

Università degli Studi di Padova

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea in Ingegneria dell'Informazione

**Un modello con ritardo per il respiro
di Cheyne–Stokes**

Autore

Alessandro Zanuoli

Relatrice

**Prof.ssa Gianna Maria
Toffolo**

AA. 2011/2012



Indice

0	Introduzione	2
1	Fisiologia polmonare	4
1.1	La respirazione	4
1.2	Proprietà dei gas	5
1.3	Regolazione e controllo nervoso del respiro	6
1.4	Regolazione dell'attività del centro respiratorio	7
1.5	Controllo chimico della respirazione	7
1.6	Risposte ventilatorie alla CO ₂	8
1.7	Respiro di Cheyne-Stokes	9
2	Un modello matematico per la ventilazione polmonare	10
2.1	Equazione del modello	10
2.2	Stato di equilibrio del modello	11
2.3	Soluzione di equazioni differenziali con ritardo	13
2.4	Applicazione alla sindrome di Cheyne-Stokes	16
2.5	Discussione	17
3	Applicazione tecnologiche basate sul modello	18
3.1	La ventilazione assistita nella respirazione di Cheyne Stokes	18
3.2	Una simulazione del modello	20
3.3	Risultati della simulazione	22
	Conclusioni	26
	Bibliografia	27

Capitolo 0

Introduzione

Un modello matematico ha lo scopo di rappresentare il più fedelmente possibile un processo reale effettuando delle approssimazioni e sfruttando gli strumenti forniti dall'analisi matematica.

L'utilizzo di modelli per l'analisi è molto diffusa in fisiologia questo perché in genere i processi da studiare sono molto complessi, esistono molte interrelazioni tra le varie componenti (ad esempio di un apparato fisiologico) che se non vengono semplificate diventano molto gravose. Un modello ci permette dunque di rappresentare una realtà fisiologica tramite un insieme appropriato di equazioni algebriche o differenziali.

Molti sistemi fisiologici mostrano un ritardo nel reagire alle condizioni esterne o più in generale allo stato del sistema. Diventa quindi fondamentale l'introduzione delle equazioni differenziali con ritardo, per poter valutare l'andamento dello stato del sistema.

Nel presente elaborato verrà preso in considerazione un modello molto utilizzato per lo studio e la cura della sindrome di Cheyne-Stokes.

Nel Capitolo 1 verrà data una visione generale sulla fisiologia polmonare e sulla dinamica della respirazione, approfondendo soprattutto la regolazione di quest'ultima effettuata dai centri di controllo della respirazione presenti al livello celebrale. In questo capitolo si potrà capire il motivo fisiologico per cui andremo poi ad utilizzare un modello con ritardo.[1]

Nel Capitolo 2 andremo invece ad analizzare i risultati ottenuti in due momenti diversi da Mackey e Glass (1977) e Mackey e Milton (1988); seguendo la trattazione presente

nei seguenti libri: *Mathematical Biology (vol. I)* di J.D. Murray [2] e *Modelli matematici in Biologia* di Giuseppe Gaeta [3]. Verrà mostrato come si ricava l'equazione differenziale con ritardo associata al modello, i punti di equilibrio e la soluzione dell'equazione.

Nel Capitolo 3 invece vedremo le grandi potenzialità dell'utilizzo dei modelli nei simulatori, i risultati esposti sono tratti dall'articolo "*Optimal*" *application of ventilatory assist in Cheyne-Stokes respiration: A simulation Study*, M.C.K. Khoo and M.E. Benser [4]. L'analisi del respiro di Cheyne-Stokes nell'articolo è stata fatta con l'utilizzo del simulatore del sistema cardiorespiratorio PNEUMA [5] sviluppato dalla Service function of the Biomedical Simulations Resource (BMSR) at the University of Southern California. Questo simulatore si basa sull'implementazione di vari modelli tra i quali anche quello della regolazione della respirazione che abbiamo analizzato nel capitolo precedente. Lo studio della sintomatologia attraverso il simulatore permette di testare eventuali soluzioni terapeutiche alla respirazione di Cheyne-Stokes senza agire direttamente sul paziente, in questo modo sarà possibile avere una predizione dei risultati della terapia di ventilazione assistita che ci si appresta a fare. Verrà fatta anche una breve introduzione sul funzionamento dei dispositivi di ventilazione assistita BiPAP [6].

Capitolo 1

Fisiologia Polmonare

1.1 La respirazione

La respirazione nel senso usuale della parola comprende due processi:

- la **respirazione esterna** consistente nell'assorbimento di O_2 e nell'eliminazione di CO_2 da parte dell'organismo nel suo complesso
- la **respirazione interna** consistente nell'utilizzazione di O_2 e nella produzione di CO_2 da parte delle cellule, con il relativo scambio gassoso tra le cellule e il loro ambiente liquido

L'apparato respiratorio è costituito da un organo in cui avvengono gli scambi gassosi i polmoni, e da una pompa che ventila i polmoni. La pompa è costituita dalla parete toracica, dai muscoli respiratori che aumentano e riducono le dimensioni della cavità toracica, dai centri nervosi che controllano i muscoli, e dai fasci e nervi che connettono i centri nervosi ai muscoli. In condizioni di riposo, l'uomo normale respira 12-15 volte al minuto, espirando ed espirando 500ml di aria ogni ciclo respiratorio (6-8 litri/min). Quest'aria si mescola con il gas che si trova negli alveoli e, per semplice diffusione, O_2 entra nel sangue dei capillari polmonari, mentre CO_2 entra negli alveoli. In tal modo in un minuto entrano nel corpo

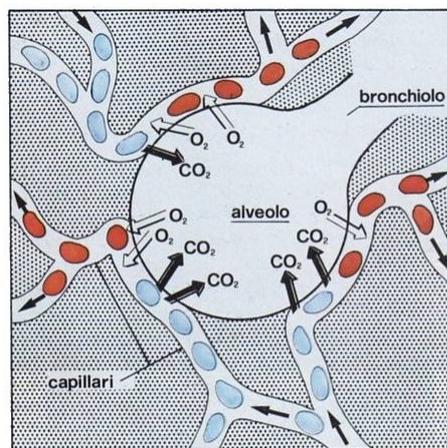


Fig 1.1 scambi respiratori negli alveoli

250ml di O₂ e vengono eliminati 200ml di CO₂. Nell'aria espirata naturalmente si trovano anche altri gas come ad esempio il metano di origine intestinale, prodotto durante la fase di digestione.

1.2 Proprietà dei gas

A differenza dei liquidi, i gas si espandono per occupare tutto lo spazio disponibile, e il volume occupato da un dato numero di molecole di un gas ad una temperatura e pressione è indipendente dalla natura del gas.

Dall'equazione di stato dei gas ideali vale la seguente relazione

$$P = \frac{nRT}{V}$$

dove:

P = pressione

n = numero di moli

R = costante dei gas

V = volume

Pertanto la pressione esercitata da un dato gas in una miscela di più gas, e cioè la sua pressione parziale, è uguale alla pressione totale moltiplicata per la frazione della quantità totale del gas che esso rappresenta.

Ora sapendo che la composizione dell'aria secca è 20.98% di O₂, 0.04% di CO₂, 78.06% di N₂ e 0.92% di altri gas inerti come argon e l'elio e che la pressione barometrica a livello del mare è pari a 760mmHg (1 Atm), possiamo ricavare le pressioni parziali dei vari gas contenuti nell'aria secca.

