



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

**“ADATTAMENTO DEL CALIBRO DEI VASI CORONARICI ALLA
SOLLECITAZIONE MIOCARDICA: CONFRONTO TRA MODELLI A
PARAMETRI CONCENTRATI E MODELLI FISICAMENTE BASATI”**

Relatrice: Prof.ssa Francesca Maria Susin

Correlatrice: Dott.ssa Caterina Cara

Laureanda: Gaia Matteazzi

Matricola n.: 2121659

ANNO ACCADEMICO 2025 – 2026

Data di laurea 23/04/2026

ABSTRACT

La circolazione coronarica presenta caratteristiche fisiologiche peculiari, legate alla sua stretta interazione con il miocardio circostante e alla necessità di garantire un'adeguata ossigenazione del cuore durante l'intero ciclo cardiaco. In questo contesto, la modellazione dell'emodinamica coronarica implica la descrizione di processi fisici eterogenei e fortemente accoppiati. Tra questi, l'adattamento tempo-variante del calibro vascolare alle sollecitazioni miocardiche, risultante dall'azione combinata dell'interazione miocardio-coronarica e dei meccanismi di autoregolazione locale, costituisce l'oggetto di studio principale di questo lavoro.

Nei modelli *lumped-parameter* (0D) della circolazione coronarica attualmente presenti in letteratura, l'adattamento del calibro vascolare è generalmente descritto in modo indiretto, prevalentemente attraverso la modulazione di parametri concentrati (*lumped*) e l'introduzione di elementi circuitali aggiuntivi, che aumentano la complessità del modello e riducono la leggibilità del legame tra sollecitazione meccanica e risposta vascolare. La proposta di Berti (2024) [1] ha mostrato come una riformulazione dell'elastanza ventricolare tempo-variante, ottenuta ribaltandone l'andamento, consenta di descrivere in maniera semplice ed efficace, almeno in prima approssimazione, la risposta del vaso coronarico alla sollecitazione miocardica, in particolare l'evoluzione del raggio durante il ciclo cardiaco.

Il presente lavoro si inserisce nel contesto sopra descritto con l'obiettivo di approfondire la comprensione dell'andamento temporale del calibro dei vasi coronarici dal punto di vista biomeccanico, confrontando l'approccio 0D con modelli fisicamente basati presenti in letteratura, che descrivono il comportamento meccanico della parete vascolare in relazione alle proprietà strutturali del vaso e alle sollecitazioni esterne. Tra questi, il modello fisico di Namani et al. (2018) [2] viene assunto come *benchmark* per sviluppare e raffinare la formulazione iniziale di Berti (2024) [1] e implementarla infine all'interno di un modello emodinamico 0D completo già disponibile presso il gruppo di lavoro. I risultati ottenuti mostrano un miglioramento nella riproduzione della forma d'onda del flusso coronarico arterioso sinistro e confermano quindi la validità della metodologia proposta. Essi evidenziano, inoltre, come gli aggiornamenti introdotti consentano di rappresentare, seppur in forma implicita, i principali contributi biomeccanici della risposta vascolare, configurandosi come un compromesso efficace tra semplicità modellistica e aderenza fisiologica.

INDICE

INTRODUZIONE	7
1. COMPLESSITÀ DELLA CIRCOLAZIONE CORONARICA.....	9
1.1 Organizzazione anatomica della circolazione coronarica	9
1.2 Microstruttura e proprietà meccaniche della parete vascolare coronarica	15
1.3 Principali meccanismi di autoregolazione del flusso coronarico	20
1.3.1 Risposta miogenica.....	24
1.3.2 Controllo endotelio-dipendente	26
1.3.3 Regolazione metabolica.....	27
1.4 Interazione bidirezionale miocardio-coronarica.....	28
2. EMODINAMICA CORONARICA	33
2.1 Pressione di perfusione coronarica e pressione intramiocardica	33
2.1.1 Meccanismo di pressione extracellulare indotta dalla cavità	37
2.1.2 Meccanismo di pressione intracellulare indotta dall'accorciamento.....	39
2.1.3 Meccanismo di elastanza tempo-variante.....	40
2.1.4 Combinazioni e formulazioni matematiche della pressione intramiocardica.....	42
2.2 Modelli funzionali dell'interazione miocardio-coronarica.....	47
2.3 Morfologia del flusso coronarico	49
2.4 Profili di velocità del flusso coronarico.....	53
2.5 Dinamica del calibro vascolare coronarico	58
3. MODELLAZIONE DELLA CIRCOLAZIONE CORONARICA.....	63
3.1 Modellazione a parametri concentrati	64
3.1.1 Camere cardiache	66
3.1.2 Vasi sanguigni	68
3.2 Modelli 0D della circolazione coronarica in letteratura	71
3.2.1 Modello di Mynard et al.	76
3.2.2 Modello di Duanmu et al.	79
3.2.3 Modello di Yong et al.....	84
3.3 Modelli fisicamente basati della circolazione coronarica.....	90
4. SVILUPPO E INTERPRETAZIONE FISICA DELLA DINAMICA VASCOLARE CORONARICA A PARAMETRI CONCENTRATI	99
4.1 Modello cardiovascolare 0D con circolazione coronarica	100
4.1.1 Calibrazione del modello cardiovascolare e coronarico.....	101

4.1.2 Introduzione di resistenze coronariche tempo-varianti mediante elastanza ventricolare capovolta.....	104
4.2 Ottimizzazione della dinamica del calibro coronarico	111
4.2.1 Analisi di sensitività rispetto ai parametri dell'elastanza microvascolare.....	114
4.2.2 Validazione delle forme d'onda del flusso coronarico	122
4.2.3 Ruolo della complianza nella modulazione del flusso coronarico	123
4.3 Confronto tra modellazione <i>lumped</i> e fisicamente basata della dinamica vascolare coronarica	126
4.3.1 Interpretazione meccanica della modulazione parametrica dell'elastanza mediante analisi inversa della risposta vascolare.....	134
4.3.2 Ruolo delle resistenze arteriosa e microvascolare nella dinamica del flusso coronarico	140
4.4 Interpretazione fisiologica della modulazione parametrica dell'elastanza.....	144
4.4.1 Ruolo della dinamica ventricolare nella modulazione del rilassamento microvascolare.....	144
4.4.2 Riformulazione dell'elastanza con inclusione del contributo intraluminale	147
CONCLUSIONI	151
APPENDICE A	153
BIBLIOGRAFIA	157

INTRODUZIONE

Il cuore è l'organo responsabile della perfusione ematica di tutti i distretti corporei attraverso il sistema cardiocircolatorio, e ogni ciclo cardiaco rappresenta la fonte di pompaggio del sangue per garantire un'adeguata ossigenazione tissutale. Tuttavia, il volume ematico contenuto nelle cavità cardiache non contribuisce al metabolismo del tessuto miocardico stesso, il cui funzionamento è invece garantito dalla circolazione coronarica, deputata all'apporto di ossigeno e substrati ai miociti cardiaci. [3] Rispetto alle circolazioni sistemica e polmonare, la circolazione coronarica presenta proprietà emodinamiche peculiari, strettamente legate all'interazione con il miocardio circostante. I vasi coronarici, infatti, decorrono sulla superficie cardiaca per poi addentrarsi nel muscolo, dove sono soggetti alle contrazioni cicliche dei miociti. Tale interazione determina una compressione del calibro vascolare durante la sistole e una conseguente riduzione del flusso coronarico, particolarmente evidente nella parete ventricolare sinistra, dove i vasi intramurali sono perfusi prevalentemente in diastole, quando il miocardio è rilassato. [4] Nonostante i progressi degli ultimi decenni nella comprensione dell'emodinamica coronarica, lo studio quantitativo dei suoi determinanti è limitato dalle difficoltà di ottenere misure sperimentali dirette, a causa della complessa interazione anatomica e funzionale tra vasi coronarici e miocardio. [5] In questo contesto, la modellazione matematica rappresenta uno strumento fondamentale per integrare i dati sperimentali *in vivo* e indagare i meccanismi fisiologici sottostanti. Tra i diversi approcci *in silico*, i modelli *lumped* (0D) sono ampiamente utilizzati per descrivere le relazioni tra pressione, flusso e proprietà meccaniche coronariche, mediante leggi fisiche basate su un numero finito di parametri concentrati, privilegiando una rappresentazione globale del sistema con ridotti costi computazionali. [6] Tuttavia, i modelli 0D presenti in letteratura risultano spesso caratterizzati da un elevato livello di complessità. Ciò è dovuto sia a una rappresentazione anatomica dettagliata delle ramificazioni coronariche arteriose, che comporta parametrizzazioni matematiche in qualche modo arbitrarie non sempre supportate da evidenze fisiologiche, sia all'introduzione di elementi circuitali aggiuntivi per descrivere gli effetti della sollecitazione miocardica, non direttamente riconducibili a proprietà vascolari specifiche. Sebbene tali strategie consentano di riprodurre le caratteristiche globali dell'emodinamica coronarica arteriosa, nei modelli esistenti non emerge in modo esplicito il legame meccanico tra stimolo miocardico, sollecitazione fluida e risposta vascolare, caratteristico di un problema di interazione fluido-struttura. Inoltre, la microvascolatura e il compartimento venoso risultano ancora poco caratterizzati e difficilmente validabili, a causa della limitata disponibilità di dati clinici. In questo contesto si inseriscono

approcci più recenti volti a semplificare la rappresentazione circuitale della rete coronarica, enfatizzando invece l'interpretazione fisica dell'interazione miocardio-coronarica attraverso resistenze vascolari tempo-varianti. In particolare, la reinterpretazione dell'elastanza ventricolare tempo-variante proposta da Berti (2024) [1], ottenuta mediante il ribaltamento del suo andamento temporale normalizzato, consente di descrivere la modulazione del calibro vascolare coronarico in risposta alla sollecitazione miocardica, traducendo l'azione compressiva del muscolo cardiaco in una variazione temporale del raggio e, conseguentemente, delle resistenze coronariche. Tale formulazione permette quindi di ottenere una rappresentazione compatta ed efficace dell'interazione miocardio-coronarica, mantenendo un numero ridotto di parametri e preservando la leggibilità fisiologica del modello. Tuttavia, risulta parzialmente in grado di cogliere la caratteristica forma d'onda del flusso coronarico arterioso sinistro, evidenziando un limite nella rappresentazione della dinamica vascolare. L'obiettivo di questo lavoro è quindi migliorare la riproduzione della predominanza diastolica del flusso coronarico arterioso sinistro, mantenendo la semplicità del modello, attraverso una ricalibratura mirata e ragionata dei parametri della funzione di elastanza ventricolare. In particolare, si intende chiarire in che misura tale approccio sia in grado di catturare, seppur in forma implicita, i meccanismi biomeccanici che regolano la risposta del calibro vascolare alla sollecitazione miocardica, anche mediante il confronto con modelli fisicamente basati, quali quello proposto da Namani et al. (2018) [2].

1. COMPLESSITÀ DELLA CIRCOLAZIONE CORONARICA

All'interno del sistema cardiovascolare, la circolazione coronarica rappresenta uno dei sistemi fisiologici più complessi dell'organismo umano, in quanto responsabile dell'ossigenazione del cuore, organo caratterizzato da un'attività meccanica continua volta a generare il flusso sanguigno che perfonde tutti i distretti corporei. La complessità della dinamica coronarica deriva dall'interazione di molteplici fattori, che verranno analizzati nei paragrafi successivi e comprendono l'organizzazione anatomica della vascolarizzazione, le proprietà meccaniche dei vasi coronarici, i meccanismi di autoregolazione del tono vascolare e metabolico e l'interazione tra la contrazione cardiaca e la circolazione coronarica intramiocardica.

