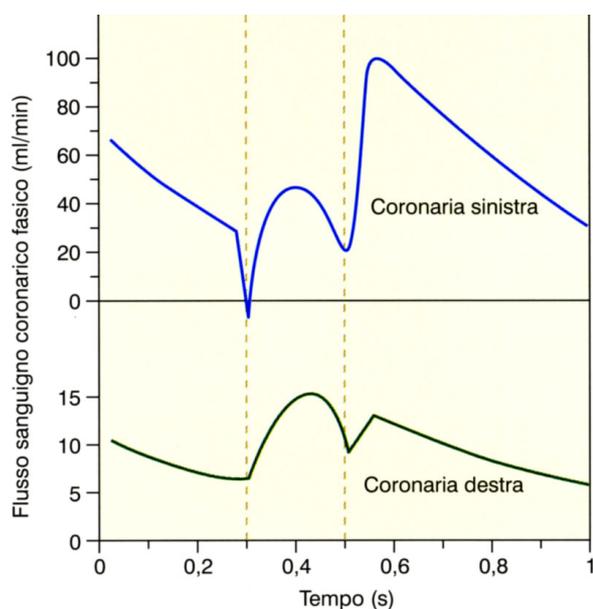


Figura 1.9 - Distinzione del comportamento tra il flusso della coronarico destro e sinistro [17]

1.2.2. INTERAZIONE CORONARIE-MIOCARDIO

Nei tessuti che non sono soggetti a forze di compressione, il salto di pressione tra parte arteriosa e venosa è il principale determinante del gradiente di pressione. Nella circolazione coronarica le pressioni esercitate dal muscolo miocardico devono essere prese in considerazione per poter determinare il gradiente di pressione. Questo fenomeno prende il nome di “*cascata vascolare*” (“*waterfall*”), coniato da Downey et al. nel 1975 [10], i quali affermarono che il flusso sanguigno coronarico dipende dalla differenza di pressione tra la parte arteriosa e quella esercitata dal tessuto.

La successiva evoluzione di questo modello è quello della “*pompa intramiocardica*”. Proposto per la prima volta da Spaan et al. nel 1981 [40], l’azione del muscolo miocardico spiega il contemporaneo flusso arterioso retrogrado e l’aumento del deflusso venoso durante la sistole, in quanto la compressione sistolica dei vasi coronarici si traduce in un’*emissione bidirezionale* del flusso sanguigno.

Nella circolazione coronarica il sangue viene fornito esternamente, ossia viene consegnato dalle arterie coronariche *epicardiche* che, ramificandosi sempre più, penetrano all’interno del miocardio, raggiungendo i livelli più profondi del muscolo cardiaco [17]. La forza esercitata dal miocardio attraverso la parete ventricolare dipenderà dal grado di profondità in cui si trovano le coronarie. Si registrerà un maggior grado di compressione a livello *endocardico* (la sottile membrana che riveste internamente tutte le cavità cardiache) a differenza dell’*epicardio* (foglietto viscerale del pericardio) che risente di poca, se non addirittura nulla, forza di compressione. Di conseguenza, il tessuto endocardico riceverà una quantità di flusso sanguigno

inferiore rispetto agli strati *epicardici* durante la fase sistolica, ricevendone invece una quantità sufficiente nella fase *diastolica*.

L'impatto della contrazione miocardica sul flusso sanguigno ha portato ad una ridefinizione della pressione di perfusione per la circolazione coronarica, la quale viene calcolata come la differenza tra la pressione diastolica aortica e la pressione telediastolica del ventricolo sinistro.

1.2.3. FLUSSO TRANSMURALE

Sappiamo che la diminuzione del flusso sistolico è dovuta alla compressione del muscolo cardiaco sui vasi intramurali. Durante la fase diastolica (di rilassamento muscolare) il flusso sanguigno viene ripristinato, causando un aumento dell'afflusso arterioso e una riduzione del deflusso venoso. Ulteriori informazioni sui meccanismi che governano tale fenomeno risiedono nei segnali di pressione coronarica e di velocità del flusso sanguigno, la quale tende a diminuire nella fase di *contrazione isovolumetrica* (corrisponde a un aumento della pressione ventricolare sinistra) andando a restringere i vasi intramurali. Durante il *rilassamento ventricolare* (che coincide sostanzialmente con la fase diastolica), la pressione intramurale diminuisce, consentendo un aumento del flusso coronarico [38]. Tale configurazione conduce a flussi più elevati nell'endocardio rispetto all'epicardio, insieme a una diversa resistenza vascolare per le regioni epicardiche ed endocardiche.

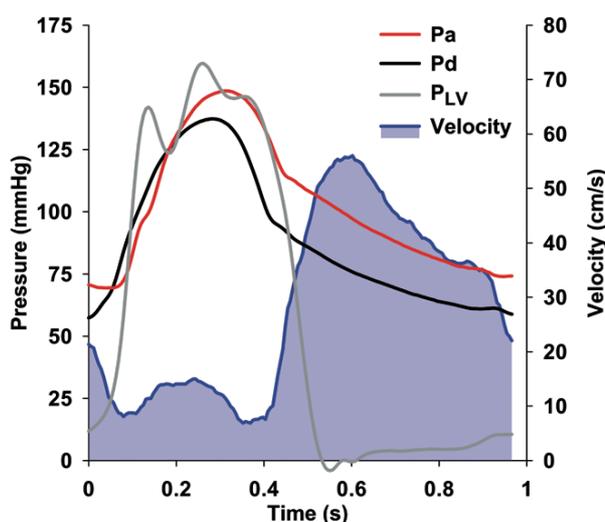


Figura 1.10 - Confronto tra: la pressione aortica Pa, la pressione distale della LCA Pd, la pressione del ventricolo sinistro PLV e la velocità del flusso sanguigno nella LCA [36]

La distribuzione del flusso trasmurale non dipende solo dal gradiente di pressione (fondamentale nello scenario in cui sia presente una stenosi coronarica) e dall'azione miocardica sui vasi sanguigni, ma è anche influenzata dalla durata della diastole [17].

Come già ampiamente trattato in questo capitolo, l'azione di compressione del miocardio sui vasi coronarici è la causa della natura fasica del flusso sanguigno. Tale compressione si traduce in una riduzione della dimensione radiale coronarica nella fase sistolica. La riduzione percentuale osservabile è strettamente correlata alla posizione in cui tali vasi si trovano, oltre alla struttura e composizione della parete dei vasi (è ben noto come la parete dei vasi che

compongono il letto vascolare sia molto più sottile, ossia composta da meno strati, rispetto a quella dei grandi vasi). Di fatto, i vasi situati nell'endocardio risentono maggiormente della forza di compressione, a differenza di quelli nell'epicardio e ancora meno le grandi arterie e le grandi vene. Alcuni studi sono riusciti a registrare la variazione percentuale del diametro di questi vasi, la quale si aggira attorno al 25-30% per i vasi minori, passando a un più modesto 15% per le grandi arterie. Un caso a sé stante risulta il seno coronarico che, per la sua forma a "sacca", presenta delle variazioni percentuali che viaggiano tra il 12% e il 42%. Per le grandi vene risulta più difficile fornire una stima di tale variazione, probabilmente per la loro maggiore compliance (tale approfondimento viene rimandato al *Paragrafo 3.5*), ma alcune stime la riconducono attorno al 10% [25].

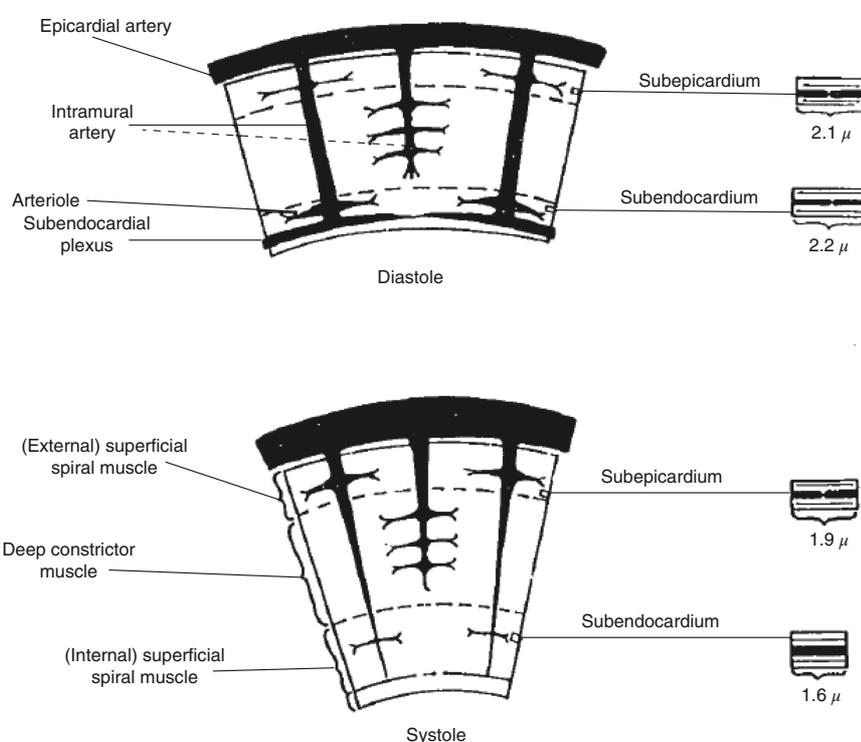


Figura 1.11 - Schematica sezione trasversale della parete miocardica alla diastole finale e alla sistola finale [17]

In tutti i sistemi fisiologici è probabile che le origini e i meccanismi che regolano il flusso sanguigno siano il risultato di più processi che possono essere compresi nella loro interezza e complessità integrando più ipotesi, anche di natura diversa, spaziando da fenomeni fisici a nervosi ed ormonali.

1.3. PROCESSO DI AUTOREGOLAZIONE

Il processo di *autoregolazione* è la capacità di un organo, o di un tessuto, di regolare il proprio flusso sanguigno in modo che risulti indipendente dalla pressione di perfusione a parità di richiesta metabolica [14]. Allo stesso modo, a una data pressione di perfusione, il flusso sanguigno aumenta all'aumentare della *richiesta metabolica*, e quindi di ossigeno, da parte dell'organo. Nonostante tutti i tessuti abbiano tale capacità, i vasi coronarici la manifestano in modo peculiare. Essi, infatti, all'aumentare della pressione di perfusione sono in grado di incrementare la *resistenza vascolare* e, viceversa, ad una riduzione della pressione di perfusione la possono ridurre grazie a un processo di *vasodilatazione* [17].

Ricordiamo che, nel caso delle coronarie, la pressione di perfusione è definita come la differenza tra la pressione diastolica aortica e la pressione telediastolica del ventricolo sinistro, ed assume un valore compreso tra i 60-80 mmHg; quindi, il processo di *autoregolazione* del flusso coronarico entra in gioco quando il gradiente di perfusione si allontana da tali valori. Questo è un concetto fondamentale perché se ci riferissimo al gradiente di perfusione coronarico come la differenza tra la pressione aortica e quella miocardica durante l'intero ciclo cardiaco, senza specificare la fase diastolica, per definizione il processo di *autoregolazione* garantirebbe un flusso pressoché costante durante tutto il ciclo cardiaco, andando così a perdere la natura *fasica* che caratterizza questa rete vascolare. Invece, il processo di *autoregolazione* entra in gioco quando: o abbiamo un aumento della richiesta metabolica da parte del tessuto miocardico, che si traduce nella necessità di un maggiore flusso al tessuto attraverso la dilatazione dei vasi coronarici, o quando si verificano delle condizioni non fisiologiche che portano ad un'alterazione della pressione di perfusione (come una stenosi coronarica) garantendo così l'opportuno flusso al tessuto cardiaco.

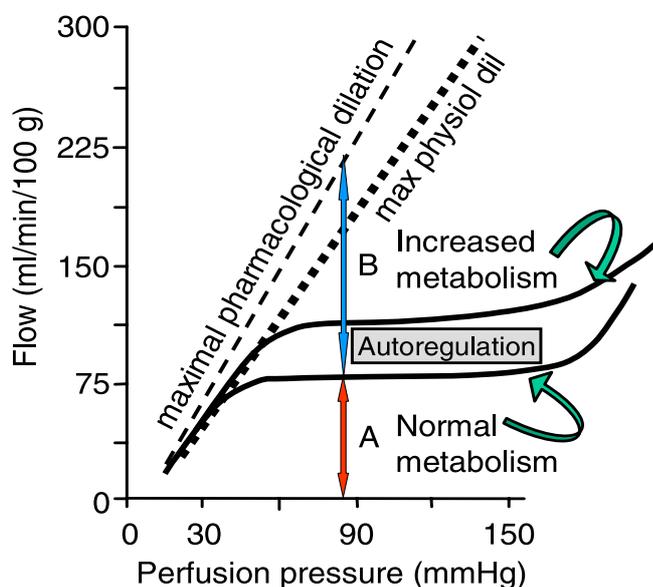


Figura 1.12 – Illustrazione del processo di autoregolazione per le coronarie [14]

La *Figura 1.12* ci permette di comprendere al meglio il processo di *autoregolazione*. Per un metabolismo fisiologico, a parità di richiesta metabolica, ossia ad un consumo costante di ossigeno, all'aumentare della pressione di perfusione il flusso aumenta in modo lineare per poi assestarsi ad un valore costante, un *plateau*, per un vasto range di pressione di perfusione, per linearmente di nuovo linearmente. Se consideriamo una maggiore richiesta metabolica, come per simulare una condizione di esercizio, osserviamo che la curva di flusso-pressione mantiene la stessa forma del caso precedente, ma risulta traslata verso l'alto, corrispondendo a valori di flusso maggiori. Infine, per mostrare come alla base del processo di autoregolazione ci sia un'azione di vasodilatazione/vasocostrizione delle coronarie, le due rette tratteggiate si riferiscono, rispettivamente, alla condizione di massima dilatazione fisiologica e alla massima dilatazione raggiungibile per via farmacologica. Queste due linee sono di fatto delle rette (non presentano il plateau descritto precedentemente), quindi il flusso sanguigno aumenterà sempre con la pressione di perfusione. Avendo ottenuto un tale risultato eliminando la capacità dei vasi di variare il proprio diametro, possiamo concludere che è proprio la variazione dei diametri che regola il processo di autoregolazione. Alcuni studi riportano che è possibile ottenere una riduzione della resistenza vascolare del 20-30% durante l'esercizio a seguito della dilatazione dei vasi coronarici [13].

Il processo di autoregolazione sembra essere regolato da tre fattori principali: quello miogenico ed endoteliale, e quello metabolico.

1.3.1 CONTROLLO MIOGENICO ED ENDOTELIALE

La capacità del letto vascolare coronarico di variare il proprio diametro è dovuta in gran parte alle proprietà della muscolatura liscia dei vasi.

La pressione trasmurale, esercitata dal muscolo cardiaco, porta alla nascita di uno stress sulla parete del vaso che, a seguito della variazione della pressione di perfusione, il sistema cerca di mantenere costante variando, appunto, il diametro dei vasi. A seguito dell'aumento del

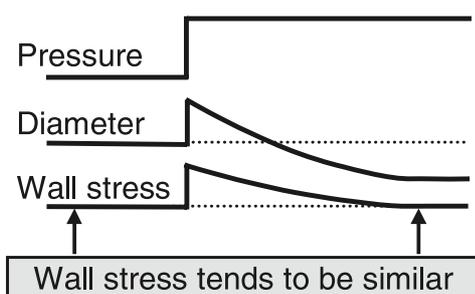


Figura 1.13 - Risposta miogenica [45]

gradiente di pressione il diametro, inizialmente, segue passivamente tale variazione per poi, a seguito dell'attivazione di alcuni segnali, diminuire il diametro portando a una normalizzazione dello stress a parete. Esso è anche causato dall'attrito tra il flusso e il vaso ed agisce in direzione assiale. Il principale mediatore rilasciato dall'endotelio per il controllo del

diametro dei vasi, in modo tale che lo stress esercitato si mantenga costante, è *NO* (monossido di azoto).

Il controllo miogenico ed endoteliale costituisce un sistema protettivo per le coronarie in quanto permette di ridurre il rischio di un eventuale danneggiamento da parte di alterazioni di pressione, come variazioni patologiche della pressione aortica e la nascita di stenosi coronariche.

1.3.2 CONTROLLO METABOLICO

Come già descritto in precedenza, ad un aumento della richiesta metabolica da parte del muscolo cardiaco (*myocardial oxygen demand MOD*) corrisponde un incremento del flusso sanguigno coronarico. In un organo altamente metabolico come il cuore è necessaria l'esistenza di meccanismi che, al verificarsi di tali cambiamenti, garantiscano delle variazioni equilibrate e bilanciate nell'approvvigionamento di ossigeno.

A differenza di alcune specie animali, come il cane e il cavallo, dove l'aumento di ossigeno durante lo sforzo fisico viene garantito attraverso un incremento della produzione di emoglobina del 10-20% (l'emoglobina è la proteina presente nel sangue alla quale si lega l'ossigeno) e non attraverso un aumento del flusso, l'essere umano non è in grado di incrementarne la produzione. Prendendo in considerazione che, in condizioni di riposo, il ventricolo sinistro è già in grado di estrarre il 70-80% dell'ossigeno presente nel sangue, è evidente che l'unico modo con cui si può garantire la quantità di ossigeno necessaria è attraverso l'incremento del flusso sanguigno, aumentando così l'ossigeno trasportato alle cellule per unità di tempo. Alcuni studi riportano come, passando da una condizione di riposo a una di esercizio, la *MOD* possa incrementare del 50-70%, alla quale corrisponde un aumento del flusso del 30-40% grazie a una riduzione della resistenza vascolare del 20-30% attraverso la dilatazione della microvascolatura [14].

Nella determinazione della richiesta di ossigeno per battito cardiaco da parte del cuore sono determinanti: la frequenza cardiaca, il lavoro ventricolare e la contrattilità (rappresentata dall'elastanza massima *E_{max}*). Anche se ad oggi è molto difficile determinare il contributo preciso di questi tre fattori, alcuni studi hanno effettuato dei confronti nei consumi di ossigeno tra soggetti in condizione di riposo e sotto sforzo insieme all'utilizzo di diversi farmaci per isolare maggiormente il contributo del fattore che si voleva analizzare.

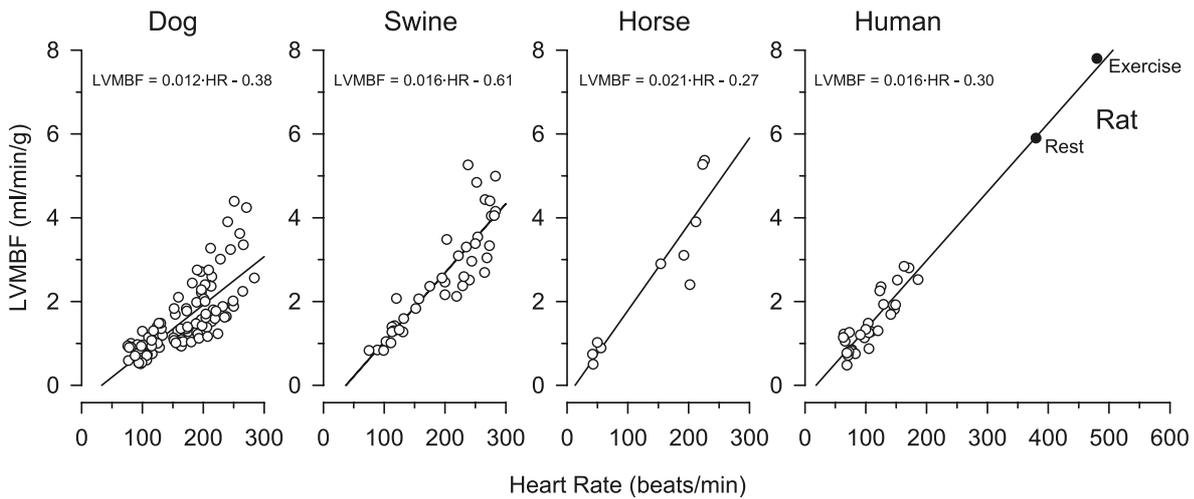


Figura 1.14 - Relazioni tra frequenza cardiaca (HR) e flusso sanguigno miocardico ventricolare sinistro (LVMBF, normalizzato per la massa del miocardio) per quattro soggetti: cane, suino, cavallo ed essere umano [13]

Nella *Figura 1.14* viene riportata la correlazione tra la *frequenza cardiaca* e il flusso sanguigno miocardico del ventricolo sinistro (*left ventricular myocardial blood flow LVMBF*) per diverse specie animali, tra cui l'essere umano. Concentrandoci su quest'ultimo, osserviamo che la correlazione tra le due quantità è strettamente lineare; quindi, all'aumentare della frequenza cardiaca aumenta inevitabilmente anche il *LVMBF*.

Nel complesso, la *frequenza cardiaca* sembra contribuire maggiormente nell'aumento del consumo di ossigeno miocardico (intorno al 50-70%), mentre la contrattilità e il lavoro ventricolare sembrano contribuire solo per il 15-25% ciascuno [13]. Per la *contrattilità*, alcuni studi riportano un incremento del contributo se il soggetto si trova in condizioni patologiche d'ipossia e di anemia

Sebbene ci sia ormai ampio consenso nell'attribuire alla vasodilatazione delle coronarie la causa dell'aumento del flusso sanguigno durante l'attività fisica, i meccanismi che legano la

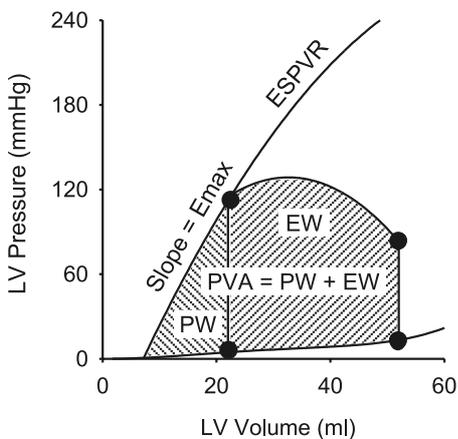


Figura 1.15 - Illustrazione schematica dell'area di pressione-volume ventricolare: energia meccanica totale PVA, lavoro esterno EW, lavoro potenziale PW, elastanza massima E_{max} , end systolic pressure volume relate ESPVR [15]

dilatazione dei vasi con l'aumento della richiesta miocardica di ossigeno, e quindi del metabolismo, non sono ancora del tutto compresi. Essendo tali meccanismi numerosi e di diversa natura, di seguito ne viene riportato un breve elenco così da fornire al lettore/lettrice un'idea della complessità e vastità dell'argomento ma senza entrarne nel dettaglio, non essendo questo l'obiettivo dell'elaborato. Tra i meccanismi che regolano il fenomeno di vasodilatazione e vasocostrizione delle coronarie abbiamo: il sistema nervoso autonomo, il rilascio di angiotensina (ormone che favorisce la vasocostrizione)

e il monossido di azoto *NO* (agisce direttamente sulla muscolatura liscia dei vasi favorendone la dilatazione), il consumo di *ATP* e l'apertura/chiusura dei canali potassio presenti nella muscolatura cardiaca.

2. MODELLO A PARAMETRI CONCENTRATI

Il *sistema circolatorio umano*, essendo composto da sistemi che interagiscono su più scale e gradi fisici, è un ambiente estremamente complesso. Tale complessità si sviluppa su diversi livelli: strutturale, dimensionale, funzionale e biologico. Sono quindi necessari dei modelli che descrivano il flusso sanguigno da un punto di vista matematico e concettuale. Questi modelli possono presentare diversi livelli di approssimazione in base al problema in esame e alle risorse a nostra disposizione.

Il *modello a parametri concentrati*, chiamato anche “*Lumped model*” o “*Modello 0D*”, è un approccio matematico utilizzato per descrivere le curve di flusso e pressione del sangue all'interno di uno specifico sito, con la caratteristica principale di ridurre la struttura tridimensionale di una struttura a un singolo punto, concentrando in esso la funzionalità del sistema. È evidente che questo modello permette una forte semplificazione nella rappresentazione dei sistemi d'interesse, garantendo una buona capacità descrittiva e basso costo computazionale. Il modello a parametri concentrati permette, inoltre, di descrivere la correlazione tra causa ed effetto anche in sistemi molto articolati.

Per costruire un *modello 0D* del sistema cardiovascolare è necessario, innanzitutto, identificare gli elementi strutturali del sistema, i quali devono essere descritti dal punto di vista funzionale. È quindi possibile riconoscere i seguenti elementi:

- *camere cardiache*: caratterizzate dalla capacità di contrazione/relassamento e conseguente riempimento;
- *valvole cardiache*: hanno il compito di separare i distretti adiacenti offrendo una resistenza al flusso;
- *vasi sanguigni*: generalmente caratterizzati da una componente di *resistenza*, da un *effetto inerziale* e una componente di *compliance* (la capacità di accumulare e rilasciare volumi di sangue). I grandi vasi manifestino una grande componente di compliance, mentre la microcircolazione mostra una maggiore componente dissipativa e venendo così caratterizzati da una maggiore resistenza a discapito degli altri effetti che risultano trascurabili;
- *biforcazioni/giunzioni*: sono il punto d'incontro di tre o più vasi, o quello di divisione di un vaso in due o più, in cui la distribuzione del flusso sanguigno è descritto dall'equazione di continuità derivante dal principio di conservazione della massa.

Per identificare le componenti elementari di un sistema è necessario suddividerlo nelle strutture di base che vogliamo rappresentare. La tipologia e il numero di compartimenti verranno scelti a seconda del problema e in base al livello di dettaglio che vogliamo adoperare.

Nei paragrafi successivi si procederà alla descrizione matematica, per un modello $0D$, dei principali elementi del sistema cardiovascolare, ossia le camere e valvole cardiache, riponendo particolare attenzione ai vasi sanguigni.

2.1. CAMERE CARDIACHE

Per descrivere le *camere cardiache* attraverso il modello $0D$ è necessario introdurre il concetto di *elastanza tempo-variante* $E(t)$. Suga et. al [41], variando le condizioni di carico e di frequenza cardiaca del soggetto, e costruendo i cicli di pressione-volume relativi ai ventricoli sinistri canini, si sono accorti che i punti corrispondenti alla fase finale della sistole giacevano tutti sulla stessa retta, chiamata *end systolic pressure-volume relationship ESPVR*. Questa retta andava ad intercettare l'asse dei volumi (*asse x*) in un punto

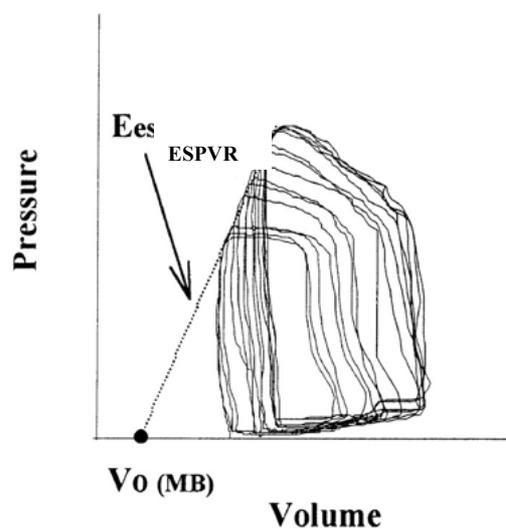


Figura 2.1 - PV-loop di un soggetto canino con relativa ESPVR [39]

che viene denominato *volume di correzione* V_0 , mentre la pendenza della retta congiungente V_0 e uno dei qualsiasi punti di un generico PV-loop viene definita *elastanza tempo variante* $E(t)$, la quale permette di legare pressione e volume in una relazione lineare:

$$P(t) = E(t) * (V(t) - V_0)$$

Equazione 1 - Relazione lineare tra pressione e volume di una camera cardiaca attraverso l'elastanza

Il volume V_0 non presenta uno specifico significato fisiologico, ma è indicativo del volume corrispondente a 0 mmHg di pressione.

Dall'Equazione 1 si osserva come ad un aumento dell'elastanza $E(t)$ sia associato o un aumento della pressione (propria della fase isovolumetrica) oppure un decremento del volume (fase di eiezione). Mentre ad una riduzione dell'elastanza è associata o la diminuzione della pressione o un incremento del volume (fase di riempimento). Di conseguenza, possiamo corrispondere l'aumento dell'elastanza con la fase di contrazione della camera cardiaca, e la diminuzione dell'elastanza della fase di rilassamento [35].

Nella *Figura 2.2* l'elastanza $E(t)$, seguendo la sua evoluzione temporale, passa dal suo valore di minimo, corrispondente al punto di fine diastole, al suo valore massimo E_{max} (rappresentativo della capacità contrattile della camera in esame) in cui la retta coincide con la *ESPVR*.

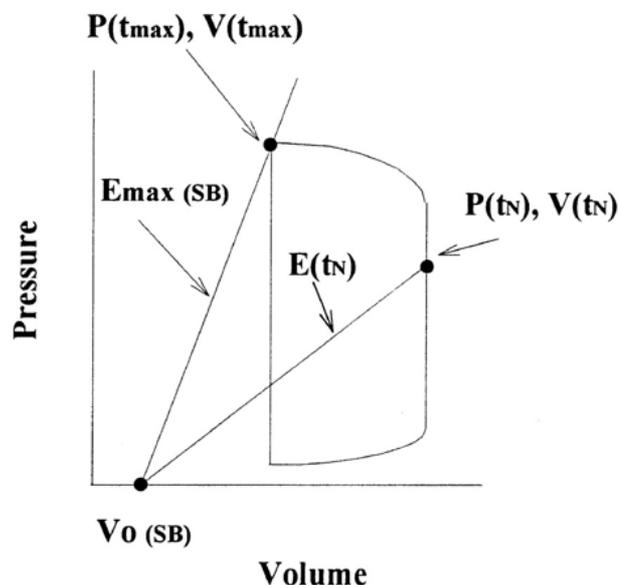


Figura 2.2 - Rappresentazione dell'elastanza in un ciclo pressione-volume: ciascun punto è caratterizzato da una retta e da un valore di elastanza; il punto di fine sistole coincide con il punto di massima elastanza E_{max} [5]

Dimostrata la validità di $E(t)$ anche per gli esseri umani (gli studi effettuati su cuori canini), Senzaki et. al [5] l'hanno normalizzata rispetto al suo valore massimo e all'istante di tempo corrispondente, osservando come la curva risultava sia qualitativamente che quantitativamente simile per un'ampia gamma di patologie analizzate. Ciò conferma l'importanza globale di questo parametro e la sua universalità, che risulta efficace nel rappresentare le proprietà funzionali del cuore. È importante sottolineare che il concetto dell'elastanza è stato esteso e adattato a tutte le camere cardiache, nonostante gli studi siano stati condotti solo sul ventricolo sinistro.

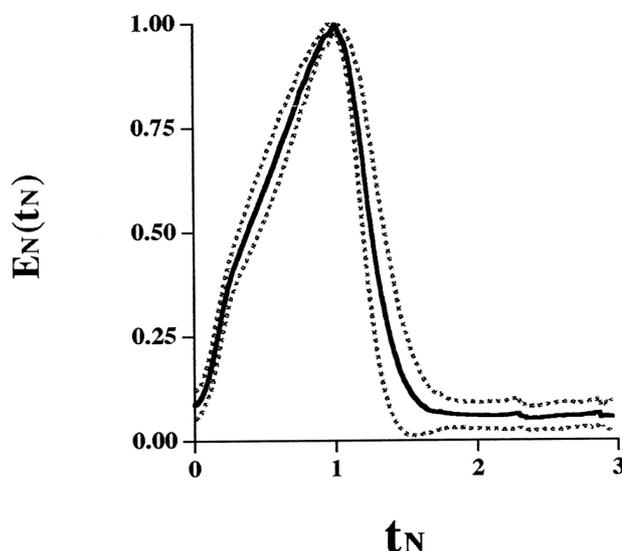


Figura 2.3 - Curva di elastanza normalizzata per E_{max} : valore medio e standard deviation [5]

2.1.1. DESCRIZIONE MATEMATICA

Di seguito viene riportata la formulazione dell'elastanza tempo variante proposta da Mynard et. al [35].

$$E(t) = k \left(\frac{g_1}{1 + g_1} \right) \left(\frac{1}{1 + g_2} \right) + E_{min}$$

Equazione 2 - Elastanza tempo variante

I termini all'interno delle parentesi tonde, indicati come H_1 e H_2 , sono definiti *funzioni di Hill* e rappresentano la fase di contrazione di rilassamento della camera cardiaca.

I termini g_1 e g_2 possono essere espressi come segue:

$$g_1 = \left(\frac{t - t_{onset}}{\tau_1} \right) m_1 \quad g_2 = \left(\frac{t - t_{onset}}{\tau_2} \right) m_2$$

Equazione 3

I cui parametri sono:

- m_1 e m_2 descrivono le pendenze delle funzioni di Hill;
- τ_1 e τ_2 descrivono la durata delle sfasi di contrazione e di rilassamento;
- t_{onset} rappresenta una traslazione temporale che prende in considerazione lo sfasamento delle fasi degli atri rispetto a quelle ventricolari.

Infine, il termine k è un fattore di correzione che consente di ottenere E_{max} come massimo valore di $E(t)$:

$$k = \frac{E_{max} - E_{min}}{\max \left[\left(\frac{g_1}{1 + g_1} \right) \left(\frac{1}{1 + g_2} \right) \right]}$$

Equazione 4 - Termine correttivo per E(t)

Ricordiamo che E_{max} rappresenta la contrattilità cardiaca, mentre E_{min} rappresenta la rigidezza di ciascuna camera definendo così l'*elasticità passiva*, ossia la capacità di riempimento della camera.

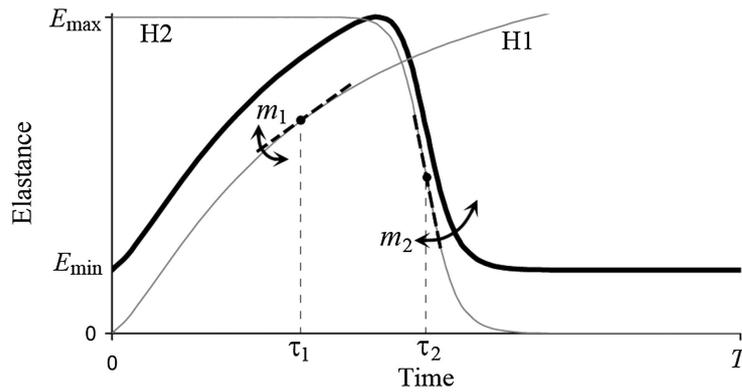


Figura 2.4 - Elastanza tempo variante descritta attraverso le funzioni di Hill [35]

2.2. VALVOLE CARDIACHE

Le valvole cardiache sono quattro e si dividono in due *valvole atrioventricolari*, interposte tra ciascun atrio e ventricolo, e due *valvole semilunari*, che regolano il flusso tra i ventricoli e la corrispettiva arteria (aorta per ventricolo sinistro e polmonare per quello destro).

Il compito principale delle valvole è quello di regolare il flusso sanguigno, garantendone l'*unidirezionalità* e impedendone il *flusso retrogrado* (ricordiamo che esiste sempre un flusso retrogrado fisiologico durante la fase di chiusura delle valvole).

A causa della loro struttura, il movimento che le valvole compiono nel loro processo è abbastanza complesso. La loro apertura e chiusura non si basa solo sulla differenza di pressione tra monte e valle, ma anche sul contributo dei *muscoli papillari* e delle *corde tendinee* (per le valvole atrioventricolari) insieme, ovviamente, all'azione dinamica che il sangue esercita sui *lembi valvolari*. Per tali ragioni, una descrizione puntuale della dinamica valvolare è di difficile rappresentazione nei modelli 0D, dovendo così ricorrere ad una descrizione semplificata composta da un *diodo* in serie ad una *resistenza*. Sarà questa la rappresentazione utilizzata nel modello completo (di cui parleremo nel *Paragrafo 3.1*) [77].

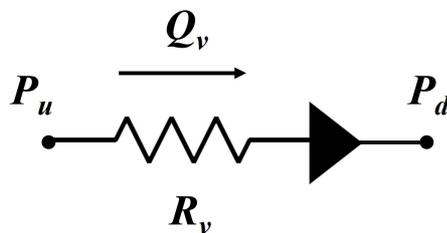


Figura 2.5 - Rappresentazione 0D di una valvola cardiaca sottoforma di un diodo ideale in serie a una resistenza

Il *diodo* viene utilizzato per rappresentare il funzionamento base della valvola, ossia garantire o meno il passaggio del flusso sanguigno, ipotizzando l'istantaneità delle fasi di apertura e

chiusura valvolare (semplificazione rispetto al caso reale). La *resistenza*, invece, rappresenta la perdita di energia da parte del flusso che avviene nel passaggio attraverso la valvola.

2.2.1. DESCRIZIONE MATEMATICA

Le equazioni che governano il funzionamento di una valvola, rappresentata sottoforma di diodo, sono:

$$Q = \begin{cases} \frac{P_u - P_d}{R} & \text{se } P_u \geq P_d \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

Equazione 5 - Flusso attraverso una valvola rappresentata a diodo

Il flusso Q che attraversa la valvola è regolato esclusivamente dalla differenza di pressione tra monte e valle. Quando il gradiente è favorevole, la valvola si apre e il flusso è ottenuto dal rapporto tra il salto di pressione e la resistenza offerta dalla valvola stessa. Mentre, se il gradiente è opposto, la valvola rimane chiusa impedendo il flusso (non viene simulato il flusso retrogrado fisiologico nella fase finale della sistole).

2.3. VASI SANGUIGNI

Consideriamo un *vaso* di lunghezza l e raggio r , con velocità locale v e pressione locale p , di area trasversale A e portata Q [77].

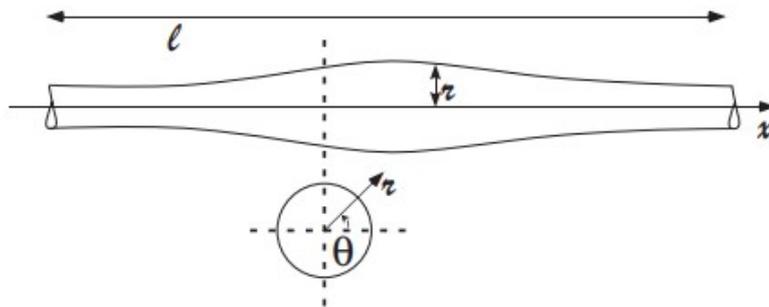


Figura 2.6 - Vaso cilindrico di lunghezza l e raggio r

Le equazioni che descrivono il flusso attraverso un generico vaso cilindrico sono *l'equazione di Navier-Stokes* e *l'equazione di conservazione della massa*:

$$\begin{cases} \nabla p = -\frac{\rho d\vec{v}}{dt} + \mu \nabla^2 \vec{v} \\ \nabla \cdot \vec{v} = 0 \end{cases}$$

Equazione 6 - Equazione di Navier-Stokes e principio di conservazione della massa

con ρ la densità del sangue e μ la sua viscosità dinamica.