Avremo quindi in media le seguenti pressioni relative:

- $P_{O_2} = 0.21 \cdot 760 \text{ mmHg} = 160 \text{ mmHg}$
- $P_{N_2} = 0.79 \cdot 760 \text{ mmHg} = 600 \text{ mmHg}$
- $P_{CO_2} = 0.0004 \cdot 760 \text{ mmHg} = 0.3 \text{ mmHg}$

1.3 Regolazione e Controllo nervoso del respiro

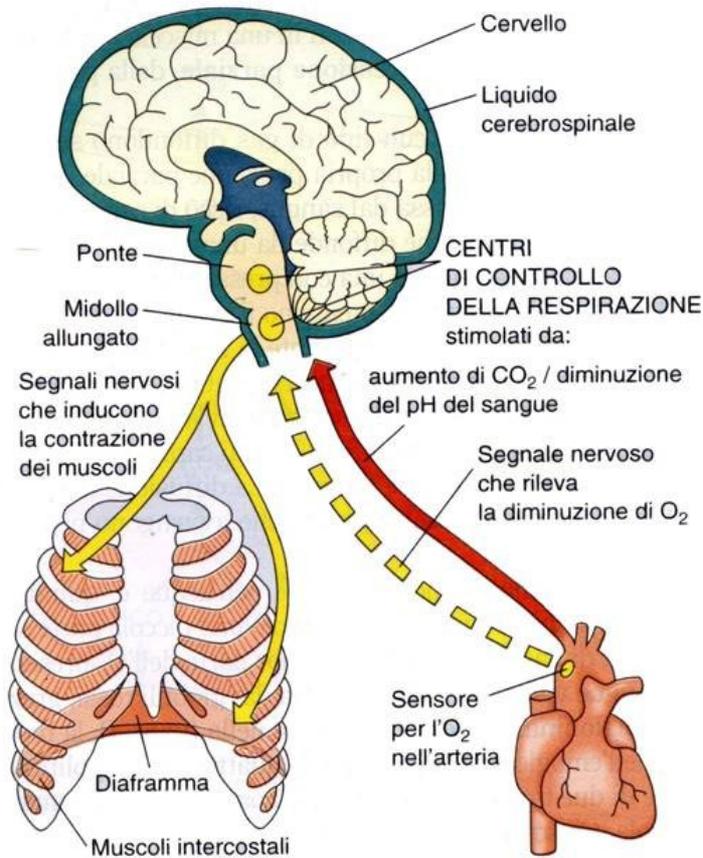


Figura 1.2 sistema di controllo della ventilazione

Il respiro spontaneo è prodotto dalla scarica ritmica dei motoneuroni che innescano i muscoli respiratori. Questa scarica dipende in modo completo dagli impulsi nervosi che scendono dai centri soprasspinali, queste scariche ritmiche, che sono alla base del respiro spontaneo, sono regolate dalle variazioni della P_{O_2} , della P_{CO_2} .

Il respiro è regolato da due meccanismi nervosi separati, responsabili uno del controllo volontario, l'altro del controllo automatico.

Il primo si trova nella corteccia celebrale e controlla i motoneuroni respiratori mediante i fasci corticospinali. Il secondo si trova nel ponte e nel midollo allungato e controlla i motoneuroni respiratori con fasci di fibre localizzati nelle parti laterali e ventrali del midollo spinale.

1.4 Regolazione dell'attività del centro respiratorio

Se nel sangue arterioso aumenta la P_{CO_2} o la concentrazione di H^+ , oppure diminuisce la P_{O_2} , l'attività del centro respiratorio aumenta. Variazioni in senso opposto hanno una modica azione inibitrice. Gli effetti delle variazioni chimiche del sangue sulla ventilazione sono mediati dai chemorecettori o chemocettori respiratori, che si trovano nel bulbo e nei glomi carotidei, e che danno origine ad impulsi che stimolano il centro respiratorio.

A questo controllo chimico della respirazione, si sovrappongono altri meccanismi di controllo non chimico per gli "aggiustamenti fini" del respiro in situazioni particolari.

1.5 Controllo chimico della respirazione

I meccanismi regolatori chimici aggiustano la ventilazione in modo che la P_{CO_2} alveolare si mantenga costante, che gli effetti di H^+ nel sangue vengano attenuati e che la P_{O_2} risalga, qualora sia scesa a livelli potenzialmente pericolosi. Il volume respiratorio per minuto è proporzionale all'intensità del metabolismo, ma il legame fra metabolismo e la ventilazione non è l' O_2 ma bensì la CO_2 . I recettori dei glomi carotidei ed aortici sono stimolati dalla P_{CO_2} e dalla H^+ e dalla diminuzione della P_{O_2} nel sangue arterioso. I chemorecettori che mediano l'iperventilazione prodotta da un aumento della P_{CO_2} arteriosa, dopo denervazione dei glomi carotidei e aortici, sono situati nel bulbo e sono per questo chiamati chemorecettori bulbari. Essi sono vicini ma distinti dal centro respiratorio. I chemorecettori bulbari sono situati sulla superficie ventrale del tronco cerebrale. Essi percepiscono il livello di H^+ nel liquido cerebrospinale e nel liquido interstiziale cerebrale.

Ricordiamo che il livello di H^+ è strettamente legato al livello di CO_2 , infatti la CO_2 attraversa facilmente le membrane, inclusa la barriera tra sangue e cervello e quella fra sangue e LCS (liquido cerebrospinale), mentre H^+ e HCO_3^- penetrano lentamente. La CO_2 che entra nel cervello viene rapidamente idratata; l' H_2CO_3 che così si forma si dissocia, e di conseguenza la concentrazione di H^+ locale aumenta.

Per quanto detto in precedenza sappiamo che la concentrazione di H^+ nel liquido

interstiziale celebrale va di pari passo con la P_{CO_2} del sangue arterioso. Finché la concentrazione di H^+ nel LCS è tenuta costante, variazioni sperimentali della P_{CO_2} nello stesso LCS hanno effetti variabili e di poco rilievo sul respiro; per contro, un aumento della concentrazione di H^+ nel LCS stimola sempre il respiro in misura proporzionale all'aumento dello stesso.

Pertanto, gli effetti del CO_2 sul respiro sono dovuti principalmente dalla sua penetrazione nel LCS e nel liquido interstiziale cerebrale, con il conseguente aumento della concentrazione di idrogenioni e stimolazione dei recettori ad essi sensibili.

1.6 Risposte ventilatorie alla CO_2

La P_{CO_2} arteriosa è normalmente mantenuta a 40mmHg. Se vi è un aumento della PCO_2 in conseguenza di un aumento del metabolismo tessutale, si ha una stimolazione della ventilazione e un aumento della velocità di eliminazione polmonare della CO_2 che dura finché la P_{CO_2} non torna nella norma, eliminando così lo stimolo. Questo meccanismo a feedback mantiene la produzione e l'escrezione di CO_2 in equilibrio. Sarà proprio questo processo di rilevazione della concentrazione di CO_2 arterioso che non avviene direttamente negli alveoli polmonari ma bensì nel tronco dell'encefalo, che rappresenteremo con l'aiuto della teoria relativa ai modelli con ritardo.

Infatti se viene inalata una miscela gassosa di CO_2 la P_{CO_2} alveolare sale, elevando la P_{CO_2} arteriosa e stimolando la ventilazione non appena il sangue raggiunge il bulbo.

L'aumentata eliminazione di CO_2 che ne risulta fa riscendere la P_{CO_2} alveolare verso il livello normale.