1.1 Organizzazione anatomica della circolazione coronarica

Il cuore è l'organo con il più alto consumo di ossigeno per grammo (circa 50-100 $\mu\text{l O}_2/\text{min/g}$ a riposo) del corpo umano a causa del suo battito continuo; perciò, necessita di una rete vascolare altamente sviluppata per portare sufficiente sangue a ogni miocita cardiaco. [7] La circolazione coronarica è il complesso sistema di vasi sanguigni, gerarchicamente organizzati lungo la superficie e lo spessore del miocardio, che ricopre la funzione di apportare continuamente ossigeno e nutrienti al cuore ed eliminare i prodotti di scarto del metabolismo cardiaco. [4, 5, 6] Il cuore, dunque, perfonde la propria vascolatura e per comprendere come viene regolato il flusso ematico verso il miocardio è prima necessario analizzare l'organizzazione anatomica di base dell'albero vascolare coronarico. [3]

L'anatomia dell'albero coronarico rappresenta una delle fonti primarie di complessità della circolazione coronarica; non solo mostra una notevole variabilità interindividuale in termini di morfologia e calibro dei vasi, ma è anche localmente caratterizzata da un pattern di ramificazione altamente irregolare da cui derivano numerosi vasi sanguigni e un'emodinamica complessa. Possiamo distinguere i vasi coronarici in epicardici e intramiocardici (Figura 1.1). Della prima categoria fanno parte arterie e vene epicardiche, che si estendono sulla superficie del cuore, mentre arteriole, capillari e venule costituiscono i vasi intramiocardici essendo incorporati all'interno del miocardio. Questi ultimi sono molto numerosi, poiché la natura frattale della vascolatura coronarica fa sì che il numero dei rami cresca geometricamente

procedendo verso i capillari; al contrario, arterie e vene coronariche epicardiche sono relativamente poche, il che permette di studiare la loro struttura morfologica globale. [6, 8]

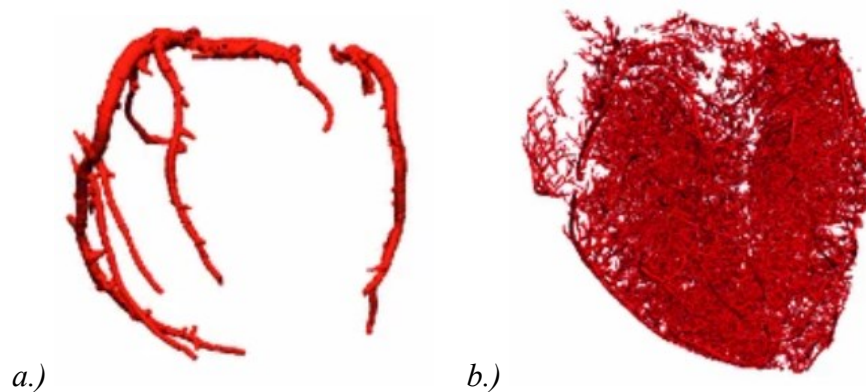


Figura 1.1: *Rappresentazione schematica delle diverse scale anatomiche della circolazione coronarica: a.) vasi coronarici epicardici; b.) vasi coronarici intramiocardici. [9]*

Possiamo distinguere due principali arterie coronariche epicardiche (Figura 1.2), l'arteria coronarica principale sinistra (LCA) e l'arteria coronarica principale destra (RCA), che originano dagli osti coronarici situati rispettivamente all'interno dei seni aortici sinistro e destro. I seni aortici sono piccole cavità localizzate all'interno dell'aorta ascendente, dietro le cuspidi coronariche della valvola aortica. [4, 5, 6, 7]

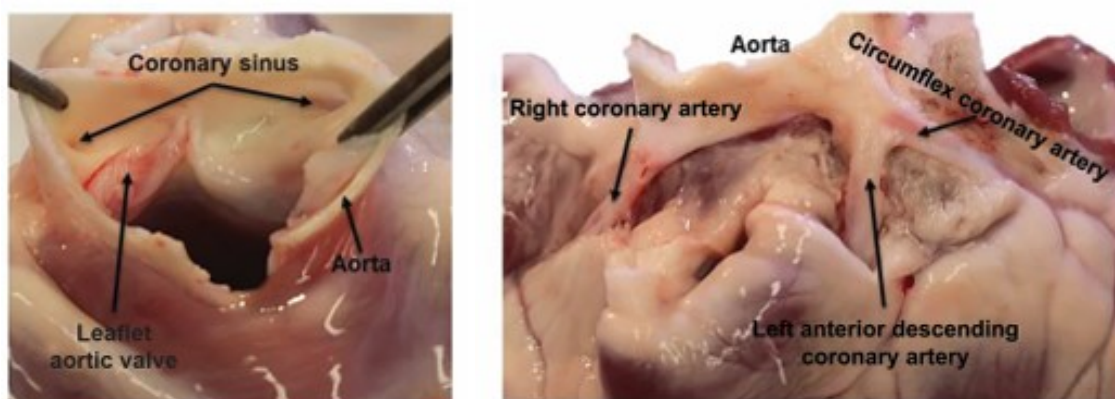


Figura 1.2: *Anatomia dei seni aortici e sede di origine delle principali arterie coronariche, LCA e RCA. [3]*

LCA e RCA rappresentano la fonte di alimentazione primaria della circolazione coronarica poiché decorrono sulla superficie epicardica del cuore e si ramificano ripetutamente, riducendosi in diametro fino a raggiungere le dimensioni di circa 1 mm, quando iniziano a formare rami transmurali che penetrano perpendicolarmente nel miocardio, dall'epicardio esterno all'endocardio interno. Questa disposizione anatomica ad albero consente alle grandi arterie coronariche epicardiche superficiali di vascolarizzare tutti gli strati del miocardio: dalla

porzione più esterna, il subepicardio, attraverso il miocardio medio, fino al subendocardio, lo strato tissutale adiacente alle cavità. [10]

La prima ramificazione dell'albero arterioso coronarico riguarda la LCA (Figura 1.3) che, entro 1 cm, dopo il passaggio sotto l'auricola sinistra, si divide nei rami discendente anteriore sinistro (LAD) e circonflesso (LCX). L'arteria discendente anteriore decorre verticalmente lungo il solco interventricolare anteriore, dalla base al margine acuto del cuore, appena a destra dell'apice, biforcandosi ripetutamente in rami diagonali e settali che apportano sangue alla superficie anteriore del ventricolo sinistro e al setto intraventricolare. L'arteria circonflessa decorre invece orizzontalmente verso sinistra lungo il solco atrioventricolare anteriore, perfondendo, insieme ai rami marginali ottusi a cui dà origine lungo il suo percorso, l'atrio sinistro e la parete laterale del ventricolo sinistro. La LCX termina in corrispondenza della giunzione con l'arteria discendente posteriore (PDA) in circa il 10% dei cuori umani, condizione nota come circolazione a dominanza sinistra. Il restante 90% della popolazione possiede invece un cuore a dominanza destra; in tal caso la RCA è sufficientemente lunga da oltrepassare il margine acuto del cuore e dare origine alla PDA, che decorre lungo il solco interventricolare posteriore a seguito di una curvatura di 90°. La RCA è caratterizzata da un decorso orizzontale simile alla LCX, ma con direzione opposta, e insieme alle sue ramificazioni marginali acute irrorra l'atrio destro, la parete libera del ventricolo destro e una porzione del ventricolo sinistro. [4, 7]

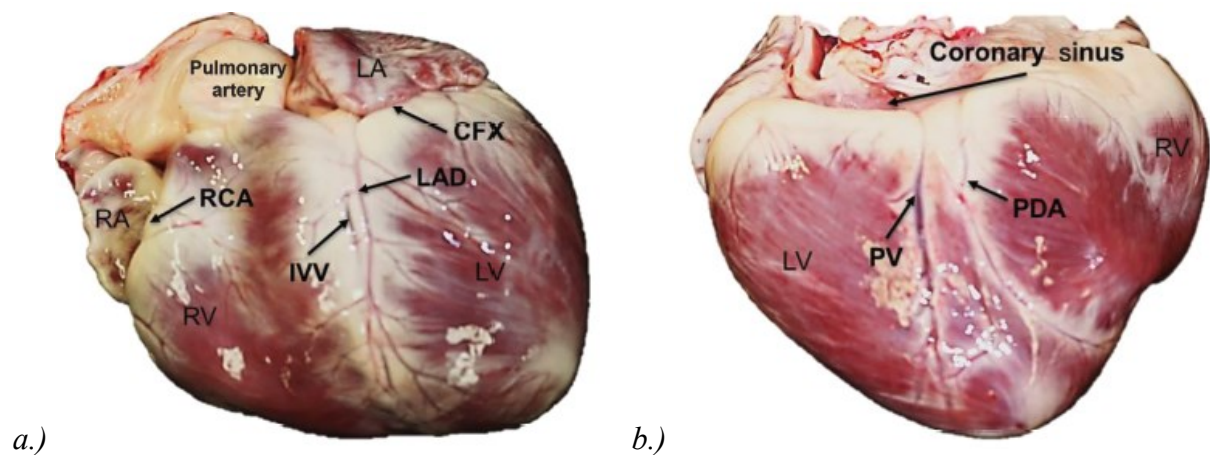


Figura 1.3: *Distribuzione dei principali rami arteriosi e venosi coronarici, con vista anteriore (a.) e posteriore (b.) del cuore. [3]*

Per completare la descrizione morfologica dell'albero coronarico epicardico, in Tabella 1.1 sono riportati dati quantitativi medi relativi a diametro e lunghezza delle arterie coronariche maggiori, derivati da studi di imaging *in vivo*.

	Diametro	Lunghezza	Riferimento
LCA	3.7 mm	32 mm	Duanmu et al. (2019) ¹ [11]
LAD	2.96 mm	143 mm	Duanmu et al. (2019) ¹ [11]
	3.6 ± 0.6 mm	134 mm	Hirai et al (2020) ² [12]
LCX	2.95 mm	96 mm	Duanmu et al. (2019) ¹ [11]
	3.3 ± 0.5 mm	91 mm	Hirai et al (2020) ² [12]
RCA	3 mm	109 mm	Duanmu et al. (2019) ¹ [11]
	4.0 ± 0.6 mm	149 mm	Hirai et al (2020) ² [12]

Tabella 1.1: *Valori medi di diametro e lunghezza delle principali arterie coronariche epicardiche.*

Procedendo distalmente lungo l'albero coronarico, dai principali tronchi epicardici verso i rami intramiocardici, si osserva una progressiva riduzione del calibro vascolare e una marcata organizzazione gerarchica della rete (Figura 1.4). In base al diametro, le arterie possono essere classificate in grandi arterie (diametro >500 µm), piccole arterie (diametro compreso tra 100 e 500 µm) e arteriole (diametro <100 µm). [7]

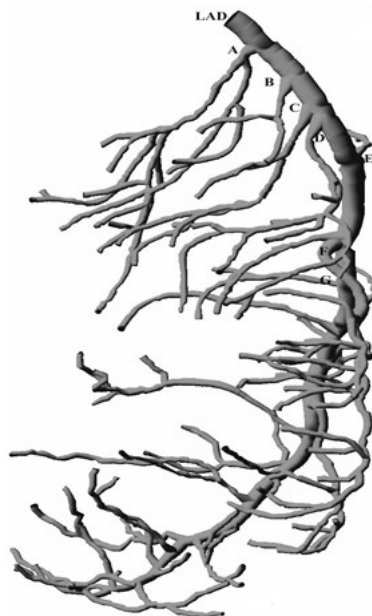


Figura 1.4: *Tomografia computerizzata del tronco principale LAD, con visualizzazione della ramificazione coronarica ad albero.[6]*

¹ I dati si riferiscono a un paziente adulto di 61 anni, di sesso maschile, con peso corporeo pari a 80 kg. Le misurazioni sono state effettuate mediante angiografia coronarica con tomografia computerizzata a 16 strati e analizzate tramite *software* di *imaging* medico dedicato (GE Advantage Workstation).

Le arterie transmurali si ramificano ulteriormente all'interno della parete miocardica in vasi di calibro progressivamente inferiore, fino a raggiungere le arteriole terminali, che a loro volta si suddividono nei capillari coronarici, costituendo il dominio della microcircolazione. [10] La rete capillare miocardica è particolarmente densa, con una concentrazione di circa 3000-4000 capillari/mm², ed è organizzata secondo configurazioni geometriche caratteristiche (Figura 1.5), descritte come tipi Y, T, HP (a forcina) e H. [5] I capillari decorrono prevalentemente in parallelo alle fibre muscolari, con un rapporto approssimativamente 1:1, e, grazie alla loro elevata permeabilità, consentono gli scambi di ossigeno, altri nutrienti e metaboliti tra il sangue e il tessuto miocardico circostante. [4]

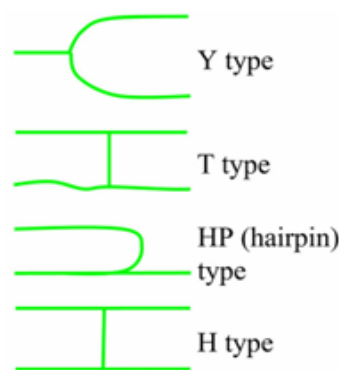


Figura 1.5: Disposizioni geometriche tipiche dei capillari coronarici. [5]

Grazie ad una rete coronarica venosa, composta da venule e vene epicardiche (Figura 1.6), che decorrono parallelamente al sistema arterioso, il sangue deossigenato e povero di nutrienti viene poi drenato nelle camere cardiache tramite tre sistemi separati:

- il 55% del flusso coronarico viene drenato direttamente nell'atrio destro attraverso il seno coronarico (CS), situato nel solco atrioventricolare posteriore. Il CS collega la maggior parte delle vene cardiache: la grande vena cardiaca, che decorre lungo il solco atrioventricolare anteriore parallelamente all'arteria circonflessa, e la vena interventricolare anteriore, adiacente alla LAD nel solco interventricolare, occupandosi quindi del ritorno venoso sia dai territori di perfusione anteriori che posteriori del ventricolo sinistro;
- il 35% del ritorno venoso cardiaco totale defluisce attraverso le vene cardiache anteriori (ACV), situate in corrispondenza del ventricolo destro, con decorso parallelo alla RCA, e connesse direttamente all'atrio destro;
- il restante 10% del flusso venoso coronarico ritorna al cuore attraverso le più piccole vene cardiache di Thebesio (TV), che drenano nelle quattro camere cardiache, con predominanza nell'atrio destro. [4, 5, 7]