Sono necessarie, però, delle ipotesi iniziali utili a semplificare il problema per poter descrivere adeguatamente l'interazione tra flusso e vaso [14]:

- il sangue è considerato un fluido newtoniano incomprimibile;
- il vaso deve essere molto lungo, ossia $\frac{r}{l} \ll 1$;
- l'effetto gravitazione viene trascurato;
- la velocità circonferenziale deve essere nulla $v_\theta = 0$;
- il vaso deve presentare una simmetria assiale;
- la pressione deve essere uniforme per ciascuna sezione trasversale A .

Tali ipotesi ci permettono di considerare una distribuzione idrostatica della pressione lungo l'asse x , coincidente con l'asse del vaso, e nel tempo.

Integrando lungo una generica sezione trasversale A , siamo in grado di ridurre le equazioni di partenza, l'equazione di Navier-Stoke e il principio di conservazione della massa, passando dal 3D al 1D [5], ottenendo:

$$\begin{cases} \frac{\partial Q}{\partial x} + \frac{\partial A}{\partial t} = 0 \\ \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = 2\nu\sqrt{A} \frac{\partial v_x}{\partial r} \Big|_R \end{cases}$$

Equazione 7

dove $\nu = \frac{\mu}{\rho}$ rappresenta la viscosità cinematica del sangue e $\alpha = \frac{1}{A} \int_A \frac{v_x^2}{V^2} dA$ è un coefficiente di correzione, mentre V è la velocità del flusso all'interno del vaso. Sappiamo che la viscosità dipende dalla distribuzione della velocità all'interno del condotto la quale, per il nostro caso, assume un andamento parabolico. Così possiamo riscrivere il sistema come:

$$\begin{cases} \frac{\partial Q}{\partial x} + \frac{\partial A}{\partial t} = 0 \\ \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = -8\pi\nu \frac{Q}{A} \end{cases}$$

Equazione 8

Per poter determinare le tre incognite Q , A e P è necessario introdurre un'ulteriore equazione, ossia la *legge costitutiva* per il tessuto del vaso, la quale esprime il comportamento meccanico

delle pareti. Utilizzeremo una relazione lineare tra la pressione e lo spostamento delle pareti [34]:

$$p(A) = \frac{\beta_0}{A_0} (\sqrt{A} - \sqrt{A_0})$$

Equazione 9

con A_0 l'area trasversale indeformata del vaso, mentre β_0 è una costante relativa alle proprietà fisiche del tessuto che, se ipotizzato lineare elastico, è pari a:

$$\beta_0 = \frac{\sqrt{\pi} h E}{1 - \sigma^2}$$

Equazione 10

con h lo spessore della parete del vaso, E il modulo di Young e σ il coefficiente di Poisson.

Linearizzando le equazioni attorno allo stato stazionario $A = A_0$ e $Q = Q_0 = 0$, per poi integrarle rispetto alla lunghezza l del vaso, otteniamo:

$$\begin{cases} C \frac{\partial \hat{p}}{\partial t} + Q_d - Q_u = 0 \\ L \frac{\partial \hat{Q}}{\partial t} + p_d - p_u = -R \hat{Q} \end{cases}$$

Equazione 11

dove \hat{Q} e \hat{p} rappresentano il flusso e la pressione medi all'interno del vaso; Q_u , Q_d , p_u e p_d sono i valori del flusso e pressione nelle sezioni di monte (u) e di valle (d) del vaso.

2.3.1. ANALOGIA ELETTRICO-IDRAULICA

Per poter scrivere l'Equazione 11, è sfruttata l'analogia elettro-idraulica, essendo i parametri R , C ed L propri del mondo dei circuiti elettrici. Tali parametri vengono, in questa circostanza, utilizzati per descrivere le caratteristiche dei vasi sanguigni:

- R rappresenta la resistenza che il vaso esercita sul flusso e, sulla base delle ipotesi introdotte precedentemente, è possibile esprimerla attraverso alla legge di Poiseuille:

$$R = \frac{8\pi\rho v l}{A_0^2} = \frac{8\mu l}{\pi r_0^4}$$

Equazione 12

- L è l'induttanza del vaso e rappresenta il contributo inerziale derivante dall'equazione di Navier-Stokes, viene descritto come:

$$L = \frac{\rho l}{\pi r_0^2}$$

Equazione 13

- C rappresenta la complianza del vaso, ossia la sua deformabilità e capacità di immagazzinare/rilasciare volume di sangue, ed è descritta come:

$$C = \frac{2A_0\sqrt{A_0l}}{\beta_0}$$

Equazione 14

Il sistema riportato nell'*Equazione 11* contiene delle equazioni differenziali di primo ordine in sei incognite (\hat{Q} , \hat{p} , Q_u , Q_d , p_u e p_d) ed è necessario effettuare delle nuove assunzioni per la sua risoluzione. Assumiamo di conoscere le variabili di monte (Q_u , p_u) riducendo così il problema a quattro incognite, di cui due (\hat{Q} , \hat{p}) rappresentano le variabili di stato. È quindi ragionevole approssimare le variabili di valle a quelle di stato, così da ottenere un sistema di due equazioni in due incognite, il quale permette di descrivere un vaso sanguigno attraverso il modello a parametri concentrati:

$$\begin{cases} C \frac{\partial p_u}{\partial t} + Q_d = Q_u \\ L \frac{\partial Q_d}{\partial t} + RQ_d - p_u = -p_d \end{cases}$$

Equazione 15

La rappresentazione grafica di un vaso sanguigno attraverso l'*analogia elettro-idraulica* viene riportata in *Figura 2.7*.

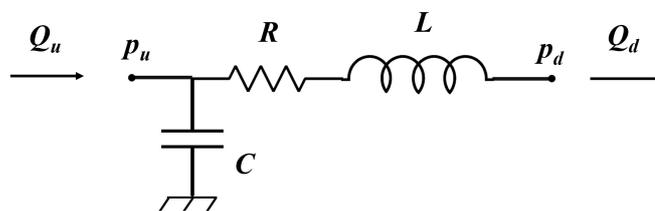


Figura 2.7 - Rappresentazione di un vaso sanguigno nel modello a parametri concentrati: sono presenti gli elementi di resistenza, complianza e induttanza

Tale rappresentazione, però, risulta adatta per i vasi sanguigni di *grosso calibro*, i quali esercitano un effetto di resistenza sul flusso, sono caratterizzati da una elevata componente capacitiva (per le loro grandi dimensioni) e risentono dell'effetto inerziale del flusso.

Per i vasi sanguigni di *medio calibro*, solitamente, si trascura la componente inerziale, essendo caratterizzati da una bassa resistenza e una grande deformabilità. Possiamo quindi descriverli al meglio attraverso il seguente sistema:

$$\begin{cases} C \frac{\partial p_u}{\partial t} + Q_d = Q_u \\ RQ_d - p_u = -p_d \end{cases}$$

Equazione 16

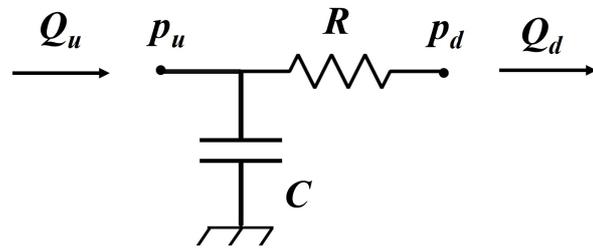


Figura 2.8 - Rappresentazione di un vaso di medio calibro nel modello a parametri concentrati

Infine, per i vasi di *piccolo calibro* (la microvascolatura) si ricorre a una rappresentazione semplificata, essendo sia la componente inerziale che quella di compliance trascurabili a seguito dalla predominanza della componente resistiva. Essa, com'è osservabile dall'*Equazione 12*, risulta essere inversamente proporzionale alla potenza quarta del diametro del raggio del vaso, ossia aumenta vertiginosamente al diminuire del raggio. Concludiamo, quindi, che la componente microvascolare racchiude la maggior parte della componente dissipativa del sistema cardiovascolare e può essere rappresentata dal seguente sistema di equazioni:

$$\begin{cases} Q_d = Q_u \\ RQ_d - p_u = -p_d \end{cases}$$

Equazione 17



Figura 2.9 - Rappresentazione di un vaso di piccolo calibro nel modello a parametri concentrati

2.4. MODELLI IN LETTERATURA DELLE CORONARIE

In questo paragrafo vengono illustrati due articoli incentrati sulla modellazione a parametri concentrati delle coronarie, i quali costituiscono degli esempi di come viene affrontato il nostro problema in letteratura.

Per ciascuno dei due articoli ci focalizzeremo su:

- la *struttura del modello* a parametri concentrati, il circuito nato dall'analogia elettro-idraulica, la quale permette di comprendere come è stata tradotta la struttura anatomica delle coronarie;
- quali *parametri* sono stati scelti (tra R, L e C) per descrivere i vasi coronarici e come sono ottenuti i corrispettivi valori;

- la presenza di un'eventuale distinzione tra la componente arteriosa, microvascolare e quella venosa;
- quali elementi sono stati utilizzati per simulare l'azione di *compressione del ventricolo* sui vasi sanguigni, in modo da ottenere la tipica natura *fasica* del flusso sanguigno coronarico;
- le *curve di flusso e pressione* ottenute dal modello finale, osservando se presentano le caratteristiche descritte nel *Capitolo 1*.

Gli articoli illustrati di seguito non vengono utilizzati come linee guida, ma bensì come esempi delle numerose e diverse possibilità riportate nella letteratura ingegneristica per descrivere il problema in esame, dai quali sono state estrapolate le informazioni fondamentali per la modellazione del problema, evidenziando eventuali analogie e differenze che verranno giustificate man mano che si procederà all'esposizione dei passaggi che hanno portato allo sviluppo del modello.

2.4.1. MODELLO DI DUANMU

Lo scopo lavoro di Duanmu et al [11]. è quello di realizzare un modello a parametri concentrati paziente-specifico per descrivere l'emodinamica coronarica basandosi su scansioni *TC* (tomografia computerizzata, ossia *computer tomography*) per la creazione del circuito raffigurante la rete coronarica. La struttura del modello viene riportata in in *Figura 2.10* e presenta le seguenti caratteristiche:

- il ramo sinistro della circolazione coronarica, *LMCA*, si divide nelle tre arterie principali della rete coronarica sinistra (*LAD*, *LCX* e la ramificazione diagonale principale *DIAG*) e ciascuna delle quali presenta, a sua volta, un insieme di ramificazioni in parallelo tra loro;
- la rete coronarica destra è caratterizzata da un solo ramo costituito da tre vasi arteriosi posti in serie, per poi dividersi in due rami (*PLA* e *PDA*) subito prima della componente microvascolare;
- la parte "*Body system*" contiene sia la circolazione sistemica che la polmonare, assieme al cuore destro e sinistro che vengono rappresentati separati (da essi nasce e muore la rete);

La rappresentazione della componente arteriosa è estremamente dettagliata, con ciascun vaso descritto attraverso una resistenza, un'induttanza e un condensatore, a differenza del letto

vascolare, che viene descritto come una singola resistenza posta in serie all'intera componente arteriosa, e della componente venosa, anch'essa caratterizzata da un singolo elemento. La suddivisione dei rami coronarici si basa sia sulle immagini *TC* sia sullo standard proposto dall'*American Heart Association* [1].

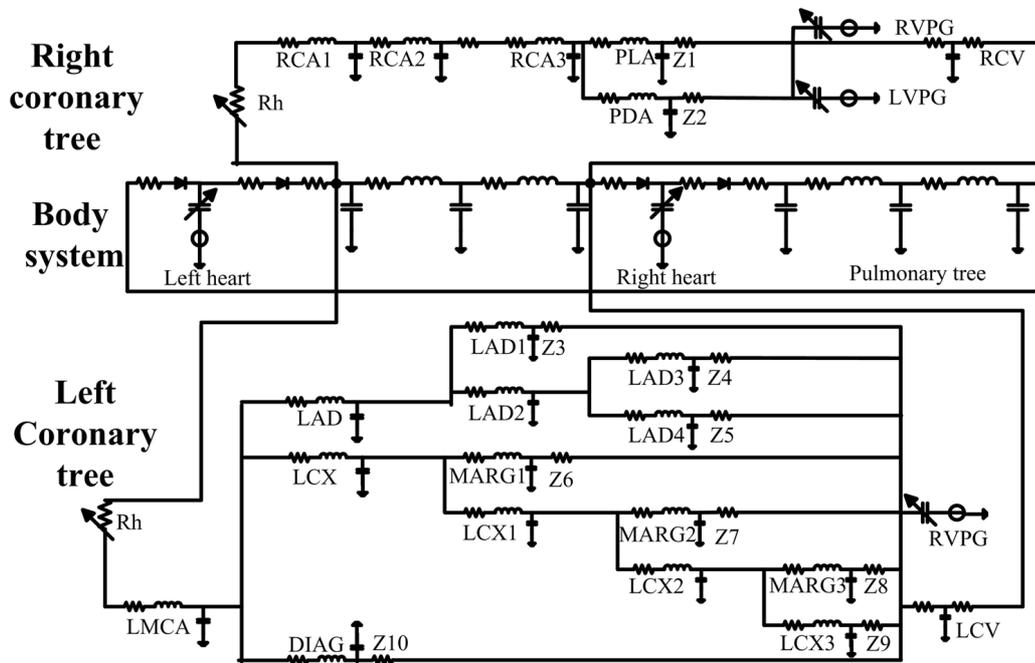


Figura 2.10 - Analogia elettro-idraulica del modello a parametri concentrati di Duanmu et al. [11]

Nell'articolo vengono riportati i valori di R , L e C (calcolati attraverso le formule analitiche descritte nell'Equazione 12-14) per ciascuna componente arteriosa mentre non vengono riportati i valori per la microvascolatura e la parte venosa.

Branch	Resistance(R) (mmHg·s·ml ⁻¹)	Inductance(L) (mmHg·ml ⁻¹)	Capacitance(C) (ml·mmHg ⁻¹)
RCA	1.64	0.12	0.0064
PDA	2.31	0.079	0.011
PLA	1.31	0.064	0.017
LMCA	0.14	0.018	0.0035
LAD	0.5	0.144	0.0017
LAD1	0.24	0.023	0.0023
LAD2	0.87	0.067	0.0045
LAD3	0.43	0.031	0.00018
LAD4	0.63	0.041	0.0019
DIAG	3.19	0.12	0.0013
LCX	0.17	0.16	0.0017
LCX1	0.14	0.013	0.0013
LCX2	0.19	0.017	0.00015
LCX3	0.38	0.033	0.0027
MARG1	0.71	0.049	0.0027
MARG2	1.17	0.064	0.0021
MARG3	1.94	0.081	0.0016

Figura 2.11 - Valori dei parametri R , C e L all'interno del circuito

Per simulare l'azione di compressione ventricolare sui vasi coronarici sono stati posti dei *generatori di tensione* in parallelo alla componente arteriosa, subito prima della componente microvascolare (Paragrafo 1.2.2). Tali generatori, che dovrebbero simulare la pressione intra-miocardica, assumono il valore di $1/3$ della pressione del ventricolo sinistro per la rete coronarica sinistra, e un terzo della pressione del ventricolo destro per la rete destra [11].

All'interno del modello sono state utilizzate anche delle *impedenze Z* e delle *resistenze variabili nel tempo R_h* . Lo scopo di queste ultime era di simulare

la perdita di energia che si verifica nel passaggio dall'aorta alle arterie coronariche a seguito della riduzione del calibro. Descritta la struttura e le caratteristiche del modello, spostiamo la nostra attenzione sui risultati ottenuti da Duanmu. L'articolo riporta i pattern di flusso ciascun ramo arterioso, ma non per la componente venosa e microvascolare. Dai flussi della rete coronarica sinistra (curve nere in *Figura 2.12*) possiamo osservare come il modello sia effettivamente in grado di riprodurre la tipica natura *fasica* del flusso coronarico (*Paragrafo 1.2.1*), con il picco situato nella fase diastolica. Anche i flussi del ramo destro rispettano le caratteristiche osservate in letteratura, mantenendo il picco nella fase sistolica.

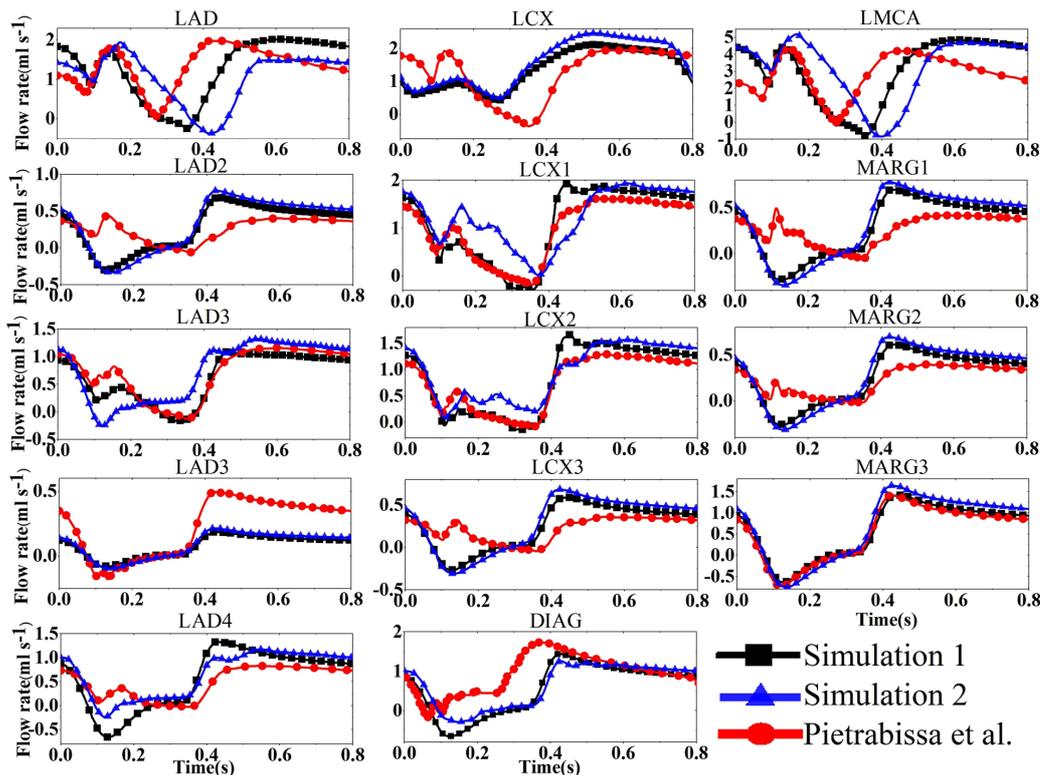


Figura 2.12 - Flussi sanguigni della rete coronarica sinistra [11]

Per quanto riguarda le *onde di pressione* osserviamo che, per i rami più vicini all'aorta, il picco e la forma della curva si avvicinano a quelli dell'aorta stessa, riducendo il picco e assumendo una forma maggiormente a parabola nei rami più distanti.

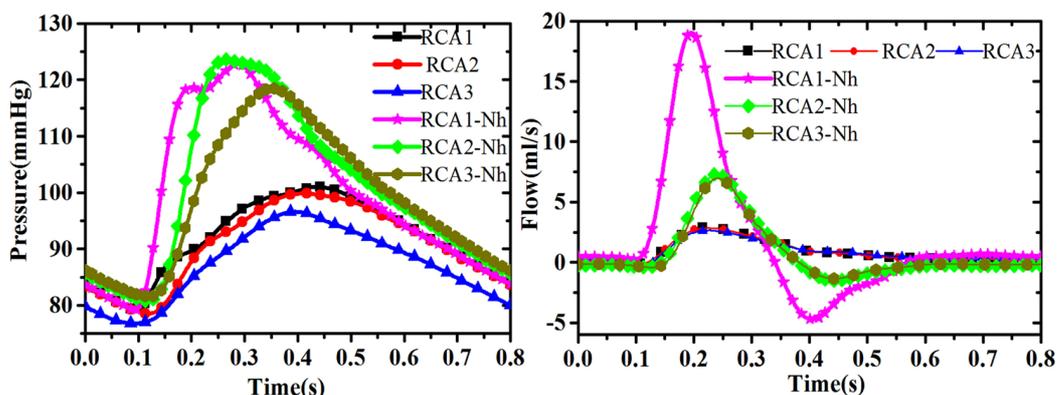


Figura 2.13 - Onde di pressione e flusso della rete coronarica destra [11]

Ricapitolando alcune delle informazioni che possiamo estrarre da questo lavoro:

- i rami sinistro e destro della circolazione coronarica sono entrambi riportati e in modo distinto, a differenza di altri articoli in letteratura;
- per il ramo sinistro si è optato per un maggiore livello di dettaglio nella rappresentazione della componente arteriosa;
- la componente arteriosa è rappresentata in modo più complesso di quella microvascolare e venosa, con ciascun vaso descritto sia attraverso una componente resistiva che quella capacitiva ed induttiva;
- le onde di flusso ricalcano le caratteristiche note in letteratura;
- le onde di pressione si avvicinano molto a quella dell'aorta, usata come riferimento;
- la presenza dei generatori di pressione, utilizzati per simulare l'azione del ventricolo sui vasi coronarici, sembra fondamentale per replicare la *fasicità* del flusso.

Infine, è necessario soffermarsi su alcuni dei limiti che è possibile osservare nel lavoro appena esposto:

- come confronto per le curve di flusso e pressione sono stati utilizzati i risultati di altri modelli, i quali sono stati validati su modello animale e non con dati riferiti a soggetti umani; tale scelta inficia notevolmente la validità dei valori medi e quelli di picco delle curve nell'ambito di un modello paziente-specifico;
- la componente microvascolare e la componente venosa sono trattate in modo molto superficiale, sia dal punto di vista della rappresentazione all'interno del modello, sia perché non è riportata alcuna curva di flusso e pressione (sottolineiamo come la grande maggioranza degli articoli presenti in letteratura, sia di natura clinica che modellistica, non mostrano le curve di flusso e pressione per queste due componenti, rendendo particolarmente difficile un qualsiasi confronto e validazione dei risultati);
- la scelta di porre due generatori di tensione sul ramo destro e solo uno sul ramo sinistro non viene giustificata con la volontà di voler simulare una qualche forma di dominanza (*Paragrafo 1.1.3*), ne trova un particolare riscontro nella morfologia delle onde di flusso;
- per il ramo destro la presenza della resista R_h sembra giustificata dalle immagini riportate, mentre per il ramo sinistro no, essendo le onde di flusso e pressione del tutto paragonabili a quelle di altri articoli in cui tale elemento non viene utilizzato.

2.4.2. MODELLO DI BEYAR

Come per l'articolo precedente, anche quello di Beyar et. al [3] ha come obiettivo quello di realizzare un modello a parametri concentrati che permetta di descrivere l'emodinamica del flusso all'interno delle coronarie.

Dalla *Figura 2.13* si osserva come il nuovo modello non simuli la circolazione sistemica o quella polmonare, ponendo semplicemente un generatore di tensione all'inizio del circuito per simulare la pressione dell'aorta e uno alla fine del circuito che interpreta il comportamento dell'atrio destro. Non viene esplicitata una distinzione tra i due rami coronarici principali (*LAD* e *RCA*), ma l'intero circuito si riferisce alla sola ramificazione della rete coronarica sinistra.

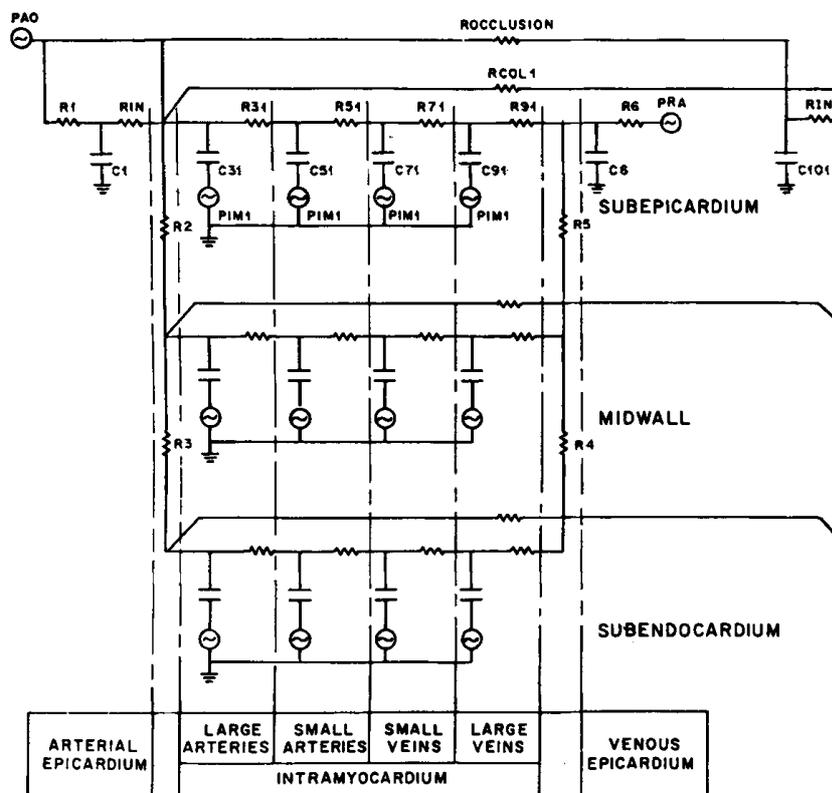


Figura 2.14 - Parte della struttura del modello a parametri concentrati di Beyar et al. [3]

Un aspetto fondamentale, su cui è necessario soffermarsi, è il metodo con cui gli autori hanno deciso di procedere nella costruzione del modello. Mentre in Duanmu et al. la struttura del modello del circuito è basata su scansioni *TC*, che porta alla definizione di un modello paziente specifico, in questo caso gli autori hanno utilizzato un metodo strettamente concettuale, aderente alle informazioni ottenibili in letteratura, strutturando il modello su più livelli così da simulare l'avanzamento delle coronarie all'interno del tessuto miocardico. All'inizio e alla fine del circuito sono presenti degli elementi che riproducono il comportamento di un'arteria e una vena nell'epicardio. Questi sono poi collegati in parallelo a tre livelli che simulano i vasi coronarici a tre diverse profondità all'interno del miocardio, ossia il "subepicardio", il

“midwall” e infine il “subendocardio”. Ciascun livello è caratterizzato da quattro componenti che rappresentano, in ordine anatomico, le grandi e piccole arterie insieme alle piccole e grandi vene. La struttura di ciascun compartimento è identica l’una con l’altra: una resistenza e un condensatore collegati direttamente a un generatore di tensione (sottolineiamo l’assenza dell’induttanza, presente invece nel lavoro di Duanmu et al.). I tre livelli di profondità sono identici nella configurazione strutturale, distinguendosi solo per il valore associato al generatore di tensione per simulare la diversa azione del ventricolo sinistro sui vasi sanguigni. In particolare, per lo strato più superficiale (*subepicardio*) il generatore di pressione assume un valore di circa $1/6$ rispetto al valore del ventricolo sinistro, passando a $1/2$ per il livello intermedio e $5/6$ per lo strato più profondo (*subendocardio*).

Prima di analizzare i risultati del modello, ossia le curve di flusso e pressione, è necessario soffermarsi sul metodo di stima dei parametri di ciascun compartimento. Una volta stimata la resistenza totale di ciascun livello si è deciso, basandosi su informazioni riportate in letteratura [7], di assegnare il 25% di questo valore alle grandi arterie, il 65% tra le arteriole e venule (piccoli vasi) e l’ultimo 15% alle grandi vene. Oltre a questa suddivisione delle resistenze, gli autori del lavoro gli autori hanno considerato una variazione temporale della resistenza dei vasi (in funzione della pressione ventricolare) come risultato dell’azione ventricolare sulle coronarie.

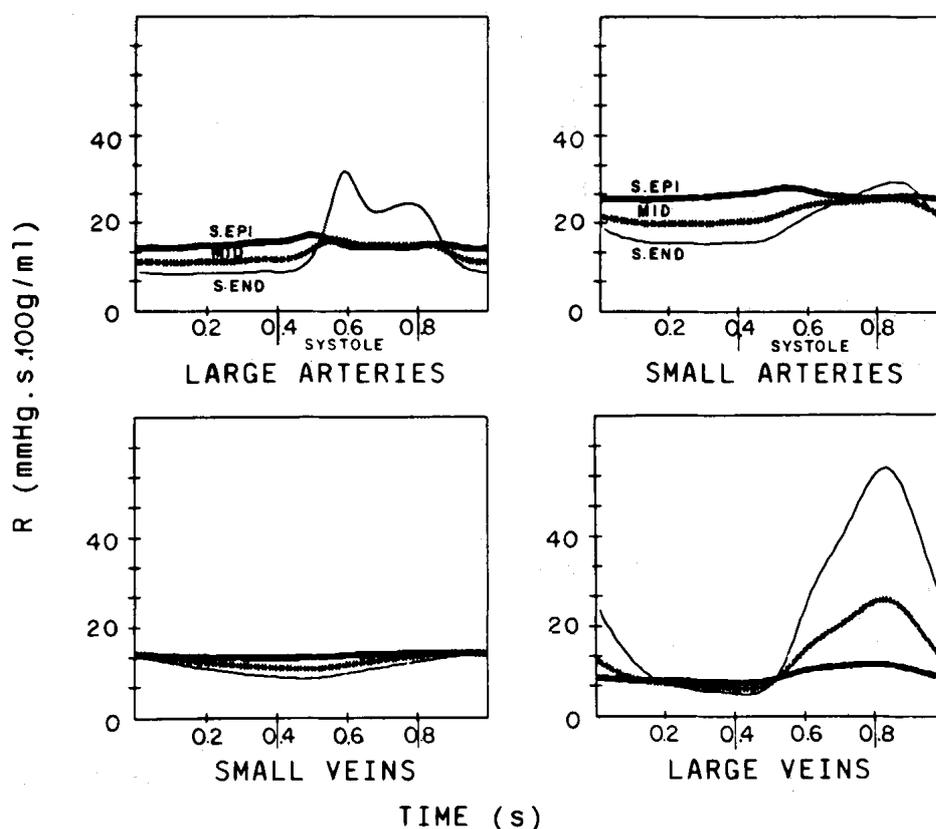


Figura 2.15 - Variazione temporale della resistenza R dei vasi in Beyar et al. [3]

L'articolo riporta, per ciascuno dei quattro compartimenti che compongono la zona intramiocardica (quindi le grandi e piccole arterie e vene), e per ciascuno dei tre livelli di "profondità", le onde di flusso, di pressione e le variazioni temporali delle resistenze.

Nella *Figura 2.15* è riportata la variazione temporale della resistenza. Si osservano delle grandi variazioni nelle piccole e grandi arterie poste in profondità, con invece un comportamento praticamente costante per gli strati più superficiali. Le cose cambiano nelle grandi vene, dove tutti e tre i compartimenti registrano delle significative variazioni di resistenza, con valori di picco che risultano essere sei volte quelli di valle per lo strato subepicardico.

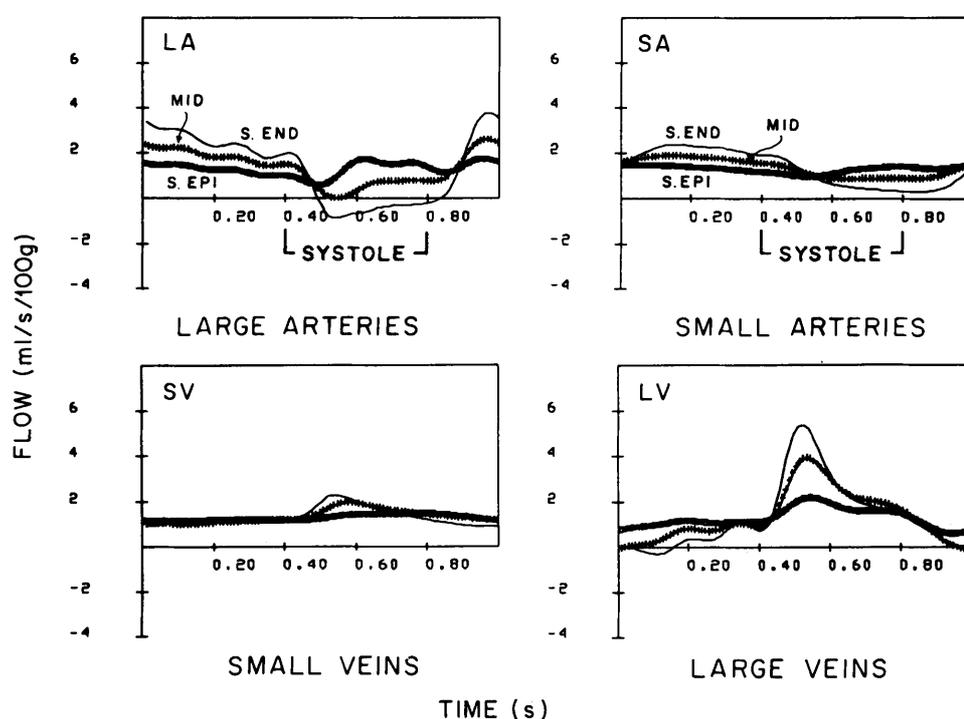


Figura 2.16 - Flusso sanguigno ottenuto dal modello di Beyar et al. [3]

In *Figura 2.16* osserviamo il flusso sanguigno. Concentrandoci sulle grandi arterie, notiamo come il flusso diastolico sia maggiore rispetto a quello sistolico solo nel livello subendocardico, mentre nel midwall e nel subepicardico il picco di flusso si trova nella prima metà della sistole. Inoltre, nello strato più profondo, non solo il flusso è maggiore in diastole, ma in sistole è presente un picco negativo, indice di un flusso retrogrado proprio in corrispondenza dei picchi positivi nei livelli superiori. Spostandoci nelle piccole arterie, si osserva una riduzione nel valore di picco del flusso, mentre lo strato più profondo perde il suo flusso retrogrado, diventando positivo ma comunque mantenendo il picco sempre in diastole. Infine, nelle piccole e grandi vene, la differenza sostanziale rispetto ai due compartimenti precedenti sta nello spostamento del picco di flusso per il livello subendocardico, il quale trasla nella fase sistolica,

risultando addirittura maggiore rispetto ai picchi degli strati superiori. Sottolineiamo, infine, uno “spanciamento” del flusso per gli strati subepicardici e di midwall, andando a perdere la classica “punta” a favore di una forma più morbida, indice di una maggior distribuzione del flusso nel tempo.

Ricapitolando i punti di forza di questo lavoro sono:

- è presente una distinzione a livelli per i vasi all’interno del miocardio;
- le componenti arteriose, venose e microvascolari vengono rappresentate con lo stesso grado di dettaglio;
- i vasi sanguigni sono descritti attraverso una componente resistiva e una capacitiva, trascurando la componente induttiva;
- le onde di flusso presentano le caratteristiche note in letteratura;
- le onde di pressione si avvicinano molto a quella dell’aorta, usata come riferimento;
- la presenza dei diversi generatori di pressione (uno per ciascuna componente), a cui viene assegnato un valore diverso in base alla profondità del livello considerato, insieme alla variazione temporale delle resistenze, sembrano favorire la formazione di un flusso più realistico.

Infine, è necessario soffermarsi su alcuni dei limiti che è possibile osservare:

- non c’è una distinzione tra i due rami della circolazione coronarica, dei quali viene riportato solo quello sinistro;
- non è chiaro con quali soggetti sia stata effettuata la validazione dei risultati;
- le onde di variazione temporale delle resistenze non trovano una corrispondenza in letteratura, sia dal punto di vista morfologico sia per la variazione percentuale tra sistole e diastole.

3. METODI

Ad oggi molti dei modelli che descrivono l'emodinamica coronarica prevedono l'utilizzo del *modello a parametri concentrati*. L'obiettivo è quello di descriverne le proprietà caratterizzanti, come la *fasicità* del flusso, e riprodurre i meccanismi che ne stanno alla base.

In questo capitolo verranno illustrati i passaggi che ci hanno condotto alla realizzazione del nostro modello. È stato utilizzato come punto di partenza il *modello base*, rielaborandolo e introducendo le modifiche necessarie per simulare e riprodurre l'emodinamica coronarica.

3.1. MODELLO BASE

Il *modello base* [4], senza coronarie (*Figura 3.1*), è un modello a parametri concentrati a circuito chiuso utilizzato per descrivere la circolazione del sangue all'interno del corpo umano. Il modello ha l'obiettivo di rappresentare più dettagliatamente la circolazione sistemica. Esso è composto dalle quattro camere cardiache con le rispettive valvole, dalle quali nascono e terminano la circolazione sistemica e polmonare. La modellazione *0D* del *modello senza coronarie* si basa sulle informazioni delineate nel capitolo precedente, in particolare:

- le *camere cardiache* sono state modellate attraverso il concetto di elastanza tempo-variante $E(t)$ (*Equazione 2*);
- le *valvole cardiache* sono descritte come dei diodi ideali in serie a una resistenza (il loro funzionamento è descritto dall'*Equazione 5*);
- i *vasi sanguigni* vengono descritti attraverso i tre parametri di resistenza, compliance e induttanza (*Equazioni 12-14*).

La circolazione sistemica viene suddivisa in più distretti, ciascuno dei quali riferisce a un particolare sistema anatomico. La struttura del modello, in *Figura 3.1*, alla quale verrà poi aggiunto il distretto coronarico, si basa sul lavoro [15] al quale sono state apportate delle modifiche a seguito di nuovi studi. In particolare:

- il distretto denominato *Upper Body*, che comprende la circolazione cerebrale, quella dei due arti superiori e delle coronarie;
- il distretto *splenico*, ossia la circolazione degli organi della cavità addominale (fegato, pancreas, milza e tratto gastro-intestinale);
- il distretto *renale*, che è stato reso indipendente per adempiere a studi precedenti (a cui si consiglia di fare riferimento per maggiori informazioni);

- il distretto che comprende l'apparato riproduttivo, denominato *Reproductive Organs*;
- le due gambe, che costituiscono il distretto *Lower Body*;
- i *grandi vasi* come l'aorta, la vena cava addominale e la vena cava toracica.