Per questo motivo, aumenti anche grandi della P_{CO_2} (per esempio, di 15mmHG) nell'aria inspirata elevano relativamente di poco la P_{CO_2} (per esempio, di soli 3mmHg). Tuttavia, la P_{CO_2} non scende sino al valore normale, ma si stabilisce un nuovo equilibrio dove la P_{CO_2} è leggermente elevata, e l'iperventilazione persiste fintanto che viene inalata CO_2 . C'è naturalmente un limite a questa linearità, e infatti la P_{CO_2} dell'aria è inspirata è di poco differente da quella dell'aria alveolare, l'eliminazione del CO_2 diventa

difficile.

Questa condizione di accumulo di CO_2 deprime il sistema nervoso centrale, incluso il centro respiratorio, portando cefalea, confusione e alla fine il coma.

1.7 Respiro di Cheyne-Stokes

Il respiro periodico si osserva in varie malattie ed è spesso chiamato respiro di Cheyne-Stokes. Si presenta più frequentemente nell'insufficienza cardiaca congestizia e nell'uremia, ma anche in malattie cerebrali, come pure in alcuni individui normali nel sonno. In alcuni pazienti con il respiro di Cheyne-Stokes è stata dimostrata un'aumentata sensibilità alla CO_2 dovuto a quanto sembra ad un disturbo delle vie nervose che normalmente inibiscono il respiro. In questi soggetti la CO_2 determina una relativa iperventilazione, che fa scendere la P_{CO_2} arteriosa. Durante l'apnea che ne risulta, la P_{CO_2} arteriosa risale al livello normale, ma i meccanismi respiratori tornano a rispondere in maniera esagerata e così il ciclo si ripete.

Un'altra causa di respiro periodico, che analizzeremo nei capitoli successivi, è rappresentata dal prolungamento del tempo di circolazione dai polmoni al cervello, per cui le variazioni di pressione dei gas nel sangue arterioso fanno sentire il ritardo sul centro respiratorio. Così, se il paziente si iperventila, la P_{CO_2} si abbassa negli alveoli e nel sangue dei capillari polmonari, ma questo sangue con una bassa P_{CO_2} arriverà al cervello più tardi che nella norma. Nel frattempo, continua ad abbassarsi la P_{CO_2} nel sangue dei suoi capillari polmonari, e quando questo sangue raggiunge il cervello, la P_{CO_2} inibisce il centro respiratorio, causando l'apnea. In altre parole, il sistema di controllo della respirazione perde di precisione perché il circuito di feedback negativo dai polmoni al cervello presenta un ritardo anomalo.

Capitolo 2

Un modello matematico per la ventilazione polmonare

2.1 Equazione del modello

Si ritiene che il livello di ventilazione sia dipendente dal livello di CO_2 secondo la seguente funzione di Hill

$$V(t) = V_M \frac{y^m(t)}{a^m + y^m(t)} := V_M W(y) \quad (2.1)$$

V_M massimo livello di ventilazione raggiungibile

$y(t)$ livello di CO_2 nelle arterie

a, m coefficiente di Hill parametri reali positivi ricavati sperimentalmente

Definiamo per semplicità di notazione la seguente funzione

$$W(t) := \frac{y^m(t)}{a^m + y^m(t)} \quad (2.2)$$

Per quanto detto prima, introduciamo il ritardo T che modella l'assenza dei chemorecettori negli alveoli, l'equazione 2.1 la riscriveremo quindi nel seguente modo:

$$V(t) = V_M W[y(t-T)] \quad (2.3)$$

La rimozione $r(t)$ di CO_2 dal sangue al tempo t sarà proporzionale alla ventilazione e al livello di CO_2 , ossia della forma:

$$r(t) = kV(t)y(t) \quad (2.4)$$

con il parametro k positivo determinato sperimentalmente. Il corpo produce CO_2 ad un

ritmo che supponiamo costante, p .

Dunque il livello di CO_2 è descritto dal bilancio tra produzione e rimozione della CO_2

$$\frac{d y(t)}{dt} = p - kV(t)y(t) = p - kV_M y(t) W[y(t-T)] \quad (2.5)$$

Ora è conveniente passare ad unità adimensionali, ossia riscalarle le variabili che appaiono nella nostra equazione. Posto:

$$y = ax \quad p = qa \quad (2.6)$$

L'eq. 2 può essere riscritta:

$$W(y) = \frac{y^m}{a^m + y^m} = \frac{x^m}{1 + x^m} := w(x) \quad (2.7)$$

ci riferiremo alla $w(x)$ come il livello di ventilazione, ed a $x(t)$ come livello di CO_2 in variabili riscalate.

In questo modo l'equazione 2.5 si riscrive come

$$a \frac{d x(t)}{dt} = qa - kV(t)y(t) = p - kV_M ax(t) W[x(t-T)] \quad (2.8)$$

Possiamo ora raccogliere ed eliminare ad entrambi i membri la costante non nulla a , nuovamente per semplicità di notazione scriviamo $K = kV_M$ $q = KQ$; dunque infine l'equazione 2.5 si riscrive nella forma

$$\frac{d x(t)}{dt} = K (Q - x(t)w[x(t-T)]) \quad (2.9)$$

2.2 Stato di equilibrio del modello

$x(t)$ ha uno stato di equilibrio \bar{x} , che possiamo ottenere uguagliando a zero l'espressione di $dx(t)/dt$, quindi $\bar{x} = cost$; a questo corrisponde un livello di ventilazione

$$\bar{w} = w(\bar{x}) = \frac{\bar{x}^m}{(1 + \bar{x}^m)} \quad (2.10)$$

dal'equazione 2.9 risulta quindi che \bar{x} corrisponde a

$$Q = \frac{\bar{x}^{m+1}}{(1 + \bar{x}^m)} = \bar{x} \bar{w} \quad (2.11)$$

Notiamo dunque che

$$\bar{w} = \frac{Q}{\bar{x}} \quad (2.12)$$

Ora calcolando la derivata prima di $w(x)$ notiamo che

$$w'(x) = \frac{mx^{m-1}}{(1+x^m)^2} > 0 \quad (2.13)$$

Essendo $w'(x) > 0$ avremo che la $w(x)$ cresce sempre al crescere di x ; inoltre $w(0) = 0$.

D'altra parte Q/x è sempre decrescente ed ha limite finito per $x \rightarrow 0$. Pertanto esiste sempre una ed una sola soluzione accettabile, cioè con $\bar{x} > 0$ ¹.

Avendo dunque una soluzione stazionaria, dobbiamo chiederci se questa risulta essere stabile o instabile. Scriviamo quindi $x(t) = \bar{x} + \varepsilon u(t)$; naturalmente essendo \bar{x} una costante, la sua derivata è nulla, e dunque $dx/dt = \varepsilon du/dt$. Sostituiamo questa espressione per x e la derivata nella equazione 2.9 ed otteniamo

$$\varepsilon \frac{du(t)}{dt} = K [Q - (\bar{x} + \varepsilon u(t))w[\bar{x} + \varepsilon u(t-T)]] \quad (2.14)$$

se ora scriviamo lo sviluppo di Taylor al primo ordine:

$$w[\bar{x} + \varepsilon u(t-T)] = w(\bar{x}) + [w'(x)]_{x=\bar{x}} \cdot \varepsilon u(t-T) \quad (2.15)$$

sostituendo lo sviluppo nella equazione 2.14 e nuovamente limitandoci solamente ai termini del primo ordine in ε , abbiamo:

$$\varepsilon \frac{du(t)}{dt} = K [(Q - \bar{x}\bar{w})] - \varepsilon [K(\bar{x}u(t-T)\bar{w}' + u(t)\bar{w})] \quad (2.16)$$

Qui abbiamo raccolto i termini secondo il grado in ε , e scritto per semplicità $\bar{w}' := [w'(x)]_{x=\bar{x}}$ (2.17)

D'altra parte \bar{x} era proprio definita come la soluzione di $Q = \bar{x}w(\bar{x}) = \bar{x}\bar{w}$, e dunque il termine di ordine zero nella equazione 2.16 si annulla identicamente.