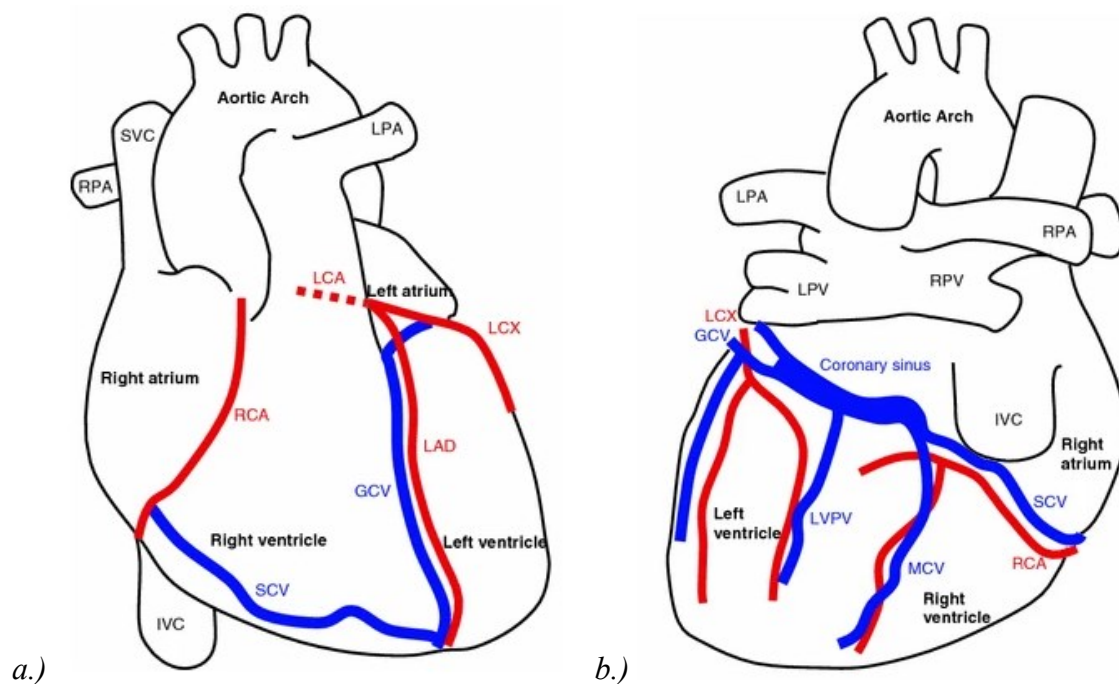


Figura 1.6: *Rappresentazione qualitativa dei principali rami arteriosi e venosi coronarici, con vista anteriore (a.) e posteriore (b.) del cuore. [4]*

Infine, quando si tratta di anatomia coronarica, è bene evidenziare l'esistenza di vasi collaterali innati che forniscono connessioni anastomotiche tra le reti arteriose associate a LAD, LCX e RCA in assenza di un letto capillare interposto. Questi vasi sono funzionali in circa un essere umano su cinque e possono connettere rami dello stesso vaso coronarico (collaterali intracoronarici) o rami di diversi vasi coronarici (collaterali intercoronarici). [5, 7]

La complessa organizzazione anatomica dell'albero coronarico costituisce la base strutturale su cui si innestano i meccanismi di regolazione emodinamica del flusso coronarico. La presenza di biforcazioni, restringimenti progressivi e curvature dei vasi determina una modulazione locale della portata e della velocità del flusso in funzione della geometria vascolare, contribuendo a un'emodinamica altamente eterogenea lungo l'albero coronarico. Ne consegue che una descrizione puramente anatomica non è sufficiente a cogliere il comportamento funzionale della circolazione coronarica, rendendo necessaria l'adozione di modelli emodinamici in grado di integrare la geometria vascolare con la dinamica del flusso. [13]

1.2 Microstruttura e proprietà meccaniche della parete vascolare coronarica

Al fine di studiare l'emodinamica del flusso coronarico fisiologico, è necessario considerare non solo l'organizzazione morfologica dell'albero coronarico, ma anche le caratteristiche microstrutturali e le proprietà meccaniche della vascolatura coronarica. Conoscere i costituenti microstrutturali della parete vascolare coronarica e la loro disposizione permette di comprendere la risposta meccanica dei vasi coronarici, i quali sono sollecitati da variazioni cicliche di pressione e portata indotte dall'attività cardiaca. I vasi coronarici decorrono infatti sulla superficie o all'interno del tessuto miocardico, che, in quanto pompa meccanica, si deforma costantemente durante il ciclo cardiaco. Ne consegue che il sistema coronarico è soggetto non solo a carichi emodinamici intraluminali pressione-dipendenti, ma anche a sollecitazioni extravascolari generate dalla contrazione miocardica. Pertanto, la risposta meccanica dei vasi coronarici non deriva soltanto dalle caratteristiche intrinseche della parete (Figura 1.7), determinate dai suoi costituenti microstrutturali, quali fibre di elastina e di collagene, cellule muscolari lisce e sostanza di fondo, ma dipende anche dalle proprietà dei tessuti circostanti e dalle strutture che ancorano i vasi intramiocardici al miocardio stesso. [4, 6]

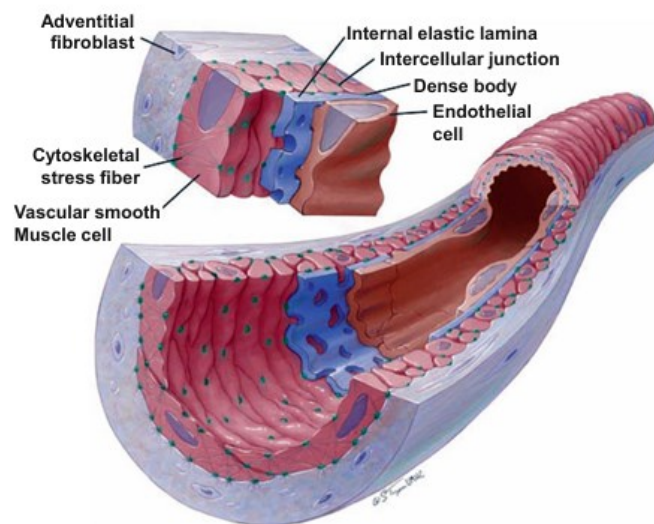


Figura 1.7: *Illustrazione schematica delle componenti microstrutturali della parete di un'arteriola coronarica. [4]*

Anatomicamente, la parete delle arterie e delle vene coronariche è composta da tre tonache (Figura 1.8): intima, media e avventizia. La tonaca intima costituisce lo strato più interno del vaso ed è formata da un singolo strato di cellule endoteliali, alcuni fasci di collagene e una lamina basale. La regione subendoteliale contiene, inoltre, alcuni fasci longitudinali di cellule

muscolari lisce, allineati rispetto a quelli della sovrastante tonaca media. Nel complesso, tuttavia, si tratta di uno strato molto sottile che generalmente fornisce un contributo trascurabile alle proprietà meccaniche globali della parete vascolare.

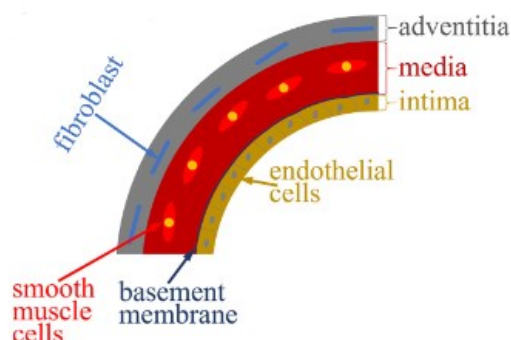


Figura 1.8: *Caratteristiche strutturali delle pareti arteriose e venose coronariche. [5]*

Al contrario, la tonaca media rappresenta lo strato più rilevante dal punto di vista meccanico ed è composta principalmente da cellule muscolari lisce, fibrille di elastina, una grande quantità di fibre di collagene e sostanza fondamentale. [6] Essa è dominata da numerosi strati di cellule muscolari lisce fusiformi, disposte preferenzialmente in direzione circonferenziale, che conferiscono al vaso la capacità di contrarsi e rilassarsi e quindi la possibilità di regolare il flusso coronarico. [4] La muscolatura liscia dei vasi coronarici contribuisce quindi attivamente alla meccanica vascolare in quanto risponde ai carichi fisiologici, quali la pressione di perfusione e lo *shear stress*, alterando le proprietà meccaniche circonferenziali dei vasi attraverso la regolazione del raggio e quindi la modulazione della resistenza vascolare. Tale comportamento meccanico attivo è caratteristico delle arterie, mentre risulta più debole a livello venoso, a causa del minor spessore della tonaca media e della presenza di un numero inferiore di fibre muscolari lisce, intercalate da abbondanti fibre di collagene. [5, 6] Le fibre di elastina e di collagene presenti nella tonaca media (Figura 1.9) contribuiscono invece passivamente al comportamento meccanico del vaso, fornendo rispettivamente elevata elasticità e stabilità strutturale durante il flusso sanguigno pulsatile. Insieme, esse conferiscono proprietà meccaniche elastiche e di resistenza allo stiramento ai vasi coronarici e sono le principali responsabili della risposta elastica intrinsecamente non lineare della parete vascolare, dipendente dalla pressione trasmurale². In particolare, le fibre di elastina sono responsabili dell'elevata elasticità dei vasi coronarici e rappresentano la base strutturale della compliance vascolare³. Esse si organizzano in una struttura a rete all'interno della parete vascolare e, grazie

² La pressione trasmurale è la differenza tra la pressione intraluminale e la pressione extravascolare.

³ La compliance vascolare è una proprietà meccanica dei vasi sanguigni che quantifica la loro capacità di deformarsi elasticamente in risposta a variazioni di pressione, ed è definita come il rapporto tra la variazione di volume e la corrispondente variazione di pressione ($C = dV / dP$).

alla loro bassa rigidità (modulo di Young⁴ dell'ordine di 100 kPa), vengono progressivamente reclutate a bassi livelli di pressione trasmurale per sostenere la distensione elastica del vaso. Dal punto di vista meccanico, le fibre elastiche si comportano come una molla poiché sono in grado di immagazzinare energia meccanica durante la fase di distensione del vaso e di facilitarne il ritorno elastico durante il rilassamento. Al contrario, le fibre di collagene sono significativamente più rigide (modulo di Young compreso tra 0.1 e 1 GPa), e vengono progressivamente reclutate all'aumentare della pressione e dello stiramento della parete per prevenire deformazioni vascolari eccessive. Caratterizzate da una conformazione ondulata a riposo, esse si raddrizzano gradualmente per sopportare la maggior parte del carico a pressioni elevate. Il collagene vascolare, prevalentemente di tipo I e III, rappresenta pertanto il principale responsabile della resistenza meccanica della parete vascolare. Inoltre, le fibre di collagene conferiscono ai vasi coronarici proprietà meccaniche anisotrope, disponendosi in strati allineati secondo un orientamento preferenziale, prevalentemente circonferenziale, all'interno della parete. [4, 14]

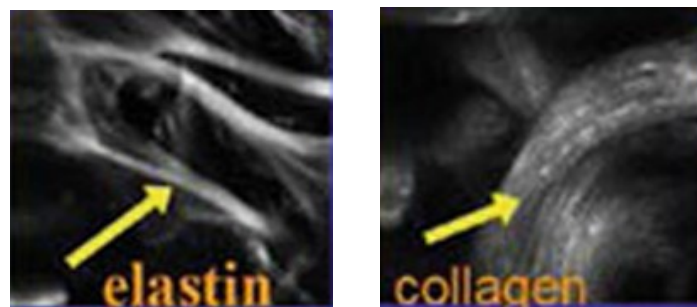


Figura 1.9: *Istologia delle fibre di elastina e collagene nei tre strati della parete vascolare coronarica [6]*

La tonaca avventizia, infine, riveste esternamente il vaso ed è composta da fibre dense di collagene, fibre di elastina, fibroblasti e macromolecole idrofiliche (quali glicosamminoglicani, proteoglicani e glicoproteine). In essa è possibile distinguere due sottostrati caratterizzati da composizione e funzioni distinte: uno strato più interno, formato da livelli alterni di fibre di collagene ed elastina, che contribuiscono a prevenire l'iperdistensione del vaso sotto carichi elevati, fornendo resistenza alla pressione trasmurale; e uno strato più esterno, composto esclusivamente da spesse fibre di collagene orientate in modo casuale, che svolgono una funzione di supporto strutturale e di connessione del vaso al tessuto circostante. [5, 6]

A differenza dei vasi di calibro medio-grande, i capillari coronarici (Figura 1.10), sede primaria degli scambi di gas e metaboliti tra sangue e tessuto miocardico, sono caratterizzati da pareti

⁴ Il modulo di Young è una grandezza meccanica che quantifica la rigidità di un tessuto biologico mediante il rapporto tra tensione applicata e deformazione indotta.

estremamente sottili e altamente permeabili, costituite esclusivamente da un singolo strato di cellule endoteliali poggianti su una membrana basale. In virtù di tale struttura semplificata, essi potrebbero apparire come semplici conduttori passivi del flusso ematico. Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che i periciti incorporati nella membrana basale sono in grado di modulare localmente il diametro del letto capillare attraverso meccanismi di contrazione e rilassamento. In questo modo, anche il compartimento capillare contribuisce attivamente alla regolazione del flusso coronarico, a favore di una distribuzione della perfusione quanto più uniforme e continua. [5]

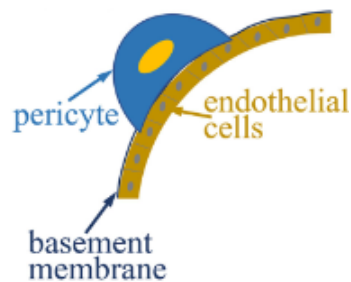


Figura 1.10: Caratteristiche strutturali delle pareti del letto vascolare coronarico. [5]