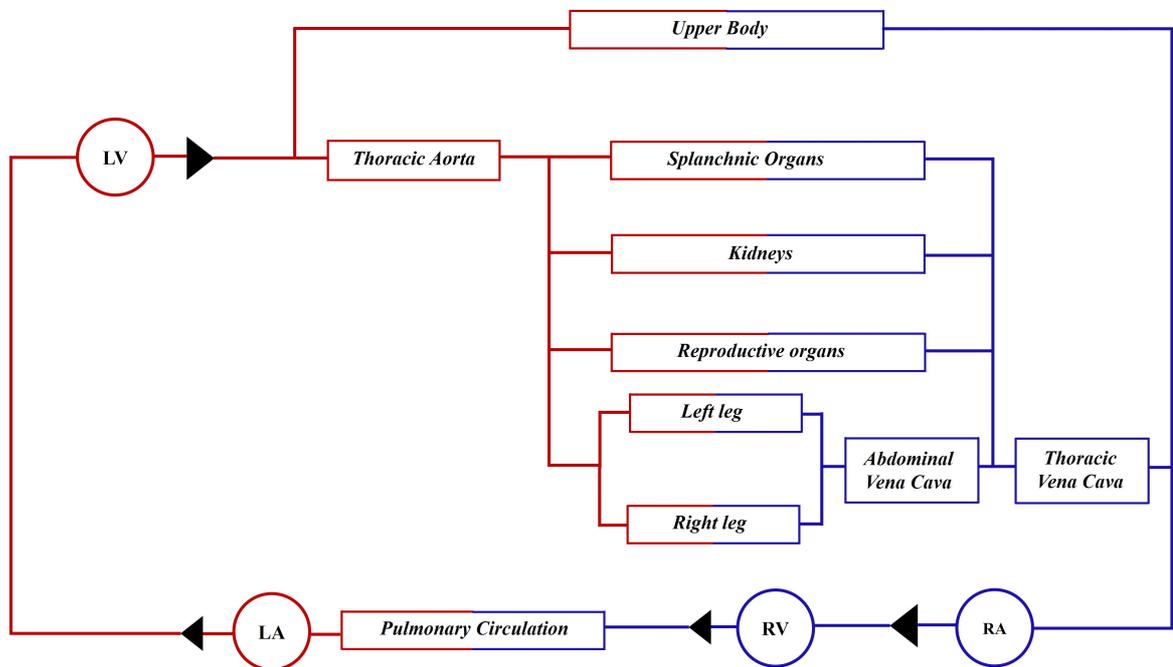


Figura 3.1 - Rappresentazione del modello base, senza coronarie

È importante illustrare la rappresentazione che è stata adottata per ciascun compartimento (riportata in *Figura 3.2*), in cui vengono utilizzate tre resistenze distribuite in serie (correlate al tratto arterioso, microvascolare e venoso) intervallate da due complianze poste in parallelo (che si riferiscono alla componente arteriosa e venosa).

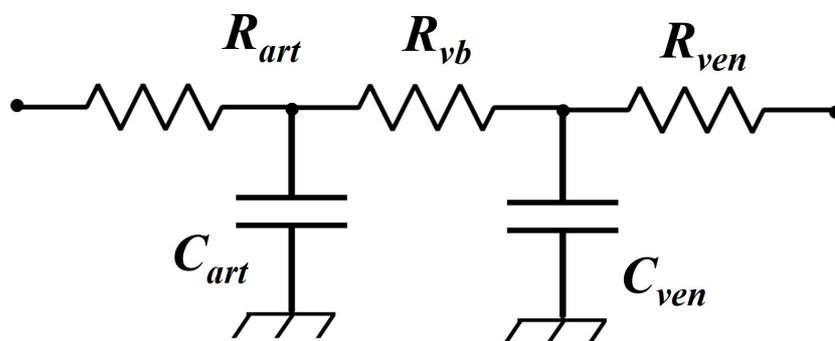


Figura 3.2 - Modellazione 0D di un generico organo per il modello completo: art riferisce alla parte arteriosa, vb alla componente del letto vascolare, ven alla componente venosa

3.1.1. CALIBRAZIONE DEL MODELLO

I parametri utilizzati nel *modello completo* si riferiscono ad un soggetto sano maschio adulto, caratterizzato dai seguenti valori: $BSA = 1.9 \text{ m}^2$ (*body surface area*), peso di 75 Kg, $HR = 75 \text{ bpm}$ (*heart rate*, frequenza cardiaca), pressione di perfusione $P_{perf} = 97 \text{ mmHg}$ (*gradiente di perfusione* della circolazione sistemica) e $CO = 6.5 \text{ L/min} = 108.33 \text{ ml/s}$ (*cardiac output*, il volume di sangue eiettato nella circolazione sistemica ad ogni battito cardiaco). Partendo da questi parametri, siamo in grado di calibrare il modello.

Compartimenti	% CO	
Upper Body	22 %	La resistenza totale sistemica è definita come $SVR = P_{perf}/CO$ e viene distribuita tra i diversi compartimenti in funzione del volume di sangue che quel determinato compartimento riceve (dipende dalla percentuale di cardiac output, <i>Figura 3.3</i>).
Splanchnic	33 %	
Kidneys	21 %	
Uterus	0.44 %	
Right Leg	11.78 %	
Left Leg	11.78 %	

Figura 3.3 - Distribuzione del cardiac output CO nei vari compartimenti

Conoscendo la struttura di ciascun compartimento (*Figura 3.2*) è necessario stabilire, una volta calcolata la resistenza totale, come questa si distribuisce tra la componente arteriosa, microvascolare e venosa. Tenendo conto della formula analitica con cui viene calcolata la resistenza R di un vaso (*Equazione 12*) e della non trascurabile differenza di calibro tra il letto vascolare e i grandi vasi (arterie e vene), appare opportuno distribuire l' SVR di ciascun singolo compartimento come segue: $R_{art} = 5\% SVR$, $R_{vb} = 92\% SVR$, $R_{ven} = 3\% SVR$. Soffermandoci sulle complianze, il loro valore è stato determinato ricorrendo all'analogia elettro-idraulica, sfruttando come costante di tempo il periodo così definito $\tau = 60/HR = 0.81 \text{ s}$. La complianza del tratto arterioso viene calcolata come $C_{art} = \tau/R_{vb}$, dove R_{vb} si riferisce alla resistenza del letto vascolare di quel determinato compartimento; mentre la complianza venosa è definita come $C_{ven} = 30C_{art}$ [23]. Da qui in avanti chiameremo la distribuzione percentuale e il metodo di calcolo delle complianze adottate per la circolazione sistemica nel modello base “*configurazione sistemica*”, e “*distribuzione sistemica*” quando ci riferiremo alla sola distribuzione delle resistenze.

Per la *circolazione polmonare* la calibrazione è sviluppata come segue. Per le complianze sono stati utilizzati i valori $C_{pua} = 8.4 \text{ ml/mmHg}$ e $C_{puve} = 20 \text{ ml/mmHg}$ (con *pua* arterie polmonari e *puve* vene polmonari) [42], mentre le resistenze sono state ottenute attraverso l'analogia elettro-idraulica: $R_{pua} = \tau/C_{pua}$ e $R_{puve} = \tau/C_{puve}$ con la costante di tempo che assume come valore $\tau = 0.5 \text{ s}$ [2], differente rispetto a quello utilizzato nella circolazione sistemica. Per quanto riguarda la componente microvascolare è stata considerata una resistenza nulla a causa della particolare struttura degli alveoli e della loro funzione di scambio di gas [24].

Infine, sono state apportate delle correzioni ad alcuni parametri in modo da avvicinare i risultati del modello alle informazioni reperibili in letteratura.

3.1.2. RISOLUZIONE DEL MODELLO

Per risolvere il *modello completo* utilizziamo una funzione di MATLAB nota come *ode15s* che permette di risolvere sistemi di equazioni differenziali, partendo da opportune condizioni iniziali che forniamo in ingresso. Tale funzione sfrutta le equazioni illustrate nel *Capitolo 2*: partendo da dei volumi iniziali delle camere cardiache (fornite in ingresso) ricava le curve di pressione attraverso l'*Equazione 1* (lega le due grandezze tramite l'elastanza $E(t)$); successivamente ricava i flussi attraverso le valvole (*Equazioni 5*) dei vasi di medio (arterie e vene, *Equazione 16*) e piccolo (*Equazione 17*) calibro per ciascun compartimento; infine, calcola il volume relativo a ciascuna camera cardiaca sfruttando un sistema di equazioni differenziali composto dalla prima *Equazione 16* e dalla seguente equazione di continuità:

$$\frac{dV}{dt} = Q_u - Q_d$$

Equazione 18 - Equazione di continuità

Queste equazioni vengono integrate lungo il periodo di un battito cardiaco e il sistema viene risolto aggiornando ad ogni iterazione i valori delle condizioni iniziali, fino al raggiungimento di uno *stato stazionario* che viene valutato attraverso un *indice di tolleranza* (10^{-3}). In altre parole, il valore finale di ciascuna variabile viene raggiunto quando la differenza tra i valori che questa variabile assume in due iterazioni successive è inferiore alla tolleranza scelta.

$$\frac{Y_i - Y_{i-1}}{Y_{i-1}} < 10^{-3}$$

Equazione 19

3.2. INTRODUZIONE DELLE CORONARIE

Si è deciso di descrivere il distretto coronarico ricorrendo allo stesso approccio precedentemente utilizzato per i distretti sistemici, così da garantire un'omogeneità all'interno del modello e, contemporaneamente, mantenendo rigore nella rappresentazione fisico-matematica dell'emodinamica coronarica.

La struttura in *Figura 3.2* non è sufficiente a descrivere il compartimento coronarico. Sappiamo che la rete vascolare coronarica è suddivisa in rami (*Capitolo 1*), i quali presentano pattern di flusso molto diversi tra loro (*Figura 1.9*). Basandoci sull'idea da cui nasce il modello base, ossia quella di voler descrivere l'emodinamica dell'intera circolazione nel modo più semplice

(ciascun compartimento è composto da tre resistenze e due complianze che descrivono l'intera rete circolatoria, senza voler riprodurre l'intera rete vascolare) e più efficace possibile (è fondamentale riuscire a riprodurre le caratteristiche delle onde di flusso e di pressione per ciascun compartimento), decidiamo di rappresentare il distretto coronarico con entrambi i rami. Senza, comunque, dividere la rete sinistra in due per rappresentare la *LAD* e l'*LCX* (Figura 3.5), dato che i pattern delle onde di flusso disponibili in letteratura sono identici e differiscono solo per i valori di scala.

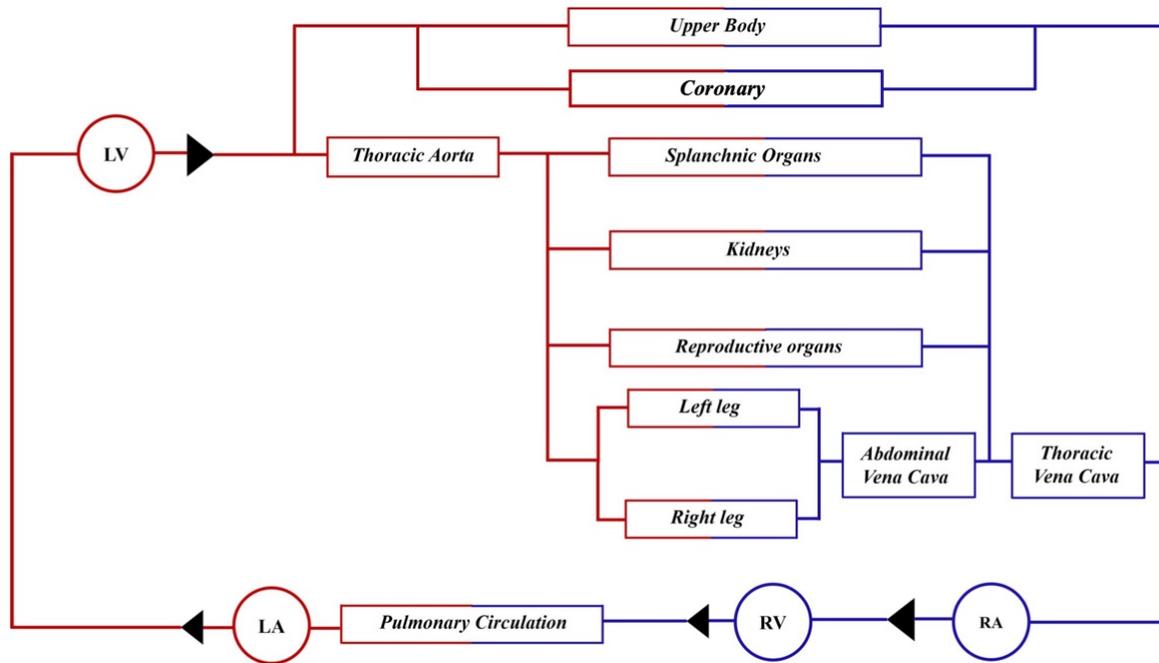


Figura 3.4 - Rappresentazione del modello completo con il compartimento coronarico

Basandoci sul Paragrafo 3.1.1, per calcolare i parametri del compartimento coronarico dobbiamo seguire i seguenti passaggi:

- il volume di sangue che scorre all'interno della rete coronarica è pari al 3-5% dell'intero *cardiac output* [27]; poniamo tale valore al 4% (la scelta finale verrà effettuata durante il processo di calibrazione nel Paragrafo 4.1);
- di tale volume il 30% fluisce nella rete coronarica destra, mentre il restante 70% in quella sinistra [6];
- per la rete coronarica destra:

$$CO_{dx} = 30\% \cdot 4\% \cdot CO = 1.3 \text{ ml/s} \quad SVR_{dx} = P_{perf} / CO_{dx} = 74.62 \frac{\text{mmHg} \cdot \text{s}}{\text{ml}}$$

$$R_{art,dx} = 5\% \cdot SVR_{dx} = 3.73 \frac{\text{mmHg} \cdot \text{s}}{\text{ml}} \quad R_{vb,dx} = 92\% \cdot SVR_{dx} = 68.65 \frac{\text{mmHg} \cdot \text{s}}{\text{ml}}$$

$$R_{ven,dx} = 3\% \cdot SVR_{dx} = 2.24 \frac{\text{mmHg} \cdot \text{s}}{\text{ml}}$$

$$C_{art,dx} = \tau / R_{vb,dx} = 0.0118 \frac{\text{ml}}{\text{mmHg}} \quad C_{ven,dx} = 30 C_{art,dx} = 0.354 \frac{\text{ml}}{\text{mmHg}}$$

- per la rete coronarica sinistra:

$$CO_{sx} = 70\% \ 4\% \ CO = 3.03 \ \text{ml/s} \quad SVR_{sx} = P_{perf}/CO_{sx} = 31.98 \ \frac{\text{mmHg}\cdot\text{s}}{\text{ml}}$$

$$R_{art,sx} = 5\% \ SVR_{sx} = 1.6 \ \frac{\text{mmHg}\cdot\text{s}}{\text{ml}} \quad R_{vb,sx} = 92\% \ SVR_{sx} = 29.42 \ \frac{\text{mmHg}\cdot\text{s}}{\text{ml}}$$

$$R_{ven,sx} = 3\% \ SVR_{sx} = 0.96 \ \frac{\text{mmHg}\cdot\text{s}}{\text{ml}}$$

$$C_{art,sx} = \tau/R_{vb,sx} = 0.0275 \ \frac{\text{ml}}{\text{mmHg}} \quad C_{ven,sx} = 30C_{art,sx} = 0.8259 \ \frac{\text{ml}}{\text{mmHg}}$$

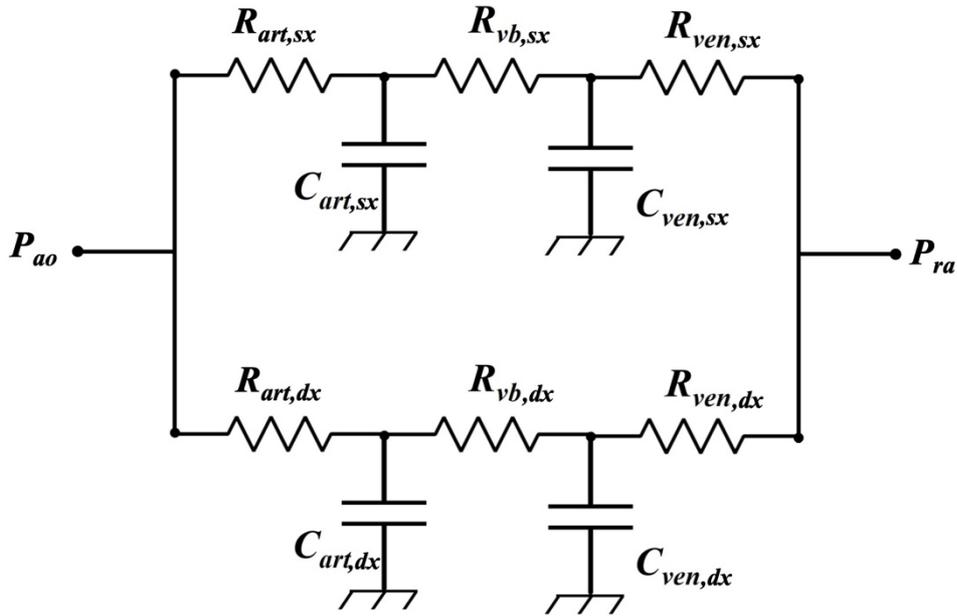


Figura 3.5 - Modellazione 0D del compartimento coronarico: R sono le resistenze, C le complianze, P le pressioni, sx riferisce al ramo sinistro, dx riferisce al ramo destro, ao è l'aorta, ra è l'atrio destro

Riportando, in *Figura 3.6-3.7*, alcune onde di flusso e di pressione ottenute utilizzando i parametri sopra calcolati osserviamo che i flussi arteriosi e microvascolari non riproducono la natura *fasica* del flusso. Si tratta di un risultato prevedibile dato che non stiamo simulando l'azione miocardica sui vasi (*Paragrafo 3.1.1*). Questa configurazione non è sufficiente per riprodurre l'emodinamica coronarica. Sarà necessario introdurre dei nuovi elementi all'interno del modello.

I flussi dei due rami coronarici, riportati in *Figura 3.6*, risultano morfologicamente identici nei due rami a parità di vaso, differendo soltanto per i valori di scala a seguito delle diverse grandezze associate alle resistenze nei due rami.

Dalla *Figura 3.7* osserviamo che anche le onde di pressione risultano identiche tra loro, sia morfologicamente sia per i valori di scala.

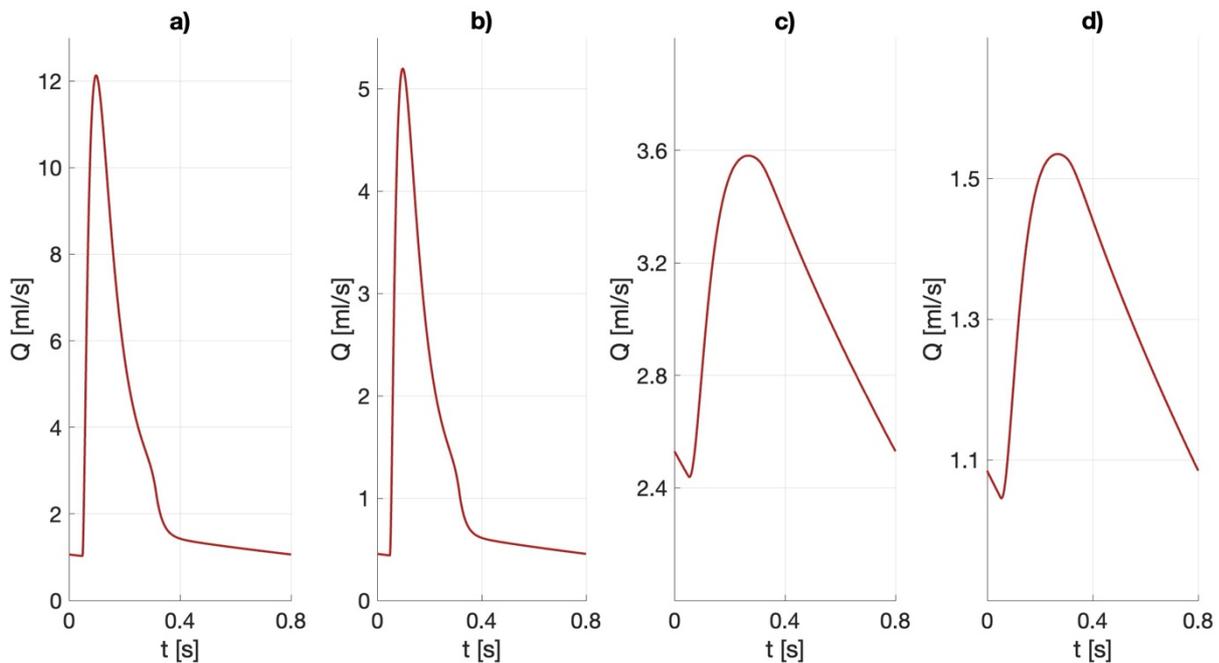


Figura 3.6 - Flussi ottenuti con la configurazione sistemica, senza simulare l'azione miocardica sui vasi: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro

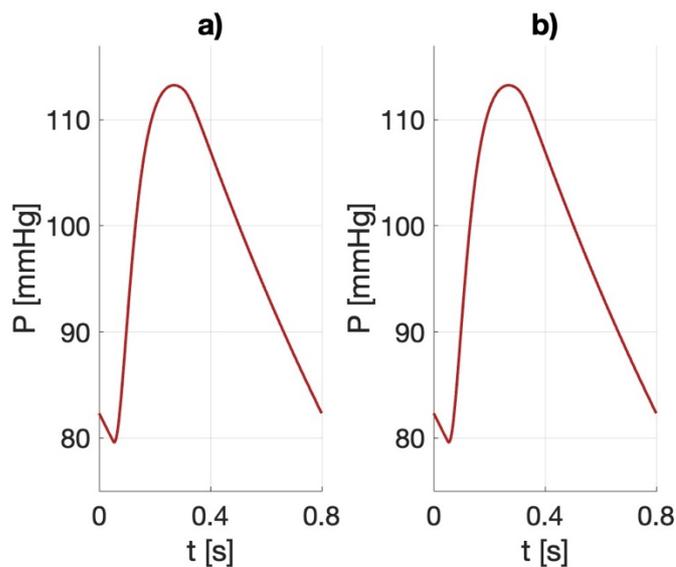


Figura 3.7 – Pressioni arteriose ottenute con la configurazione sistemica, senza simulare l'azione miocardica sui vasi: a) ramo sinistro, b) ramo destro

3.2.1. DETERMINAZIONE DEI PARAMETRI DEL MODELLO

Prima di procedere con la simulazione dell'azione ventricolare sui vasi coronarici dobbiamo interrogarci sulla distribuzione percentuale della *resistenza totale coronarica*. Ricordiamo che la distribuzione percentuale adottata nella “*configurazione sistemica*” prevede di assegnare la maggioranza della resistenza alla componente del letto vascolare (il 92%). Se quest'ultimo aspetto è ormai universalmente condiviso, la percentuale assegnatagli no. Il dubbio nasce dal semplice confronto tra i picchi dei flussi di Duanmu [11] e Beyar [3] (*Figura 2.12-2.16*) con

quelli ottenuti nel nostro modello (*Figura 3.6*). Il nostro risultato non solo pecca nella distribuzione temporale del flusso (non presenta la tipica *fasicità* delle coronarie) ma è evidente che i valori di picco non corrispondano. Ad esempio: il picco del flusso ottenuto per il tratto arterioso del ramo sinistro è pari a circa 12 ml/s , mentre il picco del tratto corrispondente nei due articoli si aggira nell'intorno dei 4 ml/s . Necessitiamo, quindi, di una nuova distribuzione delle resistenze che assegnerà al tratto arterioso una percentuale superiore al 5% della *distribuzione sistemica*.

Da ricerche di letteratura, tra cui il lavoro di Beyar [3] illustrato nel *Paragrafo 2.4.2*, sono state trovate due possibili nuove distribuzioni:

- prima distribuzione: $R_{art} = 32\% \text{ SVR}$, $R_{vb} = 52\% \text{ SVR}$, $R_{ven} = 16\% \text{ SVR}$ [6];
- seconda distribuzione: $R_{art} = 25\% \text{ SVR}$, $R_{vb} = 65\% \text{ SVR}$, $R_{ven} = 10\% \text{ SVR}$ [3].

Entrambe le possibilità assegnano la maggioranza assoluta della resistenza al compartimento microvascolare, aumentando però sia la percentuale associata alle arterie (circa 5-6 volte la ripartizione sistemica) sia quella delle vene (circa 3-4 volte la ripartizione sistemica). Durante la fase di calibrazione effettueremo il confronto tra le due possibilità, così da scegliere quale configurazione ci permetterà di avvicinarci maggiormente ai dati clinici. Nel frattempo, verrà utilizzata la prima distribuzione, la quale fornisce i seguenti valori di resistenza:

- per la rete coronarica destra:

$$R_{art,dx} = 32\% \text{ SVR}_{dx} = 23.88 \frac{\text{mmHg}\cdot\text{s}}{\text{ml}} \quad R_{vb,dx} = 52\% \text{ SVR}_{dx} = 38.8 \frac{\text{mmHg}\cdot\text{s}}{\text{ml}}$$

$$R_{ven,dx} = 16\% \text{ SVR}_{dx} = 11.94 \frac{\text{mmHg}\cdot\text{s}}{\text{ml}}$$

- per la rete coronarica sinistra:

$$R_{art,sx} = 32\% \text{ SVR}_{sx} = 10.23 \frac{\text{mmHg}\cdot\text{s}}{\text{ml}} \quad R_{vb,sx} = 52\% \text{ SVR}_{sx} = 16.63 \frac{\text{mmHg}\cdot\text{s}}{\text{ml}}$$

$$R_{ven,sx} = 16\% \text{ SVR}_{sx} = 5.12 \frac{\text{mmHg}\cdot\text{s}}{\text{ml}}$$

Oltre alle resistenze, è fondamentale verificare il metodo di stima delle complianze. I valori recuperabili in letteratura presentano un ordine di grandezza inferiore a quelli ottenuti con la *distribuzione sistemica*. Un nuovo metodo si basa sulla distribuzione percentuale della *compliance dell'aorta*, assegnando alla compliance arteriosa $C_{art} = 11\% C_{aoth}$ e alla compliance venosa $C_{ven} = 89\% C_{aoth}$ [21]. Purtroppo, l'articolo utilizzato mostra la suddivisione solo per i tratti aortici e venosi, senza soffermarsi sulla distinzione tra ramo destro e sinistro, le quali sappiamo differire tra loro. Non potendo accontentarci di questa suddivisione, decidiamo di dividere la compliance aortica in funzione della distribuzione del *CO* tra i due rami, ossia 70% al ramo sinistro e 30% al ramo destro, e di assegnare l'11% di ciascun ramo

alla compliance arteriosa e l'89% a quella venosa. Infine, riduciamo i valori ottenuti di un ordine di grandezza, così da avvicinarsi a quelli riportati in letteratura, che presentano un ordine di grandezza di 10^{-3} per i tratti arteriosi e di 10^{-2} per quelli venosi [11,3,24]. Seguendo questa procedura, otteniamo:

- nel ramo sinistro:

$$C_{art,sx} = 0.0068 \frac{ml}{mmHg} \quad C_{ven,sx} = 0.055 \frac{ml}{mmHg}$$

- nel ramo destro:

$$C_{art,dx} = 0.0029 \frac{ml}{mmHg} \quad C_{ven,dx} = 0.023 \frac{ml}{mmHg}$$

Nelle prossime pagine ci riferiremo alla nuova distribuzione percentuale e al nuovo metodo di calcolo delle compliance, illustrati in questo *Paragrafo 3.2.1*, come “*configurazione coronarica*”, e “*distribuzione coronarica*” quando ci riferiremo alla sola distribuzione delle resistenze. Durante la fase di calibrazione, *Paragrafo 4.1*, verrà effettuato un confronto con i parametri utilizzati in altri modelli disponibili in letteratura.

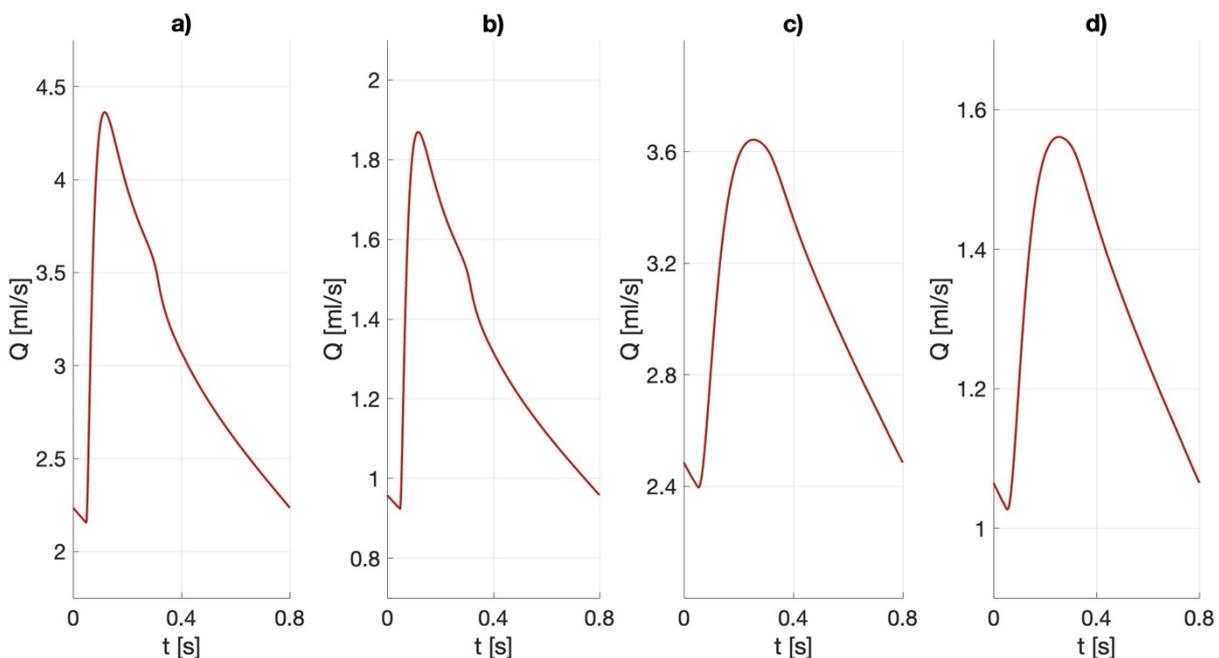


Figura 3.8 - Flussi ottenuti con la configurazione coronarica, senza simulare l'azione miocardica sui vasi: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro

In *Figura 3.8-3.9* sono riportati i risultati forniteci dal modello utilizzando la “*configurazione coronarica*”. Partiremo da questi per simulare l'azione miocardica sui vasi coronarici. Sottolineiamo che l'abbassamento dei picchi nelle curve di flusso e nelle onde di pressione, rispetto alle onde ottenute con la *configurazione sistemica* in *Figura 3.6-3.7*, è strettamente legato all'aumento della resistenza arteriosa.

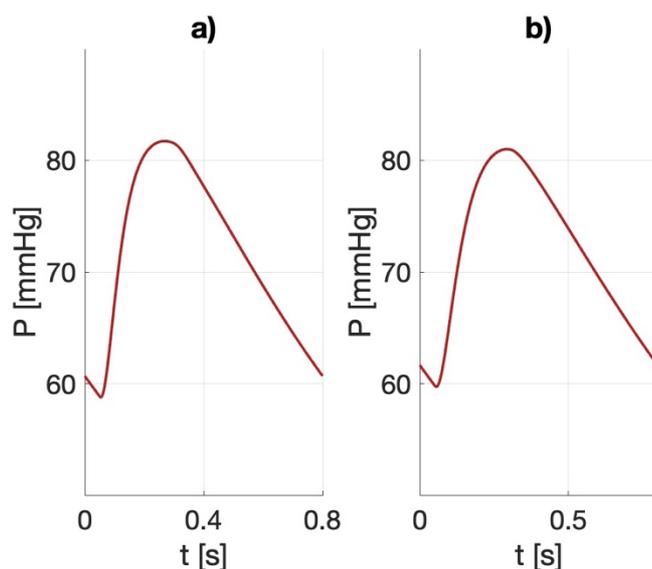


Figura 3.9 - Pressioni arteriose ottenute con la configurazione coronarica, senza simulare l'azione miocardica sui vasi: a) ramo sinistro, b) ramo destro

3.3. VARIAZIONE DEL DIAMETRO DEI VASI

La *distribuzione coronarica* ci ha permesso di abbassare i valori di picco delle onde di flusso arterioso; tuttavia, come peraltro atteso, senza il raggiungimento della morfologia desiderata. Sappiamo che, nei vasi coronarici, la forma del flusso sanguigno è il risultato dell'interazione tra il tessuto miocardico e i vasi che, penetrando al suo interno, risentono della contrazione del muscolo cardiaco riducendo la propria dimensione radiale durante la fase sistolica, per poi tornare alla dimensione originale in quella diastolica (*Paragrafo 1.2.3*). Questa interazione è alla base della manifestazione del picco di flusso durante la seconda fase del ciclo cardiaco.

La maggior parte dei modelli presenti in letteratura ricorrono a uno o più generatori di tensione per riprodurre la compressione miocardica agente sui vasi coronarici (*Paragrafi 2.4.1-2.4.2*). La scelta della posizione dei generatori, a quale ventricolo riferiscono e, soprattutto, come simulano l'onda di pressione, concorrono a costruire la struttura del modello a parametri concentrati per la compressione miocardica dei vasi sanguigni, determinando così l'efficacia del modello stesso. Sappiamo che i vasi *subendocardici* risentono maggiormente della contrazione ventricolare rispetto a quelli *subepicardici*. Se simulassimo diversi, dovremmo utilizzare un generatore che riproduca interamente, o quasi, la pressione ventricolare per i vasi posti più in profondità nel miocardio, mentre dovremmo usufruire di un generatore che simuli una frazione più ridotta della pressione ventricolare per i vasi più superficiali (similmente a Beyar [3]). Questa strategia non è adattabile al nostro modello a causa della sua struttura (più semplice rispetto ad altri modelli presenti in letteratura dato che è costituito da due ramificazioni e non simula la struttura multistrato della rete coronarica) e dell'arbitrarietà con cui vengono

scelti i coefficienti dei generatori (la frazione della pressione ventricolare che risentono i vasi) che rende la strategia multistrato specifica per un determinato soggetto (ad oggi, non ci sono studi che confermano la validità generale dei parametri utilizzati nei generatori di tensione del modello multistrato).

Una nuova strategia potrebbe essere quella di simulare l'azione miocardica attraverso la riduzione temporale del calibro dei vasi. Sfruttando l'analogia elettro-idraulica (*Equazione 12-14*), una riduzione del raggio si tradurrebbe in un aumento della resistenza del condotto. Quindi, simulando la variazione temporale del raggio coronarico, potremmo riprodurre la variazione delle resistenze manipolando il raggio nell'*Equazione 12*.

Basandoci sui dati clinici presenti in letteratura [25], durante la fase sistolica dovremmo simulare una contrazione del 15% per il ramo arterioso sinistro, una riduzione del 30% per il letto vascolare e una dilatazione del 10% alla componente venosa (*Paragrafo 1.2.3*). Mentre per il ramo destro, risentendo meno dell'azione ventricolare, simuleremo una contrazione del 15% solo alla componente del letto vascolare. Questa scelta è dettata dalla volontà di riprodurre il corretto flusso per questo ramo (ricordiamo che nella RCA non si osserva lo sfasamento dei picchi, a differenza della LCA).

Nel nostro modello non verrà simulata una particolare forma di *dominanza* e si tralascerà il processo di *autoregolazione*. La prima non sembra influenzare particolarmente le caratteristiche delle portate e in molti articoli non viene neppure citata. Un'idea, molto semplice, con cui si potrebbero simulare le diverse forme di dominanza è la variazione percentuale dei vasi, che potrebbe aumentare o diminuire a seconda della forma di dominanza simulata. Per quanto riguarda il processo di autoregolazione: esso non viene riprodotto nei modelli presenti in letteratura ed essendo determinato da fattori molti diversi potrebbe essere necessario un approccio diverso dal *0D*.

Nei prossimi paragrafi verrà discussa la variazione temporale dei raggi. Non verranno illustrati i risultati della componente venosa, alla quale viene dedicato il *Paragrafo 3.5*.

3.3.1. VARIAZIONE IN VIVO DEI VASI

Yada et al. [46] sono riusciti a rilevare la variazione del diametro dei vasi coronarici subendocardici nel cuore battente di alcuni maiali. Per effettuare tali misurazioni è stato sviluppato un sistema "*videomicroscope*" ("video-microscopio") caratterizzato da una sonda ad ago (di diametro 4.5 mm, lunghezza 180 mm) con una fotocamera CCD ("*charge coupled device*", indica una particolare classe di dispositivi a semiconduttore). Le rilevazioni sono state

effettuate su 12 suini anestetizzati a torace aperto, così da poter inserire la sonda ad ago direttamente nel ventricolo sinistro attraverso un'incisione nell'appendice atriale attraverso la valvola mitrale.

Grazie a questa strumentazione è stato possibile osservare come i vasi subendocardici diminuiscano il loro diametro grazie alla contrazione del muscolo cardiaco. Inoltre, è stata registrata una dilatazione dei vasi venosi.

Nella *Figura 3.10* è possibile osservare la variazione temporale del diametro coronarico per più di un ciclo cardiaco. Partendo dall'istante segnato come "end-diastole" (che indica anche l'inizio della sistole) si osserva la diminuzione del raggio dei vasi durante la fase sistolica a cui segue, dall'istante "end-systole" fino al picco successivo (indicativo della fine del battito), la dilatazione del raggio durante la fase diastolica, fino al raggiungimento della dimensione iniziale.

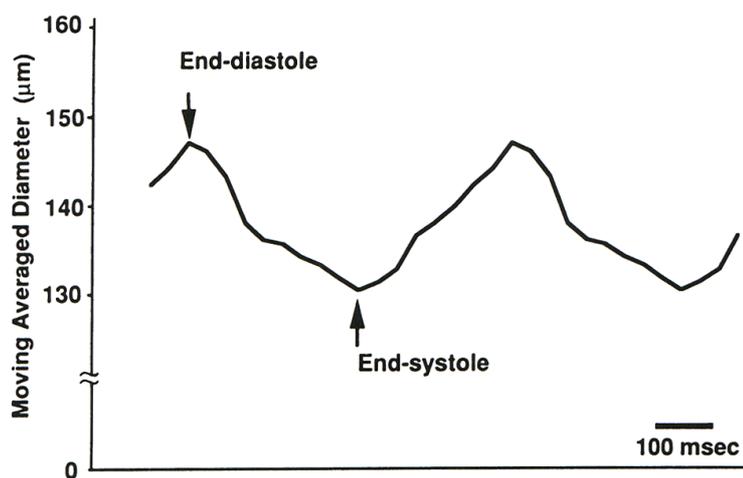


Figura 3.10 - Variazione del diametro dei vasi subendocardici [46]

Yada et al. [46] forniscono la curva di variazione del raggio solo per i vasi subendocardici e non per la componente arteriosa e venosa. Non avendo ulteriori figure a disposizione, ma conoscendo la tipica variazione percentuale di ciascun tratto (*Paragrafo 1.2.3*), decidiamo di utilizzare la morfologia della curva in *Figura 3.10* non solo per il letto vascolare, ma anche per le arterie e la componente venosa. Di conseguenza, digitalizziamo la curva per un singolo battito cardiaco, la interpoliamo attraverso la funzione *smooth* disponibile in MATLAB e, attraverso la funzione illustrata in *Appendice A*, simuliamo la diversa percentuale di contrazione o dilatazione. Per farlo, la funzione normalizza la curva rispetto al suo massimo, così che sia pari a 1, per poi calibrarla in modo che il minimo ricada a 0.85 quando simuliamo la variazione delle arterie e 0.7 quando simuliamo il letto vascolare (*Figura 3.11a*). Per la componente venosa la curva viene capovolta, così da simulare la dilatazione del raggio durante il ciclo cardiaco (*Figura 3.11b*).