Otteniamo infine semplificando la costante $\varepsilon > 0$ che ora appare a moltiplicatore in ambo i membri :

$$\frac{du(t)}{dt} = -K(\bar{x}u(t-T)\bar{w}' + u(t)\bar{w}) \quad (2.18)$$

Sottolineiamo che qui K è una costante reale positiva, mentre \bar{x} , \bar{w} , \bar{w}' sono costanti reali tutte e tre positive per la discussione fatta in precedenza sulla positività di $w'(x)$ per

¹ Dei parametri fisiologici tipici sono dati da $y = 40\text{mmHg}$, $p = 6\text{mmHg/min}$, $\bar{V} = 7\text{l/min}$, $T = 0.25\text{min}$ (dove \bar{V} è il livello di ventilazione che corrisponde a \bar{w} nelle variabili originarie)

$x > 0$.

L'equazione si riduce quindi ad una semplice equazione lineare di cui possiamo facilmente ottenere la soluzione,

$$\frac{du}{dt} = -\alpha u(t) - \beta u(t-T) \quad (2.19)$$

in cui però nel membro di destra appaiono sia la funzione del tempo t che la funzione ritardata, ossia al tempo $t - T$.

Essendo le due costanti presenti nell'equazione 2.19 definite nel seguente modo $\alpha = K \bar{w}$ $\beta = K \bar{x} \bar{w}'$ è evidente che si tratti di due costanti reali positive.

2.3 Soluzione di Equazioni differenziali con ritardo

Dobbiamo studiare l'equazione differenziale

$$\frac{du}{dt} = -\alpha u(t) - \beta u(t-T) \quad (2.19)$$

lo faremo applicando un metodo generale che si può applicare a tutte le equazioni differenziali con ritardo. Ci limiteremo a considerare le soluzioni stazionarie e la loro stabilità.

Consideriamo il ritardo come un parametro, in linea di principio variabile, e lo indichiamo ora con ϑ per sottolineare il fatto.

Sapendo che la soluzione di una equazione generica del primo ordine è data da

$$u(t) = u_0 e^{\lambda t} \quad (2.20)$$

Di conseguenza abbiamo che

$$u(t-\vartheta) = u_0 e^{\lambda(t-\vartheta)} = e^{-\lambda\vartheta} u(t) \quad (2.21)$$

Possiamo quindi sostituire le equazioni 2.20 e 2.21 nell'equazione 2.19 ricordando sempre che i parametri α e β sono costanti reali positive

$$\lambda u(t) = -\alpha u(t) - \beta [e^{-\lambda\vartheta}] u(t) \quad (2.22)$$

Abbiamo cioè usato la forma della u per determinare l'effetto del ritardo, anche se attraverso il parametro incognito λ .

Possiamo ora dividere l'equazione 2.22 per $u(t)$, ottenendo

$$\lambda = -\alpha - \beta e^{-\lambda\vartheta} \quad (2.23)$$

Se tutte le soluzioni di questa equazione per λ hanno parte reale negativa, la soluzione

risulta essere stazionaria cioè $x(t)=\bar{x}$ è stabile.

Purtroppo però l'equazione 2.23 è un'equazione trascendente, e non possiamo risolverla in forma chiusa; è possibile comunque studiarla ed ottenere informazioni rilevanti su di essa. Posto allora

$$\lambda = \mu + i\omega \quad (2.24)$$

ricordando $e^{\pm i\vartheta} = \cos(\vartheta) \pm i\sin(\vartheta)$, ora se separiamo la parte reale da quella immaginaria, l'equazione 2.23 si divide in due equazioni:

$$\mu = -\alpha - \beta e^{-\mu\vartheta} \cos(\omega\vartheta) \quad (2.25)$$

$$\omega = \beta e^{-\mu\vartheta} \sin(\omega\vartheta) \quad (2.26)$$

queste sono ancora trascendenti e quindi impossibili da risolvere.

Per determinare la stabilità di \bar{x} non è indispensabile risolvere le equazioni 2.25 e 2.26, cioè determinare esattamente λ . interessa infatti determinare solo se la parte reale μ è maggiore o minore di zero, che corrisponde rispettivamente al fatto che la soluzione \bar{x} sia instabile o stabile.

Ponendo $\mu=0$ determiniamo se e quando, cioè per che valore del ritardo ϑ , avviene il cambio di stabilità.² Ci riferiremo a quest'ultimo come ad una *biforcazione*

Per $\mu=0$, l'equazione 2.26 fornisce

$$\omega = \beta \sin(\omega\vartheta) \quad (2.27)$$

Questa deve essere vista come un'equazione per ω dipendente dal parametro ϑ .

Una soluzione banale è $\omega=0$ e $\vartheta=qualsiasi$, ma essendo $\sin(\omega\vartheta) \leq 1$ si possono avere soluzioni non banali ($\omega \neq 0$) solo nella regione $|\omega| < \beta$ ($\beta > 0$).

Si intuisce facilmente quindi che si possono avere soluzioni non banali solo se il massimo della derivata parziale rispetto ad ω del termine oscillante $\beta \sin(\omega\vartheta)$ è maggiore di uno. Tale derivata è pari a

$$\frac{d}{d\omega} \beta \sin(\omega\vartheta) = \beta \vartheta \cos(\omega\vartheta) \quad (2.28)$$

Dunque assume il suo massimo in $\omega = 2k\pi/\vartheta$, e in particolare si ha un massimo in $\omega=0$.

Se in questo punto la derivata è minore di uno, cioè $\beta\vartheta < 1$ la curva $y_c(\omega) = \beta \sin(\omega\vartheta)$

² Si noti che per $\vartheta=0$ riotteniamo $\mu = -(\alpha + \beta)$ e $\omega=0$; in particolare, \bar{x} è stabile come già detto se non vi è ritardo, dunque per $\vartheta=0$

si trova al di sotto della retta $y_r(\omega)=\omega$ per ω immediatamente a destra di $\omega=0$; ed inoltre per tutti i punti con $\omega>0$, per il teorema del confronto.

La discussione è analoga per $\omega<0$ con ovvie differenze di segno.

Notiamo inoltre che se si hanno punti $\omega\neq 0$ con $y_r(\omega)=y_c(\omega)$ allora esistono tali punti con $0<\omega<\pi/\vartheta$ infatti $y_c(\omega)$ è periodica di periodo $2\pi/\vartheta$ ed è positiva nell'intervallo $0<\omega<\pi/\vartheta$, mentre $y_r(\omega)$ è sempre crescente.