Il comportamento meccanico dei vasi coronarici, specialmente intramiocardici, non è determinato esclusivamente dalla risposta della parete vascolare alle sollecitazioni intraluminari ed extravascolari, ma è fortemente influenzato anche dal supporto perivascolare fornito dal tessuto circostante. In particolare, il miocardio e una rete di corte fibre di collagene (Figura 1.11), che ancorano i vasi coronarici ai miociti adiacenti, ne condizionano la deformabilità meccanica. Tali fibre, localizzate nello spazio interstiziale e disposte perpendicolarmente alla parete vascolare e tangenzialmente rispetto ai miociti, si tendono progressivamente quando il raggio del vaso si discosta da quello del tunnel miocardico in cui è inserito, fornendo un supporto meccanico che si oppone alla deformazione. Esse svolgono un ruolo determinante nel regime di pressione trasmurale negativa, che si verifica quando le tensioni di compressione esercitate dal miocardio circostante superano la pressione intraluminale. In queste condizioni, i vasi, se considerati isolati, tenderebbero a collassare; tuttavia, questo non accade *in vivo*, poiché il sistema di ancoraggio costituito dalle fibre di collagene ne limita la riduzione del lume durante la contrazione miocardica. Ne consegue che le fibre di collagene risultano efficaci nel contrastare la vasocostrizione, influenzando forma e area della sezione vascolare; al contrario non agiscono attivamente durante la dilatazione, in quanto risultano lasse. Per pressioni trasmurali positive, dovute ad una pressione intraluminale superiore a quella extravascolare, il miocardio limita quindi passivamente l'espansione della sezione trasversale e la compliance del vaso durante la distensione. [15, 16]

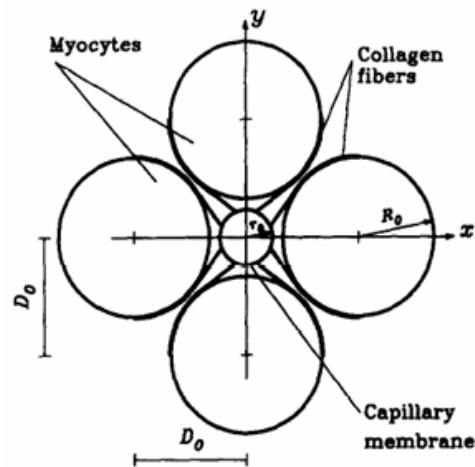


Figura 1.11: *Disposizione delle fibre collagene di ancoraggio dei vasi coronarici ai miociti adiacenti. [16]*

L'interazione strutturale, mediata dalla matrice collagena, tra i vasi coronarici e il miocardio circostante risulta più marcata negli strati miocardici profondi e tende a ridursi verso il subepicardio, dove l'ancoraggio al tessuto adiacente diviene meno vincolante in relazione alla diminuzione delle sollecitazioni extravascolari che comprimono i vasi coronarici.

Queste fibre di collagene sono situate all'interno del tessuto connettivo presente nello spazio che separa il vaso dal miocardio circostante (Figura 1.12), detto spazio interstiziale, dove formano un sistema extracellulare di fibrille che interconnettono i vasi ai miociti e i miociti tra loro, rispettivamente al fine di mantenere la pervietà dei vasi durante la sistole e prevenire lo scorrimento delle cellule adiacenti durante il ciclo cardiaco. [16]

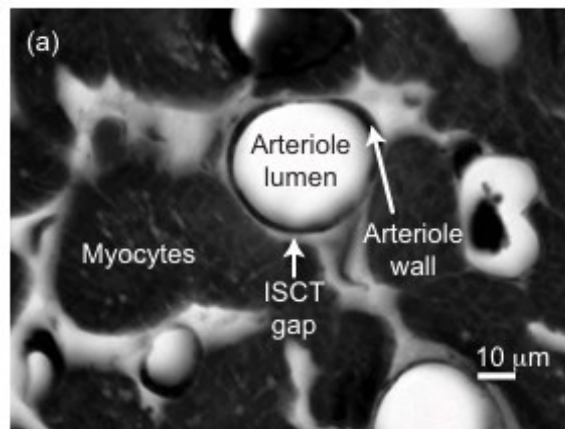


Figura 1.12: *Rappresentazione del lume (bianco) e della parete (nera) di un'arteriola coronarica, con il tessuto connettivo dello spazio interstiziale (grigio) che la separa dal miocardio circostante. [17]*

Il tessuto connettivo dello spazio interstiziale (ISCT) rappresenta una componente biomeccanica rilevante nel determinare le condizioni di deformabilità dei vasi coronarici. La presenza di tale matrice perivascolare consente infatti ai vasi coronarici di adattare il proprio calibro in risposta alle sollecitazioni meccaniche, rendendo possibili i fenomeni di vasodilatazione e vasocostrizione che sono alla base dei meccanismi di autoregolazione coronarica, e che verranno approfonditi nel paragrafo successivo. [6] Pertanto, la microstruttura perivascolare e le proprietà meccaniche dello spazio interstiziale devono essere considerate componenti integranti della dinamica coronarica.

1.3 Principali meccanismi di autoregolazione del flusso coronarico

Il flusso sanguigno coronarico è regolato da un complesso insieme di meccanismi di controllo locali (Figura 1.13) che consentono di adattare in modo continuo l'apporto di ossigeno alle richieste metaboliche del miocardio e di mantenere una perfusione relativamente costante entro l'intervallo fisiologico di pressione di perfusione coronarica⁵ (circa 60-120 mmHg), nonostante le variazioni cicliche indotte dall'attività cardiaca. [3] Tale capacità, definita autoregolazione coronarica, rappresenta una proprietà fisiologica fondamentale della circolazione coronarica ed è attiva sia in condizioni basali, stabilendo un tono vasale pressoché stazionario a cui si sovrappone la dinamica pulsatile del ciclo cardiaco, sia durante un aumento del lavoro cardiaco, quando i meccanismi di controllo vengono ulteriormente modulati per sostenere l'incremento del fabbisogno metabolico miocardico. [4]

La tendenza intrinseca del cuore a mantenere relativamente costante il flusso ematico indipendentemente dalle variazioni della pressione di perfusione coronarica contribuisce a mitigare l'insorgenza di ipoperfusione miocardica, disfunzione contrattile e danno ischemico fino all'infarto. [6, 18] Tuttavia, tale capacità autoregolatoria non è uniforme all'interno della parete ventricolare sinistra. In particolare, lo strato subendocardico risulta più suscettibile al danno ischemico, probabilmente a causa della maggiore compressione extravascolare esercitata sulle coronarie endocardiche durante la sistole e dell'elevato consumo di ossigeno.

Coerentemente, la soglia inferiore di pressione del plateau di autoregolazione risulta più elevata per il flusso endocardico (circa 70 mmHg), mentre il flusso epicardico rimane relativamente stabile fino a valori di pressione di perfusione dell'ordine di 40 mmHg. Al contrario, non emergono evidenze di una marcata eterogeneità trasmurale dell'autoregolazione nella

⁵ La pressione di perfusione coronarica è il gradiente pressorio che guida il flusso ematico attraverso la circolazione coronarica.

circolazione coronarica destra, che, tuttavia, nel complesso presenta una capacità autoregolatoria significativamente inferiore rispetto a quella della circolazione coronarica sinistra. [4, 19]

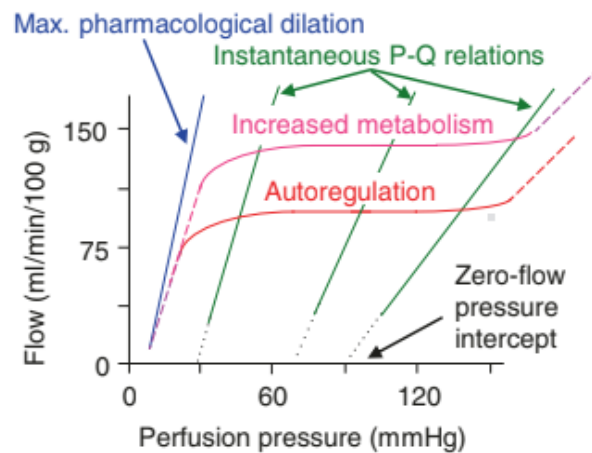


Figura 1.13: Diagramma pressione-flusso coronarico che illustra: l'intervallo di pressione fisiologico in cui il flusso coronarico, in condizioni di riposo, rimane pressoché costante grazie ai meccanismi di autoregolazione (curva rossa); l'elevazione del plateau di autoregolazione in risposta a un incremento del metabolismo miocardico (curva rosa); il flusso ottenibile in condizioni di massima dilatazione farmacologica, in assenza di autoregolazione (curva blu). Le relazioni pressione-flusso istantanee (curve verdi) rappresentano l'inverso della resistenza coronarica e la loro intercetta con l'asse delle ordinate identifica la pressione di perfusione corrispondente a flusso nullo: entrambe dipendono dallo stato vasoattivo istantaneo del vaso coronarico. [14]

L'efficacia quantitativa dell'autoregolazione può essere descritta mediante l'*autoregulation gain* (G) (Figura 1.14a), definito come:

$$G = 1 - \frac{\frac{\Delta Q}{\Delta P}}{\frac{Q}{P}} \quad (1.1)$$

dove $\Delta Q/\Delta P$ è la pendenza della relazione pressione-portata media e Q/P è l'inverso della resistenza. Un valore di G pari a 0 indica assenza di autoregolazione, con flusso completamente dipendente dalla pressione di perfusione, mentre un valore pari a 1 indica autoregolazione ideale, con flusso costante nonostante le variazioni pressorie (Figura 1.14b). [14]

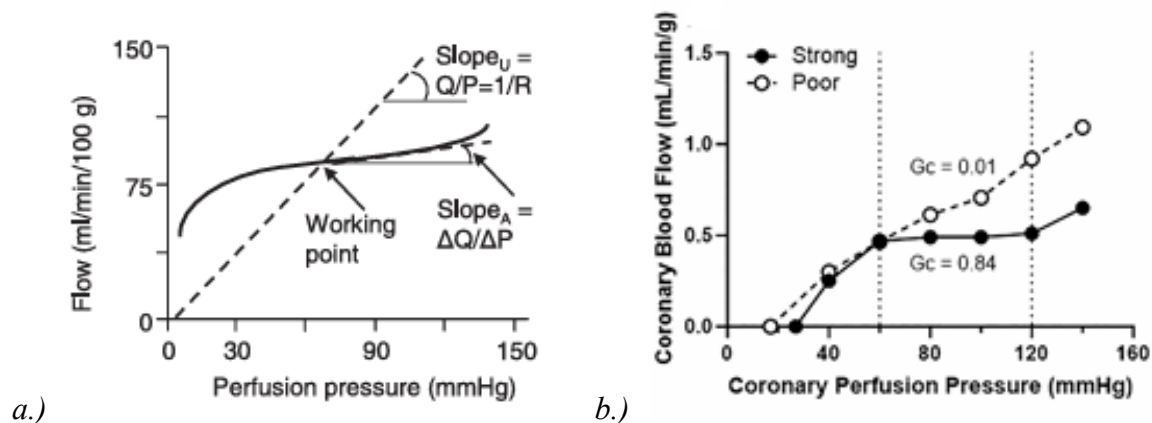


Figura 1.14: a.) Rappresentazione delle grandezze coinvolte nel calcolo dell'autoregulation gain (G): pendenza locale ($Slope_A$) e pendenza della linea attraverso l'origine ($Slope_U$). [19]
 b.) L'autoregolazione è ai massimi livelli ($G = 0.84$) quando il diagramma pressione-flusso presenta un plateau nell'intervallo fisiologico di pressione di perfusione coronarica (regione centrale), è invece quasi assente ($G = 0.01$) quando il flusso coronarico varia in modo direttamente proporzionale alla pressione. [18]

Dal punto di vista funzionale, l'autoregolazione coronarica si realizza prevalentemente a livello delle piccole arterie e arteriole intramiodiariche (diametro $<400\ \mu\text{m}$), comunemente definite arterie di resistenza. Questi vasi sono in grado di modulare attivamente il proprio diametro, e quindi la resistenza idraulica al flusso, attraverso la regolazione locale dello stress attivo sviluppato dalle cellule muscolari lisce. Il tono vascolare coronarico dipende quindi dallo stato contrattile della muscolatura liscia, che, in risposta a stimoli emodinamici persistenti, quali la tensione di trazione indotta dalla pressione intraluminale e lo *shear stress* associato al flusso, e a stimoli metabolici, stabilisce un valore medio del raggio calcolato su più cicli cardiaci. Tuttavia, quando la pressione di perfusione scende al di sotto di una soglia critica, tipicamente compresa tra 40 e 60 mmHg, la capacità autoregulatoria si riduce progressivamente, il vaso perde la capacità di modulare attivamente il proprio calibro e risponde in modo prevalentemente passivo alle sollecitazioni pressorie, rendendo il flusso coronarico dipendente dalla pressione. [4] In tali condizioni, i meccanismi di autoregolazione operano in prossimità dei propri limiti funzionali: l'inflessione inferiore della curva pressione-flusso a stato stazionario rappresenta la pressione minima alla quale i meccanismi vasomotori dilatatori sono ancora in grado di compensare una riduzione della pressione di perfusione; analogamente, l'inflessione superiore identifica il limite oltre il quale la vasocostrizione non è più sufficiente a contrastare incrementi della pressione di perfusione. Quest'ultima condizione può verificarsi in presenza di alterazioni patologiche, quali una stenosi coronarica. [20]

I principali meccanismi coinvolti nell'autoregolazione del flusso coronarico includono la risposta miogenica, il controllo endotelio-dipendente e la regolazione metabolica. Tali meccanismi agiscono in modo integrato, ma la loro rilevanza varia lungo l'albero microvascolare (Figura 1.15):