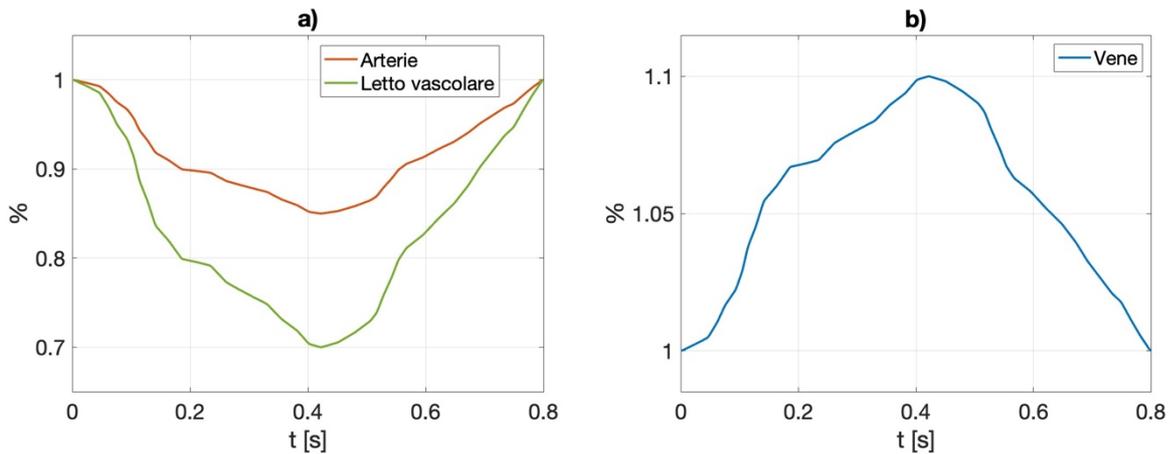


Figura 3.11 - Variazione del raggio delle coronarie con Yada: a) in rosso le arterie in verde il letto vascolare, b) in blu le vene

Definendo poi il vettore che descrive le curve riportate in *Figura 3.11* come R_{Yada} , l'*Equazione 12* può essere adeguatamente manipolata per ottenere la resistenza tempo-variante in un vaso secondo la seguente relazione:

$$R = \frac{8\mu l}{\pi(R_{Yada} \cdot r_0)^4} = \frac{8\mu l}{\pi R_{Yada}^4 r_0^4}$$

Equazione 20 - Formula analitica della resistenza aggiornata per tenere conto della variazione del raggio dovuta all'azione miocardica

Le onde di flusso e pressione ottenute simulando la variazione istante per istante delle resistenze vascolari in accordo con l'*Equazione 19* sono riportate di seguito (ricordiamo che non è stata apportata alcuna modifica al valore di tutti gli altri parametri del circuito).

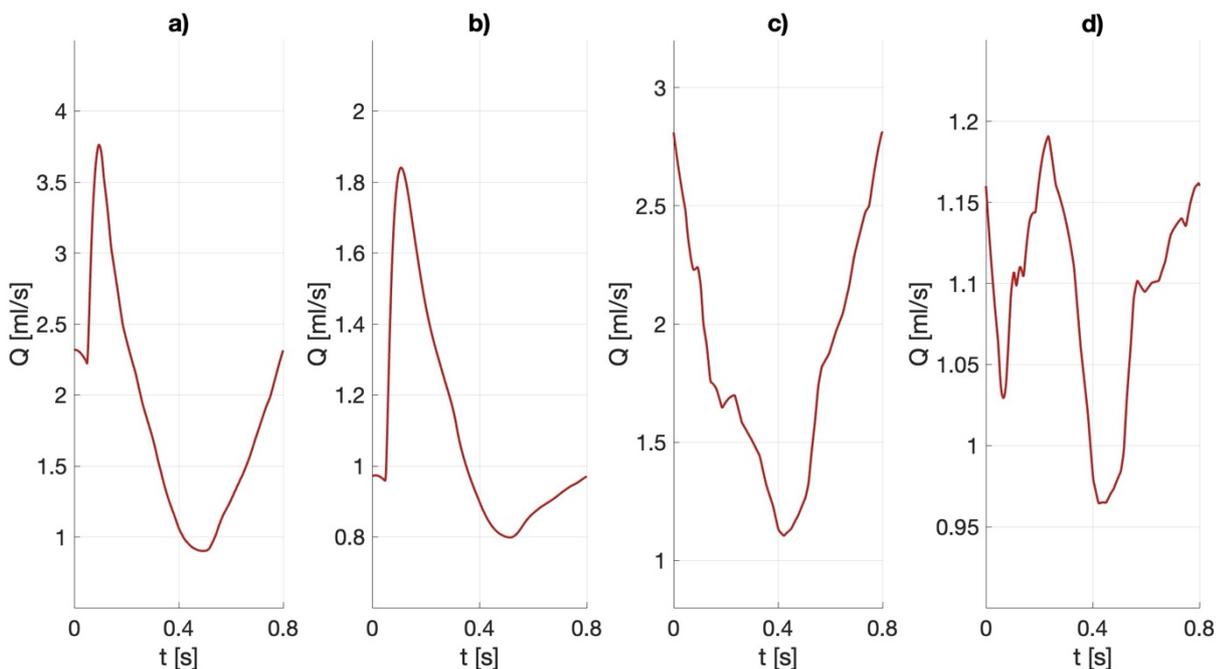


Figura 3.12 - Flussi calcolati assumendo l'Equazione 19 per la resistenza vascolare: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro

Dalle immagini in *Figura 3.12* si osservano evidenti differenze con le previsioni del modello con resistenze costanti, *Figura 3.8*. Tuttavia, si evince che la nuova strategia non è in grado di riprodurre la morfologia desiderata. I flussi arteriosi e microvascolari, in particolare, continuano a presentare il picco nella fase sistolica invece che in quella diastolica, mentre nel flusso microvascolare sinistro non è osservabile alcun picco.

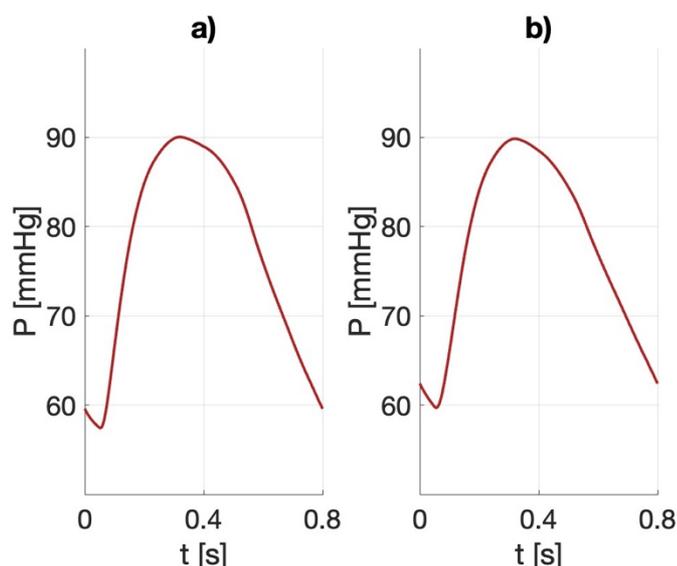


Figura 3.13 - Flussi calcolati assumendo l'Equazione 19 per la resistenza vascolare: a) ramo sinistro, b) ramo destro

La morfologia delle onde di pressione arteriosa, in *Figura 3.13*, rimane pressoché inalterata rispetto ai risultati ottenuti senza la variazione del raggio, *Figura 3.9*, riuscendo però a portare il picco di pressione a 90 mmHg (probabilmente grazie alla riduzione dei flussi arteriosi e del letto vascolare).

Dalle onde di flusso in *Figura 3.12* è apprezzabile come il nuovo approccio porti effettivamente a un'alterazione nella loro morfologia, ma tale variazione sembra essere temporalmente in ritardo rispetto al risultato atteso. Inoltre, il mantenimento del picco nei primi istanti del ciclo suggerisce una riduzione non sufficientemente veloce del diametro, ossia un aumento non sufficientemente veloce della resistenza. Un ragionamento analogo può essere fatto per gli ultimi istanti temporali del ciclo, in cui si può affermare che il diametro non cresce abbastanza velocemente (quindi la resistenza non diminuisce abbastanza velocemente) per garantire la formazione del picco nella fase diastolica.

Una possibile spiegazione sull'inadeguatezza delle curve in *Figura 3.11* può essere ricondotta alla specie su cui sono state effettuate le misurazioni, i suini [3]. I cuori di questi animali presentano forti parallelismi con la struttura anatomica del cuore umano, ma esistono alcune differenze nell'alternarsi delle fasi del ciclo cardiaco. Lelovas et al. [26] riportano che i suini

manifestano un *heart rate* medio pari all'incirca il doppio di quello umano (un ciclo cardiaco suino dura metà del nostro) e, nonostante il rapporto tra le fasi diastoliche e sistoliche sembra essere pressoché identico al nostro, vengono riportate delle differenze nella durata temporale dei tratti *PR* e *QT* nel segnale *ECG*.

A parità di struttura anatomica, le differenze osservate ci suggeriscono una possibile incompatibilità, almeno parziale, nelle variazioni temporali dei raggi coronarici tra le due specie, soprattutto a fronte dell'assenza di misurazioni in vivo su soggetti umani.

3.3.2. CURVA DI ELASTANZA CAPOVOLTA

A fronte dei risultati ottenuti utilizzando la curva proposta da Yada et al. [46], si è voluto proseguire con la stessa strategia concettuale introducendo però, per la variazione temporale del raggio, delle nuove curve che fornissero i risultati desiderati. In particolare, come già dedotto dai precedenti risultati, necessitiamo di una curva che descriva una variazione più veloce della resistenza. Una possibile soluzione è stata individuata nella curva di *elastanza tempo-variante* $E(t)$.

Come descritto nel *Paragrafo 2.1*, l'elastanza è una funzione tempo-dipendente che permette di correlare, attraverso una relazione lineare (*Equazione 1*), la pressione della camera ventricolare sinistra con il suo volume. L'elastanza si riferisce strettamente al comportamento meccanico delle camere cardiache ed è indicativa dell'interazione fluido-struttura. Nonostante non ci sia una correlazione diretta con le coronarie, queste sono immerse nel tessuto miocardico e risentono della pressione ventricolare, la quale è correlata alla variazione di volume proprio attraverso l'elastanza. Possiamo quindi supporre, e adottare, una correlazione indiretta tra l'elastanza e la variazione del raggio delle coronarie.

Osservando la *Figura 2.4*, l'elastanza aumenta durante la fase sistolica, diminuisce rapidamente a partire dalla fine della sistole, a circa un terzo del battito in un soggetto sano, per rimanere costante per tutta la diastole. A noi interessa l'evoluzione opposta: durante la fase sistolica il raggio delle coronarie deve diminuire per poi aumentare durante la diastole. Una strategia per ottenere questa curva è capovolgere l'elastanza; così facendo il raggio dei vasi diminuirebbe durante la fase sistolica per poi aumentare molto rapidamente in quella diastolica. Per utilizzare l'elastanza è necessario manipolarla similmente alla curva di Yada et al. [46], come descritto nel *Paragrafo 3.3.1*. Data la curva, la si digitalizza ed interpola attraverso la funzione *smooth* disponibile in MATLAB per poi, grazie alla funzione illustrata in *Appendice A*, simulare la diversa percentuale di contrazione o dilatazione dei vasi coronarici. La funzione normalizza il

ribaltamento dell'elastanza per il suo massimo, così che sia pari a 1 , per poi calibrarla in modo che il minimo ricada a 0.85 quando simuliamo la variazione delle arterie e 0.7 quando simuliamo il letto vascolare (*Figura 3.14a*). Per la componente venosa si utilizza l'elastanza *non* capovolta, così da simulare la dilatazione del raggio durante il ciclo cardiaco (*Figura 3.14b*).

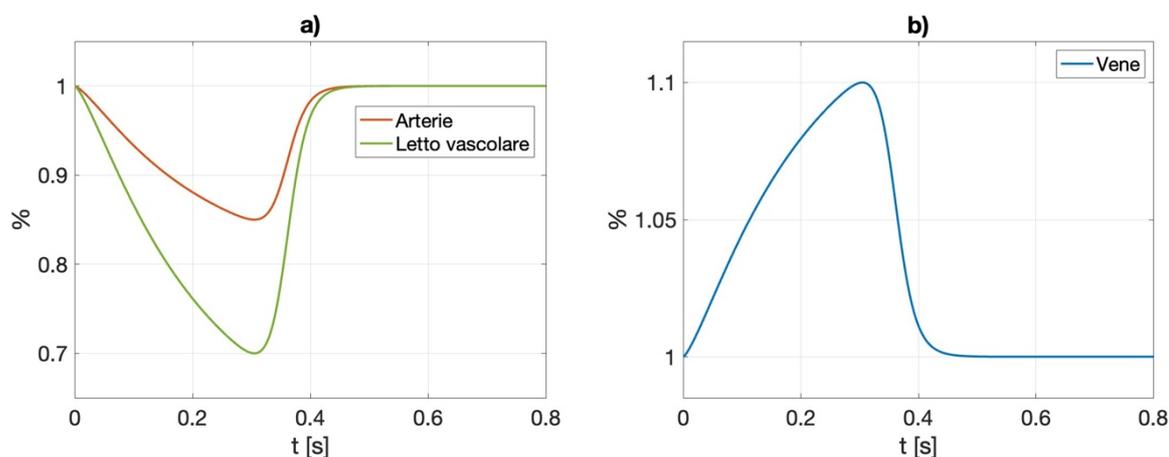


Figura 3.14 - Variazione del raggio delle coronarie con l'elastanza: a) in rosso le arterie in verde il letto vascolare, b) in blu le vene

Dalle nuove onde di flusso, riportate in *Figura 3.15*, osserviamo come questa strategia sia in grado di riprodurre la morfologia desiderata. I flussi dei tratti microvascolari presentano il picco nella fase diastolica, il flusso arterioso sinistro presenta un nuovo picco nella fase diastolica di quantità paragonabile a quello nella fase sistolica, mentre il flusso nel ramo arterioso destro mantiene il picco in sistole. La nuova configurazione è quindi in grado di riprodurre i flussi desiderati a livello del letto vascolare, molto probabilmente per la grande variazione di resistenza, mentre nel tratto arterioso ci avviciniamo al risultato desiderato (il nuovo picco diastolico non supera quello sistolico per 0.3 ml/s). Basandoci sulle considerazioni precedenti, se applicassimo una più veloce diminuzione del raggio riusciremo ad abbassare il picco sistolico.

Nell'onda di pressione arteriosa, in *Figura 3.16*, non si osservano differenze significative rispetto ai risultati ottenuti con la configurazione del *Paragrafo 3.1.1* (variazione dei raggi con la curva di Yada et al. [46]): i valori di scala rimangono sostanzialmente identici al precedente tentativo, variando leggermente la morfologia della curva.

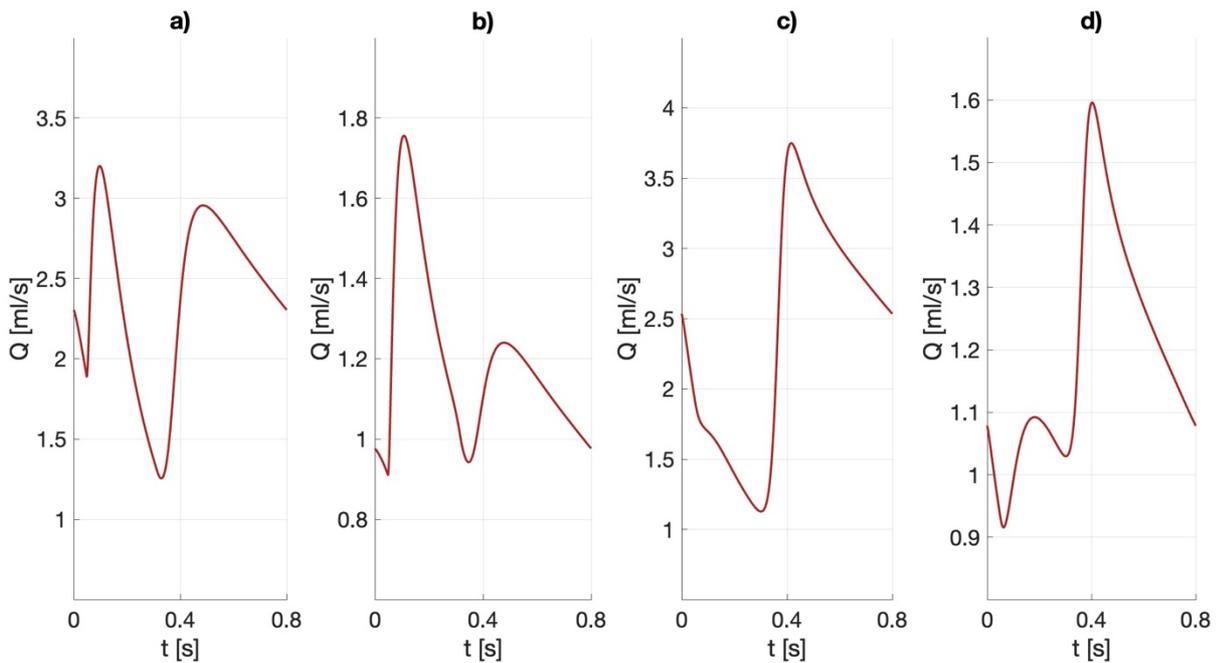


Figura 3.15 - Flussi della configurazione con variazione del raggio con elastanza capovolta: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro

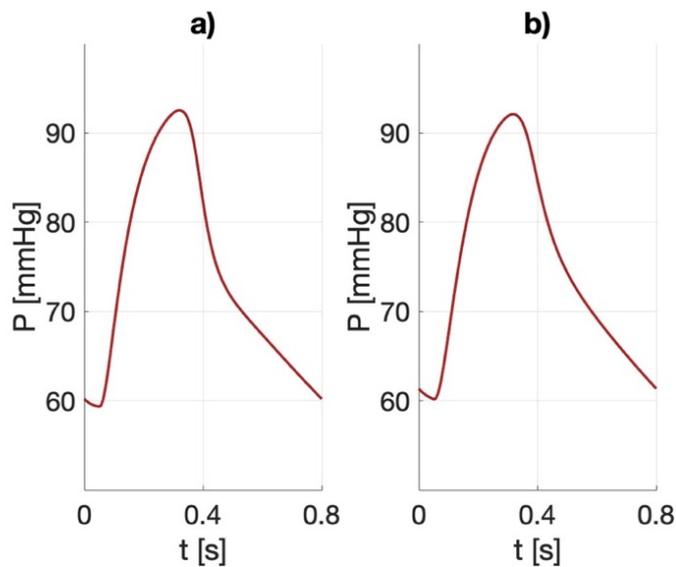


Figura 3.16 - Pressioni arteriose della configurazione con variazione del raggio con elastanza capovolta: a) ramo sinistro, b) ramo destro

3.3.3. INVERSO DELLA CURVA DI ELASTANZA

Appurata la correlazione indiretta tra l'elastanza e i vasi coronarici, ed essendoci avvicinati alla morfologia desiderata, si prosegue nella ricerca di un modello fisicamente basato in grado di riprodurre efficacemente la variazione temporale dei raggi coronarici.

L'obiettivo è di abbassare il picco di flusso sistolico sinistro senza cambiare la percentuale di riduzione dal raggio (per non discostarsi dalle informazioni di letteratura come descritto nel *Paragrafo 1.2.3*). Sarà necessario agire sulla morfologia della curva, in particolare sulla velocità

di riduzione del raggio nella fase sistolica. Osservando *Figura 3.14a*: all'inizio del ciclo cardiaco il raggio comincia a diminuire raggiungendo il suo minimo alla fine della fase sistolica, da qui ha una fase di crescita quasi istantanea fino al raggiungimento del suo massimo che viene mantenuto per tutta la diastole. La costanza nell'ultima fase permette al flusso di raggiungere il picco diastolico, mentre la lenta decrescita iniziale non contrasta la creazione di quello sistolico. Potrebbe, quindi, essere necessario diminuire più velocemente il raggio nei primi istanti, andando a creare un *plateau* prima della fase di crescita.

Per ottenere la nuova curva è necessario partire dalla *legge di Laplace* (riportata per il ventricolo sinistro nell'*Equazione 20*):

$$P_{tm} = \frac{\sigma \cdot d}{r}$$

Equazione 21 - Legge di Laplace

con P_{tm} la pressione transmurale, σ lo stress parietale uniformemente distribuito e d lo spessore della parete.

Dato un corpo cavo con sezione trasversale circolare, come un vaso sanguigno o una camera cardiaca (con le opportune approssimazioni), la legge di Laplace esprime la pressione esercitata sulla parete interna del condotto in funzione dello stress parietale, risultante proprio dall'azione della pressione e dalle caratteristiche geometriche del vaso (il raggio e lo spessore della parete). Sappiamo, inoltre, che la pressione di una camera cardiaca può essere correlata al suo volume attraverso l'*elastanza* $E(t)$ (*Equazione 1*). Quindi, sostituendo P_{tm} con la relazione lineare otteniamo:

$$E(t) \cdot \Delta V = \frac{\sigma \cdot d}{r}$$

Equazione 22

Dato che ci interessa la variazione del raggio nel tempo, invertiamo l'equazione, ottenendo:

$$r(t) = \frac{\sigma \cdot d}{E(t) \cdot \Delta V}$$

Equazione 23 – Relazione tra raggio ed elastanza

Il raggio della camera è inversamente proporzionale all'elastanza. Sfruttando il parallelismo descritto nel paragrafo precedente, possiamo considerare che anche il raggio delle coronarie vari in modo simile a quello del ventricolo. In particolare: essendo i vasi immersi all'interno del tessuto miocardico, essi risentiranno della contrazione ventricolare, potendo quindi supporre che la curva della variazione del raggio coronarico abbia una forma simile, o almeno

molto vicina, a quella del ventricolo sinistro, che risulta inversamente proporzionale all'elastanza. In conclusione, considereremo l'inverso di $E(t)$ e non il suo capovolgimento.

Ovviamente questa è una forte approssimazione del comportamento dei vasi sanguigni e della camera ventricolare. Infatti, all'interno dell'*Equazione 22*, tutti i termini variano nel tempo, non solo l'elastanza:

- lo stress parietale dipende direttamente dalla pressione, quindi varierà anch'esso nel tempo;
- è ben noto che la parete del ventricolo si riduce durante la fase sistolica in modo diverso in base alla zona del ventricolo presa in considerazione (verso l'apice del ventricolo la parete si restringe lungo la direzione longitudinale e trasversale, mentre tende ad aumentare lungo quella radiale);
- e, ovviamente, anche il volume della camera ha un suo andamento temporale.

La nostra approssimazione viene giustificata sia dalla natura di questo elaborato, che non si basa su attività di laboratorio, sia dall'assenza di dati affidabili in letteratura: le curve di σ reperibili sono sempre riferite a soggetti animali e non vengono validate da altri studi, la variazione dello spessore della parete varia in base alla regione del ventricolo presa in considerazione e, dato che il nostro modello non descrive dettagliatamente la disposizione dei vasi, ci risulta difficile introdurla senza effettuare ulteriori approssimazioni; mentre la variazione del volume possiamo ritenere che sia in qualche modo incorporata nella curva di elastanza.

Avendo compiuto queste opportune considerazioni, decidiamo di utilizzare l'inverso dell'elastanza per simulare la variazione del raggio coronarico nel tempo. Per farlo, dobbiamo compiere gli stessi passaggi utilizzati con la curva di Yada et al. [46] nel *Paragrafo 3.3.1* e con il capovolgimento dell'elastanza nel *Paragrafo 3.3.2*. Data la curva, la si digitalizza ed interpola attraverso la funzione *smooth* disponibile in MATLAB per poi, grazie alla funzione illustrata in *Appendice A*, simulare la diversa percentuale di contrazione o dilatazione dei vasi coronarici. La funzione normalizza l'inverso dell'elastanza rispetto al suo massimo, così che sia pari a 1, per poi calibrarla in modo che il minimo ricada a 0.85 quando simuliamo la variazione delle arterie e 0.7 quando simuliamo il letto vascolare (*Figura 3.17a*). Per la componente venosa si capovolge l'inverso dell'elastanza, così da simulare la dilatazione del raggio durante il ciclo cardiaco (*Figura 3.17b*).

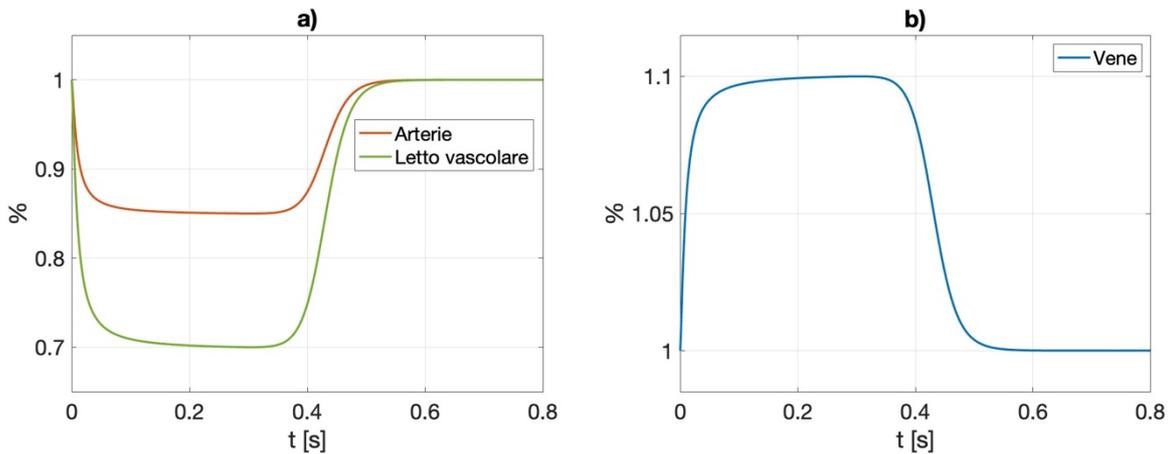


Figura 3.17 - Variazione del raggio delle coronarie con l'inverso dell'elastanza: a) in rosso le arterie in verde il letto vascolare, b) in blu le vene

Le nuove curve per i tratti arteriosi e del letto vascolare, *Figura 3.17a*, diminuiscono molto velocemente nella fase iniziale per poi raggiungere il minimo al termine della sistole diminuendo più lentamente. La seconda parte della curva è praticamente identica al ribaltamento, in *Figura 3.14a*, presentando una rapida crescita per poi rimanere costante fino alla fine.

I nuovi flussi del letto vascolare, riportati in *Figura 3.18cd*, rimangono molto simili al tentativo precedente: il picco è mantenuto in diastole mentre il flusso sistolico diminuisce leggermente rispetto al caso precedente. Il flusso arterioso sinistro presenta le caratteristiche desiderate: mostra due picchi corrispondenti alle due fasi cardiache, con quello diastolico maggiore rispetto al sistolico che viene smorzato, rispetto alla *Figura 3.15a*, grazie alla maggior velocità nella variazione della resistenza.

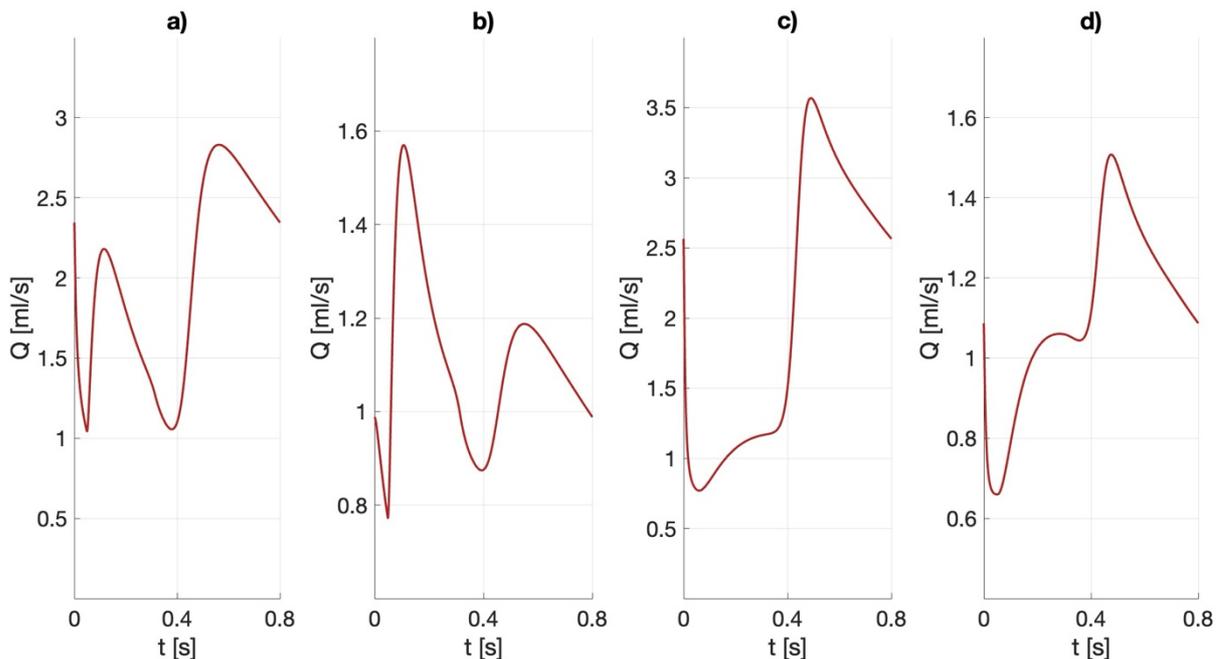


Figura 3.18 - Flussi della configurazione con variazione del raggio con l'inverso dell'elastanza: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro

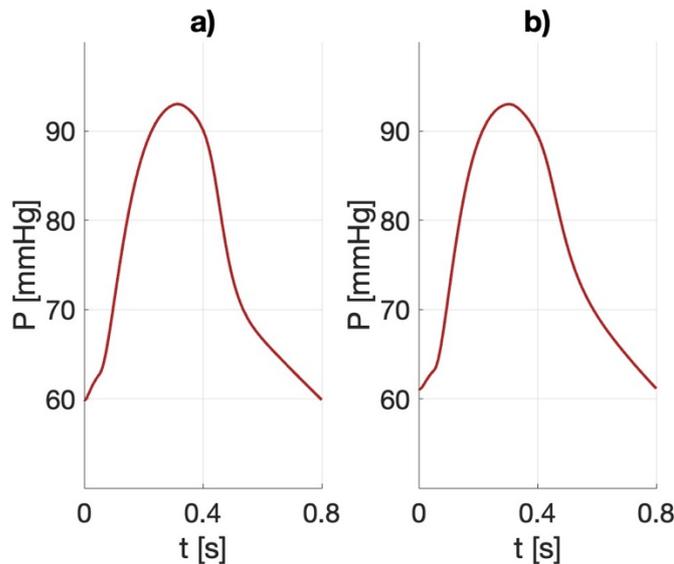


Figura 3.19 - Pressioni arteriose della configurazione con variazione del raggio con l'inverso dell'elastanza: a) ramo sinistro, b) ramo destro

In *Figura 3.20* effettuiamo il confronto tra le curve di flusso ottenute dal modello simulando l'azione miocardica sui vasi sanguigni attraverso il ribaltamento dell'elastanza e mediante la sua inversione. Le differenze principali si osservano per i flussi del ramo sinistro, *Figura 3.20a,c*, per la significativa riduzione del flusso sistolico, sia nel tratto arterioso (il picco si riduce di 1 ml/s) che in quello microvascolare, e una leggero abbassamento di quello diastolico. Nel ramo destro viene non viene alterata la forma delle onde di flusso, mostrando un leggero abbassamento nei valori di scala (il picco sistolico nel flusso arterioso si riduce di 0.1 ml/s). La principale differenza sussiste nella manifestazione della fascità del flusso arterioso sinistro.

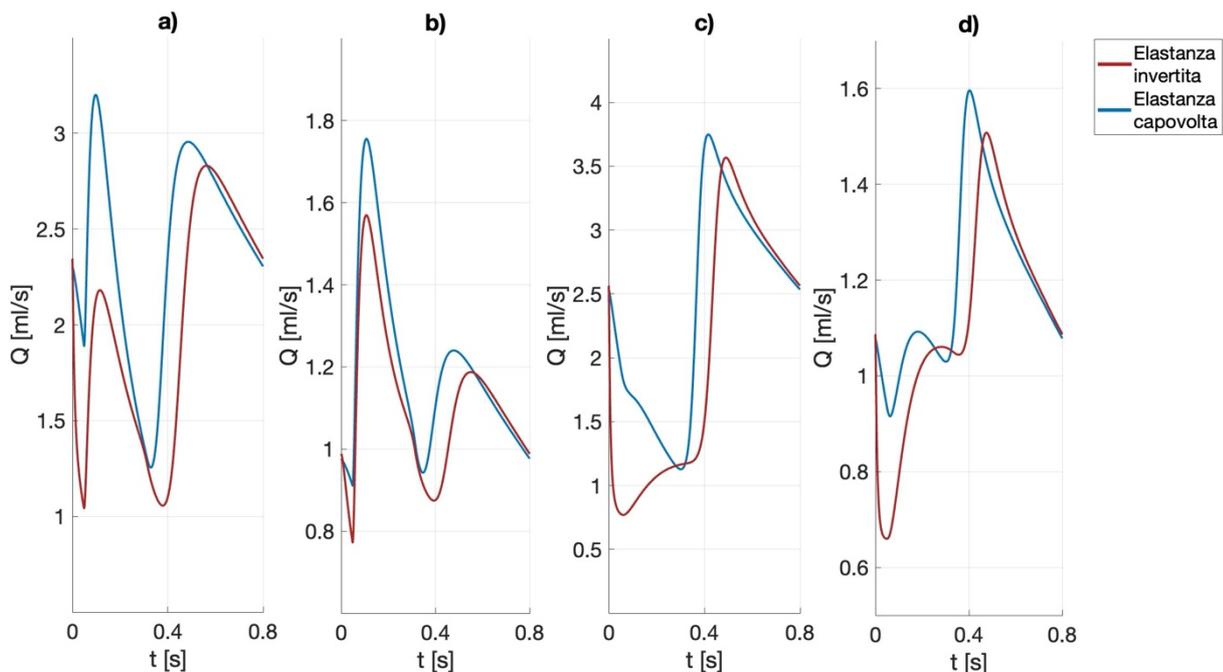


Figura 3.20 - Confronto tra i flussi ottenuti simulando la variazione del raggio coronarico con l'elastanza invertita, in rosso, e l'elastanza ribaltata, in blu: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro

Concludiamo che utilizzare l'inverso dall'elastanza come variazione temporale della resistenza ci consente di raggiungere la morfologia desiderata per le curve di flusso dei tratti arteriosi e microvascolari, concordemente con le informazioni di letteratura.

3.4. RELAZIONE STRESS-STRAIN DEL LV

Nel paragrafo precedente sono stati illustrati i passaggi che ci hanno permesso di simulare l'onda di flusso e di pressione delle coronarie. È stata implementata una variazione temporale della resistenza coronarica a seguito della diminuzione del calibro delle coronarie e del letto vascolare e dell'aumento per le vene, come effetto dell'azione miocardica, ricavando la curva dall'inverso dell'elastanza. Questa scelta si è basata sull'equazione di Laplace e sull'ipotesi che ciò che avviene a livello dei vasi coronarici sia simile a quello che avviene nel miocardio, essendo le coronarie immerse in quest'ultimo. L'elastanza, però, pur rappresentando la funzione meccanica ventricolare, è definita a partire dalle grandezze proprie del fluido (la pressione e il volume di sangue contenuto istante per istante nel ventricolo), piuttosto che a quelle della parte solida. Ne consegue che stiamo trattando un oggetto solido, i vasi sanguigni e il tessuto miocardico, con una grandezza che si riferisce a un'entità fluida, il sangue.

L'obiettivo di questo paragrafo è quindi quello di passare al dominio solido, ricercando una correlazione tra lo stress e la deformazione del ventricolo a partire dalla quale ricavare l'andamento del raggio coronarico.

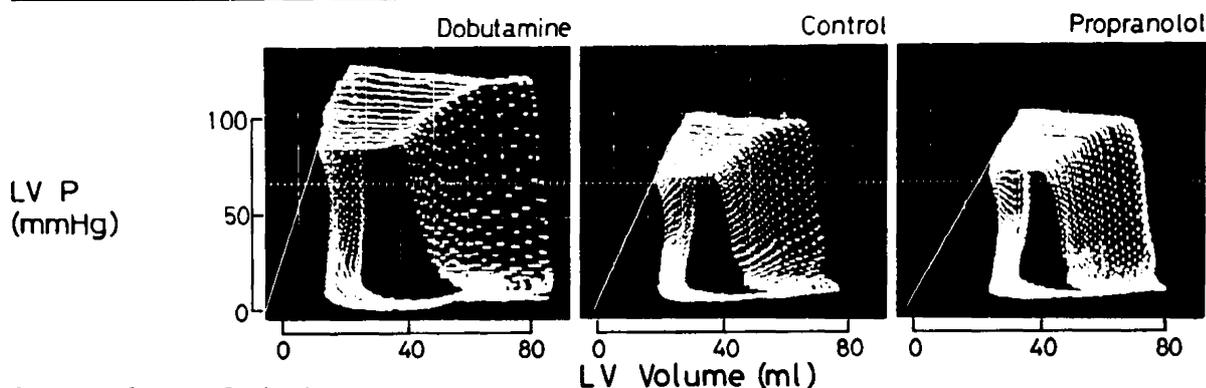
3.4.1. RELAZIONE STRESS-STRAIN

Si è deciso di utilizzare i valori di tensione (*stress*) e deformazione (*strain*) non solo perché sono le grandezze che caratterizzano il comportamento dei tessuti ma, anche, grazie ad alcune informazioni di letteratura che supportano la nostra idea.