Dunque riassumendo abbiamo che l'equazione 2.27 ammette soluzioni non banali solo se $\beta\vartheta>1$ queste soluzioni dovranno soddisfare $|\omega/\beta|<1$ e se esistono soluzioni non banali, ve ne è una con $\omega\vartheta<\pi$ (ci possono essere più soluzioni, ma ci interessa solo la prima). Una tale soluzione può esistere solo per ϑ abbastanza grande, ossia per $\vartheta>1/\beta$

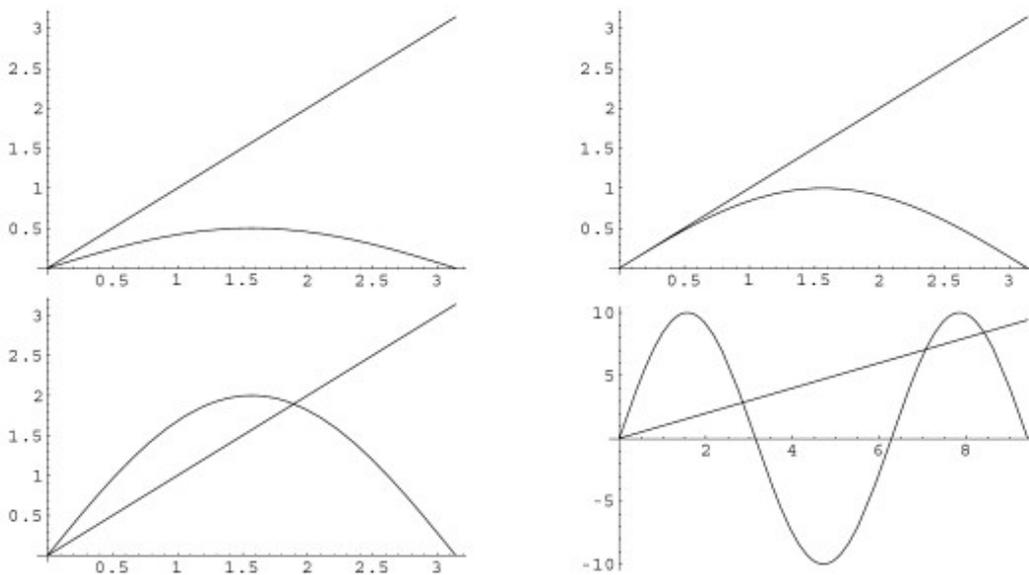


Fig 2.1 Le funzioni $\omega\vartheta$ e $\beta\vartheta\sin(\omega\vartheta)$ per $\vartheta=1$ e tre diverse scelte di B : a partire dalla figura in alto a sinistra ed in senso orario, $\beta=0.5$; $\beta=1$; $\beta=2$ e $\beta=10$. Nelle prime tre figure, $\omega\in[0,\pi]$; nell'ultima figura è stato considerato $\omega\in[0,3\pi]$ per mostrare come possano esserci svariate intersezioni (ma sempre in numero finito) tra i grafici delle due funzioni

Ora se $\sin(\omega\vartheta)=\omega/\beta$, avremo

$$\cos(\omega\vartheta)=\sqrt{1-\sin^2(\omega\vartheta)}=\sqrt{(\beta^2-\omega^2)/\beta^2}=\pm\left(\sqrt{\beta^2-\omega^2}\right)/\beta \quad (2.29)$$

Ricordiamo che per ipotesi $|\omega/\beta| < 1$, e dunque $\omega^2 < \beta^2$. Per $0 < \omega\vartheta < \pi/2$ si ha la determinazione positiva della radice, per $\pi/2 < \omega\vartheta < \pi$ abbiamo invece la determinazione negativa.³

Quindi per μ abbiamo, dalle equazioni 2.25 e 2.26,

$$\mu = -\alpha \mp e^{-\mu\vartheta} \sqrt{(\beta^2 - \omega^2)} \quad (2.30)$$

che dovrebbe essere verificata per $\mu=0$ (abbiamo infatti determinato ω sotto questa condizione).

Se dunque $\mu=0$, questa equazione diviene $\alpha = \mp \sqrt{\beta^2 - \omega^2}$ e dunque⁴

$$\alpha = \sqrt{\beta^2 - \omega^2} = \beta \sqrt{1 - \omega^2/\beta^2} \quad (2.31)$$

In particolare una soluzione può esistere solo se $\alpha < \beta$; in altre parole, se $\alpha > \beta$ la soluzione stazionaria \bar{x} è stabile.

Se $\alpha < \beta$, la soluzione stazionaria può diventare instabile; nel punto di biforcazione avremo $\mu=0$ e, dall'equazione 2.31,

$$\omega_0 = \sqrt{\beta^2 - \alpha^2} \quad (2.32)$$

Dunque all'aumentare del ritardo ϑ oltre il valore critico $\vartheta_0 := 1/\beta$ la soluzione stazionaria perde stabilità e si forma una nuova soluzione stabile, non più stazionaria, ma periodica con un periodo ω che per il valore critico del ritardo assume il valore ω_0 dato dall'equazione 2.32.

2.4 Applicazione alla sindrome di Cheyne e Stokes

Applichiamo ora i risultati ottenuti dallo studio di una generica equazione differenziale con ritardo al modello della ventilazione, e più precisamente all'equazione differenziale:

$$\frac{du}{dt} = -\alpha u(t) - \beta u(t-T)$$

Essendo \bar{x} soluzione di $\bar{x} w(\bar{x}) = Q$ possiamo scrivere β come $\beta = KQ \bar{w}' / \bar{w}$ in questo modo la condizione di instabilità diviene:

3 Per il teorema del confronto o contemplando la figura 2.1 è facile intuire che in effetti l'intersezione si ha sempre per $\pi/2 < \omega\vartheta < \pi$, e dunque la determinazione negativa della radice è quella rilevante

4 Dato che $\alpha > 0$, dovremo usare la determinazione negativa della radice, che fornisce il segno positivo per α . Questo corrisponde proprio ad avere $\pi/2 < \omega\vartheta < \pi$

$$\vartheta > \frac{1}{KQ} \frac{\bar{w}}{\bar{w}'} \quad (2.33)$$

dove ϑ è il ritardo, ovvero esprimendola in termini w'

$$\bar{w}' > \frac{1}{KQ\vartheta} \bar{w}. \quad (2.34)$$

In conclusione diciamo che un ritardo superiore al valore di soglia ottenuto nell'equazione 2.33 provoca l'instabilità del sistema e quindi l'insorgere del respiro di Cheyne-Stokes nel paziente.

2.5 Discussione

Riassumiamo ora cosa è stato fatto nei paragrafi precedenti, dopo aver ricavato il modello abbiamo considerato una soluzione stazionaria x_0 , e linearizzato la nostra equazione intorno ad essa. In altre parole siamo passati alla variabile $y(t) = x(t) - x_0$ (ossia $x = x_0 + y$) che misurano lo scostamento dalla soluzione stazionaria. Se x è governata dall'equazione $x' = f(x)$, in cui va notato che f dipende anche dal parametro ϑ , per y abbiamo

$$\frac{dy}{dt} = f(y + x_0) \quad (2.35)$$

e sappiamo che per $y=0$ è una soluzione stazionaria. Per y piccolo, possiamo approssimare l'equazione 2.35 con

$$\frac{dy}{dt} = [f'(x_0)]y \quad (2.36)$$

Notiamo che $f'(x_0)$ è un numero reale λ , che dipende dal parametro ϑ , cosicché l'equazione 2.36 avrà soluzione

$$y(t) = e^{\lambda t} y_0 \quad (2.37)$$

Quindi per sapere se y cresce o decresce, è sufficiente conoscere il segno della parte reale di $\lambda = \mu + i\omega$, ed è questo che è stato studiato.

Più precisamente si è osservato come varia μ e ω al variare ϑ , e qual è il valore del ritardo ϑ per cui μ diventa positiva, ossia la soluzione $y=0$ diventa instabile.

Capitolo 3

Applicazione tecnologiche basate sul modello

3.1 La ventilazione assistita nella respirazione di Cheyne Stokes

Una forma accentuata di respiro di Cheyne Stokes (Cheyne-Stokes respiration, CSR), dove periodi di apnea e di ipoapnea si susseguono ciclicamente durante il periodo di ventilazione, deve essere spesso ovviata tramite l'intervento esterno di un ventilatore artificiale.