- la risposta miogenica è predominante nelle arteriole con diametro compreso tra 50 e 150 μm ed è trascurabile nei microvasi di dimensioni inferiori;
- il controllo endotelio-dipendente risulta più marcato nelle piccole arterie a monte, con diametro compreso tra 200 e 400 μm ;
- il segnale metabolico ha origine a livello capillare e viene trasmesso a monte, attenuandosi progressivamente nei vasi di diametro superiore a 150 μm . [21]

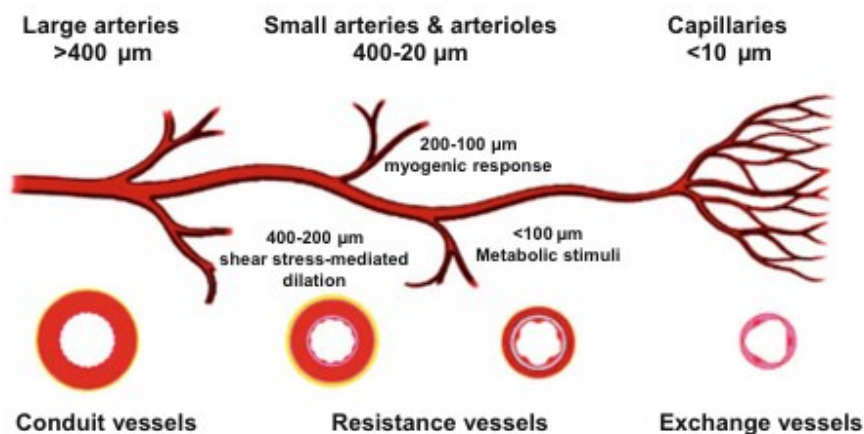


Figura 1.15: Schema dell'eterogeneità della risposta autoregolatoria lungo l'albero coronarico, in funzione del calibro e della sede dei diversi segmenti vascolari. [4]

La risposta miogenica ed endoteliale alla pressione intraluminale e allo *shear stress* generato dal flusso sanguigno modulano il diametro e la resistenza idraulica della microvascolatura coronarica, mentre la regolazione del flusso è mediata prevalentemente da segnali metabolici, emessi in funzione delle necessità energetiche del miocardio. [19, 22] Nel complesso, l'autoregolazione del flusso coronarico è regolata principalmente dalla risposta miogenica e dai fattori metabolici locali, mentre lo *shear stress* svolge un ruolo secondario nella modulazione del tono vascolare. [4]

L'interazione coordinata di tali meccanismi garantisce un assetto ottimale del diametro e della resistenza vascolare lungo l'albero coronarico, assicurando un'adeguata perfusione miocardica su lunghe scale temporali e in ampi intervalli di condizioni emodinamiche. Nei paragrafi successivi, ciascun meccanismo viene analizzato singolarmente, con particolare attenzione ai principi fisiologici e biomeccanici che ne governano l'azione nella circolazione coronarica.

1.3.1 Risposta miogenica

La risposta miogenica rappresenta il principale meccanismo attraverso cui la circolazione coronarica è in grado di mantenere il flusso sanguigno relativamente stabile entro l'intervallo fisiologico di pressione arteriosa, grazie ad una reazione diretta dei vasi alla pressione intraluminale. [4, 23] Essa costituisce una risposta intrinseca delle cellule muscolari lisce vascolari alle variazioni dello stress parietale in direzione radiale. [21] Nei vasi sanguigni, infatti, la pressione intraluminale esercita una forza radiale (Figura 1.16) che determina un incremento del tensionamento di parete (σ), definito dalla legge di Laplace come:

$$\sigma(t) = \frac{P(t) \cdot r(t)}{h(t)} \quad (1.2)$$

dove P è la pressione nel lume del vaso, r il raggio del lume e h lo spessore della parete vascolare.

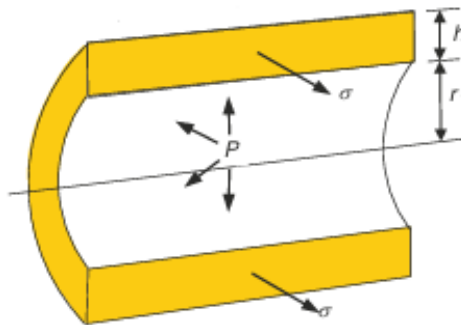


Figura 1.16: *Rappresentazione schematica delle sollecitazioni circonferenziali agenti sulla parete di un vaso cilindrico e lineare, in risposta alla pressione intraluminale. [14]*

Un aumento della pressione e il conseguente incremento della tensione parietale comportano inizialmente una dilatazione passiva del vaso e quindi un aumento del diametro interno (Figura 1.17). Tuttavia, questa risposta passiva viene rapidamente compensata dall'attivazione delle cellule muscolari lisce nei vasi di resistenza coronarici, che sviluppano una contrazione attiva in grado di riportare il diametro interno del vaso ai livelli precedenti all'aumento pressorio o addirittura al di sotto di essi. [4, 19]

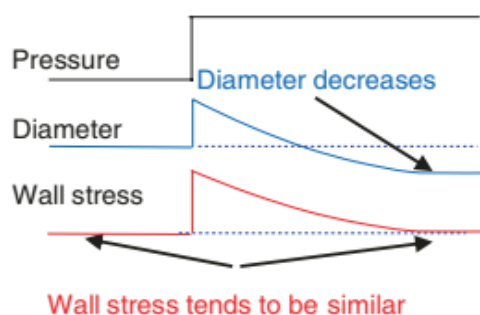


Figura 1.17: Visualizzazione del comportamento del vaso in seguito all'incremento a gradino della pressione di perfusione e alla conseguente attivazione della risposta miogenica, con sviluppo progressivo di vasocostrizione e stabilizzazione della sollecitazione parietale. [14]

In modo speculare, una riduzione della pressione intravascolare determina un collasso passivo e transitorio del diametro, seguito da una vasodilatazione attiva. [3] La risposta miogenica contribuisce pertanto a limitare le variazioni dello stress parietale vascolare e a mantenere un tono vascolare basale⁶ nella microvascolatura di resistenza. [19]

Questo meccanismo è osservabile lungo l'intero albero vascolare, incluse arterie, arteriole, venule e vene, ma risulta predominante nelle arteriole subepicardiche con diametro inferiore a 100 μm . Nelle grandi arterie la risposta miogenica è generalmente più modesta e raramente sufficiente a superare completamente le variazioni passive del diametro vascolare indotte dalla pressione. [4, 22] Ne consegue una relazione inversa tra l'intensità della risposta miogenica e il diametro microvascolare. Al contrario, la responsività miogenica risulta direttamente correlata al tono vasomotorio: arteriole di diametro minore, caratterizzate da un tono più elevato, mostrano variazioni relative di diametro più marcate in risposta a variazioni della pressione intraluminale rispetto a vasi di diametro maggiore, nei quali il tono vascolare è ridotto. [18] Poiché la risposta miogenica è massima nei vasi di resistenza, essa contribuisce in modo significativo alla modulazione della resistenza microvascolare e, di conseguenza, al controllo del flusso coronarico *in vivo*. In particolare, la resistenza microvascolare può essere regolata in entrambe le direzioni attraverso meccanismi vasodilatatori e vasocostrittori: a riduzioni della pressione di perfusione corrisponde una diminuzione della resistenza vascolare coronarica, mentre incrementi pressori determinano un aumento della resistenza. [3] Le variazioni dello stato resistivo del letto coronarico possono essere descritte mediante le relazioni pressione-flusso istantanee, ottenute velocemente durante la diastole, al fine di minimizzare sia l'influenza della contrazione miocardica che le variazioni del tono vasomotore. [14]

⁶ Il tono vascolare basale è il grado di forza attiva mantenuto dalle cellule muscolari lisce a livelli fisiologici di pressione intravascolare.

In sintesi, la risposta miogenica consente alla microvascolatura coronarica di adattare il diametro e la resistenza alle variazioni della pressione intraluminale, contribuendo in modo determinante alla stabilità del flusso entro l'intervallo fisiologico di perfusione.

1.3.2 Controllo endotelio-dipendente

Il ruolo dell'endotelio nella regolazione del tono vascolare della muscolatura liscia deriva dal fatto che il flusso di perfusione esercita una forza d'attrito tangenziale sulla superficie endoteliale (Figura 1.18), denominata *shear stress* (τ). Nel caso di flusso laminare in un condotto cilindrico rigido, esso può essere espresso, secondo la legge di Poiseuille, come:

$$\tau(t) = \frac{4 \cdot \mu \cdot Q(t)}{\pi r^3} \quad (1.3)$$

dove μ è la viscosità del sangue, Q il flusso sanguigno e r il raggio del vaso. [14] Tale relazione, pur derivata in condizioni decisamente semplificative, è comunemente adottata come approssimazione in ambito cardiovascolare.

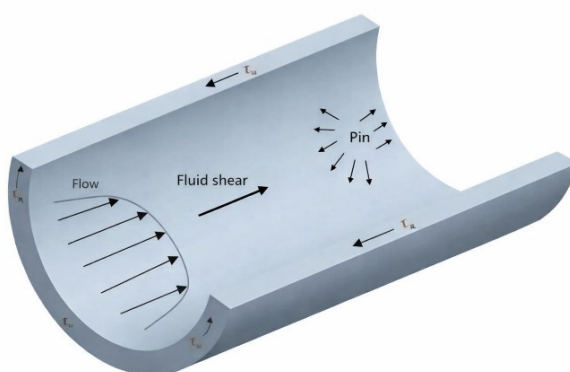


Figura 1.18: *Rappresentazione schematica delle sollecitazioni tangenziali (shear stress) agenti sull'endotelio vascolare in risposta al flusso sanguigno coronarico. [6]*

Le variazioni del flusso ematico modificano quindi lo *shear stress* endoteliale, il quale innesca risposte vasoattive finalizzate a riportare tale sollecitazione entro un intervallo fisiologico compatibile con l'omeostasi vascolare. [6] In particolare, un aumento del flusso sanguigno, e quindi dello *shear stress*, stimola il rilascio da parte delle cellule endoteliali di mediatori vasoattivi, tra cui l'ossido nitrico (NO), i fattori iperpolarizzanti endotelio-dipendenti (EDHF) e la prostaglandina I₂ (PGI₂), che modulano il tono della muscolatura liscia vascolare. Il ruolo dell'NO risulta predominante nelle arterie di condotto e nei vasi di resistenza con diametro

superiore a 100 μm , quello degli EDHF è rilevante nella microvascolatura di resistenza, mentre l'azione della PGI_2 non mostra una marcata dipendenza dal calibro vascolare. [4] Nel complesso, tali mediatori promuovono una vasodilatazione endotelio-dipendente in risposta all'aumento dello *shear stress* parietale. [19] In condizioni fisiologiche, lo *shear stress* nell'essere umano assume valori compresi tra 1 e 6 Pa nelle arterie e tra 0.1 e 1 Pa nel sistema venoso. Tuttavia, tale sollecitazione non è uniformemente distribuita lungo l'albero coronarico, ma dipende fortemente dalla geometria vascolare e dal regime di flusso locale. Nei tratti rettilinei dei vasi coronarici, l'endotelio è prevalentemente esposto a uno *shear stress* associato a flusso laminare unidirezionale, condizione che favorisce una risposta vasodilatatoria stabile e protettiva. Al contrario, in prossimità di ramificazioni e curvature, il flusso sanguigno presenta profili complessi, caratterizzati da elevati gradienti spaziali e componenti oscillanti, che modulano in modo differente l'attivazione endoteliale e la regolazione del tono vascolare. In particolare, la parete esterna delle curvature è soggetta a elevati valori di *shear stress*, mentre sulla parete interna il flusso rallenta e può generare strutture vorticali, determinando invece bassi valori di *shear stress*. [4] Il controllo endotelio-dipendente consente pertanto alla circolazione coronarica di adattare il tono vascolare alle variazioni locali dello *shear stress*, contribuendo alla regolazione fine della resistenza microvascolare e della perfusione miocardica.