Kaseda et al. [21] hanno confrontato l'*ESPVR* di cuori canini, misurata in vivo simulando cambiamenti della contrattilità per ottenere più PV-loop, con la relazione pressione-lunghezza di fine sistole (*end-systolic pressure-length relationship ESPLR*) e la relazione tensione-deformazione di fine sistole (*end-systolic stress-strain relationship ESSSR*). Le misurazioni sono state effettuate durante una riduzione della pressione arteriosa, ocludendo temporaneamente la vena cava inferiore. Per ottenere le tre rette sono state rilevate le grandezze degli assi per più cicli cardiaci, così da congiungere i punti di fine sistole di ciascun ciclo. Soffermandoci sull'*ESPVR* e sull'*ESSSR* (essendo le grandezze di nostro interesse) si afferma che presentano pendenza paragonabile e la loro intersezione con l'asse x (volume per l'*ESPVR*

e deformazione per l'ESSSR) non cambia significativamente tra la condizione di controllo e quelle ottenute attraverso l'iniezione di dobutamina e propranololo, come osservabile in *Figura 3.21*.

Pressure-Volume Relation



Stress-Strain Relation

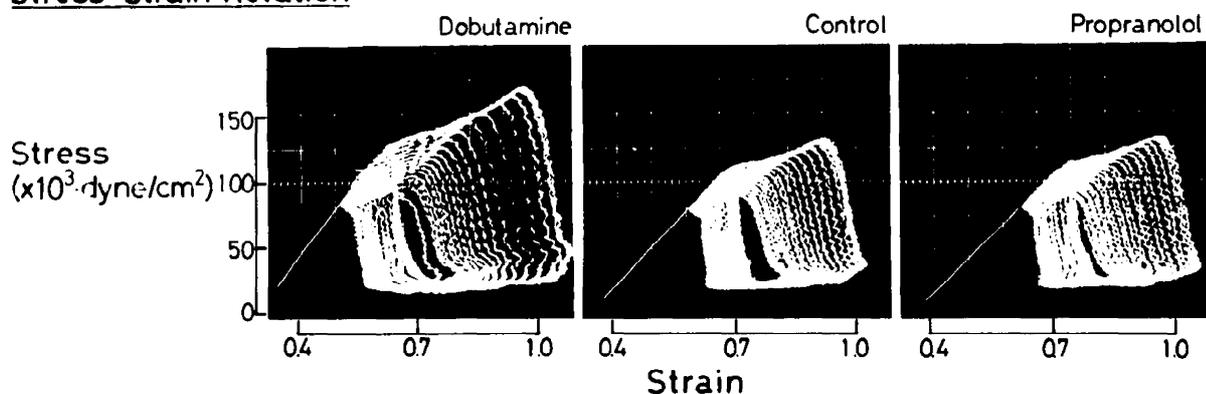


Figura 3.21 - PV loop e stress-strain loop di cuori canini in tre condizioni: somministrazione di dobutamina, di propranololo e in condizioni fisiologiche (controllo); nei PV loop viene riportata l'ESPVR, nei loop stress-strain viene riportata l'ESSSR [21]

Basandoci su questi risultati, che sembrano confermare la nostra ipotesi, decidiamo di procedere alla ricerca dei valori di tensione e deformazione relativi a soggetti umani, possibilmente sani di sesso maschile.

Grossman et. al [19] hanno rilevato lo stress a parete del ventricolo sinistro in un intero ciclo cardiaco su 30 pazienti, dei quali 18 con un sovraccarico del volume ventricolare mentre 6 privi di evidenti malattie cardiache.

Le misurazioni sono state effettuate sia attraverso la tecnica *angiografica* che quella *ecografica*. Basandoci sulle caratteristiche delle due tecniche (vantaggi e svantaggi previsti dall'utilizzo dell'una o dell'altra) e la morfologia delle curve riportate in *Figura 3.22*, decidiamo di utilizzare quella ottenuta attraverso angiografia. Le due curve non presentano sostanziali differenze, con una leggera distinzione nell'istante temporale in cui si formano i due picchi, che risultano leggermente sfasati. Infine, la morfologia della curva ottenuta con *angiografia* sembra avvicinarsi maggiormente a quella desiderata (la fase di crescita dello stress è molto veloce e

coincide con la fase di contrazione isovolumetrica della camera ventricolare, mentre la fase di decrescita appare più lenta e graduale).

Dall'articolo si evince che le fasi del ciclo cardiaco sono sfasate rispetto al nostro modello, nel quale un ciclo dura 0.8 s e un ciclo cardiaco comincia con la fase di contrazione isovolumetrica (in figura il rapido incremento dello stress). Inoltre, l'unità di misura dello stress differisce da quella che otteniamo nel nostro modello. Dovremo, successivamente al processo di digitalizzazione e ricostruzione, traslare e convertire l'unità di misura della curva (la curva finale è riportata in *Figura 3.23*):

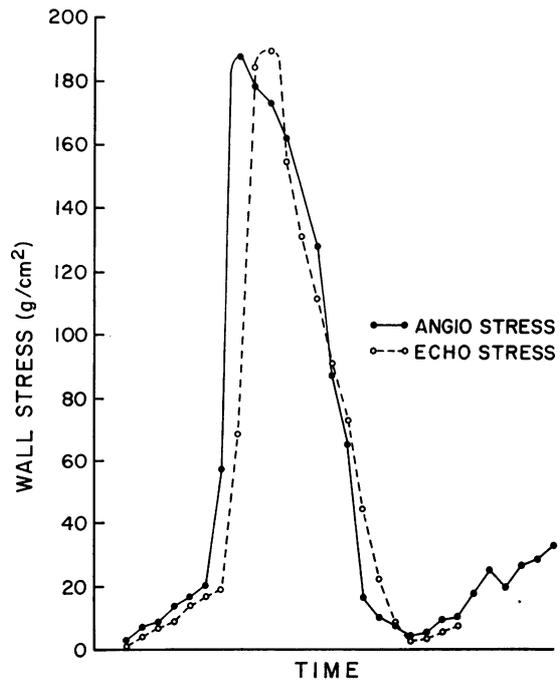


Figura 3.22 - Stress a parete del ventricolo sinistro calcolato in un ciclo cardiaco per un soggetto sano; la curva a pallini pieni è stata calcolata attraverso angiografia, la curva a pallini vuoti attraverso ecografia [16]

$$1\text{ atm} = 1033\text{ g/cm}^2 = 101325\text{ Pa} \rightarrow 1\text{ g/cm}^2 = 98.088\text{ Pa}$$

Per quanto riguarda la deformazione, Pedrizzetti et. al [37] hanno studiato la deformazione ventricolare di cuori pulsanti in vivo su trenta soggetti, attraverso una registrazione ecocardiografica tridimensionale, rilevando la variazione maggiore lungo la direzione longitudinale. Riportata in *Figura 3.24*, la deformazione longitudinale del ventricolo sinistro si riduce durante la fase sistolica, arrivando a una contrazione del 30%.

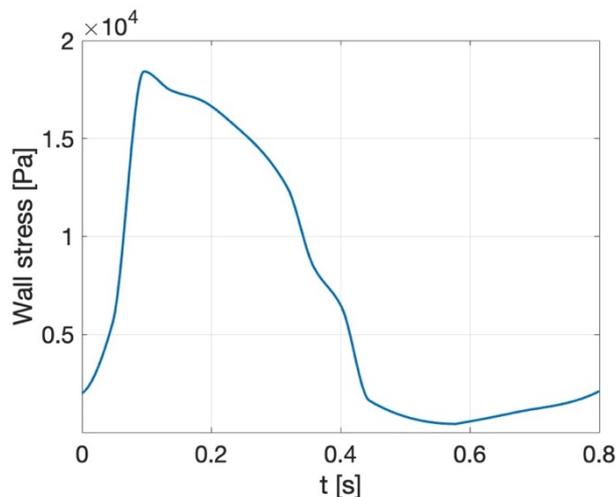


Figura 3.23 - Curva dello stress a parete rilevato attraverso angiografia rielaborata (traslata e convertita l'unità di misura) [19]

Lo studio dimostra che la deformazione del ventricolo si verifica principalmente lungo le direzioni principali funzionali, le quali sono sicuramente correlate con la direzione delle fibre, ma non vi coincidono perfettamente. Le fibre, essendo disposte a strati sovrapposti e circondando il corpo ventricolare avvolgendo a spirale, variano la loro direzione da strato a strato. Di conseguenza, le direzioni principali sono intermedie rispetto a quelle dei diversi strati di fibre.

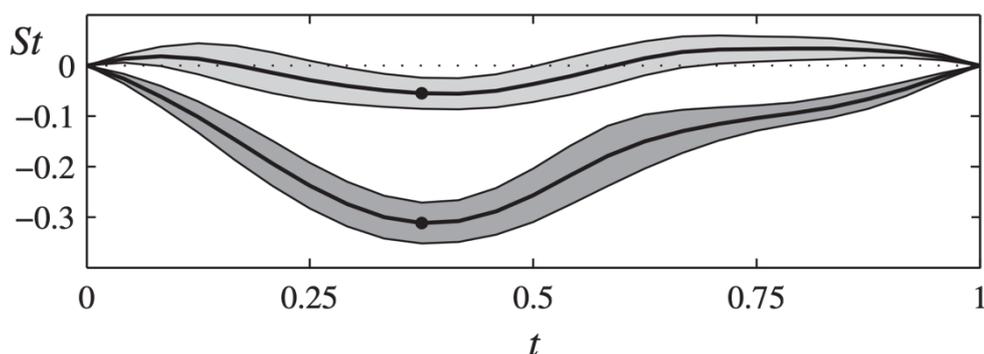


Figura 3.24 - Evoluzione nel tempo della deformazione longitudinale del LV durante il battito cardiaco raggiungendo un minimo del 30% per poi recuperare la propria dimensione durante la dilatazione bifasica del LV; viene riportata la curva media insieme agli standard deviation [37]

Nella *Figura 3.24* sono presenti due curve: quella inferiore, che mostra una contrazione del 30%, riferisce alla deformazione del ventricolo sinistro lungo la direzione principale (direzione longitudinale), mentre la curva superiore riferisce alla deformazione lungo una direzione secondaria.

Nel lavoro di Duncan et. al [12] sono state rilevate le deformazioni del ventricolo sinistro lungo tre direzioni (longitudinale, circonferenziale e radiale) in 6-7 posizioni distinte attraverso la tecnica *Doppler* e con l'ecografia denominata "tracciamento delle macchie" (*speckle-tracking echocardiography*). La curva di deformazione longitudinale e la sua deformazione massima risultano coerenti con i risultati ottenuti da Pedrizzetti [37].

Il lavoro di Duncan conferma i dati di letteratura, in quanto lungo la direzione longitudinale e circonferenziale si registra sempre una contrazione delle dimensioni ventricolari, mentre lungo la direzione radiale si verifica una dilatazione. In quest'ultima, basandosi sulla posizione in cui avviene il rilevamento, è possibile registrare una contrazione delle fibre muscolari durante la fase diastolica, seguita da una dilatazione che raggiunge il suo picco a fine della sistole/inizio della diastole. L'articolo riporta i seguenti valori di deformazione (valori medi e standard deviation): lungo la direzione longitudinale $-19.7\% \pm 0.4\%$, lungo la direzione radiale $+47.3\% \pm 1.9\%$, infine lungo la direzione circonferenziale $-23.3\% \pm 0.7\%$.

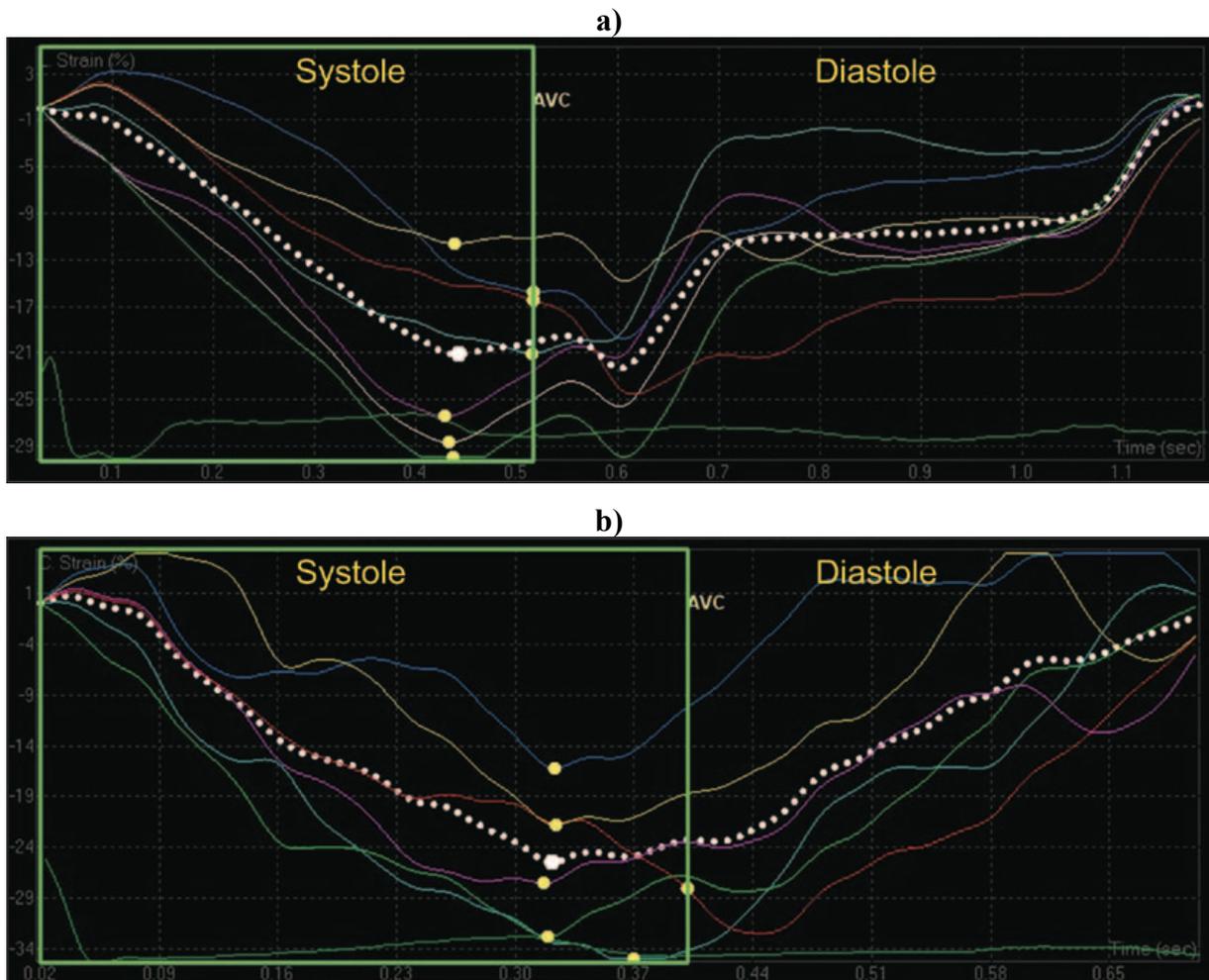


Figura 3.25 - Curve di deformazione del ventricolo sinistro lungo la direzione longitudinale (a) e circonferenziale (b) rilevate da Duncan et al. [37]

Il prossimo passo risiede nella scelta della curva di deformazione. In letteratura viene solitamente utilizzata la deformazione longitudinale, essendo la direzione lungo cui si sviluppa il corpo ventricolare. Ma i vasi coronarici non si dispongono secondo una direzione specifica (a meno di particolari casi e per brevi tratti), quindi la loro contrazione radiale non può essere associata a un'unica direzione, ma non siamo neanche in grado di ricondurla a una combinazione diverse direzioni. Per tali ragioni, valuteremo la deformazione del ventricolo sia lungo la direzione longitudinale (verrà utilizzata la curva di Pedrizzetti in *Figura 3.24* essendo già elaborata e rappresentando il valore medio delle misurazioni effettuate) sia quella radiale, in *Figura 3.26*. Per questa direzione, verrà presa in considerazione la curva gialla essendo quella con la minor fase di contrazione all'inizio della sistole (un'alternativa potrebbe essere quella di considerare la media di tutte le curve). La direzione circonferenziale non verrà analizzata in quanto presenta una morfologia molto simile alle curve che riferiscono alla direzione longitudinale (*Figura 3.25*).

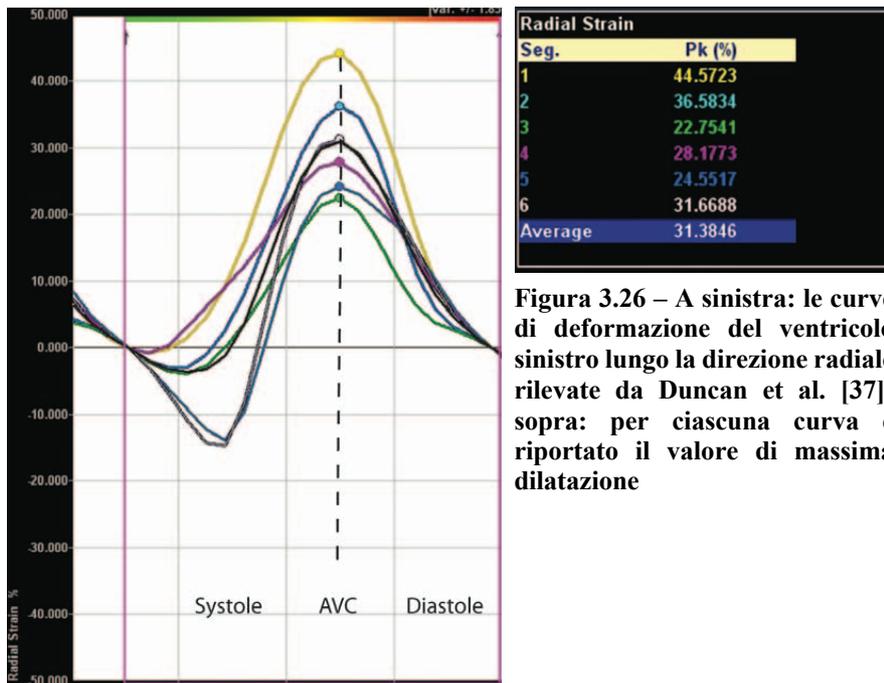


Figura 3.26 – A sinistra: le curve di deformazione del ventricolo sinistro lungo la direzione radiale rilevate da Duncan et al. [37]; sopra: per ciascuna curva è riportato il valore di massima dilatazione

3.4.2. COSTRUZIONE DEL CICLO STRESS-STRAIN

Scelte le curve di deformazione e tensione del ventricolo sinistro procediamo nella realizzazione del *ciclo tensione-deformazione*, ponendo lo stress lungo l'asse y e lo strain sull'asse x . Volendo analizzare la deformazione lungo due direzioni, quella longitudinale e quella radiale, costruiremo due cicli di tensione-deformazione (in Figura 3.27 vengono mostrati in confronto con il *PV-loop* così da fornire una valutazione qualitativa della loro forma e somiglianza).

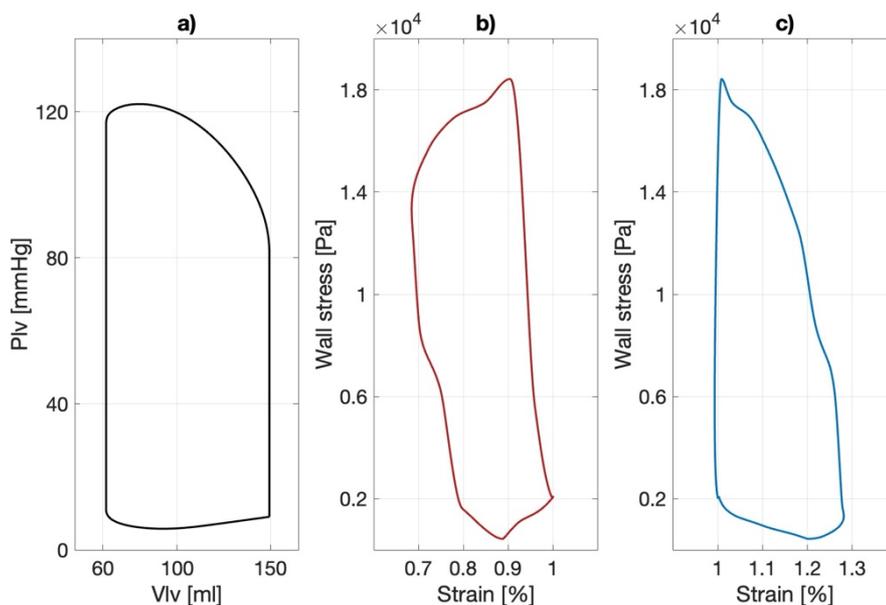


Figura 3.27 - a) PV loop del modello completo; b) stress-strain loop con deformazione longitudinale; c) stress-strain loop ottenuto con deformazione radiale

Ricordiamo che vogliamo passare dal dominio fluido, in cui utilizziamo l'elastanza che rappresenta l'interazione fluido-struttura, al dominio solido dei tessuti, quindi effettueremo sui cicli di tensione-deformazione gli stessi passaggi che applicheremmo al *PV loop* per ricavare l'elastanza. L'elastanza è il coefficiente angolare della retta che unisce V_0 al punto del *PV-loop* corrispondente all'istante del ciclo cardiaco considerato. Il punto V_0 viene ottenuto attraverso l'intersezione tra l'asse x dei volumi e la retta *ESPVR*, la quale viene ricavata attraverso il congiungimento degli *end-systolic point* dei diversi *PV-loop* del soggetto in esame. Seguendo questo procedimento, dovremmo individuare l' ε_0 attraverso l'intersezione dell'*ESSSR* con l'asse x (come in *Figura 3.21*), ma avendo a disposizione un singolo loop non possiamo individuare la retta *ESSSR*. Kaseda et. al [21] riportano che, per lo stesso soggetto, l'*ESPVR* (l'elastanza massima E_{max}) e l'*ESSSR* presentano la medesima pendenza; quindi, potremmo utilizzare l' E_{max} del nostro modello come coefficiente angolare dell'*ESSSR* e, utilizzando il punto di fine sistole nel loop di tensione-deformazione, determinare ε_0 . Questo procedimento ci fornisce un risultato del tutto fuori scala perché i soggetti su cui sono state effettuate le misurazioni della tensione e delle deformazioni sono diversi. La fonte dei dati utilizzati non è un unico soggetto. Inoltre, il *PV-loop* utilizzato è ottenuto dal modello completo e non attraverso rilevazioni in vivo. Tutti questi fattori non ci consentono di utilizzare E_{max} come coefficiente angolare dell'*ESSSR*. Per aggirare il problema, decidiamo di utilizzare come ε_0 il valore fornitoci da Kaseda. Questa quantità si riferisce a dei soggetti canini, ma essendo i valori di tensione e deformazione paragonabili a quelli di un soggetto umano, decidiamo di utilizzarlo per una valutazione preliminare. Avendo a disposizione $\varepsilon_0 = 0.6$ possiamo ricavare il nuovo coefficiente angolare della retta che congiunge ε_0 con i punti della curva tensione-deformazione. Di seguito vengono mostrate le curve risultanti, sia per il ciclo realizzato con la deformazione longitudinale che quella radiale, sovrapponendoli all'elastanza e normalizzandole per il corrispettivo massimo, così da poter effettuare un confronto qualitativo.

Osserviamo, nella *Figura 3.28a*, che la curva ottenuta dalla deformazione longitudinale coincide con quella dell'elastanza, mentre la curva risultante dalla deformazione radiale, in *Figura 3.28b*, risulta inclinata a sinistra. Le differenze tra le due relazioni di tensione-deformazioni sono maggiormente apprezzabili in *Figura 3.28c*; in particolare, lo sfasamento nei due picchi e la diversa inclinazione nella fase diastolica.

Tale confronto ci permette di considerare l'elastanza come un'approssimazione ragionevole del comportamento del tessuto ventricolare e, di conseguenza, indice della contrazione dei vasi coronarici a seguito della contrattilità del miocardio.

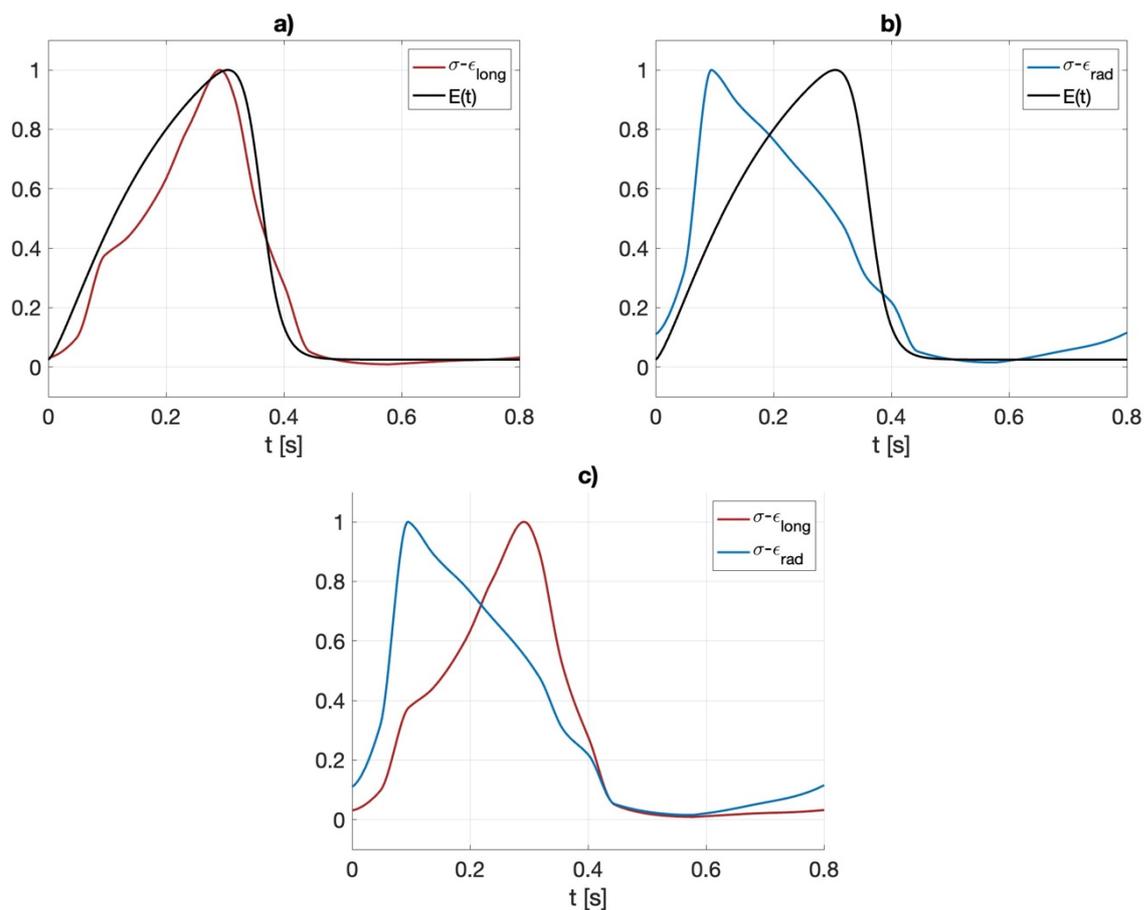


Figura 3.28 - a) Confronto tra l'elastanza, in nero, e la relazione tra tensione e deformazione longitudinale, in rosso; b) Confronto tra l'elastanza, in nero, e la relazione tra tensione e deformazione radiale, in blu; c) Confronto tra le relazioni tensione e deformazione longitudinale, in rosso, e radiale, in blu (tutte le curve sono state normalizzate per il loro valore massimo)

In conclusione, effettuiamo un ulteriore passaggio calcolando l'inverso delle nuove curve e confrontandoli con quello dell'elastanza, essendo la curva effettivamente utilizzata per rappresentare la variazione temporale dei raggi coronarici. Nonostante le curve iniziali non coincidessero, il loro inverso (*Figura 3.29a,b*) assume una morfologia molto simile ed entrambe sono approssimabili all'inverso dell'elastanza; in particolare: le fasi sistoliche si avvicinano notevolmente alla curva di riferimento, mentre nella fase diastolica abbiamo un rapido incremento che porta alla formazione di un picco invece di un plateau, probabilmente a seguito di un leggero avvallamento nella fase diastolica osservabile in *Figura 3.28a,c*, che viene accentuato a seguito dell'inversione della curva. Concludiamo che, nonostante siano necessari ulteriori approfondimenti (soprattutto legati alla disponibilità di nuove misurazioni) $E(t)$ può essere utilizzata per descrivere la variazione temporale dei vasi coronarici. Nei prossimi paragrafi, durante il processo di calibrazione e validazione, continueremo ad utilizzare la curva ottenuta dall'inverso dell'elastanza, essendo un prodotto del nostro modello e per questo priva di tutti quegli eventuali errori che possono nascere durante la fase di acquisizione dei dati e della loro successiva elaborazione (come durante la fase di digitalizzazione delle curve).

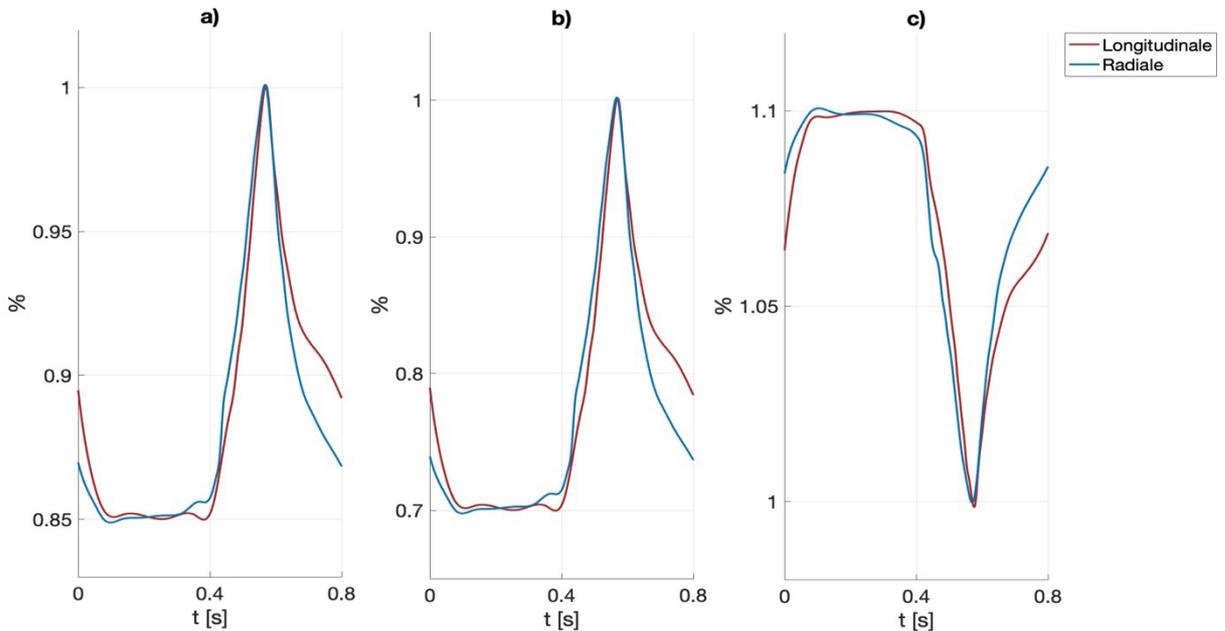


Figura 3.29 - Inverso della relazione tensione-deformazione, longitudinale in rosso e radiale in blu, con variazione percentuale dei vasi coronarici coronariche: a) arterie, b) letto vascolare, c) vene

In *Figura 3.30* viene effettuato il confronto tra i flussi dei tratti arteriosi e microvascolari ottenuti dal modello simulando la variazione del raggio coronarico in un battito con l'inverso dell'elastanza, *Figura 3.17*, e l'inverso della relazione tensione-deformazione longitudinale, *Figura 3.29*. Sia per le onde di flusso relative ai tratti arteriosi che ai tratti microvascolari, le differenze principali si osservano nella fase diastolica, come atteso per il diverso andamento delle curve in *Figura 3.17-3.29* proprio in questa fase (le prime possiedono un plateau, mentre le seconde un picco). Nella fase diastolica, invece, le curve risultano coincidenti.

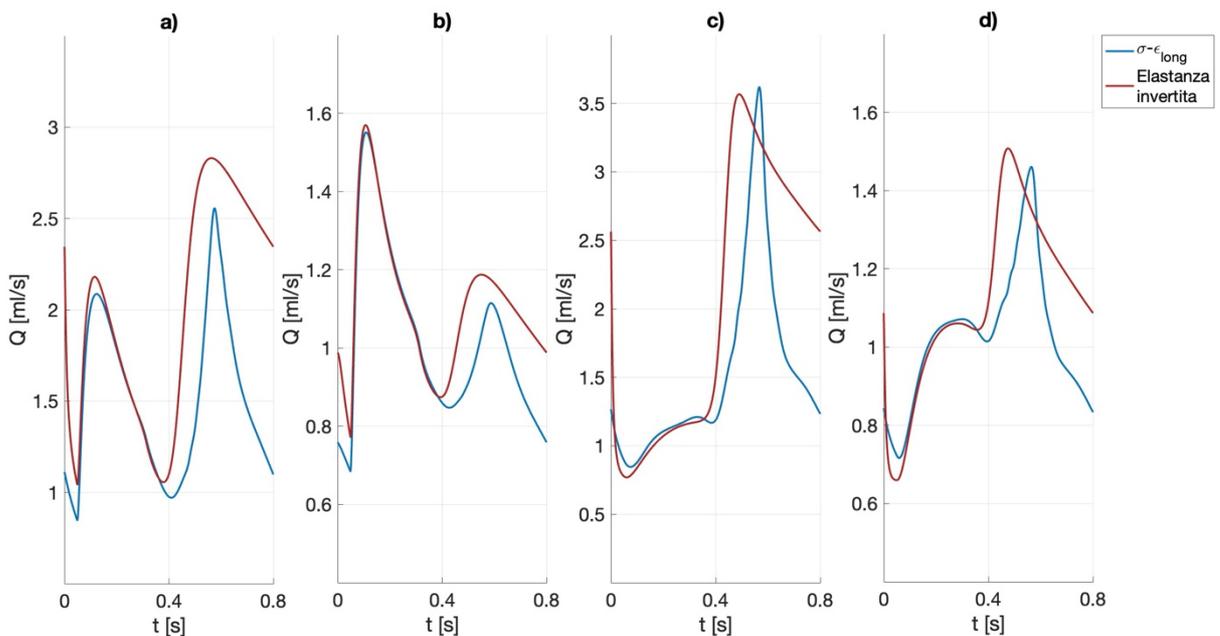


Figura 3.30 – Confronto tra i flussi ottenuti simulando la variazione del raggio coronarico con l'elastanza invertita, in rosso, e l'inverso della relazione tra tensione e deformazione longitudinale, in blu: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro

3.5. COMPARTIMENTO VENOSO

Il flusso venoso coronarico manifesta un comportamento diverso rispetto ai tratti arteriosi e del letto vascolare. In questi ultimi, a seguito dell'azione di compressione da parte del ventricolo sinistro, il flusso sanguigno è limitato alla fase diastolica (la fase di rilassamento del ventricolo sinistro), mentre il flusso venoso coronarico presenta il suo picco durante la fase sistolica, quindi durante la contrazione ventricolare. Se il flusso arterioso e microvascolare vengono ridotti a seguito dell'azione del miocardio, il flusso venoso viene invece spinto dalla forza di compressione che viene esercitata. Il flusso aumenta rapidamente in concomitanza dell'espulsione del sangue dal ventricolo sinistro (con il picco collocato all'incirca a metà della sistole), per poi diminuire gradualmente nella seconda metà di questa fase e durante la diastole. Questo comportamento sembra essere mantenuto anche a livello del seno coronarico [30].

Un ruolo fondamentale è rappresentato dalla complianza delle vene coronariche. Le grandi vene si comportano come dei recipienti per il flusso. È ben noto in letteratura come questi vasi presentano un valore di complianza più marcato rispetto alle arterie e ai piccoli vasi (ricordiamo l'*Equazione 14*), e tale caratteristica sembra essere mantenuta anche a livello delle coronarie. Spostandosi a livello delle piccole vene, alcuni studi hanno osservato come l'incremento del flusso anticipi temporalmente quello nelle grandi vene, posizionando il picco al medesimo istante della contrazione isovolumetrica e diminuendo rapidamente durante il rilassamento ventricolare. È stato anche riscontrato come con un aumento della contrattilità cardiaca comporti un aumento della velocità del flusso, in quanto si verifica un incremento della forza di compressione. Queste informazioni ci permettono di indicare la contrattilità miocardica come uno dei principali determinanti del flusso venoso coronarico. In particolare, l'azione miocardica si traduce in un incremento del diametro delle vene coronariche di circa il 10% [25] (*Paragrafo 1.2.3*) rispetto alla condizione non sollecitata, come effetto dell'incremento della forza intramurale. Questo fenomeno è stato osservato sia per la componente venosa del ramo coronarico sinistro sia per quello destro.

Negli ultimi decenni gli studi si sono maggiormente concentrati sui vasi arteriosi, tralasciando la componente venosa e il letto vascolare. I lavori di Duanmu et. al [11] e di Kim et. al [23] ne sono un esempio. Entrambi gli articoli si basano sulla realizzazione di un *modello lumped model* per la circolazione coronarica, implementando la separazione del ramo arterioso sinistro da quello destro e simulando l'azione miocardica grazie a dei *generatori di tensione*. Come è possibile vedere in *Figura 2.10-2.14*, in questi studi la componente arteriosa è rappresentata attraverso numerose ramificazioni, ciascuna composta da una resistenza e una complianza.

Mentre le componenti venose e microvascolari sono descritte attraverso un singolo ramo. Inoltre, Duanmu et al. [11] riportano le onde di flusso e pressione, ottenute dal modello, per ciascun ramo arterioso, tralasciando del tutto quelli venosi e del letto vascolare.

A causa della scarsità di onde di flusso e pressione per i compartimenti venosi in letteratura, il processo di validazione sarà incompleto. Gli unici riferimenti trovati sono quelli di Kajiya et. al [19] in cui sono riportate le velocità del flusso venoso coronarico per dei soggetti canini rilevate attraverso la tecnica *Doppler*, e il lavoro di Beyar et. al [3] che riporta i risultati del modello per il tratto venoso.

3.5.1. VARIAZIONE DEL RAGGIO IN UN BATTITO

Basandosi sui dati clinici e informazioni di letteratura, il compartimento venoso dovrà presentare un flusso sanguigno prevalentemente sistolico, con un'onda di pressione che presenti il picco nella stessa fase (similmente ai risultati di Beyar in *Figura 2.16*).

Osservando le onde di flusso e di pressione ottenibili nella configurazione in cui non viene riprodotta l'azione miocardica sulle vene ma solo su arterie e letto vascolare, capiamo che il nostro modello non è in grado di simulare correttamente il compartimento. Nella *Figura 3.31a,b* il flusso venoso manifesta il picco durante la fase diastolica, probabilmente a causa della variazione della resistenza dei compartimenti arteriosi e microvascolari, mentre nella *Figura 3.31c,d* l'onda di pressione presenta il suo minimo a metà della fase sistolica o verso la fine di questa.