Questo ha il compito di regolarizzare il il ritmo respiratorio, ed è un'ottima soluzione nel caso di pazienti insufficienza cardiaca congestizia (Congestive heart failure, CHF) e CSR.

Le due modalità esplorative più utilizzate sono la somministrazione notturna supplementare di ossigeno e la pressione positiva continua delle vie aeree (continuous positive airway pressure, CPAP).

Il così detto CPAP è un ventilatore polmonare molto semplificato ideato per trattamenti ventilatori anche e molto spesso a domicilio del paziente. Le modalità di ventilazione comunemente fornite da questo piccolo ventilatore sono sostanzialmente due: CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) e BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure). Nel primo caso una pressione variabile da 3 a 25 cm H₂O viene applicata alle vie aeree del paziente attraverso una maschera facciale completa o un connettore nasale. Nella modalità di ventilazione BiPAP, l'apparecchiatura mantiene due livelli di pressione

positiva: uno durante l'inspirazione IPAP (Inspiratory Airway Pressure), e un livello di pressione positiva basale detta anche pressione positiva di fine espirazione (PEEP, Positive End Expiration Pressure, oppure EPAP (Expiratory Positive Airway Pressure)).

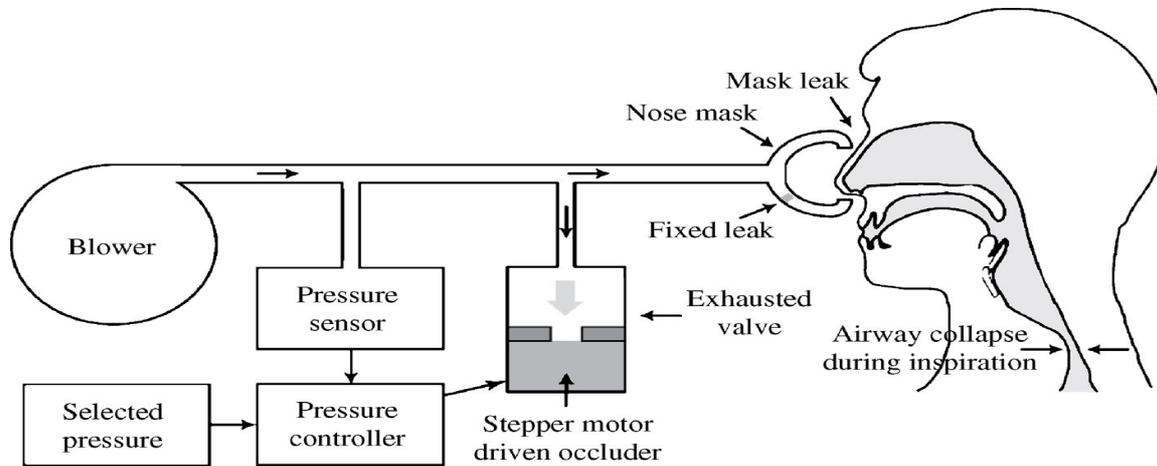


Fig 3.1: schema di funzionamento di un BiPAP

L'apparecchiatura applica quindi una ventilazione Positiva Intermittente essendo in grado di commutare ciclicamente la pressione tra quella inspiratoria e quella a fine espirazione. In realtà, CPAP e BiPAP non sono due modalità di ventilazione propriamente dette, ma due funzionalità comunemente presenti anche nei ventilatori degli apparecchi per anestesia o in quelli usati nelle unità di terapia intensiva. A differenza dei ventilatori, la ventilazione fornita da un apparecchio per pressione positiva non è invasiva. Esistono apparecchiature in grado di fornire sia BiPAP sia CPAP, altre invece possono funzionare solo in modalità BiPAP o solo CPAP. Normalmente l'apparecchiatura è in grado di commutare dal livello inspiratorio a quello espiratorio in risposta agli sforzi respiratori del paziente. Nell'eventualità che il paziente non sia in grado di attivare la fase inspiratoria, l'apparecchiatura commuterà ugualmente la pressione a seconda dei tempi impostati (basati sul controllo della frequenza respiratoria) o a seconda di altri parametri respiratori. Lo sforzo massimo dei costruttori è orientato al mantenimento del sincronismo sia prevedendo le perdite di flusso a livello faccia/maschera, sia adattando automaticamente la soglia del trigger sia ottimizzando il controllo del circuito adottando nel contempo il monitoraggio di parametri respiratori alternativi. Solitamente però queste forme di trattamento non ovviano completamente al CSR, e hanno alcune controindicazioni per il paziente; infatti una esposizione continua

alla pressione positiva non è confortevole e va ad influire in maniera non indifferente sulla qualità del sonno e della vita. Lo sviluppo tecnologico ha però portato alla realizzazione di apparecchiature che minimizzano gli interventi.

3.2 Una simulazione del modello

In *“Optimal” application of ventilatory assist in Cheyne-Stokes respiration: A simulation Study*, M.C.K. Khoo and M.E. Benser si usa un modello simulato a computer per testare l'efficacia della ventilazione assistita, in fasi selezionate del ciclo del CSR, nella stabilizzazione della ventilazione. Lo scopo è quello di ottimizzare la riduzione della gravità del CSR con una applicazione minimizzata della pressione positiva (Positive airway pressure)

Il computer model utilizzato è il PNEUMA, è costituito da un insieme di moduli per simulare l'autoregolazione del sistema cardiovascolare e del sistema respiratorio.

Il drive ventilatorio viene espresso nel modello in termini di flusso inspiratorio medio, cioè volume corrente su durata del periodo inspiratorio. All'inizio di ogni respiro il drive ventilatorio totale viene convertito in volume corrente moltiplicando il valore del drive per la durata dell'inspirazione.

Si assume che la durata totale della respirazione sia costante di 4 secondi, sono compresi la curva di dissociazione non lineare dei gas dal sangue, l'effetto Bohr-Haldane, e l'effetto della concentrazione di CO₂ e O₂ a livello celebrale.

I parametri da impostare nel modello relativi ai pazienti che soffrono di CHF sono ad esempio un output cardiaco ridotto, un ritardo circolatorio prolungato, e un livello anomalo di sensibilità dei chemorecettori a livello centrale e periferico. Variando la combinazione di questi parametri possiamo simulare le caratteristiche del CSR. In seguito verranno spiegati a grandi linee i vari interventi correttivi effettuati in parallelo alla normale fase di ventilazione simulata.

Quando la somma del segnale proveniente dai chemorecettori e dei fed-back relativi al drive respiratorio va al di sotto di una predefinita “hypopneic threshold”, il modello aggiunge una costante di aumento (augmentation drive) D_{augm} .

Il livello della D_{augm} si ottiene dalla moltiplicazione del livello di aumento percentuale (AUG%) per il livello del drive eupnoico di base (D_{eup}), cioè la velocità di respirazione. La “hypopneic threshold” è solitamente definita come la percentuale del drive eupnoico (HYPO%).

I tre parametri visti (D_{augm} , D_{eup} , HYPO%) devono essere definiti a priori prima di avviare la simulazione. Nell'articolo vengono alcune simulazioni utilizzando diverse combinazioni di questi parametri, che facciamo variare nel seguente modo

(1) AUG% *range*: 5 to 50% *steps*: 5%

(2) HYPO% *range*: 30% to 50% to 70%

(3) applichiamo “augmentation” al selezionato respiro durante la fase discendente o durante la fase ascendente o in entrambe le fasi del CSR.

Queste differenti combinazioni di parametri sono applicate in tutte le forme del CSR (type “a”, type “b”).