1.3.3 Regolazione metabolica

La regolazione metabolica del flusso coronarico risponde alla necessità fisiologica che, in un tessuto ad elevato consumo energetico come il miocardio, le variazioni dell'attività metabolica siano accompagnate da variazioni proporzionali dell'apporto di ossigeno. In condizioni di riposo, il ventricolo sinistro estrae circa il 70% dell'ossigeno trasportato dal sangue arterioso, il che implica che la circolazione coronarica disponga di una riserva di estrazione di ossigeno limitata. Di conseguenza, eventuali incrementi del consumo miocardico di ossigeno devono essere compensati attraverso un aumento dell'afflusso coronarico arterioso che, come verrà discusso nel capitolo successivo, avviene prevalentemente durante la diastole. Un bilancio differente si osserva nel ventricolo destro, dove l'estrazione miocardica di ossigeno è inferiore e si attesta intorno al 45%. [3] Per sostenere l'elevato fabbisogno energetico del miocardio, il cuore si basa su un metabolismo prevalentemente aerobico, in grado di convertire substrati metabolici in energia sotto forma di ATP, necessaria per l'attività contrattile [23]. Diversi segnali metabolici locali, tra cui la pressione parziale di ossigeno e di anidride carbonica, il pH,

la concentrazione extracellulare di K^+ , l'adenosina e il lattato, agiscono quindi come mediatori nell'adattamento del flusso coronarico al consumo miocardico di ossigeno. Essi vengono progressivamente attivati quando la pressione parziale di ossigeno nel tessuto miocardico scende al di sotto di una soglia critica, segnalando un disallineamento tra offerta e richiesta di ossigeno. Questi fattori metabolici influenzano la vasoattività coronarica agendo direttamente sulle cellule muscolari lisce e/o indirettamente attraverso l'endotelio, determinando una riduzione della resistenza vascolare e un incremento del flusso sanguigno. Ne consegue che l'attività metabolica del miocardio rappresenta uno dei principali determinanti del tono vascolare coronarico, in particolare a livello dei microvasi a valle, con diametro inferiore a 100 μm , dove la regolazione del calibro vasale risulta maggiormente sensibile alle variazioni locali dell'ambiente metabolico. [4, 7]

Il controllo metabolico può pertanto essere interpretato come un meccanismo di *feedback* locale, nel quale un segnale vasodilatatorio viene generato in risposta sia all'aumento del consumo miocardico di ossigeno sia all'incremento della sua estrazione dal flusso coronarico. [21] In accordo con ciò, il flusso coronarico mostra un'elevata sensibilità alla regolazione metabolica in condizioni in cui il consumo di ossigeno miocardico varia in modo significativo, come nel caso dell'ischemia, durante la quale l'adenosina assume un ruolo centrale come potente vasodilatatore locale, contribuendo in modo determinante all'adeguamento dell'apporto di ossigeno alla richiesta metabolica. [6]

1.4 Interazione bidirezionale miocardio-coronarie

La circolazione coronarica e il miocardio circostante costituiscono un sistema fortemente integrato sotto il profilo anatomico e funzionale, dando origine a un'interazione bidirezionale comunemente definita *cross-talk*. Tale accoppiamento, prevalentemente di natura meccanica, interessa differenti livelli strutturali, dalla microcircolazione intramurale fino ai vasi epicardici, e si manifesta in modo dinamico durante il ciclo cardiaco. [24]

Nonostante i considerevoli progressi delle tecniche di *imaging* e dei metodi di misura sperimentali non invasivi, tra cui la risonanza magnetica cardiovascolare, l'ecocardiografia con mezzo di contrasto miocardico e i sistemi di videomicroscopia (Figura 1.19), persistono difficoltà nell'ottenere misurazioni *in vivo*, soprattutto negli strati più profondi della parete ventricolare, sia della perfusione coronarica sia della dinamica contrattile miocardica. Questa complessità sperimentale contribuisce a mantenere margini di incertezza nell'analisi dell'interazione miocardio-coronarica, in particolare a livello microvascolare, dove la stretta

integrazione strutturale con il tessuto contrattile rende l'indagine diretta più complessa. Le arterie coronariche epicardiche, al contrario, sono state oggetto di studi più estesi. [5, 25]

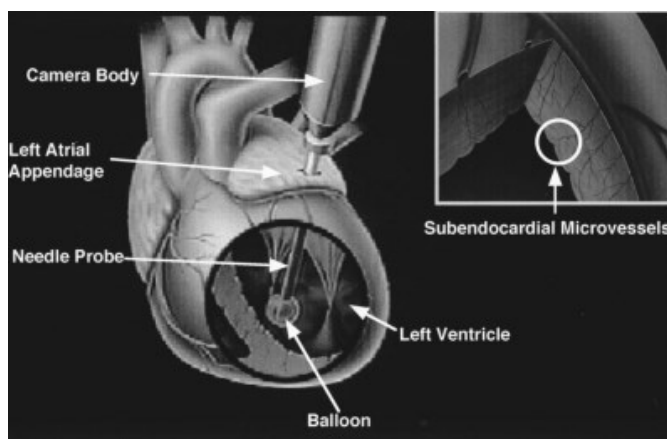


Figura 1.19: Sonda ad ago con sistema ottico integrato, collegata a un sistema di microscopia video, utilizzata per la visualizzazione e la misurazione in vivo dei vasi intramurali. [25]

È tuttavia consolidato che la perfusione coronarica locale non è determinata esclusivamente dall'architettura vascolare e dai meccanismi di autoregolazione, ma è anche influenzata dalle variazioni fasiche della contrazione cardiaca, poiché i vasi coronarici si distribuiscono all'interno del miocardio. Durante il ciclo cardiaco, l'alternanza di contrazione e rilassamento dei miociti, necessaria a garantire la funzione di pompa del cuore, genera infatti forze extravascolari compressive che agiscono direttamente e indirettamente sui vasi coronarici. Ne deriva una variazione ciclica del calibro vascolare e delle resistenze al flusso, che rendono il comportamento emodinamico del letto coronarico intrinsecamente dipendente dalla fase del ciclo cardiaco. [24] A livello microvascolare le deformazioni cicliche del miocardio si trasmettono direttamente alla parete dei vasi intramurali. Durante la sistole, la contrazione cardiaca provoca l'accorciamento longitudinale e la compressione trasversale dei segmenti vascolari, determinando una riduzione del loro calibro e un conseguente incremento della resistenza al flusso, che ostacola l'afflusso arterioso, talvolta fino ad invertirlo, e favorisce il deflusso venoso. In diastole, al contrario, il rilassamento miocardico facilita il riempimento arterioso, determinando la predominanza diastolica del flusso coronarico. [13, 26] L'effetto meccanico della contrazione cardiaca non è uniforme lungo lo spessore della parete ventricolare; infatti, lo stress miocardico risulta maggiore negli strati subendocardici rispetto a quelli subepicardici. Tale distribuzione disomogenea delle sollecitazioni extravascolari spiega l'eterogeneità transmurale della perfusione microvascolare e rappresenta una delle principali cause della maggiore suscettibilità ischemica del subendocardio. [14] Anche i vasi epicardici,

pur non essendo immersi nel tessuto contrattile, risentono indirettamente di questa interazione, mostrando un pattern di flusso pulsatile e complesso direttamente riconducibili alle variazioni cicliche dei volumi.

Finora è stato considerato l'effetto della dinamica miocardica sulla vascolarizzazione coronarica; tuttavia, l'interazione è definita bidirezionale poiché anche la perfusione coronarica influenza la funzionalità cardiaca. I vasi intramurali, essendo strutture elastiche e deformabili, partecipano alla meccanica della parete cardiaca. In particolare, il grado di riempimento del letto vascolare interagisce con la funzione cardiaca sistolica e diastolica. [10] In condizioni fisiologiche, un aumento della pressione di perfusione coronarica in diastole determina un modesto incremento della rigidità ventricolare, suggerendo che la perfusione coronarica possa contribuire, seppur in misura contenuta, alla modulazione delle proprietà meccaniche e geometriche delle camere cardiache. In sistole, invece, la perfusione coronarica modula la contrattilità cardiaca attraverso due meccanismi principali. Il primo è riconducibile all'effetto Gregg, secondo cui un incremento della pressione di perfusione comporta un aumento del volume microvascolare e l'attivazione di meccanismi sensibili allo stiramento, con conseguente incremento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} , della contrattilità miocardica e del consumo di ossigeno. L'entità di tale effetto dipende dal grado di autoregolazione coronarica ed è più marcata quando quest'ultima risulta ridotta, come nel ventricolo destro o in condizioni patologiche in cui l'autoregolazione non limita efficacemente le variazioni del volume microvascolare. Il secondo meccanismo è invece di natura puramente meccanica (Figura 1.20). Durante la sistole, l'accorciamento delle fibre miocardiche comporta il loro ispessimento, in quanto il volume intracellulare rimane pressoché costante. Tale aumento del diametro muscolare avviene in parte a spese dello spazio vascolare intramurale, dove si osserva una riduzione del diametro dei vasi coronarici e, di conseguenza, del volume vascolare contenuto nel miocardio. In questo contesto, un maggiore riempimento vascolare si oppone all'accorciamento delle fibre, aumentando la resistenza interna alla contrazione e contribuendo a un incremento della rigidità ventricolare sistolica. Questo effetto è legato al fatto che un elevato volume intravascolare ostacola il fisiologico svuotamento dei vasi coronarici durante la contrazione. In condizioni normali, tuttavia, lo svuotamento sistolico avviene prevalentemente attraverso il compartimento venoso, caratterizzato da bassa pressione interna e ridotta resistenza, favorendo lo sviluppo della forza sistolica.

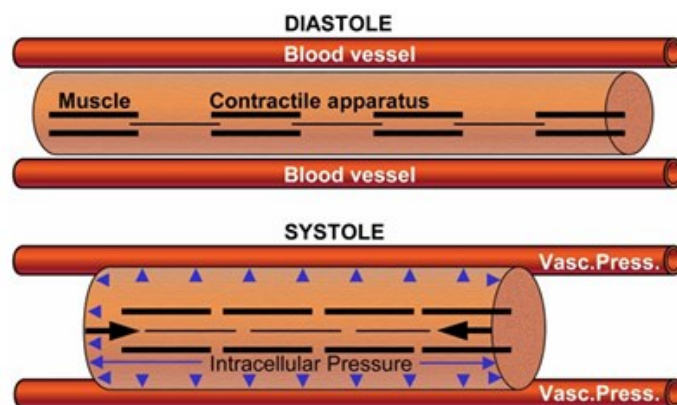


Figura 1.20: *Rappresentazione schematica dell'effetto della contrazione cardiaca sul calibro vascolare coronarico. [24]*

Nel complesso, un aumento della pressione di perfusione può contribuire, da un lato, a potenziare lo sviluppo di forza attraverso meccanismi di attivazione miocitaria e, dall'altro, a opporsi meccanicamente all'accorciamento del muscolo cardiaco. [24] L'effetto netto sulla funzione sistolica dipende dall'entità relativa di questi due meccanismi e dalla capacità del microcircolo di autoregolare il proprio volume in risposta alle variazioni pressorie.

In questo modo, la perfusione coronarica non rappresenta esclusivamente un supporto metabolico alla funzione miocardica, ma interviene attivamente nella regolazione della funzione meccanica cardiaca, influenzandone sia la contrazione che la compliance.

Alla luce di quanto discusso, emerge come la circolazione coronarica richieda una descrizione integrata che tenga conto dell'interazione dinamica tra struttura vascolare, meccanica miocardica e condizioni di carico. La modulazione fasica del calibro vascolare e l'influenza della contrazione cardiaca sul flusso coronarico rendono il comportamento dei vasi coronarici non assimilabile a quello di un distretto vascolare convenzionale ed evidenziano la necessità di un'analisi esplicitamente emodinamica del sistema coronarico.

2. EMODINAMICA CORONARICA

Per analizzare l'emodinamica della circolazione coronarica è necessario comprendere la natura e la distribuzione spaziale e temporale delle forze compressive miocardiche e la loro interazione con le pressioni intraluminari coronariche. A differenza della circolazione sistemica, in cui il flusso è prevalentemente governato dal gradiente pressorio artero-venoso, nel distretto coronarico la dinamica della perfusione è fortemente condizionata dalla pressione intramiocardica, che costituisce il collegamento meccanico tra miocardio battente e perfusione coronarica fasica.

Nel presente capitolo verranno pertanto analizzati i determinanti della pressione intramiocardica e i principali modelli funzionali proposti in letteratura per descrivere il comportamento del letto coronarico, per poi esaminare le implicazioni emodinamiche in termini di flusso e variazioni dinamiche del calibro vascolare nel ciclo cardiaco.

2.1 Pressione di perfusione coronarica e pressione intramiocardica

La pressione di perfusione coronarica varia durante il ciclo cardiaco ed è influenzata sia dallo stato emodinamico sistemico sia dalla funzione contrattile miocardica. La pressione aortica rappresenta soltanto uno dei determinanti della pressione e del flusso coronarici arteriosi, poiché in tale distretto il flusso non dipende esclusivamente dal gradiente di pressione artero-venoso. L'interazione meccanica tra miocardio e vasi intramurali modula infatti dinamicamente l'emodinamica coronarica attraverso la pressione intramiocardica. [27] La contrazione cardiaca genera simultaneamente la pressione di perfusione e la pressione intramiocardica: la prima costituisce la forza motrice del flusso coronarico, mentre la seconda agisce come pressione esterna sui vasi intramurali, ostacolando parzialmente l'afflusso arterioso in sistole, contribuendo all'aumento delle pressioni intravascolari durante la compressione miocardica. [5] La pressione di perfusione sistolica locale (Figura 2.1) risulta pertanto dalla combinazione tra la distensione vascolare indotta dalla pressione coronarica e le forze compressive generate dal tessuto miocardico in contrazione. [28] Durante la diastole, la pressione di perfusione si riduce rispetto alla fase sistolica per effetto combinato della diminuzione della pressione aortica e di quella intramiocardica, conseguente al rilassamento ventricolare. La caduta delle forze compressive extravascolari ristabilisce un assetto pressorio prevalentemente dipendente dal

gradiente aorto-venoso e crea condizioni emodinamiche favorevoli alla perfusione coronarica, pur in presenza di valori pressori assoluti inferiori rispetto alla sistole.