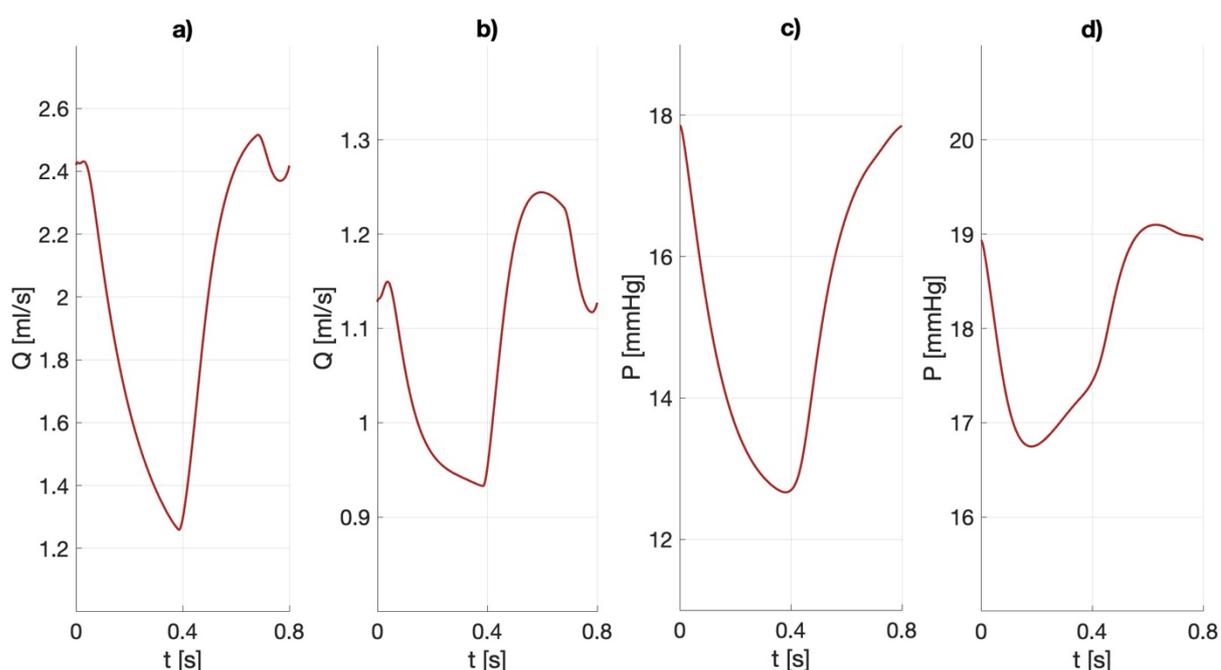


Figura 3.31 - Onde di flusso e pressione venose senza variazione del raggio: a) flusso ramo sinistro, b) flusso ramo destro, c) pressione ramo sinistro, d) pressione ramo destro

Basandoci sui risultati ottenuti e sulle informazioni di letteratura, comprendiamo la necessità di applicare l'azione miocardica anche per i vasi venosi. Decidiamo, quindi, di simulare una dilatazione del raggio venoso. Nel *Paragrafo 1.2.3* avevamo riportato una variazione percentuale del 10% per i vasi venosi, che può estendersi fino al 40% nel caso del *seno coronarico*. Basandoci queste informazioni [25,45] decidiamo di riprodurre anche delle variazioni del 20-30%.

Dalla *Figura 3.32*, in cui sono riportati i risultati delle simulazioni per diverse percentuali di incremento del raggio venoso, osserviamo che:

- otteniamo il picco di flusso in sistole come desiderato, mentre il flusso durante la diastole rimane praticamente invariato rispetto al caso con raggio venoso costante (*Figura 3.31a,b*);
- all'aumentare della variazione percentuale di resistenza abbiamo un aumento del picco sistolico nel flusso, mentre nella fase diastolica le variazioni sono praticamente trascurabili;
- nelle onde di pressione non si registra una variazione di forma, ma solo una riduzione dei valori nella fase sistolica corrispondenti all'aumento della variazione del raggio.

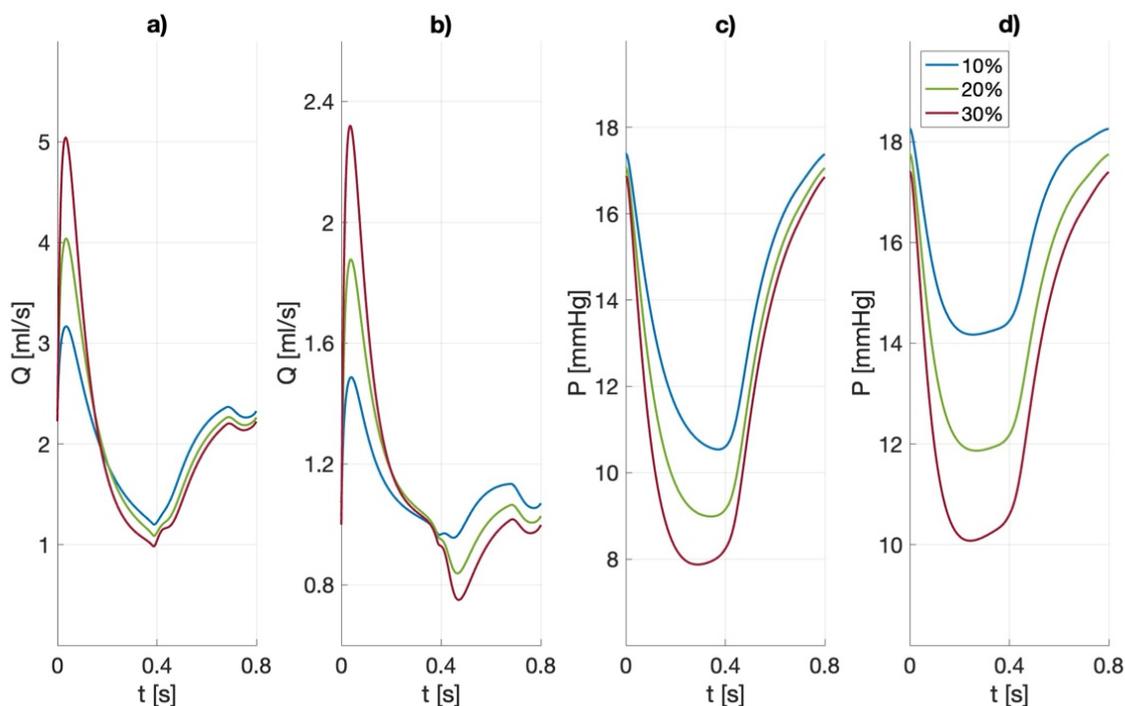


Figura 3.32 - Onde di flusso e pressione venose con dilatazione del raggio del 10% in blu, del 20% in verde e del 30% in rosso: a) flusso ramo sinistro, b) flusso ramo destro, c) pressione ramo sinistro, d) pressione ramo destro

Da questi risultati decidiamo di implementare una variazione del 10% in quanto non solo distribuisce maggiormente il flusso sistolico, ma coincide con le informazioni riportate in letteratura per un generico vaso coronarico venoso [25].

3.5.2. VARIAZIONE DELLA COMPLIANZA VENOSA

Nonostante i valori della compliance venosa siano paragonabili a quelli disponibili in letteratura [10,3,20], in tali articoli non viene riportata una formulazione che consente di ottenerli, in quanto sono ricavati da rilevazioni in vivo. Per tali ragioni, decidiamo di simulare diversi valori della compliance venosa, pur rimanendo all'interno dello stesso ordine di grandezza.

Dai risultati del modello, riportati in *Figura 3.33*, osserviamo:

- nelle onde di flusso i picchi sistolici rimangono inalterati, mentre nella fase diastolica registriamo una variazione di 1 ml/s tra le curve agli estremi;
- nelle onde di pressione registriamo delle variazioni di 4 mmHg , senza riuscire a capovolgere le curve (non riusciamo ad ottenere il picco nella fase sistolica).

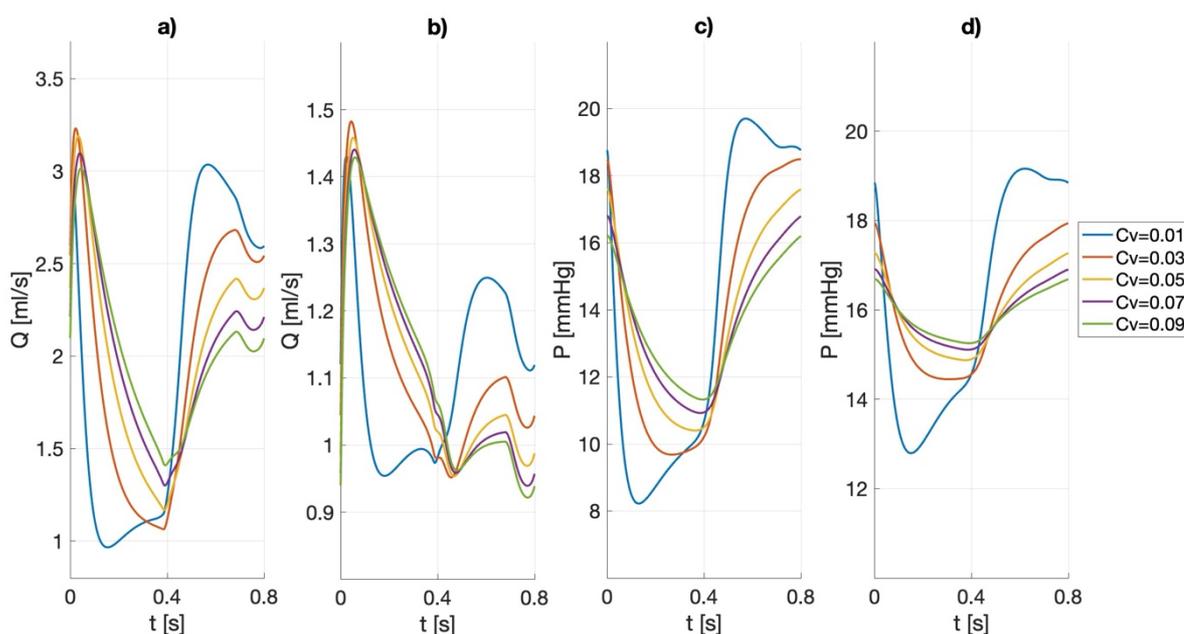


Figura 3.33 - Onde di flusso e pressione venose con dilatazione del 10% per diversi valori di C_v : a) flusso ramo sinistro, b) flusso ramo destro, c) pressione ramo sinistro, d) pressione ramo destro

Decisa la variazione in un battito cardiaco delle vene coronariche (*Figura 3.32*), e osservato il comportamento delle onde di flusso e pressione per diversi valori di compliance (*Figura 3.33*), proviamo ad applicare la medesima strategia utilizzata per i rami coronarici anche alla compliance venosa. Essendo anch'essa dipendente dal raggio dei vasi, simuliamo la sua variazione temporale attraverso la curva illustrata in *Figura 3.17b*, ottenuta attraverso il capovolgimento dell'inverso dell'elastanza e simulando una dilatazione del 10% durante la fase

sistolica. In *Figura 3.34* vengono mostrati i nuovi risultati in confronto con quelli ottenuti attraverso le medesime condizioni (ossia parametri del modello e variazione percentuali dei raggi) ma con complianza costante. Dall'immagine si osserva che le curve di flusso e pressione risultano praticamente identiche tra loro. Le nuove curve, riportate in blu, presentano la stessa morfologia di quelle rosse, con una leggera traslazione verso l'alto durante la prima metà del ciclo cardiaco. Tale risultato è del tutto atteso in quanto, un aumento della complianza del vaso si traduce in una maggiore capacità dello stesso di accumulare flusso. Dalle piccole differenze nei valori di scala si osserva che questa tendenza non è sufficiente per ottenere un aumento significativo del flusso venoso sistolico. Possiamo quindi affermare che introdurre la variazione della complianza in un battito cardiaco è ininfluenza, a seguito dei piccoli cambiamenti osservati. Decidiamo, da qui in avanti, di mantenere la complianza venosa costante nel battito cardiaco.

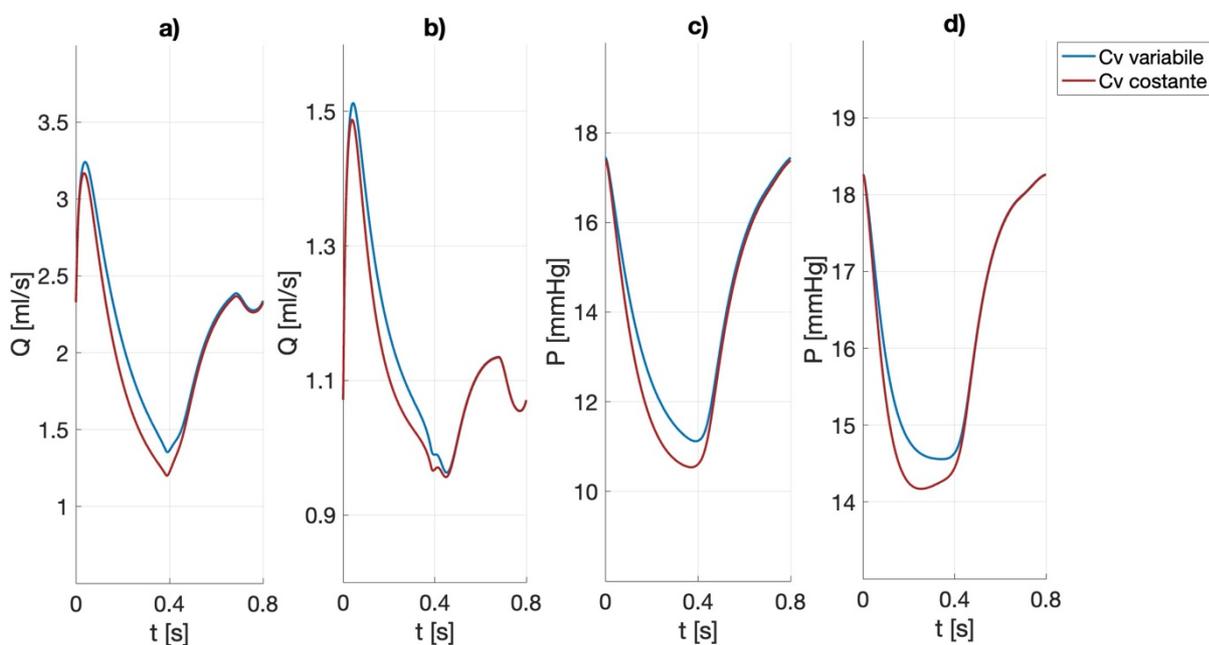


Figura 3.34 - Onde di flusso e pressione venose con dilatazione del 10% e variazione in un battito cardiaco di C_v : a) flusso ramo sinistro, b) flusso ramo destro, c) pressione ramo sinistro, d) pressione ramo destro

3.5.3. INSERIMENTO DEL GENERATORE DI TENSIONE

La chiave per ottenere il corretto flusso venoso sembra risiedere nel riuscire a ribaltare l'onda di pressione venosa. Se riuscissimo ad ottenere il picco di pressione in sistole riusciremmo ad avere la maggior parte del flusso sanguigno in questa fase del ciclo cardiaco.

Per attuare la strategia più adeguata analizziamo l'equazione differenziale che fornisce la pressione del compartimento venoso (forma localizzata dell'*Equazione 11*):

$$\frac{dP_{ven}}{dt} = \frac{Q_{vb} - Q_{ven}}{C_{ven}}$$

Equazione 24

L'Equazione 23 deve essere interpretata nel seguente modo: la variazione temporale della pressione venosa (se aumenta o diminuisce nel tempo) è data dalla differenza tra il flusso del letto vascolare e del compartimento venoso rapportata alla complianza venosa; quindi, ottenere il picco nella fase sistolica significa avere una variazione temporale della pressione maggiore di zero (la pressione deve aumentare nel tempo). Basandosi su di essa, capiamo che il segno della derivata temporale dipende unicamente dalla differenza tra i due flussi (la complianza è un parametro sempre maggiore di zero). Sappiamo, però, che nel letto vascolare la maggior parte del flusso si trova nella fase diastolica e assume, di conseguenza, dei valori molto bassi in quella sistolica.

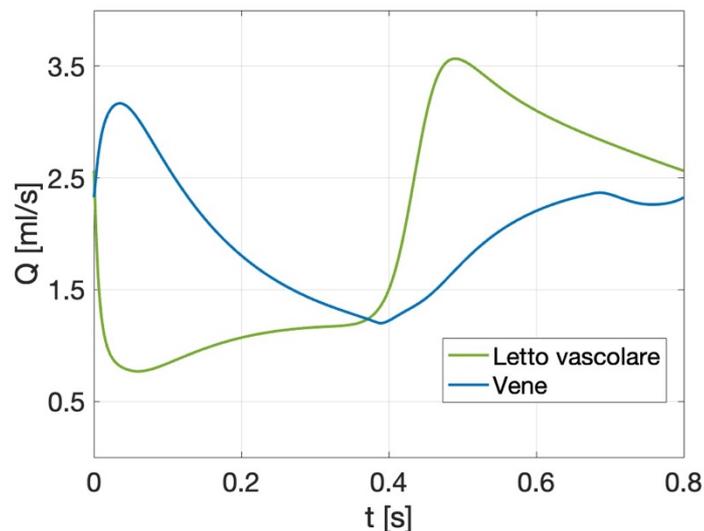


Figura 3.35 - Confronto tra il flusso del letto vascolare, in verde, e il flusso venoso, in blu: è stata simulata una variazione del 30% per il letto vascolare e del 10% per le vene

Come osservabile in *Figura 3.35*, durante la fase sistolica il flusso sanguigno venoso assume valori maggiori rispetto a quello microvascolare. Quindi, la loro differenza sarà minore di zero in questa fase del ciclo cardiaco. La situazione è ribaltata per la fase diastolica. È evidente che, per ottenere un incremento della pressione venosa, non è sufficiente variare i parametri di resistenza e complianza. Ci troviamo di fronte a un limite della nostra strategia, la cui soluzione è stata individuata nell'utilizzo di un generatore di tensione, posto in serie alla capacità venosa (*Equazione 24*). Si tratta della tecnica utilizzata nella maggior parte degli articoli in letteratura, la quale comporta l'introduzione di un nuovo termine nell'*Equazione 23* pari a una frazione della pressione ventricolare sinistra (la scelta dei parametri viene rimandata al *Paragrafo 4.1*, in cui si effettuerà la calibrazione e la successiva validazione del modello).

$$\frac{dP_{ven}}{dt} = \frac{Q_{vb} - Q_{ven}}{C_{ven}} + \frac{1}{n}P_{LV}$$

Equazione 25

L'efficacia di questa strategia risiede nel fatto che diamo al nostro sistema quello di cui ha bisogno, ossia maggior pressione. Di seguito vengono riportati i nuovi risultati per il compartimento venoso caratterizzato dai seguenti parametri:

- R_{ven} è il 16% della resistenza totale del ramo coronarico;
- viene simulata una variazione temporale del raggio del 10%;
- la complianza assume un valore di circa $0.5 \frac{mmHg \cdot s}{ml}$.

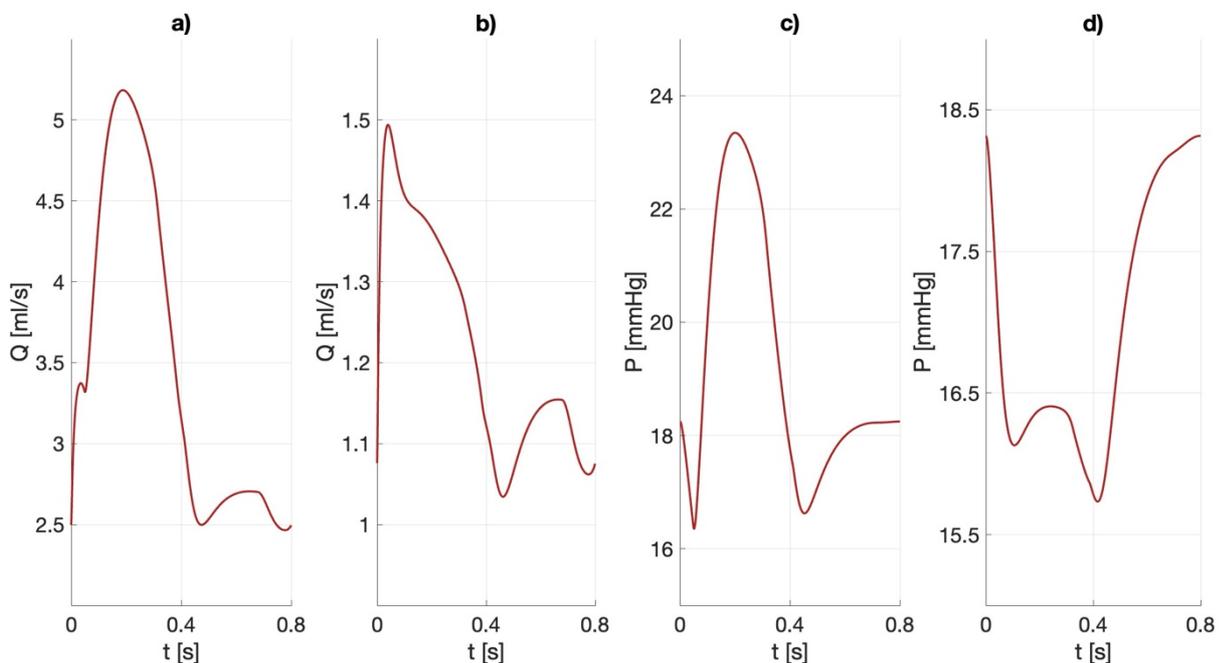


Figura 3.36 - Onde di flusso e pressione venose con dilatazione del 10% e generatore di pressione: a) flusso ramo sinistro, b) flusso ramo destro, c) pressione ramo sinistro, d) pressione ramo destro

Dai nuovi risultati è possibile osservare che le nuove onde di flusso, *Figura 3.36a,b*, presentano un picco più elevato rispetto ai flussi di *Figura 3.34a,b*, con il suo spostamento nel primo quarto del ciclo cardiaco. Per quanto riguarda l'onda di pressione venosa sinistra, in *Figura 3.36c*, la nuova strategia ha permesso di raggiungere il picco durante la fase sistolica; mentre, per la pressione venosa destra, in *Figura 3.36d*, il picco rimane in fase diastolica a causa della minor pressione esercitata dal ventricolo destro ma la nuova morfologia consente ugualmente di ottenere il flusso con la morfologia desiderata.

Alla luce dei risultati ottenuti è necessario trarre delle nuove considerazioni. La strategia di variare il raggio dei vasi coronarici in un battito risulta efficace per i vasi arteriosi e microvascolari, mentre non ci permette di simulare le onde di pressione e flusso per i vasi venosi. La sola variazione della resistenza venosa non è sufficiente a riprodurre le caratteristiche di questi vasi, e le onde ottenute con l'introduzione della variazione temporale della compliance non si discosta significativamente dalla configurazione con compliance costante. Considerando, inoltre, che la maggior parte dei modelli *0D* disponibili in letteratura non riportano i risultati per i tratti venosi, possiamo affermare che sia necessario investigare ulteriormente il fenomeno.

4. RISULTATI

Nel *Capitolo 3* è stato illustrato il procedimento per la formulazione del nostro modello a parametri concentrati per le coronarie, ponendo l'attenzione sulle tecniche implementate per riprodurre le caratteristiche (la variazione della resistenza dei tratti arteriosi e microvascolari basandosi sulla curva di elastanza e l'introduzione del generatore di tensione per il flusso venoso). Ottenuto il modello finale è necessario concentrarsi sulla calibrazione e validazione, ossia un aggiustamento dei parametri per raggiungere dei risultati il più possibile coerenti con i dati di letteratura. Il modello base rappresenta un soggetto maschio, sano, adulto caratterizzato da un *BSA* (*body surface area*) di $1.9m^2$; quindi, per avere un'opportuna calibrazione è necessario trovare dei dati che si avvicinino a tale soggetto.

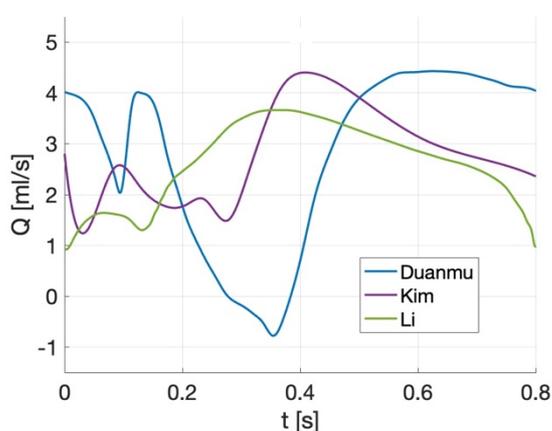
Prima di procedere con la fase di calibrazione è necessario fare alcune considerazioni sui riferimenti disponibili in letteratura. La maggior parte delle rilevazioni disponibili sono effettuate su animali o su soggetti affetti da patologie cardiovascolari, che possono quindi alterare i valori di flusso e pressione. Inoltre, gli articoli che si focalizzano sulla modellazione della circolazione coronarica validano i risultati attraverso dati di animali o trattano modelli paziente-specifici, e in quest'ultimo caso non è detto che vengano riportate le misurazioni ottenute dal paziente di riferimento e le sue caratteristiche (come l'età, il sesso, il cardiac output e la percentuale di ripartizione del flusso tra ramo destro e sinistro). A fronte di ciò, si riscontra una scarsità di dati e informazioni disponibili.

Non essendo disponibili, in letteratura, delle misurazioni in vivo che ci consentano di validare il modello riferito a un soggetto sano umano, in *Figura 4.1-4.2* vengono mostrate le onde di flusso di tre modelli, sia per il ramo destro che per il sinistro, con lo scopo di evidenziarne le similitudini e le principali differenze, così da scegliere quali parametri utilizzare durante il processo di calibrazione e validazione del modello. Tra i modelli utilizzati è presente quello di Duanmu et. al [11], precedentemente descritto nel *Paragrafo 2.4.1*, ma non quello di Beyar et. al [3] (*Paragrafo 2.4.2*) in quanto presenta dei valori di flusso molto diversi rispetto agli altri tre (il picco del flusso arterioso sinistro è pari a $8.14 ml/s$ mentre il flusso medio è $4.38 ml/s$), probabilmente a causa della struttura multistrato che lo caratterizza. Dei riferimenti riportati in *Figura 4.1-4.2*, utilizzeremo Duanmu [11] e Li [27] durante la fase di calibrazione, mentre Kim [23] nella validazione del modello.

Nella letteratura clinica, per le coronarie viene riportata una percentuale di cardiac output che si aggira tra il 4% e il 5% (anche i nostri riferimenti usano questa percentuale, senza però

riportarne il valore). La ripartizione del flusso tra i due rami coronarici non viene trattata all'interno dei riferimenti, ma avendo calcolato il volume di sangue nei tratti arteriosi di ciascun ramo possiamo ricavarci una stima di questa ripartizione: in Kim il ramo sinistro presenta l'83% del volume sanguigno totale mentre il ramo destro il 17%, Li presenta l'81% per il ramo sinistro e il 19% per quello destro, in Duanmu il ramo sinistro presenta il 77% e il ramo destro il 23% (questo dato spiega il maggiore flusso nel ramo arterioso destro). Questi dati sovrastimano l'unico riferimento trovato in letteratura, il quale affermava che, per dei soggetti sani, il 70% del cardiac output coronarico confluiva nella rete sinistra, mentre il restante 30% in quella destra [6] (*Paragrafo 3.2*). In fase di calibrazione sarà quindi necessario valutare una ripartizione che si avvicini maggiormente a quella dei modelli, utilizzando l'80% per il ramo sinistro e 20% per il destro.

Nelle tabelle che verranno riportate di seguito si utilizzerà la seguente nomenclatura: P_S indica il picco di flusso sistolico per quel determinato riferimento, P_D indica il picco di flusso diastolico, Q_M rappresenta il flusso medio, Av rappresenta l'avvallamento presente nelle onde di flusso del ramo sinistro, infine V rappresenta il volume sanguigno di ciascuna onda ed è calcolato come l'integrale delle curve attraverso la funzione MATLAB *trapz*.



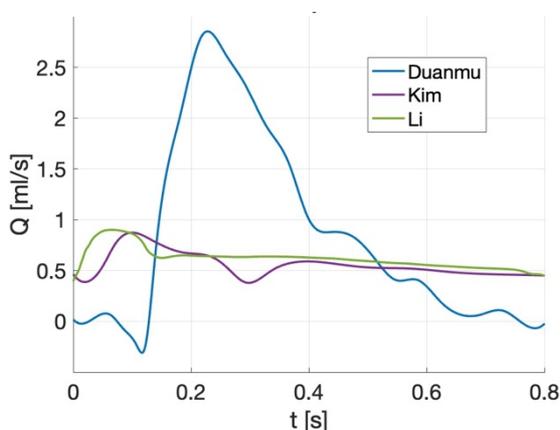
	Duanmu		Kim		Li	
	ml/s	s	ml/s	s	ml/s	s
P_S	4.015	0.45	2.58	0.09	1.62	0.02
P_D	4.43	0.63	4.4	0.41	3.66	0.37
Av	-0.78	0.35	1.74	0.04	1.51	0.04
Q_M	2.79	X	2.8	X	2.63	X
V	2.23	X	2.23	X	2.1	X

Figura 4.1 – A destra le onde di flusso dei tratti arteriosi del ramo sinistro di alcuni dei riferimenti disponibili in letteratura, in blu Duanmu [11], in viola Kim [23], in verde Li [27]; a destra la tabella con i valori caratteristici delle onde in figura

Dalla *Figura 4.1-sinistra* si osserva che i tre flussi arteriosi riferiti alla circolazione coronarica sinistra presentano delle morfologie molto diverse tra loro, nonostante manifestino tutti la tipica *fasicità* del flusso coronarico del ramo sinistro. Tutte e tre le onde presentano il massimo durante la fase diastolica e un ulteriore picco in quella sistolica ma, dagli istanti temporali riportati in *Figura 4.1-destra*, è evidente che le fasi dei cicli cardiaci siano diverse tra loro, probabilmente a causa della specificità dei soggetti a cui si riferiscono i modelli (indice della grande variabilità delle informazioni disponibili in letteratura). La medesima tabella conferma che il picco diastolico è maggiore di quello sistolico in tutti i riferimenti. Si osserva, anche, che

i picchi sistolici sono molto diversi tra loro e anche l'avvallamento è abbastanza variabile (in Duanmu è addirittura negativo), mentre i valori di picco diastolico, il flusso medio e il volume sanguigno (calcolato come l'integrale delle curve attraverso la funzione MATLAB *trapz*) sono molto simili tra loro. Saranno questi ultimi tre parametri ad essere utilizzati durante la calibrazione e successiva validazione, essendo coerenti nei tre modelli.

Per sottolineare la differenza nelle fasi del ciclo cardiaco riportiamo gli istanti temporali dei valori presenti nella tabella in *Figura 4.1*. Osserviamo che le curve di Kim e Li presentano i due picchi in istanti temporali abbastanza vicini tra loro, con una differenza di 0.072 s per i picchi sistolici e 0.039 s per quelli diastolici. Mentre, la curva di Duanmu presenta una traslazione temporale di 0.356 s per il picco sistolico e 0.218 s per quello diastolico rispetto a Kim. Per quanto riguarda l'avvallamento, non si osserva una qualche coerenza nei tre modelli.



	Duanmu		Kim		Li	
	ml/s	s	ml/s	s	ml/s	s
P_S	2.8	0.23	0.87	0.1	0.9	0.07
Q_M	0.84	X	0.56	X	0.62	X
V	0.68	X	0.44	X	0.5	X

Figura 4.2 - A sinistra le onde di flusso dei tratti arteriosi del ramo destro di alcuni dei riferimenti disponibili in letteratura, in blu Duanmu [11], in viola Kim [23], in verde Li [27]; a destra la tabella con i valori caratteristici delle onde in figura

Dalle portate del ramo arterioso destro, *Figura 4.2-sinistra*, vediamo come l'onda di Duanmu sovrasti notevolmente quelle degli altri due modelli le quali appaiono, invece, molto simili tra loro. Questa differenza nei valori di flusso potrebbe essere ricondotta a una diversa percentuale di CO per la rete coronarica, e una dissimile ripartizione del flusso tra il ramo destro e il sinistro. È presente, inoltre, una traslazione temporale del picco di Duanmu di circa 0.13 s , mentre le altre due onde sono praticamente sovrapposte. La somiglianza tra il modello di Kim e di Li è osservabile anche dalla tabella in *Figura 4.2*, in cui vengono riportati alcuni parametri significativi. Tali onde presentano una differenza del 3.4% nel picco sistolico, del 10% nel flusso medio e del 12% nel volume sanguigno. Cercheremo, in fase di calibrazione, di avvicinarci il più possibile alle onde di flusso di Kim e di Li.

Per quanto riguarda i parametri del modello, di seguito riportiamo i valori di resistenza dei riferimenti, la cui valutazione sarà effettuata durante la calibrazione. Si osserva innanzitutto che in Duanmu abbiamo a disposizione solo le resistenze arteriose e che i parametri del ramo sinistro sono molto vicini tra loro mentre, quelli del ramo destro, si distanziano notevolmente, con differenze percentuali superiori al 50% nel letto vascolare e superiori al 100% in quello arterioso. La differenza nei valori di resistenza per il ramo destro nei modelli di Kim e Li, in *Tabella 1*, è in contrasto con quanto osservato nella *Figura 4.2*, in cui le onde di flusso risultavano molto simili. Concludiamo che la struttura del modello gioca un ruolo fondamentale nella riproduzione del flusso coronarico.

mmHg·s/ml	R _a		R _{vb}		R _v	
	Sx	Dx	Sx	Dx	Sx	Dx
Duanmu	16.47	27.57	X	X	X	X
Kim	10.45	53.77	15.41	87.76	5.4	27.53
Li	9.42	20.33	14.48	50.95	8.65	X

Tabella 1 - Valori di resistenza dei riferimenti presenti in letteratura

4.1. CALIBRAZIONE

L'obiettivo di questo paragrafo è quello di scegliere i parametri del modello per il compartimento coronarico che ci permettono di avvicinarci ai riferimenti disponibili.

La calibrazione prevede l'aggiustamento di alcuni dei parametri del modello per poterci avvicinare alle onde di riferimento. Tra questi ci sono: la percentuale di cardiac output delle coronarie, la percentuale di divisione del flusso tra il ramo destro e sinistro e la ripartizione della resistenza totale tra i diversi compartimenti (arterioso, letto vascolare e venoso).

A causa degli scarsi riferimenti e delle diverse strutture che assumono i modelli presenti in letteratura, i processi di calibrazione e validazione non verranno effettuati per ogni grandezza, ma solo su una parte di essi; in particolare: la calibrazione verrà effettuata per le portate arteriose e le pressioni arteriose e venose; mentre la validazione avverrà per le portate arteriose, quelle del letto vascolare, le venose e infine per le pressioni arteriose.

4.1.1. FLUSSO ARTERIOSO

Per la calibrazione del flusso arterioso del ramo sinistro utilizziamo i risultati del modello di Duanmu et. al [11], mentre per il ramo destro mostreremo sia Duanmu che Li et. al [27] a causa della discordanza nei risultati disponibili per questo ramo, già evidenziata precedentemente.

Da qui in avanti ci riferiremo con il termine *configurazione* alla percentuale di *CO* delle coronarie e alla distribuzione del flusso tra il ramo destro e quello sinistro; mentre, con il termine *distribuzione* ci riferiremo alla suddivisione della resistenza coronarica tra i tratti arteriosi, microvascolari e quelli venosi.

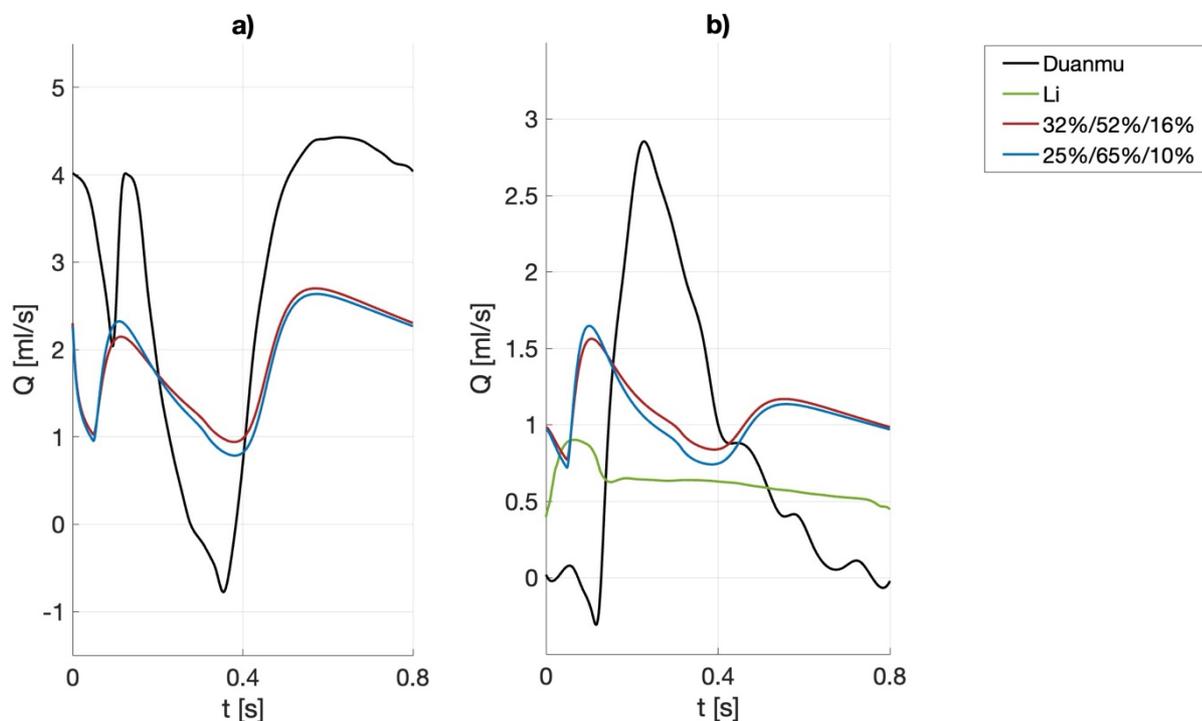


Figura 4.3 – Onde di flusso arterioso per la prima configurazione, 4% di CO, del quale 70% al ramo sinistro e 30% al ramo destro; in nero il riferimento di Duanmu, in verde quello di Li, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro

In *Figura 4.3* vengono mostrate le portate arteriose ottenute dal modello utilizzando i seguenti parametri: 4% di cardiac output, 70% del quale al ramo sinistro e il restante 30% al ramo destro [6] (*Paragrafo 3.2*). Le curve rossa e blu riferiscono a due diverse distribuzioni della resistenza nei tre gruppi di vasi: la curva rossa riferisce alla *prima distribuzione*, la quale assegna il 32% della resistenza totale al tratto arterioso, il 52% al letto vascolare e il rimanente 16% alle vene; mentre, la curva blu riferisce alla *seconda distribuzione*, la quale assegna il 25% alle arterie, il 65% al letto vascolare e il 10% al tratto venoso. Percentuali diverse si traducono in valori diversi di resistenza dei compartimenti. In *Tabella 2* sono riportati i valori caratteristici delle onde di flusso arterioso del ramo sinistro ottenuti dal nostro modello per le diverse *configurazioni* e *distribuzioni*. Effettuando il confronto con i dati disponibili, vediamo come l'attuale configurazione, quella utilizzata in *Figura 4.3* (la prima in *Tabella 2*), sottostimi tutte le grandezze riportate, se confrontate con quelle dei riferimenti in *Figura 4.1-destra*. Questo significa che non forniamo abbastanza volume sanguigno al compartimento coronarico. Di conseguenza, decidiamo di aumentare la percentuale di cardiac output, passando dal 4% al 5%,

ma mantenendo la stessa suddivisione del flusso tra i due rami coronarici (70% al ramo sinistro e 30% a quello destro).