La valutazione degli effetti della ventilazione assistita viene fatta esaminando i tempi del drive ventilatorio e la pressione arteriosa della CO_2 (P_{CO_2}) dopo aver tenuto conto del decadimento iniziale dovuto al transitorio.

Per ottenere una valutazione quantitativa più globale dell'efficienza della ventilazione introduciamo le seguenti metriche:

(a) Riduzione dell'intensità delle oscillazioni

L'indice M definito in seguito viene utilizzato per determinare la gravità del CSR.

$$M = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{max} + D_{min}} \text{ Nel caso di modello di CSR senza apnea}$$

$$M = \frac{T_c}{T_c - T_a} \text{ Nel caso di modello di CSR senza apnea}$$

Dove D_{\max} e D_{\min} sono rispettivamente la massima durata e la minima durata della ventilazione in un ciclo di CSR, mentre T_a T_c rappresentano a loro volta la durata del ciclo di CSR e la durata dell'apnea.

Notiamo da entrambe le definizioni che se il valore di M è unitario, questo implica che il CSR ha già iniziato ad esporre apnea (ad esempio quando $D_{\min}=0$ e $T_a=0$).

La riduzione dell'indice M rispetto al suo valore di base (senza la ventilazione assistita) è utilizzato per valutare l'efficienza dell'intervento.

(b) Duty Cycle (DC%) dell'assistenza ventilatoria

DC% è definito come il rapporto tra il periodo in cui è attiva la ventilazione assistita e la durata totale della simulazione.

L'obiettivo è quello di avere la massima riduzione di M con il più piccolo valore di DC % possibile.

3.3 Risultati della simulazione

Un esempio di ventilazione assistita applicata sia durante la fase di inspirazione sia durante la fase di espirazione è riportata nella Fig. 3.2, possiamo vedere che con i valori dei parametri utilizzati l'effetto della ventilazione assistita non è molto influente

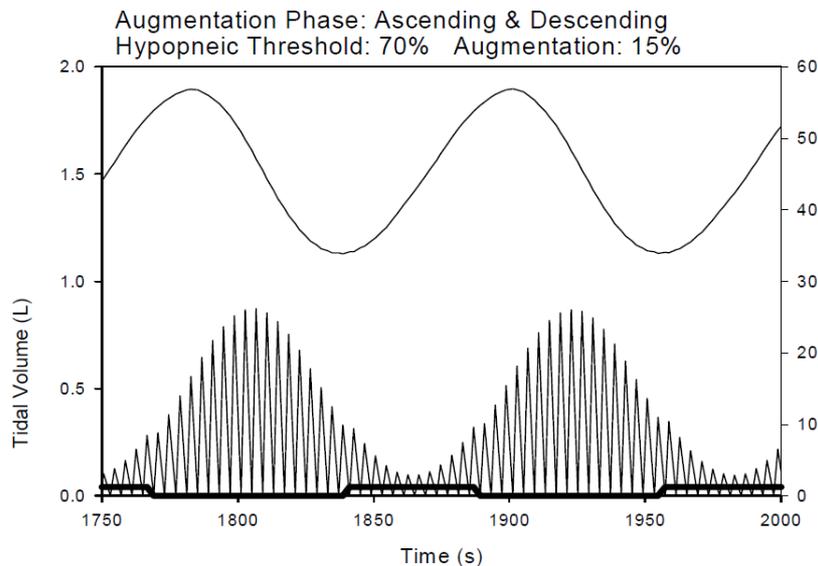
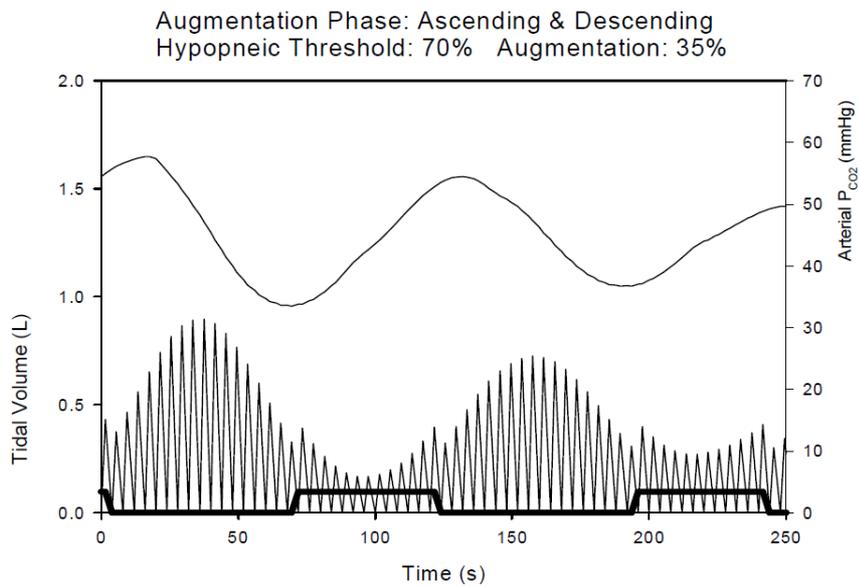
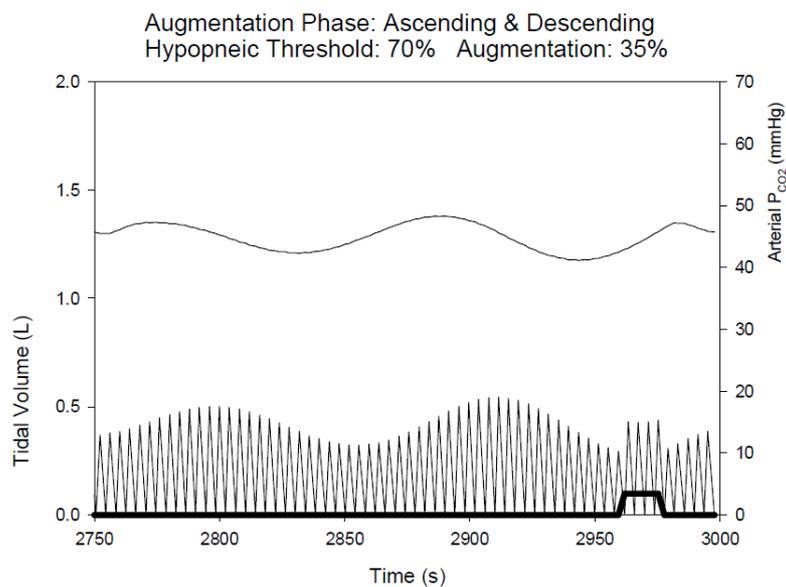


Fig. 3.2: esempio di risposta alla ventilazione assistita, applicato ad entrambe le fasi del CSR. Top tracing: P_{CO_2} arteriosa; bottom tracing: volume respiratorio corrente



(A) risposta iniziale del sistema

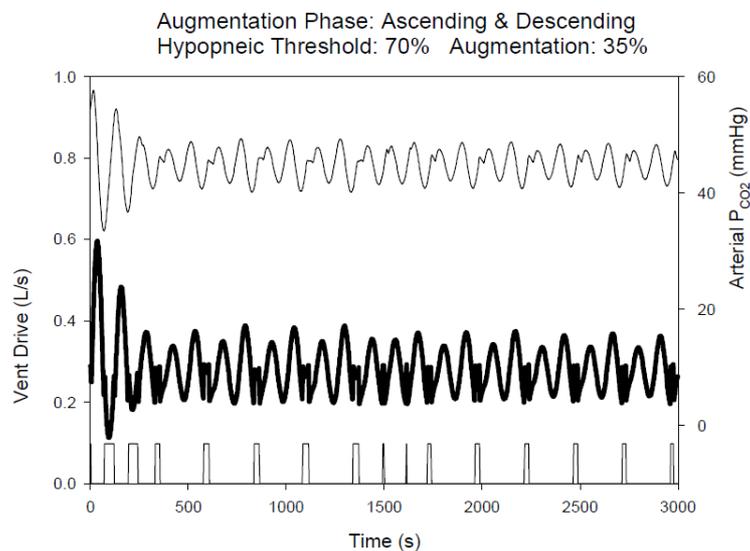


(B) risposta a regime

Fig. 3.3: esempio di risposta alla ventilazione assistita, applicato ad entrambe le fasi del CSR. (A) risposta iniziale del sistema (B) risposta sistema a regime. Top tracing: P_{CO_2} arteriosa; bottom tracing: volume respiratorio corrente