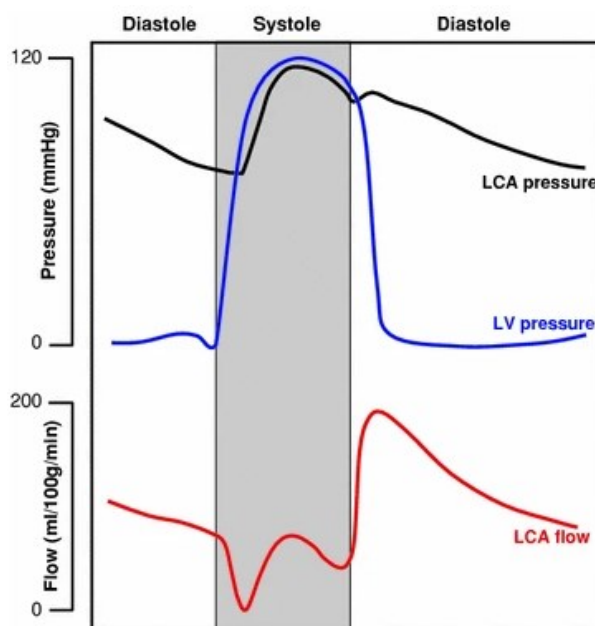


Figura 2.1: *Diagramma di Wiggers di un cuore umano in condizioni fisiologiche che mostra l'andamento temporale della pressione ventricolare sinistra (LV), della pressione e del flusso nell'arteria coronarica principale sinistra (LCA). [9]*

La pressione intramiocardica (Figura 2.2) può essere definita come la forza compressiva esercitata dalla contrazione del muscolo cardiaco sui vasi intramurali. Essa può essere considerata trascurabile durante tutto il ciclo cardiaco nei grandi vasi epicardici superficiali, mentre ricopre un ruolo significativo nei vasi immersi nel miocardio, dove varia nel tempo e nello spazio in funzione della fase del ciclo cardiaco, della profondità transmurale e della posizione base-apicale. [29] A livello microvascolare, la pressione intramiocardica è massima in sistole e minima in diastole. [30] Essa si trasmette alle pareti dei vasi intramurali modulando nel tempo la pressione transmurale. Durante la sistole, quando la pressione extravascolare supera quella intraluminale, la pressione transmurale può ridursi fino a valori prossimi o inferiori allo zero, determinando compressione vascolare, riduzione del calibro e aumento della resistenza microvascolare. Questo meccanismo contribuisce alla marcata attenuazione del flusso coronarico sistolico, spesso definito impedimento sistolico. Inoltre, la riduzione del volume vascolare intramurale durante la contrazione del muscolo cardiaco determina una ridistribuzione del sangue sia verso il compartimento venoso, con incremento delle pressioni venose subepicardiche (fino a circa 25 mmHg in telesistole), sia verso i segmenti arteriosi epicardici. L'effetto di pompaggio generato dalla compressione microvascolare verso le arterie epicardiche, in presenza di vasodilatazione ed elevata contrattilità, può determinare

un'inversione transitoria dell'afflusso nelle fasi iniziali della sistole, associandosi a un modesto incremento della pressione arteriosa epicardica media. [24, 27] Durante il rilassamento isovolumetrico, la pressione intramiocardica si riduce bruscamente per effetto del ritorno elastico del miocardio, determinando un incremento della pressione trasmurale e il progressivo recupero del tono basale dei vasi intramurali precedentemente compressi. Nella successiva fase diastolica, la pressione intramiocardica si mantiene su valori minimi, consentendo la stabilizzazione del calibro microvascolare e il ripristino di condizioni meccaniche favorevoli alla perfusione fino all'inizio della contrazione successiva. [28]

La distribuzione delle forze compressive non è uniforme lungo lo spessore della parete ventricolare. In sistole, il massimo grado di compressione vascolare e di pressione intramiocardica si osserva negli strati subendocardici, mentre le forze compressive risultano progressivamente inferiori verso il subepicardio. [3] Di conseguenza, la pressione di perfusione microvascolare effettiva è significativamente inferiore nel subendocardio rispetto al subepicardio.

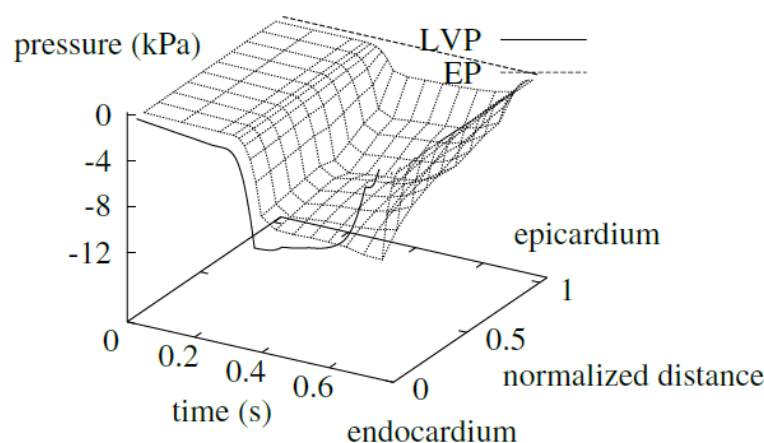


Figura 2.2: Distribuzione trasmurale della pressione intramiocardica attraverso la parete ventricolare sinistra durante il ciclo cardiaco, compresa tra la pressione ventricolare sinistra (LVP) e la pressione epicardica (EP). [28]

L'entità e la distribuzione trasmurale della pressione intramiocardica sono tuttavia di complessa determinazione sperimentale *in vivo*. Il metodo *servo-null*, basato su micropipette di diametro micrometrico, ne consente la misura locale minimizzando il danno tissutale, ma presenta comunque dei limiti derivanti dal movimento cardiaco, dalla distorsione della microstruttura durante il suo inserimento e dall'eterogeneità della pressione nei diversi microcompartimenti. [26] Per tali motivi, in letteratura è riportata un'ampia variabilità di valori misurati, e sono stati proposti diversi meccanismi fisici di interazione miocardio-vasi coronarici per descrivere la generazione della pressione intramiocardica e la sua trasmissione al microcircolo. [19]

Il muscolo cardiaco in contrazione esercita il proprio effetto sui vasi sanguigni coronarici attraverso tre principali meccanismi, che contribuiscono direttamente o indirettamente alla generazione della pressione intramiocardica:

1. il meccanismo indiretto, definito come pressione extracellulare indotta dalla cavità, implica che la pressione ventricolare contribuisca, insieme alla tensione attiva del miocardio, a generare una pressione interstiziale nello spazio extravascolare. Tale pressione agisce come carico esterno sui vasi intramurali, con un'entità dipendente dalla pressione intracavitaria e dalla profondità all'interno della parete miocardica;
2. il meccanismo diretto legato all'accorciamento miocardico, che comporta l'ispessimento delle fibre durante la contrazione, con conseguente incremento della pressione intramiocitaria, la quale agisce sulla microvascolatura adiacente comprimendo localmente i vasi intramurali e determinando la riduzione dello spazio vascolare;
3. il meccanismo diretto associato all'elastanza tempo-variante, che descrive come l'incremento dell'attivazione contrattile della parete ventricolare durante la sistole moduli lo stato tensionale globale del miocardio. Tale incremento del tensionamento parietale influenza la risposta meccanica dei vasi coronarici intramurali in quanto meccanicamente accoppiati al tessuto circostante.

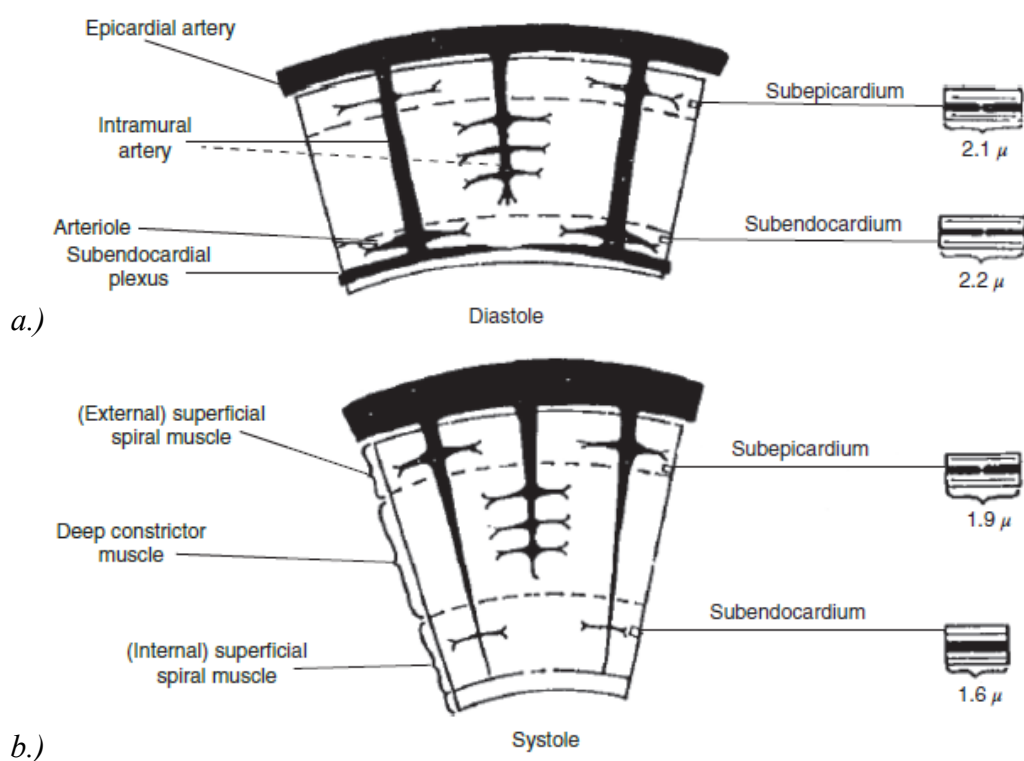


Figura 2.3: Sezione schematica della parete miocardica in condizioni di: a.) telediastole;
b.) telesistole. [3]

Questi contributi agiscono simultaneamente durante la sistole e sono spesso descritti, nel loro insieme, come espressione di una “pompa intramiocardica”, in grado di comprimere la microvascolatura coronarica (Figura 2.3) e di redistribuire il volume ematico verso i compartimenti arterioso e venoso. [14]

L'entità relativa di ciascun contributo dipende dalle proprietà meccaniche del miocardio, dalla compliance vascolare, dallo strato parietale considerato e dalla modalità di contrazione cardiaca. Nelle contrazioni isovolumetriche, dove l'accorciamento muscolare è limitato, predominano l'aumento di pressione intracavitaria e della rigidità parietale, mentre nelle contrazioni isobariche il contributo dell'accorciamento muscolare risulta maggiormente rilevante nell'impedimento del flusso. [24] La pressione intramiocardica aumenta inoltre con l'incremento del volume ventricolare, dello spessore parietale e della contrattilità. [5]

I diversi meccanismi descritti spiegano aspetti specifici dell'eterogeneità e della natura pulsatile del flusso coronarico. Tuttavia, nessuno di essi, considerato singolarmente, è in grado di riprodurre completamente l'emodinamica coronarica osservata sperimentalmente. L'evidenza empirica suggerisce che la natura pulsatile del flusso coronarico derivi dall'integrazione di processi multipli, che includono sia l'interazione diretta miocardio-vasi sia l'azione indiretta mediata dalla pressione interstiziale. [7, 24]

2.1.1 Meccanismo di pressione extracellulare indotta dalla cavità

Il meccanismo di pressione extracellulare indotta dalla cavità (*cavity-induced extracellular pressure*, CEP) assume che la pressione intramiocardica derivi esclusivamente dalla trasmissione della pressione della cavità ventricolare attraverso la parete miocardica. Un'implicazione diretta di questo meccanismo è che, in assenza di generazione di pressione cavitaria, la contrazione miocardica non esercita alcuna influenza sulla vascolatura coronarica. Il presupposto meccanico del CEP è che la contrazione del muscolo cardiaco determini un aumento della tensione delle fibre e la generazione di pressione nel lume ventricolare. Tale pressione viene trasmessa al fluido interstiziale a contatto con la parete ventricolare, generando un incremento della pressione intramiocardica che, a sua volta, riduce la pressione trasmurale vascolare e, conseguentemente, il diametro dei vasi coronarici intramurali. In tale formulazione, la pressione intramiocardica viene quindi assunta come una frazione della pressione ventricolare sinistra (*LVP*). Nella parete libera del ventricolo sinistro, la CEP è generalmente descritta come pari alla pressione ventricolare istantanea a livello endocardico (Figura 2.4), con

una decrescita approssimativamente lineare lungo la direzione trasversale fino a raggiungere la pressione pericardica all'epicardio. [24, 29]

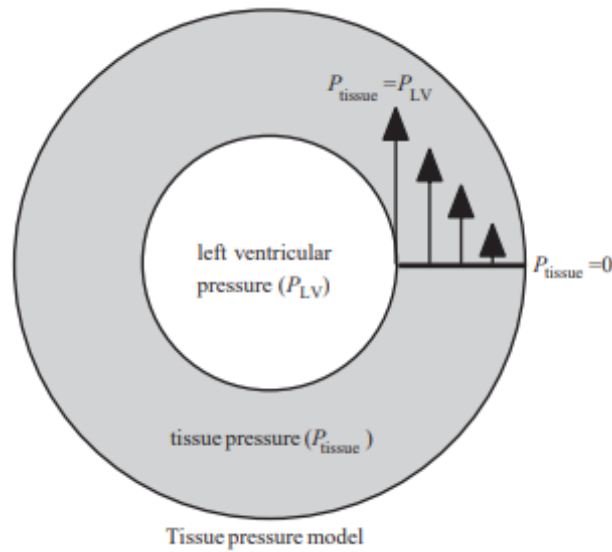


Figura 2.4: Rappresentazione schematica dell'andamento linearmente crescente della pressione intramiocardica dall'epicardio verso il lume del ventricolo sinistro secondo il meccanismo CEP. [7]

Tale distribuzione trasversale della pressione extracellulare, in funzione della profondità miocardica relativa (*MRD*), è stata confermata sia da studi computazionali sia da misurazioni sperimentali *in vivo*, ed è comunemente approssimata, in forma semplificata, dalla relazione:

$$\text{CEP}(t) = \text{MRD} \cdot \text{LVP}(t) \quad (2.1)$$

con *MRD* compreso tra 0, all'epicardio, e l'unità, all'endocardio. [26]