Configurazione	Distribuzione	P _S ml/s	P _D ml/s	Q _M ml/s	V ml
4% CO, 70%-30%	32%/52%/16%	2.15	2.7	1.91	1.53
	25%/65%/10%	2.32	2.63	1.86	1.49
5% CO, 70%-30%	32%/52%/16%	2.57	3.53	2.4	1.92
	25%/65%/10%	2.75	3.42	2.33	1.86
5% CO, 80%-20%	32%/52%/16%	2.86	4.11	2.76	2.2
	25%/65%/10%	3.05	3.98	2.66	2.13

Tabella 2 – Valori caratteristici delle portate arteriose del ramo sinistro per le diverse configurazioni e distribuzioni di resistenza

In *Figura 4.4* vengono mostrate le nuove onde di flusso arterioso, ottenute attraverso la nuova configurazione (5% del CO). Questa configurazione ci permette di avvicinarci ai valori del riferimento, aumentando sia i picchi delle onde, che il flusso medio e, ovviamente, il volume di sangue (*Tabella 2*). Tale incremento avviene sia nel ramo sinistro che in quello destro, allontanando quest'ultimo dalla curva di Li, ma rimanendo al di sotto di quella di Duanmu (*Tabella 3*).

Configurazione	Distribuzione	P _S ml/s	Q _M ml/s	V ml
4% CO, 70%-30%	32%/52%/16%	1.56	1.09	0.87
	25%/65%/10%	1.65	1.05	0.84
5% CO, 70%-30%	32%/52%/16%	1.86	1.37	1.09
	25%/65%/10%	1.94	1.31	1.05
5% CO, 80%-20%	32%/52%/16%	1.35	0.91	0.73
	25%/65%/10%	1.43	0.87	0.7

Tabella 3 - Valori caratteristici delle portate arteriose del ramo destro per le diverse configurazioni e distribuzioni di resistenza

Per avvicinarci maggiormente ai riferimenti decidiamo di cambiare la distribuzione del flusso tra i due rami, passando dal 70% all'80% per il ramo sinistro e dal 30% al 20% per quello destro. In questo modo aumentiamo la quantità di flusso sanguigno al ramo sinistro, mentre la diminuiamo in quello destro. Con questa nuova distribuzione ci aspettiamo di aumentare i valori

referiti alla coronarica sinistra (*Tabella 2*), e di diminuirli per quella destra (*Tabella 3*), avvicinandoci così ai rispettivi riferimenti.

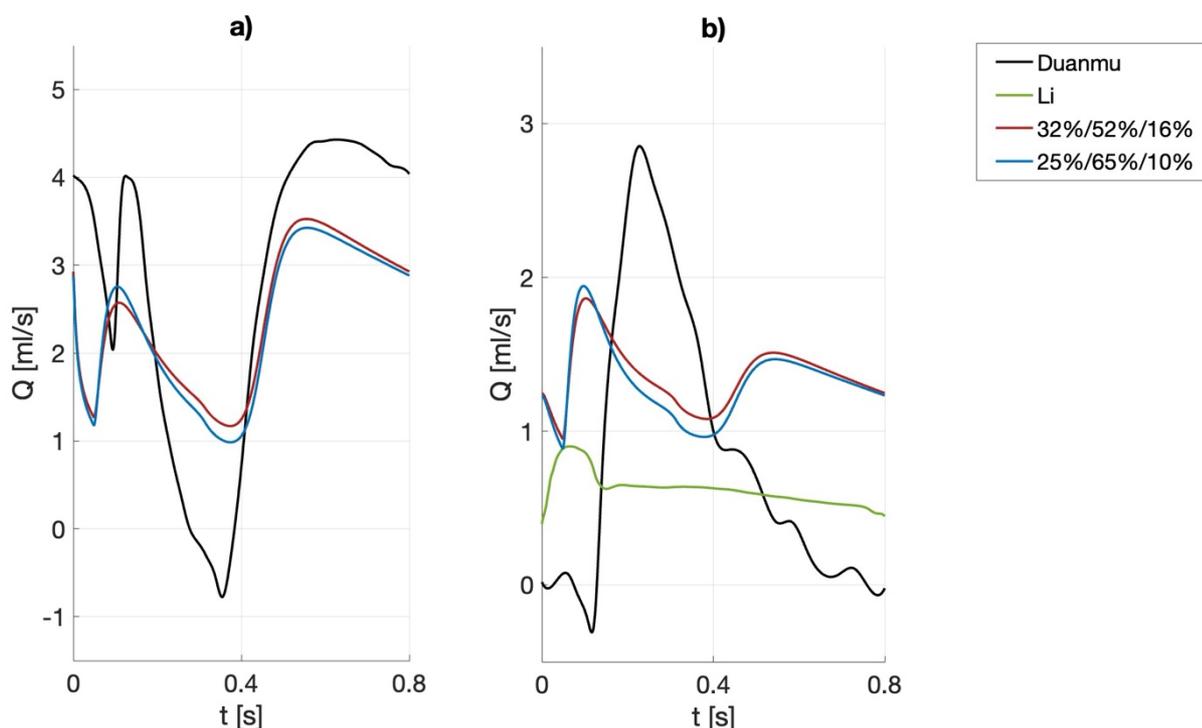


Figura 4.4 - Onde di flusso arterioso per la seconda configurazione, 5% di CO, 70% al ramo sinistro e 30% al ramo destro; in nero il riferimento di Duanmu, in verde quello di Li, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro

Le onde di flusso del ramo sinistro ottenute attraverso la nuova configurazione (5% del CO, 80% nel ramo sinistro e 20% in quello destro, terza riga della *Tabella 2*), e riportate in *Figura 4.5*, si avvicinano notevolmente a quella di Duanmu, con una differenza del 1.4% nel volume e del 10% nel picco diastolico (tenendo conto della media tra le due distribuzioni di resistenza). Il flusso nel ramo destro rimane molto distante dalla curva di Duanmu ma, come osservabile dalla *Tabella 3*, si discosta da Li di una differenza nel picco di quasi il 50%, nel flusso medio del 45% e quasi il 40% nel volume.

Dalle osservazioni fatte precedentemente sui valori dei parametri di resistenza, appare inessenziale confrontare i parametri ottenuti nelle diverse configurazioni e distribuzioni con quelli dei riferimenti, soprattutto per il ramo coronarico destro, in cui abbiamo grandi differenze anche nei riferimenti disponibili. Tuttavia, li riportiamo comunque in *Tabella 1* per completezza di informazione. Soffermandoci per il ramo sinistro, nell'ultima configurazione, la prima distribuzione delle resistenze ha una differenza del 20% con i riferimenti per i tratti arteriosi e microvascolari. Per la seconda configurazione il tratto arterioso ha una differenza del 40% mentre per il letto vascolare i valori sono praticamente coincidenti. Per il tratto venoso il nostro modello sottostima notevolmente i valori presenti in letteratura (riduzione del 60% nella prima distribuzione del 75% nella seconda).

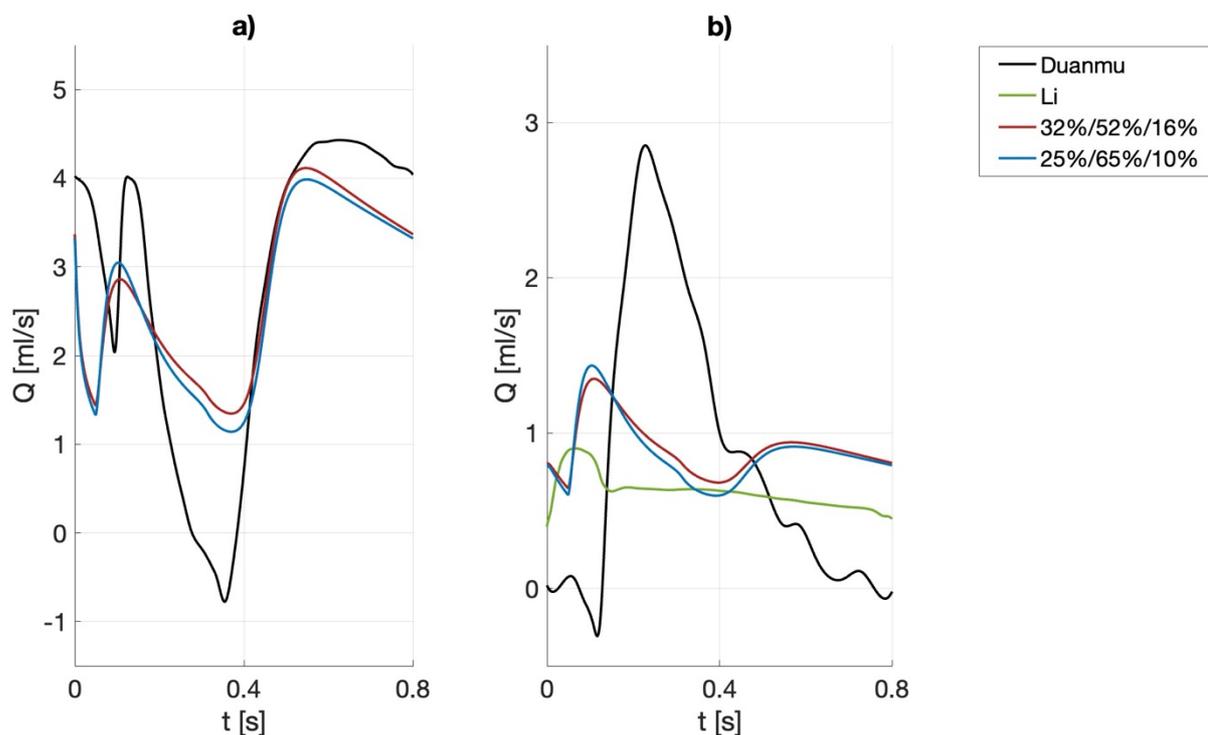


Figura 4.5 - Onde di flusso arterioso per la terza configurazione, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro; in nero il riferimento di Duanmu, in verde quello di Li, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro

In generale, concludiamo che i parametri del ramo sinistro si avvicinano a quelli di letteratura mentre, per il ramo destro, abbiamo una sottostima (nonostante non si trovino ulteriori riferimenti in letteratura). È necessario sottolineare che i valori riportati in *Tabella 4* sono quelli che forniamo in ingresso al modello, ma durante il ciclo cardiaco questi aumentano nei tratti arteriosi e microvascolari, dato che abbiamo simulato una variazione del raggio dei vasi coronarici (*Figura 3.17*).

mmHg·s/ml		R_a		R_{vb}		R_v	
Configurazione	Distribuzione	Sx	Dx	Sx	Dx	Sx	Dx
4% CO, 70%-30%	32%/52%/16%	10.23	23.88	16.63	38.8	5.12	11.94
	25%/65%/10%	8	18.65	20.8	48.5	3.2	7.46
5% CO, 70%-30%	32%/52%/16%	8.19	19.1	13.3	31.04	4.1	9.55
	25%/65%/10%	6.4	14.92	16.6	38.8	2.56	6
5% CO, 80%-20%	32%/52%/16%	7.1	28.65	11.6	46.56	2.6	3.58
	25%/65%/10%	5.6	22.38	14.55	58.2	2.24	9

Tabella 4 - Valori di resistenza del nostro modello per le diverse configurazione e distribuzioni di resistenza, sia per il ramo sinistro che per il destro (le resistenze hanno unità di misura mmHg·s/ml)

Per quanto riguarda i valori delle complianze in *Tabella 5*, quelli utilizzati nel nostro modello presentano lo stesso ordine di grandezza di quelli del riferimento. La differenza più grande si osserva nella complianza venosa del ramo destro, in cui il nostro valore è quasi il doppio rispetto ai riferimenti.

ml/mmHg	C _a		C _v	
	Sx	Dx	Sx	Dx
Beyar	0.0075	X	0.166	X
Kim	0.0059	0.0011	0.05	0.0098
Li	0.0063	0.0001	0.0673	0.0089
Modello	0.0068	0.0029	0.055	0.023

Tabella 5 - Confronto tra i valori di complianza dei riferimenti disponibili con quelli del nostro modello

4.1.2. PRESSIONE ARTERIOSA

La calibrazione dell'onda di pressione arteriosa viene effettuata attraverso la pressione aortica per entrambi i rami, come fatto dalla maggior parte dei modelli presenti in letteratura [10,26]. Dato che abbiamo già effettuato diverse modifiche ai parametri del modello, verranno mostrate le onde di pressione solo per la configurazione iniziale a finale, rispettivamente il 4% del cardiac output con il 70% di esso al ramo sinistro e il 30% al destro, e il 5% del cardiac output con 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro (già mostrate per le portate arteriose in *Figura 4.3-4.5*).

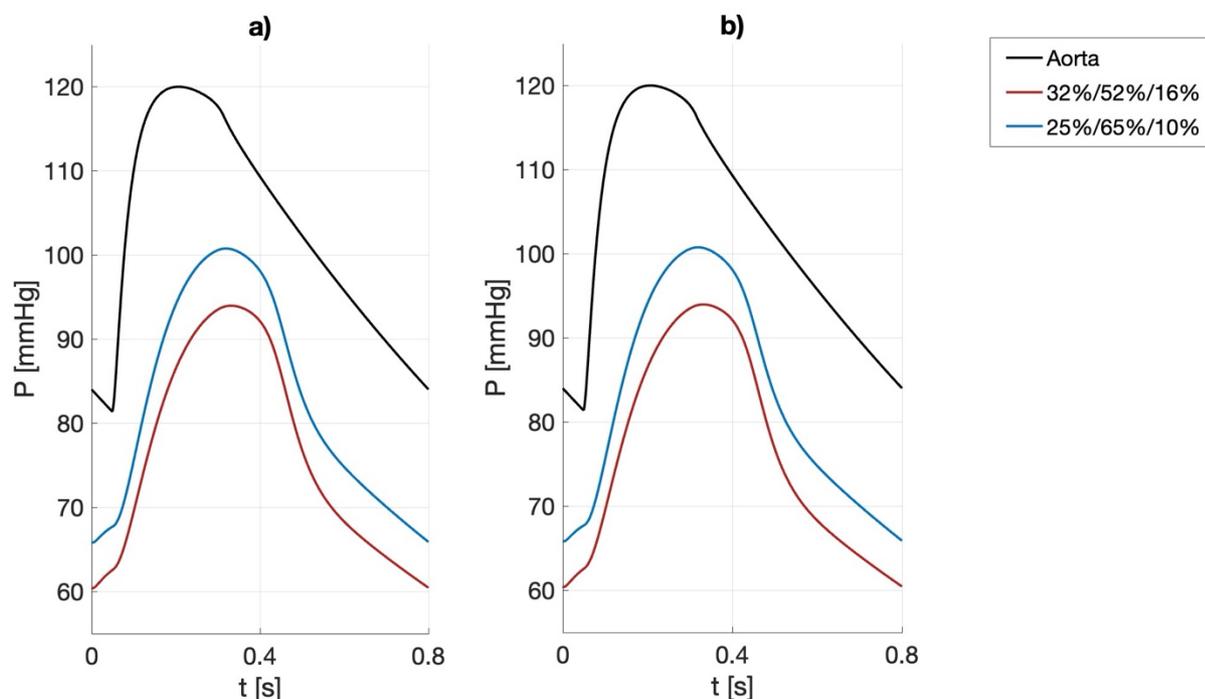


Figura 4.6 - Onde di pressione arteriosa per la prima configurazione, 4% di CO, 70% al ramo sinistro e 30% al ramo destro; in nero il riferimento dell'aorta, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro

Per ciascuna configurazione vengono mostrate due curve, una rossa e una blu, che riferiscono alle diverse distribuzioni di resistenza. La curva rossa riferisce alla *prima distribuzione*, la quale assegna il 32% della resistenza totale al tratto arterioso, il 52% al letto vascolare e il rimanente 16% alle vene; mentre, la curva blu riferisce alla *seconda distribuzione*, la quale assegna il 25% alle arterie, il 65% al letto vascolare e il 10% al tratto venoso (come nella portata arteriosa).

Dalla *Figura 4.6*, in cui sono riportate le onde di pressione arteriosa, sia del ramo destro e del sinistro, per la prima configurazione (4% di CO, 70% al ramo sinistro e 30% al destro) osserviamo che la pressione arteriosa presenta un picco di 120 mmHg e una media di 103 mmHg, mentre le curve rosse hanno un picco di 94 mmHg (differenza percentuale del 22%) con una pressione media pari a 77 mmHg (differenza percentuale del 25%). Le curve blu presentano un massimo di 101 mmHg (differenza percentuale del 16%) e una pressione media di 83 mmHg (differenza percentuale del 12%). Questi risultati erano attesi in quanto la presenza delle resistenze arteriose provoca una caduta di pressione. Inoltre, le onde di pressione del ramo destro e sinistro sono praticamente identiche tra loro.

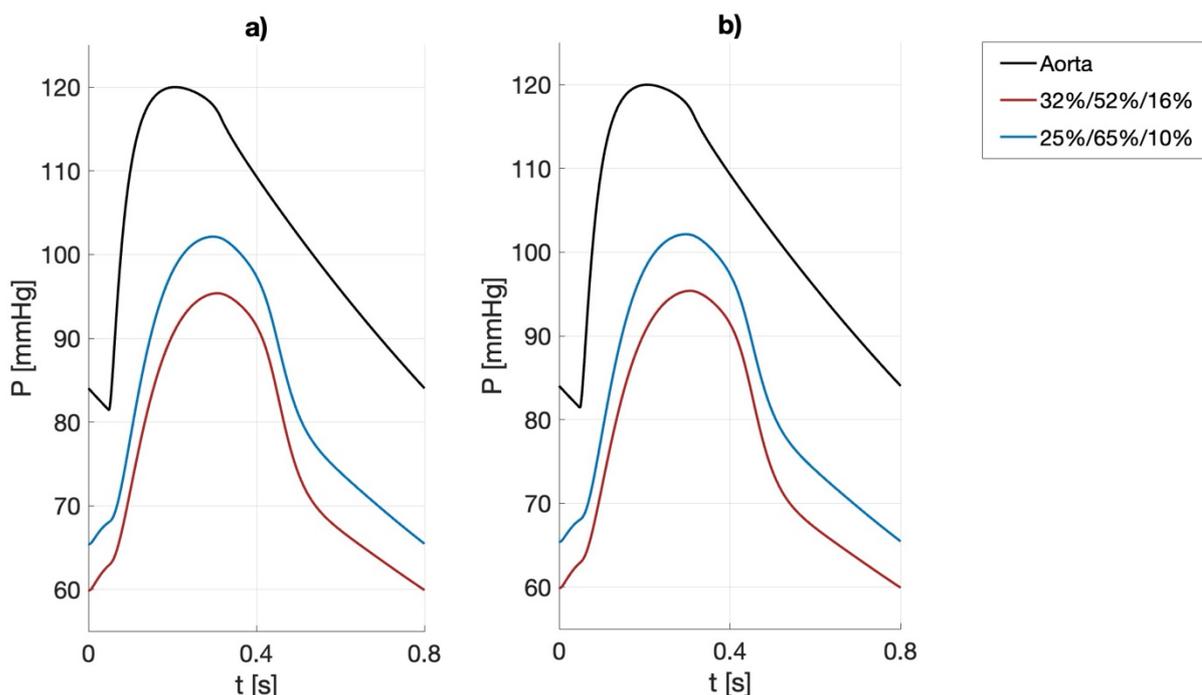


Figura 4.7 - Onde di pressione arteriosa per la terza configurazione, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro; in nero il riferimento dell'aorta, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro

In *Figura 4.7* riportiamo le onde di pressione arteriosa ottenute dal nostro modello grazie all'ultima configurazione, ossia utilizzando il 5% del cardiac output, di cui l'80% al ramo sinistro e il 30% al ramo destro. Aumentando la percentuale di cardiac output delle coronarie

riusciamo ad alzare i valori di pressione nei due rami: per la curva rossa otteniamo un picco di 95.4 mmHg nel ramo sinistro e 93.6 mmHg nel destro, con una media rispettivamente di 76.7 mmHg e 77 mmHg ; nella seconda configurazione, invece, abbiamo un picco di 102.14 mmHg nel ramo sinistro e 100.76 mmHg in quello destro, con delle medie rispettivamente di 83.22 mmHg e 83.43 mmHg .

Se per le portate arteriose la differenza tra le distribuzioni non era così significativa, per le onde di pressione è più evidente, con la seconda distribuzione che assume i valori maggiori. Questa differenza è dovuta alla diversa percentuale di resistenza associata al compartimento arterioso (seguendo l'Equazione 16).

4.1.3. PRESSIONE VENOSA

L'unico riferimento di letteratura individuato per l'onda di pressione venosa è quella ottenuta dal modello di Beyar et. al [3], nel quale vengono riportate due onde di pressione, una riferita alle piccole vene e una alle grandi vene. Basandoci sulla struttura del nostro modello utilizzeremo quella delle grandi vene. Ricordiamo che il modello di Beyar presenta solo la rete coronarica sinistra e non quella destra, ma non essendo possibile identificare un riferimento più appropriato, in prima approssimazione si è deciso di utilizzare tale riferimento anche per la rete destra.

Per il compartimento venoso dobbiamo calibrare il generatore di tensione che simula l'onda di pressione ventricolare. Nello specifico, va definita la frazione della pressione ventricolare che i vasi coronarici risentono durante la fase di contrazione isovolumetrica. Ad oggi non si è concordi sulla scelta del parametro, ma si è certi che l'azione ventricolare sarà maggiore tanto più è posto più in profondità il vaso coronarico (basandoci sulla struttura del nostro modello ipotizziamo di stare trattando i vasi più superficiali). Duanmu et. al [11] riportano un valore pari a un mezzo o un terzo della pressione ventricolare, mentre Beyar associa ai rami più superficiali una pressione pari a un sesto di quella ventricolare. Nelle prossime immagini riportiamo le onde di pressione ottenute dal nostro modello utilizzando l'ultima configurazione (5% di cardiac output, 80% al ramo sinistro e 20% al destro), dato che ne abbiamo riconosciuta la bontà nei flussi e nelle pressioni arteriose, per entrambe le distribuzioni di resistenza (la curva rossa riferisce sempre alla *prima distribuzione*, la quale assegna il 32% della resistenza totale al tratto arterioso, il 52% al letto vascolare e il rimanente 16% alle vene, mentre la curva blu riferisce alla *seconda distribuzione*, la quale assegna il 25% alle arterie, il 65% al letto vascolare e il 10% al tratto venoso). In un primo approccio simuleremo $1/6$ della P_{LV} (Figura 4.8) e poi $1/3$ (Figura 4.9), così da osservare quale configurazione si avvicina maggiormente al

riferimento. Per il ramo destro utilizzeremo gli stessi parametri, ma sfruttando la pressione del ventricolo destro P_{RV} .

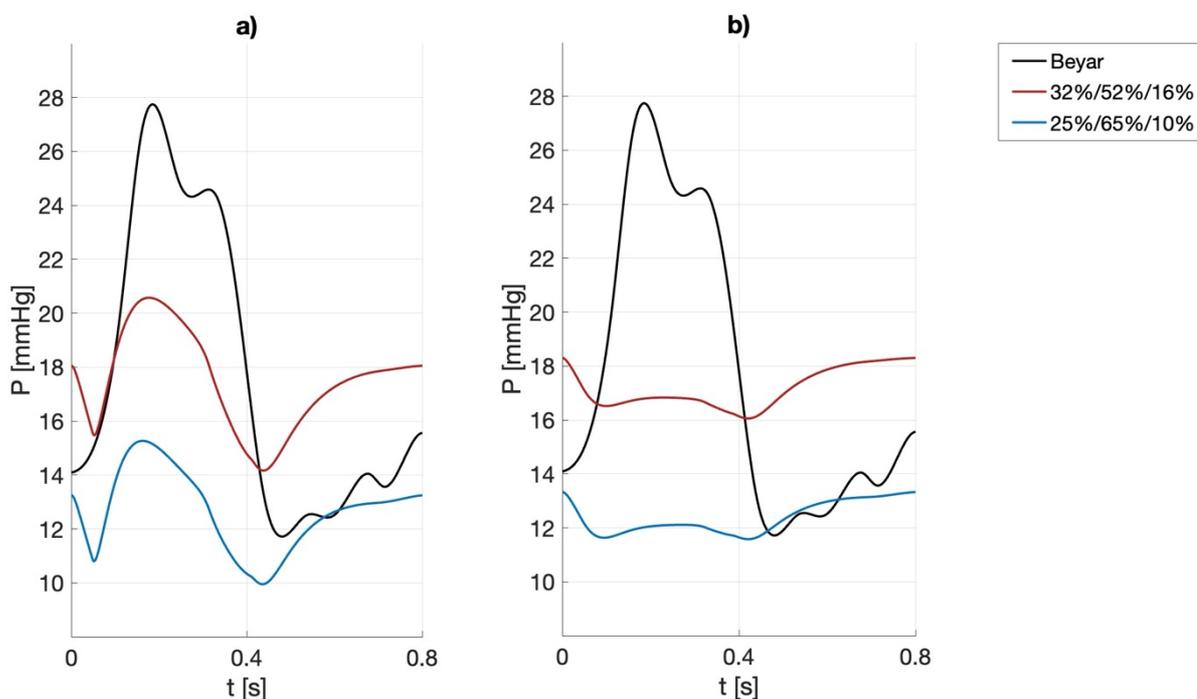


Figura 4.8 - Onde di pressione venosa con 1/6 della P_{LV} e P_{RV} , terza configurazione, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro; in nero il riferimento di Beyar, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro

La curva di Beyar, in *Figura 4.8-4.9*, presenta un picco di 27.74 mmHg e una media di 17.7 mmHg . Osservando i valori riportati in *Tabella 6* vediamo che l'attuale configurazione sottostima i valori del riferimento, con una differenza di 7 mmHg (differenza percentuale del 26%) per il picco dell'onda rossa del ramo sinistro e di 12 mmHg per l'onda blu (differenza percentuale del 45%). I valori medi, invece, presentano una differenza di 0.2 mmHg per la curva rossa e di 5 mmHg per quella blu (riferiti sempre al ramo sinistro). In *Tabella 6* viene utilizzata la seguente dicitura: P_P indica il picco dell'onda di pressione, mentre P_M indica la pressione media.

Distribuzione	Ramo	1/6 $P_{LV/RV}$		1/3 $P_{LV/RV}$	
		P_P mmHg	P_M mmHg	P_P mmHg	P_M mmHg
32%/52%/16%	Sx	20.57	17.48	30.29	21.3
	Dx	18.3	17.17	19.3	18.3
25%/65%/10%	Sx	15.27	12.64	22.8	15
	Dx	13.33	12.37	14.04	13.1

Tabella 6 - Valori caratteristici delle pressioni venose per i diversi generatori di tensione

Simulando un terzo della pressione ventricolare vediamo, per il ramo sinistro in *Figura 4.9a*, che la curva rossa, corrispondente alla prima distribuzione, sovrastima il riferimento di 2.55 mmHg (il 9%) nel picco e di 0.6 mmHg (il 20%) nella media. La curva blu rimane al di sotto del riferimento di 5 mmHg (il 18%) per il massimo e 2.7 mmHg (il 16%) per la media.

A fronte dei risultati ottenuti, decidiamo di simulare un terzo della pressione ventricolare, dato che l'errore nei picchi e nel valore medio dell'onda del ramo sinistro viene a ridursi.

Per il ramo destro i valori sono ovviamente più ridotti dato che stiamo utilizzando la pressione del ventricolo destro, che è notoriamente inferiore a quella del sinistro.

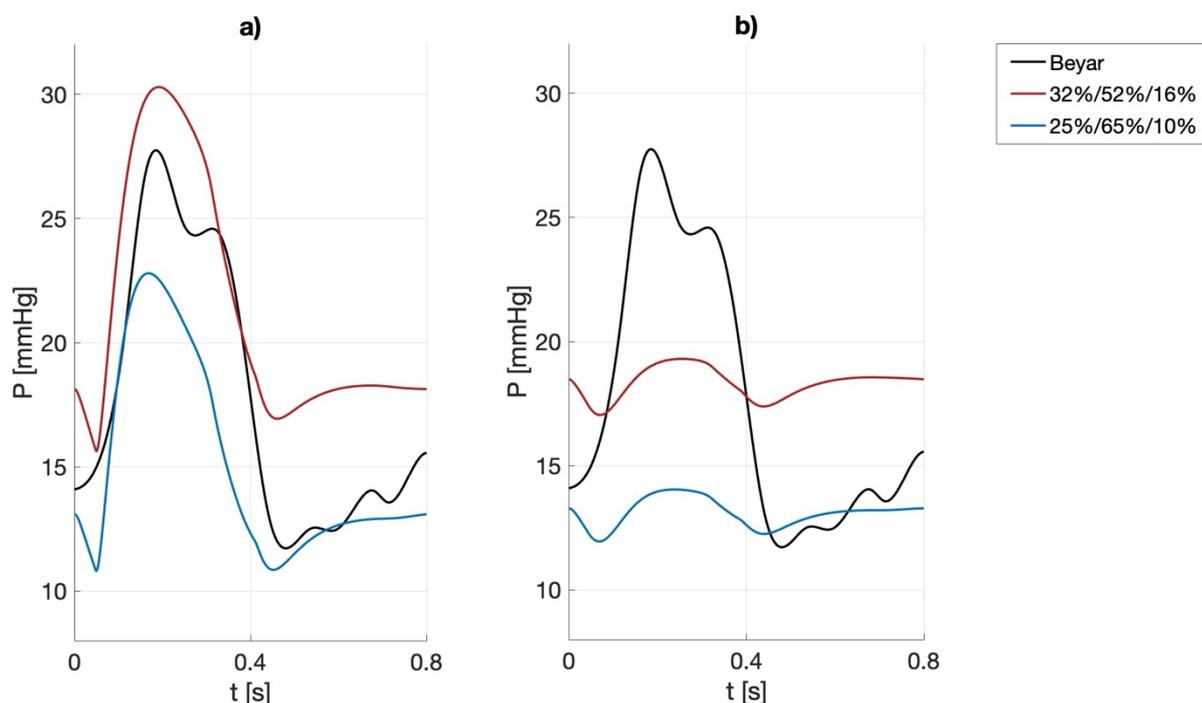


Figura 4.9 - Onde di pressione venosa con 1/3 della P_{LV} e P_{RV} , terza configurazione, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro; in nero il riferimento di Beyar, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro

Basandosi sui confronti tra le portate arteriose e i riferimenti a disposizione, *Figura 4.3-4.5*, è stato appurato che la configurazione (la percentuale di cardiac output e come questa si divida nei due rami) che ci permette di avvicinarci maggiormente ai riferimenti sia l'ultima utilizzata (quindi 5% di CO, di cui l'80% al ramo sinistro e il 20% al destro). Infine, è necessario scegliere quale distribuzione delle resistenze adottare in ultima analisi. Nell'ultima configurazione, nella portata arteriosa sinistra (*Figura 4.5a*) la differenza tra la curva rossa e blu non è così marcata. La prima supera il picco diastolico della seconda di circa il 3%, mentre il picco sistolico della seconda è superiore del 6% rispetto alla curva rossa (quantità trascurabili). Per il flusso arterioso destro il discorso rimane; con la curva blu che supera il picco della rossa del 6%.

Per quanto riguarda l'onda di pressione arteriosa, la seconda distribuzione si avvicina maggiormente alla pressione aortica (*Figura 4.7*). Dato che quest'ultima viene spesso utilizzata come riferimento per la validazione dei modelli in letteratura, più ci avviciniamo ad essa, più il nostro modello è concorde con i dati di letteratura.

Nell'onda di pressione venosa, simulando un terzo della pressione ventricolare (*Figura 4.9a*), la prima distribuzione supera il riferimento, mentre la seconda rimane al di sotto. Notiamo che quest'ultima presenta il picco non troppo distante da quello ottenuto simulando la prima distribuzione con un sesto della pressione ventricolare dalla (*curva rossa Figura 4.8a*). Presentando, invece, i valori della fase sistolica molto vicini al riferimento, a differenza di qualsiasi onda rossa.

Sulla base delle considerazioni appena illustrate, decidiamo di utilizzare la seconda distribuzione delle resistenze, assegnando il 25% della resistenza totale al compartimento arterioso, il 65% a quello del letto vascolare e il 10% al venoso.

4.2. VALIDAZIONE

Scelti i parametri del modello, validiamo i risultati confrontandoli con altri riferimenti disponibili in letteratura. Valideremo le portate arteriose attraverso le onde di Kim et. al [23], le pressioni arteriose con la curva di Vavuranakis et. al [43] ottenuta tramite rilevazione in vivo su soggetti sani. Per quanto riguarda le portate microvascolari e venose, non abbiamo a disposizione delle curve di flusso da altri modelli o dati in vivo. L'unico riferimento trovato per la microvascolatura è l'articolo di Matsumoto et. al [33], il quale riporta le curve di flusso per le piccole arterie e per le piccole vene. Utilizzeremo queste curve per confrontare le morfologie delle onde, ma non possiamo utilizzarlo per una validazione quantitativa. Il nostro letto vascolare rappresenta tutta la microvascolatura coronarica, quindi i valori della portata sono la somma di tutti i flussi di ciascun microvaso, mentre le curve di Matsumoto riferiscono a un solo ramo. Il ragionamento è analogo per il tratto venoso.

4.2.1. PORTATE E PRESSIONI ARTERIOSE

In *Figura 4.10* viene mostrata la portata arteriosa del nostro modello, sia sinistra che destra, in confronto con la curva di Kim. La morfologia delle nostre curve è molto simile al riferimento; inoltre, la curva segue lo stesso andamento temporale. Nel ramo sinistro il picco sistolico è inferiore rispetto al diastolico, mentre in quello destro si osserva un predominante picco sistolico e un più piccolo picco diastolico.

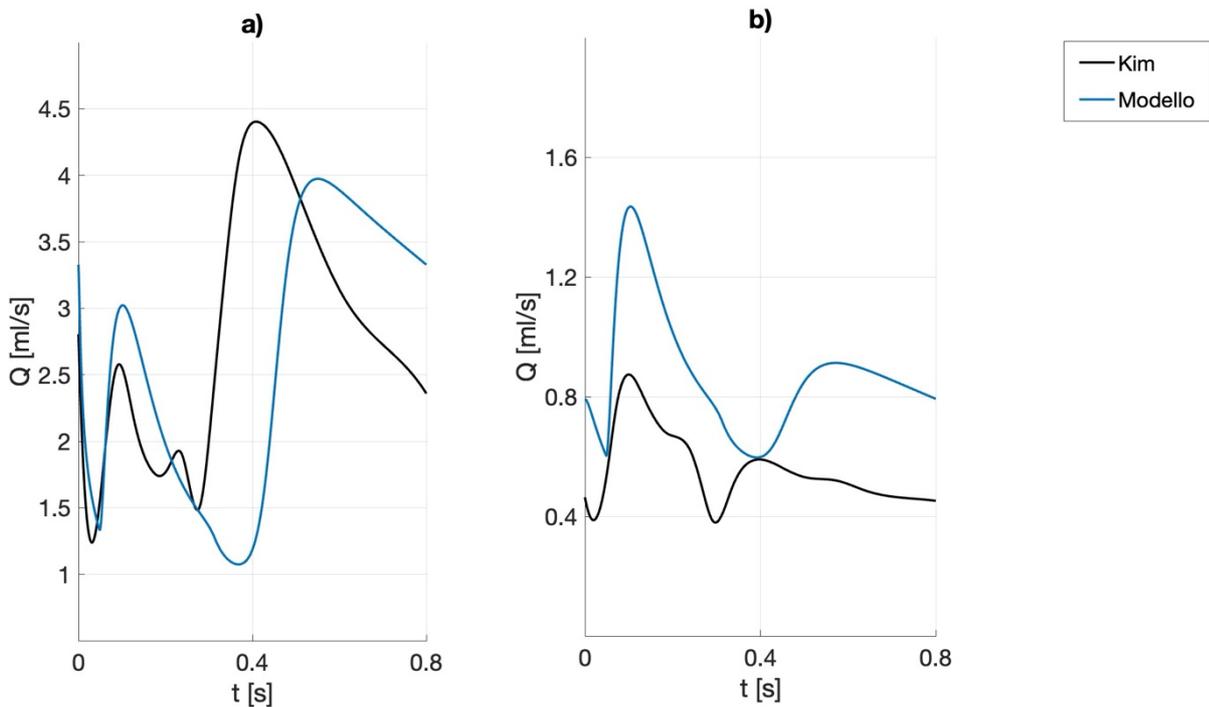


Figura 4.10 - Onde di flusso arterioso, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro, seconda distribuzione delle resistenze; in nero il riferimento di Kim, in blu il modello: a) ramo sinistro, b) ramo destro

Dalle *Table 2-6* vediamo che nel flusso sinistro le curve presentano una differenza del 10% nel picco diastolico, e una differenza di circa il 5% nel flusso medio. È presente una leggera traslazione verso destra nella fase sistolica. Per la portata del ramo destro, abbiamo una differenza nei picchi del 40%, mentre nel flusso medio il nostro modello supera il riferimento del 34%. Concludiamo che il nostro modello è in grado di riprodurre il flusso arterioso della coronarica sinistra in tutti i suoi aspetti, sia morfologici che di scala, mentre per il ramo destro abbiamo una sovrastima dei valori di flusso. Ricordiamo che in letteratura esistono delle divergenze nei valori di flusso per quest'ultimo ramo, dovute alle diverse grandezze associate alle resistenze che appaiono sovrastimate rispetto alla nostra tecnica. Inoltre, le informazioni relative alla coronarica destra risultano più scarse rispetto alla sinistra.