Nella figura 3.3 si vede sia la risposta immediata sia quella a lungo termine della ventilazione assistita, possiamo infatti vedere che dopo una fase iniziale dove gli interventi del ventilatore sono frequenti (elevato DC%) con lo scopo di ridurre l'ampiezza delle oscillazioni, successivamente gli interventi del ventilatore sono molto più sporadici e sono effettuati con il solo scopo di mantenere lo stato di stabilità raggiunto.

Si può vedere più chiaramente nella Fig. 3.4, dove il periodo di simulazione è di 50 minuti con un AUG del 35% , come dopo una breve fase iniziale gli interventi del ventilatore si facciano più sporadici.



Figs. 3.4: esempio di risposta alla ventilazione assistita, applicato ad entrambe le fasi del CSR durata dell'osservazione 50 minuti. Top tracing: P_{CO_2} arteriosa; middle tracing: ventilatory drive; bottom tracing: volume respiratorio corrente

I risultati di tutte le simulazioni che sono state condotte su un ampio range di valori dei parametri (HYPO%, AUH%, Phase of application) sono riassunti nella figura 3.5.

Nella figura 3.5 viene mostrato l'effetto sulla gravità del CSR quando viene applicata una ventilazione assistita sia nella fase discendente che in quella ascendente

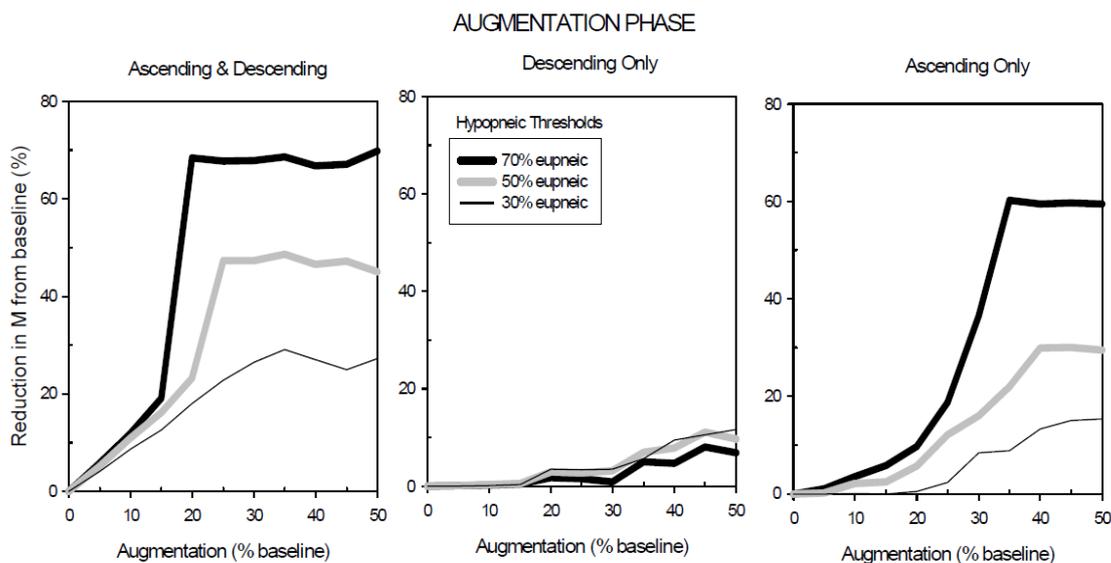


Fig. 3.5 Effetti della ventilazione assistita sulla gravità del CSR left pannel: ventilazione applicata ad entrambe le fasi; middle pannel: ventilazione applicata solo nella fase discendente; rigth pannel: ventilazione applicata solo nella fase ascendente

Gli effetti della ventilazione assistita sono espressi in termine della riduzione percentuale delle oscillazioni, cioè del parametro M; quindi una sua alta riduzione implica una regolarizzazione del respiro. Possiamo vedere dalla figura che con il massimo HYPO% e con un livello di augmentation superiore al 20% si produce una grande riduzione della gravità del CSR. Sorprendentemente raggiungiamo livelli di riduzione simili anche nel caso di assistenza solo nella fase ascendente con HYPO% massimo e con un augmentation del 30%. Mentre vediamo che l'intervento della ventilazione solo sulla fase ascendente è quasi del tutto inefficace.

Il minimo livello di duty cycle è dell'ordine del 20% per tutti e tre i tipi di applicazione della ventilazione, nell'intervallo di AUG% compreso tra il 25% ed il 45%, al contrario delle aspettative in modalità di intervento ascendente e discendente il duty cycle incrementa quando AUG% supera il 45%. Quindi il range di valori di AUG% per cui si ottimizzano i tempi di intervento del ventilatore è proprio quello tra il 25% e il 45%.

Tramite la simulazione al computer è quindi possibile prevedere i risultati che potrebbe avere una cura con ventilazione assistita per un paziente che soffre di CSR e valutarne

l'eventuale utilità, possiamo inoltre ricavare facilmente da queste simulazioni i parametri con cui dovremo poi andare ad impostare il respiratore CPAP reale.

Conclusioni

Grazie a questo lavoro ho potuto approfondire l'utilità dei modelli matematici in biologia. Dopo una prima parte dove ho analizzato i risultati derivanti dalla modellizzazione della ventilazione polmonare e gli effetti della sindrome di Cheyne-Stokes, ho approfondito la simulazione del modello e le applicazioni terapeutiche dei ventilatori artificiali. Proprio la seconda parte della tesi mi ha maggiormente interessato l'utilizzo di simulatori per valutare il tipo di terapia a cui sottoporre il paziente mi ha fatto capire come l'approccio ingegneristico sia importante anche in un ambito come la medicina che sembrerebbe molto lontano.

Mi sarebbe interessato molto effettuare delle simulazioni, per poter sviluppare delle ulteriori valutazioni, ma soprattutto per provare l'utilizzo di un simulatore dedicato.

Valuto positivamente l'esperienza della stesura di questa tesi, non solo per le nozioni specifiche acquisite ma anche perché mi ha aiutato a sviluppare una certa autonomia decisionale nella scelta e nello studio degli argomenti da inserire nell'elaborato.

Bibliografia

- [1] W.F. Ganong: *Fisiologia Medica* pp. 585, pp. 607-615
- [2] J.D. Murray: *Mathematical Biology (vol. I)* sez. 1.5
- [3] Giuseppe Gaeta: *Modelli matematici in Biologia* pp. 57-74
- [4] M.C.K. Khoo and M.E. Benser: “*Optimal*” *application of ventilatory assist in Cheyne-Stokes respiration: A simulation Study*
- [5] <http://bmsr.usc.edu/Software/PNEUMA/PNEUMA.html>: *PNEUMA Simulation of State-CardioRespiratory Interactions*
- [6] John Webster: *Strumentazione Biomedica. Progetto ed Applicazioni* cap.13 pp. 619