In *Figura 4.11* vengono riportate le onde di pressione arteriosa in confronto con la curva di Vavuranakis. Notiamo subito che quest'ultima curva risulta inferiore rispetto alla pressione aortica, avvicinandosi maggiormente al nostro modello. Il nuovo riferimento presenta un picco di 105.8 mmHg e un valore medio di 80.38 mmHg. Avendo così una differenza di circa il 4% nel picco e del 3% nella media rispetto alle nostre curve (i valori sono molto simili nei due rami). Sottolineiamo, inoltre, la grande somiglianza a livello morfologico, con una completa sovrapposizione nella fase di crescita della curva e dei valori molto simili all'inizio e al termine del ciclo cardiaco.

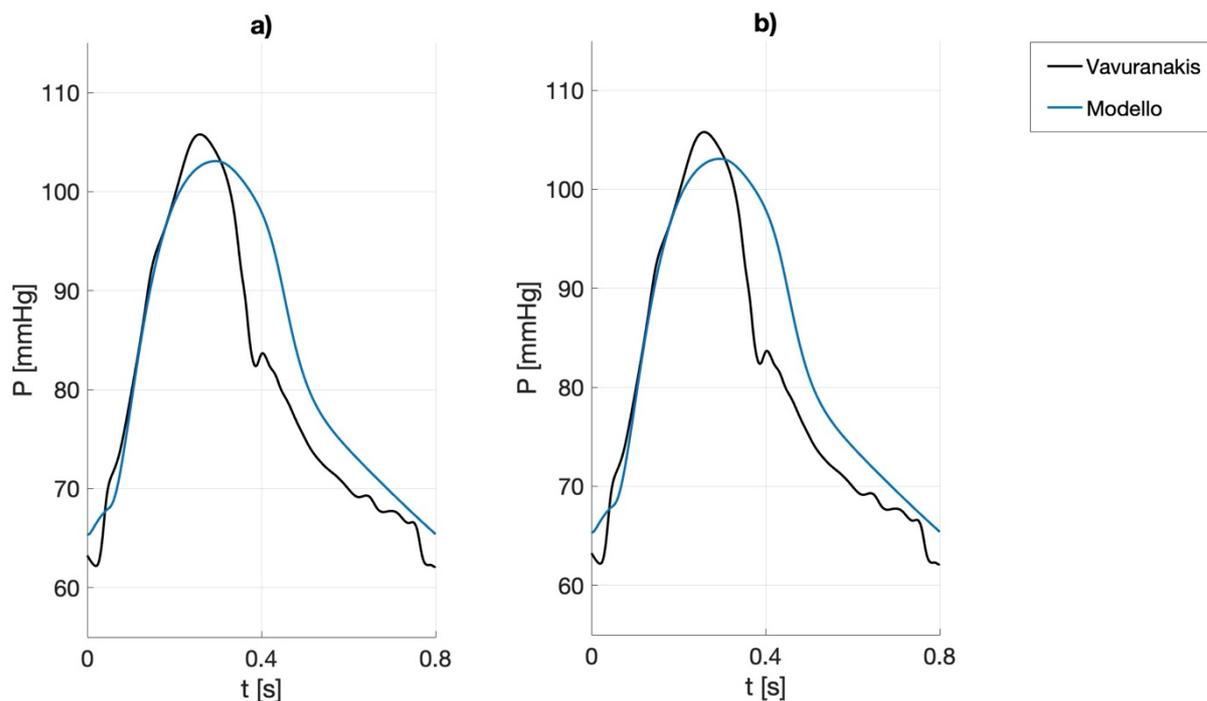


Figura 4.11 - Onde di pressione arteriose, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro, seconda distribuzione delle resistenze; in nero il riferimento di Kim, in blu il modello: a) ramo sinistro, b) ramo destro

4.2.2. FLUSSO DEL LETTO VASCOLARE E VENOSO

In *Figura 4.12-4.13* vengono riportate le onde di flusso per il letto vascolare e per il compartimento venoso.

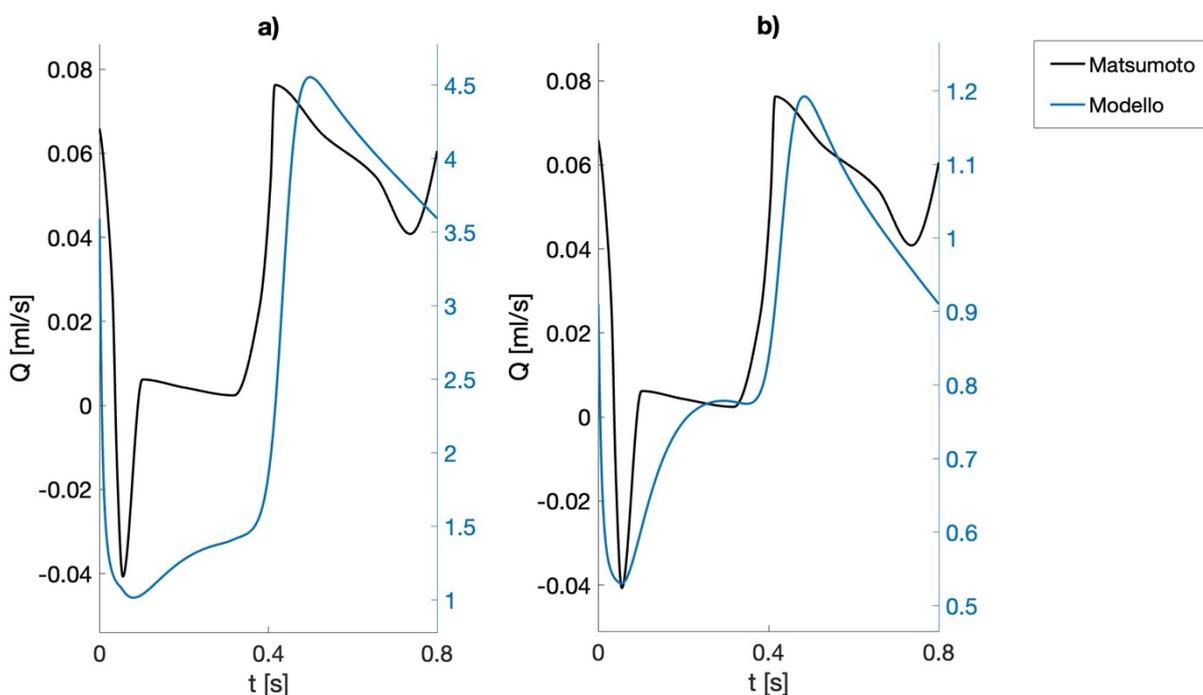


Figura 4.12 - Onde di flusso del letto vascolare, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro, seconda distribuzione delle resistenze; in nero il riferimento di Kim, in blu il modello: a) ramo sinistro, b) ramo destro

Come già affermato non possiamo effettuare un confronto diretto nei valori a causa della natura dei riferimenti e della struttura del nostro modello. Per tale ragione abbiamo riportato le curve con due diverse assi, così da poter confrontare la morfologia delle curve.

Il flusso microvascolare destro, in *Figura 4.12b*, presenta una morfologia praticamente identica al riferimento: una rapida diminuzione all'inizio del ciclo, per poi aumentare quasi subito portando alla formazione di un plateau fino all'inizio della diastole, dove il flusso incrementa rapidamente raggiungendo il picco massimo, andando a diminuire lentamente fino alla fine del ciclo. Nel ramo sinistro, in *Figura 4.12a*, il flusso coincide con il riferimento nella parte sistolica, mentre nella diastole non abbiamo quel rapido incremento iniziale, che viene sostituito da una più lenta crescita che dura per l'intera sistole. Possiamo ricondurre la diversa morfologia nei due rami alla contrazione del raggio, dato che al ramo destro abbiamo simulato una riduzione del 15% mentre nel sinistro del 30%.

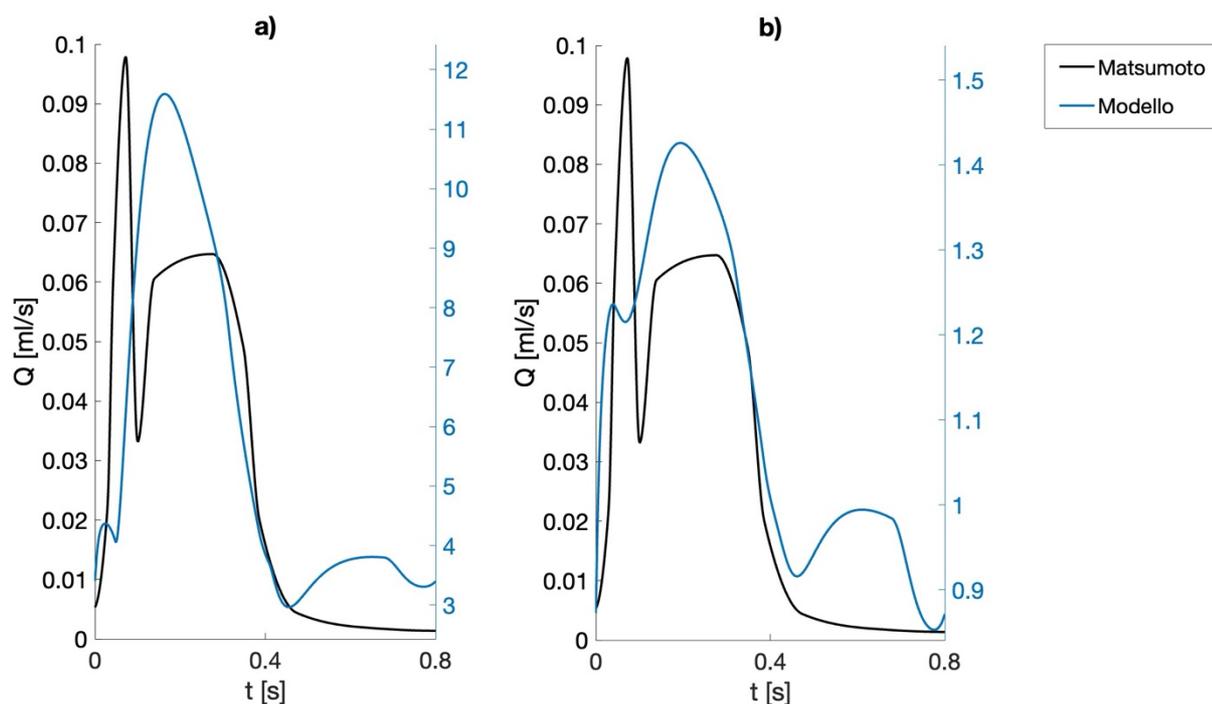


Figura 4.13 - Onde di flusso venoso, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro, seconda distribuzione delle resistenze, 1/3 di P_{LV} e P_{RV} ; in nero il riferimento di Kim, in blu il modello: a) ramo sinistro, b) ramo destro

Per il flusso venoso, in *Figura 4.13*, abbiamo una somiglianza nella distinzione delle fasi, con il flusso sistolico maggiore di quello diastolico. La differenza principale risiede nella presenza di due onde nella fase sistolica del riferimento. Probabilmente, essendo riferite alla microcircolazione venosa, sono indotte dall'azione miocardica, che viene risentita maggiormente dai piccoli vasi appunto.

In generale, date le limitazioni dei dati disponibili in letteratura, possiamo ritenerci soddisfatti per i flussi microvascolari e venosi, dato che riusciamo a simulare il diverso comportamento del flusso nelle fasi cardiache.

5. CONCLUSIONI

L'obiettivo di questo progetto era la riproduzione dell'emodinamica coronarica attraverso un modello a parametri concentrati che adotta una nuova strategia relativamente alla simulazione dell'azione miocardica sui vasi coronarici. Nonostante la scarsità di dati riguardanti le onde di flusso e pressione disponibili in letteratura, le caratteristiche di questa rete vascolare sono state riprodotte in modo soddisfacente. L'elemento di innovazione dell'elaborato risiede nella strategia implementata per riprodurre le curve di pressione e la fascità delle onde di flusso. È stata riprodotta la variazione della resistenza coronarica, data dalla compressione dei vasi per effetto della contrazione del miocardio, manipolando l'inverso della curva di elastanza del ventricolo sinistro. Si tratta di un approccio mai utilizzato in letteratura, che si è rivelato efficace grazie al suo significato intuitivo e alla sua semplicità. La validità della strategia è stata inoltre corroborata dimostrando la corrispondenza tra le previsioni ottenute con quelle che si ricaverrebbero avendo a disposizione misure dello sforzo e della deformazione miocardica nel soggetto, o nella popolazione, di interesse. Un ulteriore punto di forza del modello è la semplicità con cui viene descritta la rete coronarica. A differenza degli studi disponibili in letteratura abbiamo deciso di descrivere i due rami principali, la LCA e l'RCA, evitando una rappresentazione più dettagliata della rete coronarica a favore della semplicità ed efficienza.

Un limite della strategia adottata emerge nella sua applicazione alla parte venosa per la quale, per ottenere previsioni emodinamiche realistiche è risultato necessario ricorrere all'utilizzo di un generatore di tensione, che simula l'onda di pressione ventricolare. La sola variazione del raggio coronarico, per come è stata concepita e applicata in questo lavoro, non è infatti sufficiente a riprodurre le caratteristiche emodinamiche di questi vasi. Inoltre, è da ricordare la scarsa disponibilità di dati clinici per validare e calibrare le curve ottenute dal modello. Sarebbero, infatti, necessari delle banche dati riferite a soggetti sani di diversa età, sesso ed etnia per le onde di flusso e pressione, così da poter implementare modelli rappresentativi di diverse popolazioni. Una conseguenza della scarsità dei dati disponibili è che non appare del tutto chiaro come stimare i parametri di resistenza e compliance per i vasi coronarici. In particolare, il nostro sistema sottostima i valori di resistenza della rete coronarica destra. Infine, un limite del nostro elaborato risiede nella relazione tra tensione e deformazione del ventricolo sinistro. Nello specifico, le misurazioni utilizzate per investigare questa relazione riferiscono a soggetti diversi. Futuri sviluppi prevedono di investigare maggiormente la variazione temporale del raggio coronarico, a partire da dati clinici misurati appositamente che permettano, in particolare, di approfondire ulteriormente le conoscenze sulla resistenza del ramo coronarico destro e sugli effetti che l'azione miocardica esercita sulla componente venosa della rete

coronarica. Al riguardo, saranno anche opportuni ulteriori approfondimenti riguardo alla relazione tra tensione e deformazione del miocardio.

APPENDICE A

In questo paragrafo viene descritta la funzione utilizzata per manipolare la curva relativa alla variazione temporale del raggio delle coronarie. La funzione nasce dal problema di voler ottenere, partendo della curva utilizzata per simulare la variazione del raggio coronarico in un ciclo cardiaco, tre diverse grafici (uno per ciascun compartimento) che ne mantengano la morfologia, ma distinguendosi per la distanza tra il punto di massimo e di minimo, indice della variazione percentuale del raggio. Il mantenimento della forma della curva è di fondamentale importanza per garantire la stessa variazione temporale a diversi elementi vascolari, in modo che differiscano solo per la variazione percentuale. Non avendo a disposizione l'equazione che descrive la curva, non possiamo manipolarla per ottenere la nuova con le caratteristiche desiderate. Abbiamo a disposizione solamente il vettore dell'asse y della curva, avente mille elementi, ottenuto attraverso digitalizzazione della figura contenente la curva di interesse. È necessario sottolineare che tale funzione è utilizzabile al solo scopo specifico di manipolare la curva della variazione del raggio coronarico. Data una qualsiasi curva in ingresso, la funzione la manipolerà in modo tale che: la differenza tra il massimo e il minimo sia pari alla variazione desiderata, i punti iniziale e finale coincidano. Il codice risulta funzionale al nostro scopo, ma può richiedere alcune manipolazioni se viene utilizzato per soggetti che differiscono dalle coronarie. Di seguito viene riportato il codice MATLAB della funzione.

```
1 function var_finale = Elv_inv_perc(cost_perc,var_r)
2
3     max_var_r = max(var_r);
4
5     var_norm = Elv_inv./max_var_r;
6
7     var_rib = 1.-var_norm;
8     [max_var_rib] = max(var_rib);
9
10    for i = 1:length(var_r)-1
11        var_passi(i,1) = var_rib(i+1,1)-var_rib(i,1);
12    end
13
14    var_passi_norm = var_passi./max_var_rib;
15
16    var_passi_perc = var_passi_norm.*cost_perc;
17
18    var_perc = zeros(length(var_r),1);
19    for i = 2:length(Elv_inv)
20        var_perc(i,1) = var_perc(i-1,1)+var_passi_perc(i-1,1);
21    end
22
23    var_finale = 1.-var_perc;
24
25    if cost_perc == 0.1
26        var_finale = 2-var_finale;
27    end
28
29 end
30
```

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1.1 - Disposizione qualitativa delle coronarie.....	9
Figura 1.2 - Seni aortici	9
Figura 1.3 - Nascita delle arterie coronariche nei seni aortici	10
Figura 1.4 - Come i vasi coronarici penetrano nel miocardio dall'epicardio all'endocardio	11
Figura 1.5 - Valutazione qualitativa della distribuzione dei principali rami arteriosi coronarici	12
Figura 1.6 - Distribuzione delle arterie e vene coronariche	13
Figura 1.7 - Circolazione polmonare e sistemica: in blu è rappresentato il percorso del sangue deossigenato, mentre in rosso quello del sangue ricco di ossigeno.....	14
Figura 1.8 - Diagramma di Wiggers di un tipico cuore umano. Sono mostrati la pressione e il flusso nell'arteria coronaria sinistra, insieme alla pressione ventricolare sinistra	15
Figura 1.9 - Distinzione del comportamento tra il flusso della coronarico destro e sinistro....	16
Figura 1.10 - Confronto tra: la pressione aortica Pa, la pressione distale della LCA Pd, la pressione del ventricolo sinistro P _{lv} e la velocità del flusso sanguigno nella LCA.....	17
Figura 1.11 - Schematica sezione trasversale della parete miocardica alla diastole finale e alla sistole finale.....	18
Figura 1.12 – Illustrazione del processo di autoregolazione per le coronarie	19
Figura 1.13 - Risposta miogenica.....	20
Figura 1.14 - Relazioni tra frequenza cardiaca (HR) e flusso sanguigno miocardico ventricolare sinistro (LVMBF, normalizzato per la massa del miocardio) per quattro soggetti: cane, suino, cavallo ed essere umano.....	22
Figura 1.15 - Illustrazione schematica dell'area di pressione-volume ventricolare: energia meccanica totale PVA, lavoro esterno EW, lavoro potenziale PW, elastanza massima E _{max} , end systolic pressure volume relate ESPVR	22
Figura 2.1 - PV-loop di un soggetto canino con relativa ESPVR	25
Figura 2.2 - Rappresentazione dell'elastanza in un ciclo pressione-volume: ciascun punto è caratterizzato da una retta e da un valore di elastanza; il punto di fine sistole coincide con il punto di massima elastanza E _{max}	26
Figura 2.3 - Curva di elastanza normalizzata per E _{max} : valore medio e standard deviation ..	26
Figura 2.4 - Elastanza tempo variante descritta attraverso le funzioni di Hill	28
Figura 2.5 - Rappresentazione OD di una valvola cardiaca sottoforma di un diodo ideale in serie a una resistenza.....	28

Figura 2.6 - Vaso cilindrico di lunghezza l e raggio r	29
Figura 2.7 - Rappresentazione di un vaso sanguigno nel modello a parametri concentrati: sono presenti gli elementi di resistenza, compliance e induttanza	32
Figura 2.8 - Rappresentazione di un vaso di medio calibro nel modello a parametri concentrati	33
Figura 2.9 - Rappresentazione di un vaso di piccolo calibro nel modello a parametri concentrati	33
Figura 2.10 - Analogia elettro-idraulica del modello a parametri concentrati di Duanmu et al.	35
Figura 2.11 - Valori dei parametri R , C e L all'interno del circuito.....	35
Figura 2.12 - Flussi sanguigni della rete coronarica sinistra.....	36
Figura 2.13 – Onde di pressione e flusso della rete coronarica destra.....	36
Figura 2.14 - Parte della struttura del modello a parametri concentrati di Beyar et al.	38
Figura 2.15 - Variazione temporale della resistenza R dei vasi in Beyar et al.	39
Figura 2.16 - Flusso sanguigno ottenuto dal modello di Beyar et al.	40
Figura 3.1 - Rappresentazione del modello base, senza coronarie	43
Figura 3.2 - Modellazione 0D di un generico organo per il modello completo: art riferisce alla parte arteriosa, vb alla componente del letto vascolare, ven alla componente venosa	43
Figura 3.3 - Distribuzione del cardiac output CO nei vari compartimenti	44
Figura 3.4 - Rappresentazione del modello completo con il compartimento coronarico	46
Figura 3.5 - Modellazione 0D del compartimento coronarico: R sono le resistenze, C le compliance, P le pressioni, sx riferisce al ramo sinistro, dx riferisce al ramo destro, ao è l'aorta, ra è l'atrio destro.....	47
Figura 3.6 - Flussi ottenuti con la configurazione sistemica, senza simulare l'azione miocardica sui vasi: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro	48
Figura 3.7 – Pressioni arteriose ottenute con la configurazione sistemica, senza simulare l'azione miocardica sui vasi: a) ramo sinistro, b) ramo destro	48
Figura 3.8 - Flussi ottenuti con la configurazione coronarica, senza simulare l'azione miocardica sui vasi: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro	50
Figura 3.9 - Pressioni arteriose ottenute con la configurazione coronarica, senza simulare l'azione miocardica sui vasi: a) ramo sinistro, b) ramo destro	51
Figura 3.10 - Variazione del diametro dei vasi subendocardici.....	53

Figura 3.11 - Variazione del raggio delle coronarie con Yada: a) in rosso le arterie in verde il letto vascolare, b) in blu le vene	54
Figura 3.12 - Flussi calcolati assumendo l'Equazione 19 per la resistenza vascolare: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro	54
Figura 3.13 - Flussi calcolati assumendo l'Equazione 19 per la resistenza vascolare: a) ramo sinistro, b) ramo destro	55
Figura 3.14 - Variazione del raggio delle coronarie con l'elastanza: a) in rosso le arterie in verde il letto vascolare, b) in blu le vene.....	57
Figura 3.15 - Flussi della configurazione con variazione del raggio con elastanza capovolta: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro	58
Figura 3.16 - Pressioni arteriose della configurazione con variazione del raggio con elastanza capovolta: a) ramo sinistro, b) ramo destro	58
Figura 3.17 - Variazione del raggio delle coronarie con l'inverso dell'elastanza: a) in rosso le arterie in verde il letto vascolare, b) in blu le vene.....	61
Figura 3.18 - Flussi della configurazione con variazione del raggio con l'inverso dell'elastanza: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro	61
Figura 3.19 - Pressioni arteriose della configurazione con variazione del raggio con l'inverso dell'elastanza: a) ramo sinistro, b) ramo destro.....	62
Figura 3.20 - Confronto tra i flussi ottenuti simulando la variazione del raggio coronarico con l'elastanza invertita, in rosso, e l'elastanza ribaltata, in blu: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro	62
Figura 3.21 - PV loop e stress-strain loop di cuori canini in tre condizioni: somministrazione di dobutamina, di propanolo e in condizioni fisiologiche (controllo); nei PV loop viene riportata l'ESPVR, nei loop stress-strain viene riportata l'ESSSR	64
Figura 3.22 - Stress a parete del ventricolo sinistro calcolato in un ciclo cardiaco per un soggetto sano; la curva a pallini pieni è stata calcolata attraverso angiografia, la curva a pallini vuoti attraverso ecografia.....	65
Figura 3.23 - Curva dello stress a parete rilevato attraverso angiografia rielaborata (traslata e convertita l'unità di misura)	65
Figura 3.24 - Evoluzione nel tempo della deformazione longitudinale del LV durante il battito cardiaco raggiungendo un minimo del 30% per poi recuperare la propria dimensione	

durante la dilatazione bifasica del LV; viene riportata la curva media insieme agli standard deviation.....	66
Figura 3.25 - Curve di deformazione del ventricolo sinistro lungo la direzione longitudinale (a) e circonferenziale (b) rilevate da Duncan et al. [11].....	67
Figura 3.26 – A sinistra: le curve di deformazione del ventricolo sinistro lungo la direzione radiale rilevate da Duncan et al. [11]; sopra: per ciascuna curva è riportato il valore di massima dilatazione	68
Figura 3.27 - a) PV loop del modello completo; b) stress-strain loop con deformazione longitudinale; c) stress-strain loop ottenuto con deformazione radiale	68
Figura 3.28 - a) Confronto tra l'elastanza, in nero, e la relazione tra tensione e deformazione longitudinale, in rosso; b) Confronto tra l'elastanza, in nero, e la relazione tra tensione e deformazione radiale, in blu; c) Confronto tra le relazioni tensione e deformazione longitudinale, in rosso, e radiale, in blu (tutte le curve sono state normalizzate per il loro valore massimo)	70
Figura 3.29 - Inverso della relazione tensione-deformazione, longitudinale in rosso e radiale in blu, con variazione percentuale dei vasi coronarici coronariche: a) arterie, b) letto vascolare, c) vene	71
Figura 3.30 – Confronto tra i flussi ottenuti simulando la variazione del raggio coronarico con l'elastanza invertita, in rosso, e l'inverso della relazione tra tensione e deformazione longitudinale, in blu: a) arteria ramo sinistro, b) arteria ramo destro, c) letto vascolare ramo sinistro, d) letto vascolare ramo destro	71
Figura 3.31 - Onde di flusso e pressione venose senza variazione del raggio: a) flusso ramo sinistro, b) flusso ramo destro, c) pressione ramo sinistro, d) pressione ramo destro	73
Figura 3.32 - Onde di flusso e pressione venose con dilatazione del raggio del 10% in blu, del 20% in verde e del 30% in rosso: a) flusso ramo sinistro, b) flusso ramo destro, c) pressione ramo sinistro, d) pressione ramo destro	74
Figura 3.33 - Onde di flusso e pressione venose con dilatazione del 10% per diversi valori di Cv: a) flusso ramo sinistro, b) flusso ramo destro, c) pressione ramo sinistro, d) pressione ramo destro.....	75
Figura 3.34 - Onde di flusso e pressione venose con dilatazione del 10% e variazione in un battito cardiaco di Cv: a) flusso ramo sinistro, b) flusso ramo destro, c) pressione ramo sinistro, d) pressione ramo destro	76
Figura 3.35 - Confronto tra il flusso del letto vascolare, in verde, e il flusso venoso, in blu: è stata simulata una variazione del 30% per il letto vascolare e del 10% per le vene	77

Figura 3.36 - Onde di flusso e pressione venose con dilatazione del 10% e generatore di pressione: a) flusso ramo sinistro, b) flusso ramo destro, c) pressione ramo sinistro, d) pressione ramo destro	78
Figura 4.1 – A destra le onde di flusso dei tratti arteriosi del ramo sinistro di alcuni dei riferimenti disponibili in letteratura, in blu Duanmu [11], in viola Kim, in verde Li; a destra la tabella con i valori caratteristici delle onde in figura	81
Figura 4.2 - A sinistra le onde di flusso dei tratti arteriosi del ramo destro di alcuni dei riferimenti disponibili in letteratura, in blu Duanmu [11], in viola Kim [23], in verde Li [27]; a destra la tabella con i valori caratteristici delle onde in figura	82
Figura 4.3 – Onde di flusso arterioso per la prima configurazione, 4% di CO, del quale 70% al ramo sinistro e 30% al ramo destro; in nero il riferimento di Duanmu, in verde quello di Li, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro	84
Figura 4.4 - Onde di flusso arterioso per la seconda configurazione, 5% di CO, 70% al ramo sinistro e 30% al ramo destro; in nero il riferimento di Duanmu, in verde quello di Li, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro	86
Figura 4.5 - Onde di flusso arterioso per la terza configurazione, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro; in nero il riferimento di Duanmu, in verde quello di Li, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro	87
Figura 4.6 - Onde di pressione arteriosa per la prima configurazione, 4% di CO, 70% al ramo sinistro e 30% al ramo destro; in nero il riferimento dell'aorta, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro	88
Figura 4.7 - Onde di pressione arteriosa per la terza configurazione, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro; in nero il riferimento dell'aorta, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro	89
Figura 4.8 - Onde di pressione venosa con 1/6 della P_{LV} e P_{RV} , terza configurazione, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro; in nero il riferimento di Beyar, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro	91
Figura 4.9 - Onde di pressione venosa con 1/3 della P_{LV} e P_{RV} , terza configurazione, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro; in nero il riferimento di Beyar, in rosso la prima distribuzione delle resistenze, in blu la seconda: a) ramo sinistro, b) ramo destro	92
Figura 4.10 - Onde di flusso arterioso, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro, seconda distribuzione delle resistenze; in nero il riferimento di Kim, in blu il modello: a) ramo sinistro, b) ramo destro	94

Figura 4.11 - Onde di pressione arteriose, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro, seconda distribuzione delle resistenze; in nero il riferimento di Kim, in blu il modello: a) ramo sinistro, b) ramo destro	95
Figura 4.12 - Onde di flusso del letto vascolare, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro, seconda distribuzione delle resistenze; in nero il riferimento di Kim, in blu il modello: a) ramo sinistro, b) ramo destro	95
Figura 4.13 - Onde di flusso venoso, 5% di CO, 80% al ramo sinistro e 20% al ramo destro, seconda distribuzione delle resistenze, $1/3$ di P_{LV} e P_{RV} ; in nero il riferimento di Kim, in blu il modello: a) ramo sinistro, b) ramo destro.....	96

BIBLIOGRAFIA

1. Austen W. G., Edwards J. E., Frye R. L., Gensini G. G., Gott V. L., Griffith L. S., ... & Roe B. B. (1975). "*A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease*". Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*, 51(4), 5-40.
2. Bellofiore A., Wang Z., & Chesler N. C. (2015). "*What does the time constant of the pulmonary circulation tell us about the progression of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension?*". *Pulmonary circulation*, 5(2), 291-295.
3. Beyar R., Caminker R., Manor D., & Sideman S. (1993). "*Coronary flow patterns in normal and ischemic hearts: transmural and artery to vein distribution*". *Annals of biomedical engineering*, 21, 435-458.
4. Bulova V. (2024). "*Previsione degli effetti del VA-ECMO sull'emodinamica per mezzo di modelli a parametri concentrati*".
5. Čanić S., & Kim E. H. (2003). "*Mathematical analysis of the quasilinear effects in a hyperbolic model blood flow through compliant axi-symmetric vessels. Mathematical Methods in the Applied Sciences*", 26(14), 1161-1186.
6. Ceserani V., Lo Rito M., Agnifili M. L., Pascaner A. F., Rosato A., Anglese S., ... & Conti M. (2023). "*Lumped-parameter model as a non-invasive tool to assess coronary blood flow in AAOCA patients*". *Scientific Reports*, 13(1), 17448.
7. Chilian W. M., Eastham C. L., & Marcus M. L. (1986). "*Microvascular distribution of coronary vascular resistance in beating left ventricle*". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*", 251(4), H779-H788.
8. Comunale G., Peruzzo P., Castaldi B., Razzolini R., Di Salvo G., Padalino M. A., & Susin F. M. (2021). "*Understanding and recognition of the right ventricular function and dysfunction via a numerical study*". *Scientific reports*, 11(1), 3709.
9. Dodge Jr J. T., Brown B. G., Bolson E. L., & Dodge H. T. (1992). "*Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation*". *Circulation*, 86(1), 232-246.
10. Downey J. M., & Kirk E. S. (1975). "*Inhibition of coronary blood flow by a vascular waterfall mechanism*". *Circulation research*, 36(6), 753-760.
11. Duanmu Z., Yin M., Fan X., Yang X., & Luo X. (2018). "*A patient-specific lumped-parameter model of coronary circulation*". *Scientific reports*, 8(1), 874.

12. Duncan A. E., Alfirevic A., Sessler D. I., Popovic Z. B., & Thomas J. D. (2014). "Perioperative assessment of myocardial deformation." *Anesthesia & Analgesia*, 118(3), 525-544.
13. Duncker D. J., & Bache R. J. (2008). "Regulation of coronary blood flow during exercise". *Physiological reviews*, 88(3), 1009-1086.
14. Formaggia L., & Veneziani A. (2003). "Reduced and multiscale models for the human cardiovascular system". *Lecture notes VKI lecture series*, 7.
15. G Comunale, "Doctoral Thesis Lumped-Parameter Models for Congenital Diseased and Sex-Speci - Cardiovascular Circulations PhD Candidate" 2020.
16. Goodwill A. G., Dick G. M., Kiel A. M., & Tune J. D. (2017). "Regulation of coronary blood flow". *Comprehensive Physiology*, 7(2), 321.
17. Grossman William, Donald Jones, and Lambert P. McLaurin. "Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle". *The Journal of clinical investigation* 56.1 (1975): 56-64.
18. Hill J. A. (1998). "Cardiovascular physiology" by Robert M. Berne and Matthew N. Levy Mosby-Year Book, Inc., St. Louis (1997) 323 pages, illustrated, \$35.95 ISBN: 0-8151-0901-6. *Clinical Cardiology*, 21(4), 310.
19. Jiang M. X., Khan M. O., Ghobrial J., Rogers I. S., Pettersson G. B., Blackstone E. H., & Marsden A. L. (2022). "Patient-specific fluid–structure simulations of anomalous aortic origin of right coronary arteries". *JTCVS techniques*, 13, 144-162.
20. Kajiya F., Kimura A., Hiramatsu O., Ogasawara Y. & Tsujioka K. (1993). "Coronary venous flow". *Veins: Their functional role in the circulation*, 9-22.
21. Kam P. & Power I. (2020). "Principles of Physiology for the Anaesthetist". CRC Press.
22. Kaseda S. et al. "End-systolic pressure-volume, pressure-length, and stress-strain relations in canine hearts". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 249.3 (1985): H648-H654.
23. Kilner P. J. (2004). "Pulmonary resistance in cardiovascular context". *International journal of cardiology*, 97, 3-6.
24. Kim H. J., Vignon-Clementel I. E., Coogan J. S., Figueroa C. A., Jansen K. E. & Taylor C. A. (2010). "Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries". *Annals of biomedical engineering*, 38, 3195-3209.
25. Lee J. & Smith N. P. (2012). "The multi-scale modelling of coronary blood flow". *Annals of biomedical engineering*, 40, 2399-2413.

26. Lelovas P. P., Kostomitsopoulos N. G. & Xanthos T. T. (2014). “*A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart*”. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 53(5), 432-438.
27. Li B., Wang W., Mao B. & Liu Y. (2019). “*A method to personalize the lumped parameter model of coronary artery*”. *International Journal of Computational Methods*, 16(03), 1842004.
28. Loukas M., Bilinsky S., Bilinsky E., El-Sedfy A. & Anderson R. H. (2009). “*Cardiac veins: a review of the literature*”. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, 22(1), 129-145.
29. Loukas M., Groat C., Khangura R., Owens D. G. & Anderson R. H. (2009). “*The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries*”. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, 22(1), 114-128.
30. Lund G. K., Watzinger N., Saeed M., Reddy G. P., Yang M., Araoz P. A. & Higgins C. B. (2003). “*Chronic heart failure: global left ventricular perfusion and coronary flow reserve with velocity-encoded cine MR imaging: initial results*”. *Radiology*, 227(1), 209-215.
31. MacAlpin R. N., Abbasi A. S., Grollman Jr J. H. & Eber L. (1973). “*Human coronary artery size during life: a cinearteriographic study*”. *Radiology*, 108(3), 567-576.
32. Malagò R., Pezzato A., Barbiani C., Alfonsi U., Nicoli L., Caliarì G. & Pozzi Mucelli, R. (2011). “*Coronary artery anatomy and variants*”. *Pediatric radiology*, 41, 1505-1515.
33. Matsumoto T. & Kajiyama F. (2005). “*Coronary microcirculation: Physiology and mechanics*”. *Fluid Dynamics Research*, 37(1-2), 60.
34. Milišić V. & Quarteroni A. (2004). “*Analysis of lumped parameter models for blood flow simulations and their relation with 1D models*”. *ESAIM: Mathematical modelling and numerical analysis*, 38(4), 613-632.
35. Mynard J. P., Davidson M. R., Penny D. J., & Smolich J. (2012). “*A simple, versatile valve model for use in lumped parameter and one-dimensional cardiovascular models*”. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 28(6-7), 626-641.
36. Nolte F. (2014). “*Improved assessment of functional severity of coronary artery stenosis by analysis of combined intracoronary pressure and flow velocity signals*”.
37. Pedrizzetti G., Kraigher-Krainar E., De Luca A., Caracciolo G., Mangual J. O., Shah A. & Solomon S. (2012). “*Functional strain-line pattern in the human left ventricle*”. *Physical review letters*, 109(4), 048103.

38. Sankaran S., Esmaily Moghadam M., Kahn A. M., Tseng E. E., Guccione J. M. & Marsden A. L. (2012). “*Patient-specific multiscale modeling of blood flow for coronary artery bypass graft surgery*”. *Annals of biomedical engineering*, 40, 2228-2242.
39. Senzaki H., Chen C. H. & Kass D. A. (1996). “*Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans: a new method with the potential for noninvasive application*”. *Circulation*, 94(10), 2497-2506.
40. Spaan J. A., Breuls N. P. & Laird J. D. (1981). “*Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog*”. *Circulation Research*, 49(3), 584-593.
41. Suga H., Sagawa K. & Shoukas A. A. (1973). “*Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio*”. *Circulation research*, 32(3), 314-322.
42. Tanak T., Arakawa M., Suzuki T., Gotoh M., Miyamoto H. & Hirakawa S. (1986). “*Compliance of human pulmonary venous system estimated from pulmonary artery wedge pressure tracings: Comparison with Pulmonary Arterial Compliance*”. *Japanese Circulation journal*, 50(2), 127-139.
43. Vavuranakis M., Stamatopoulos I., Papaioannou T. G., Nikolopoulos S., Toutouzas K. & Stefanadis C. (2007). “*Alterations of pressure waveforms along the coronary arteries and the effect of microcirculatory vasodilation*”. *International journal of cardiology*, 117(2), 254-259.
44. Villa A. D., Sammut E., Nair A., Rajani R., Bonamini R. & Chiribiri A. (2016). “*Coronary artery anomalies overview: the normal and the abnormal*”. *World journal of radiology*, 8(6), 537.
45. Westerhof N., Boer C., Lamberts R. R. & Sipkema P. (2006). “*Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature*”. *Physiological reviews*, 86(4), 1263-1308.
46. Yada T., Hiramatsu O., Kimura A., Goto M., Ogasawara Y., Tsujioka K. & Kajiyama F. (1993). “*In vivo observation of subendocardial microvessels of the beating porcine heart using a needle-probe videomicroscope with a CCD camera*”. *Circulation research*, 72(5), 939-946.
47. Zamir M. (2006). “*The physics of coronary blood flow*”. Springer Science & Business Media