Analogamente, nel ventricolo destro la pressione intramiocardica segue un andamento monotono compreso tra la pressione cavitaria destra e la pressione pericardica. Nella parete settale, la CEP viene invece descritta come una variazione lineare tra la pressione ventricolare sinistra e quella destra. [28]

Nonostante la pressione intracavitaria eserciti un'influenza significativa e tempo-variante sul flusso coronarico, è ormai riconosciuto che essa non rappresenti l'unico determinante della riduzione del calibro vascolare coronarico. Pur spiegando l'eterogeneità trasversale della pressione intramiocardica, il meccanismo CEP non è in grado di giustificare la riduzione del flusso coronarico osservata in condizioni di pressione cavitaria invariata (contrazione isobarica) o di aumentata contrattilità miocardica. [26]

2.1.2 Meccanismo di pressione intracellulare indotta dall'accorciamento

La pressione intracellulare indotta dall'accorciamento (*shortening-induced intracellular pressure*, SIP) rappresenta un contributo diretto del muscolo cardiaco alla generazione della pressione intramiocardica. A differenza del meccanismo CEP, nella SIP non vi è la mediazione della pressione del lume ventricolare, ma la contrazione muscolare agisce attraverso la meccanica locale delle miofibre, provocando la deformazione dei miociti e degli spazi interstiziali, con effetti diretti sulla vascolatura coronarica. Il presupposto meccanico del meccanismo SIP è che l'accorciamento longitudinale delle fibre miocardiche sia accompagnato da un loro ispessimento radiale (Figura 2.5), in accordo con il principio di conservazione del volume cellulare (contrazione isotona). Tale deformazione genera un aumento della tensione tissutale locale e della pressione intramiocitaria che si trasmette per accoppiamento meccanico diretto ai vasi intramurali adiacenti, determinandone la compressione, la riduzione del diametro e del volume vascolare. [29, 30]

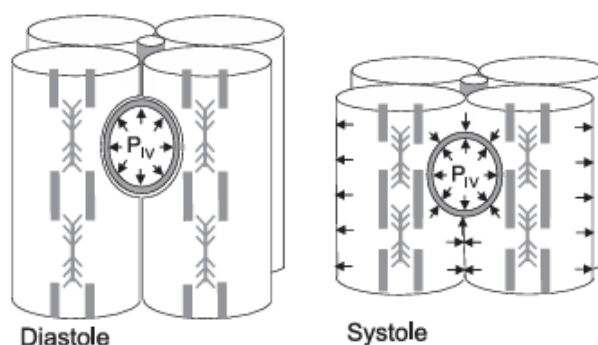


Figura 2.5: Rappresentazione schematica del meccanismo SIP nella generazione della pressione intramiocardica. [26]

Gli effetti compressivi sui vasi intramurali dipendono fortemente dall'orientamento del vaso rispetto alla direzione locale delle fibre miocardiche, generalmente disposte in modo obliquo o trasverso rispetto all'asse vascolare. [6, 26] Differenze locali nell'entità dell'accorciamento e dell'ispessimento muscolare possono quindi contribuire all'eterogeneità spaziale del flusso vascolare. [24] Tuttavia, il solo meccanismo SIP non è sufficiente a spiegare l'impedimento sistolico del flusso coronarico più marcato a livello subendocardico rispetto al subepicardio. Una tale distribuzione della perfusione coronarica richiederebbe infatti un accorciamento significativamente maggiore delle fibre subendocardiche, condizione che non trova riscontro nelle evidenze sperimentali disponibili. [26] D'altra parte, è stato osservato che, nel subendocardio, la pressione intramiocardica può raggiungere valori superiori del 10-30% rispetto al picco della pressione ventricolare sinistra, in presenza di marcata deformazione

tissutale. Inoltre, fenomeni di significativa compressione coronarica sono stati documentati anche nel cuore battente svuotato, in assenza di pressione intracavitaria rilevante. Tali osservazioni suggeriscono, pertanto, che il contributo locale del meccanismo SIP possa assumere un ruolo non trascurabile in specifiche condizioni meccaniche. [31]

Dal punto di vista modellistico, la quantificazione del contributo SIP rimane oggetto di discussione:

- Algranati et al. (2010) [26] lo correlano al rapporto di stiramento sarcomerico (SSR), definito in funzione del volume ventricolare rispetto al volume telediastolico, mediante fattori di scala empirici ($\alpha \cong 0.14 \text{ mmHg/\%}$ di accorciamento):

$$SIP(t) = \alpha \cdot SSR(t) \quad (2.2)$$

- Mynard et al. (2014) [30] lo assumono come direttamente proporzionale all'elastanza ventricolare, attraverso la costante α :

$$SIP(t) = \alpha \frac{P(t)}{V(t) - V_0} = \alpha E(t) \quad (2.3)$$

dove P e V rappresentano la pressione e il volume della cavità ventricolare, rispettivamente, V_0 il volume residuo a pressione nulla ed E l'elastanza ventricolare istantanea, qui utilizzata come indicatore globale dello stato contrattile e non come espressione diretta del meccanismo di elastanza tempo-variante, assumendo implicitamente una correlazione tra contrazione e accorciamento delle fibre miocardiche.

Tuttavia, tali approcci presentano limitazioni, in particolare per la dipendenza dello stato di deformazione di riferimento dalle variazioni del volume telediastolico.

Nel complesso, le evidenze suggeriscono che la pressione intramiocardica derivi dalla combinazione di più contributi meccanici, e che il solo meccanismo SIP non sia sufficiente a descrivere integralmente l'emodinamica coronarica.

2.1.3 Meccanismo di elastanza tempo-variante

Il meccanismo di elastanza tempo-variante (*varying elasticity*, VE) interpreta la pressione intramiocardica come conseguenza diretta dell'incremento dello stato tensionale attivo del

miocardio durante la sistole. A differenza del meccanismo SIP, l'effetto compressivo sulla vascolatura coronarica non è attribuito primariamente alla deformazione locale delle fibre miocardiche, bensì allo sviluppo globale di tensione nella parete ventricolare. Tale effetto viene modellisticamente descritto mediante l'elastanza ventricolare istantanea $E(t)$, definita come rapporto tra pressione e volume della cavità, che rappresenta un indice dello stato di attivazione miocardica e della capacità del tessuto di sviluppare pressione a parità di volume.

Durante la contrazione, l'aumento dell'attivazione miocardica determina un incremento dello stato tensionale della parete ventricolare (Figura 2.6). [32, 33] I compartimenti interstiziale e vascolare intramurale, essendo meccanicamente accoppiati al tessuto circostante, sono direttamente influenzati da tale stato tensionale che, secondo Westerhof et al. (1990) [33], si traduce in un aumento della pressione extravascolare agente sui vasi intramurali, la cui dinamica pressione-volume risulta quindi modulata nel tempo dall'andamento di $E(t)$. [24, 34]

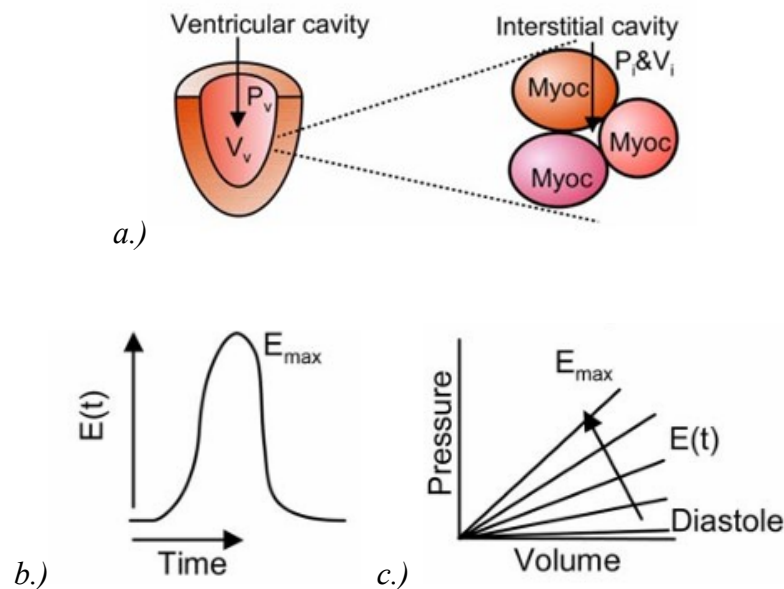


Figura 2.6: a.) Rappresentazione delle cavità interstiziali miocardiche influenzate dalle variazioni temporali delle proprietà elastiche del tessuto circostante. b.) Andamento temporale qualitativo dell'elastanza cavitaria durante il ciclo cardiaco. c.) Relazione pressione-volume della cavità che mostra l'aumento della pressione generata, a parità di volume, con l'incremento dell'attivazione miocardica. [24]

L'ipotesi di elastanza variabile nel tempo è stata introdotta da Krams et al. (1989) [32] per spiegare la presenza di una pressione intramiocardica significativa anche durante battiti isobarici e isovolumetrici. Ciò avviene perché la generazione della pressione intramiocardica è attribuita alla variazione della rigidezza extravascolare indotta dall'attivazione miocardica, indipendentemente dal valore istantaneo della pressione intracavitaria. [29]

Questa impostazione consente inoltre di interpretare l'osservazione secondo cui, in particolari fasi del ciclo cardiaco, come l'eiezione tardiva, la pressione intramiocardica subendocardica può superare la pressione ventricolare sinistra. In tali condizioni, la pressione cavitaria è già in riduzione mentre lo stato di attivazione miocardica e la rigidezza attiva del tessuto sono prossimi al massimo. [6] Di conseguenza, il contributo predominante alla pressione intramiocardica deriva dallo stato tensionale del miocardio attivato, che si oppone alla dilatazione vascolare indotta dalla pressione intravascolare. [28] Inoltre, la trasmissione della pressione cavitaria ai vasi intramurali risulta modulata dall'elastanza tempo-variante della parete ventricolare. Quando la rigidezza miocardica è più bassa, ad inizio sistole, la pressione cavitaria viene facilmente trasmessa; al contrario, all'aumentare della rigidezza, il tessuto miocardico tende a schermare parzialmente tale trasmissione, rendendo la pressione intramiocardica maggiormente dipendente dallo stato contrattile globale. [10]

Tuttavia, poiché l'incremento di rigidezza miocardica agisce in modo relativamente uniforme lungo la parete cardiaca, il meccanismo VE giustifica la presenza di pressioni intramiocardiche non nulle anche a livello epicardico; ma, se considerato isolatamente, non è sufficiente a spiegare l'andamento monotono della pressione intramiocardica lungo la direzione trasmurale. Tale distribuzione spaziale è invece descritta dal meccanismo CEP, il quale però non giustifica l'osservazione di pressioni intramiocardiche superiori alla pressione ventricolare. [25] Ne consegue che una descrizione fisiologicamente coerente dell'emodinamica coronarica deve considerare anche la meccanica locale e richiede quindi l'integrazione dei diversi contributi meccanici che governano l'interazione miocardio-vascolare.

2.1.4 Combinazioni e formulazioni matematiche della pressione intramiocardica

Dopo aver analizzato separatamente i tre principali meccanismi fisici responsabili della generazione della pressione intramiocardica (*intramyocardial pressure*, IMP), trasmissione cavitaria (CEP), accorciamento miocardico (SIP) ed elastanza tempo-variante (VE), e aver osservato che ciascuno cattura solo una parte della fenomenologia osservata, è possibile esaminare come tali contributi vengano formalizzati nei modelli matematici dell'emodinamica coronarica.

Le evidenze sperimentali indicano che nessuno dei meccanismi descritti, considerato isolatamente, è in grado di riprodurre simultaneamente la distribuzione trasmurale della pressione intramiocardica e la sua evoluzione temporale durante il ciclo cardiaco. Dal punto di

vista meccanico, ciò è coerente con la natura continua del mezzo miocardico. I vasi intramurali e i miociti sono immersi nello stesso tessuto e risultano caricati sia dalla pressione interstiziale, che trasmette la pressione cavitaria, sia dalle tensioni sviluppate durante l'attivazione. La pressione extravascolare agente sui vasi coronarici (Figura 2.7) deriva pertanto dalla combinazione della pressione interstiziale e delle tensioni attive associate alla contrazione, determinando il carico radiale complessivo sul vaso. [26]

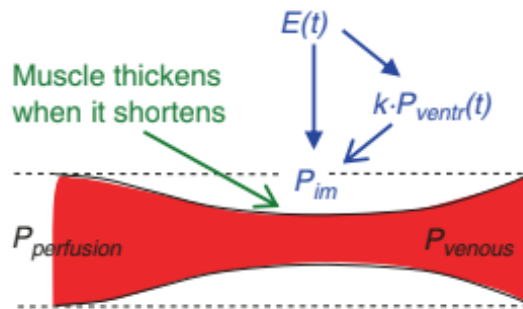


Figura 2.7: Rappresentazione schematica della combinazione degli effetti extravascolari che determinano il carico radiale sulla parete vascolare coronarica. [14]

L'interazione tra tali contributi consente inoltre di interpretare la tipica forma d'onda della pressione intramiocardica. Nella fase iniziale della sistole prevale la componente di trasmissione cavitaria, che induce una marcata riduzione del raggio dei vasi intramurali. Nella sistole tardiva, invece, la pressione intramiocardica diventa progressivamente meno dipendente dalla pressione ventricolare e rimane elevata principalmente per effetto dell'aumento della contrattilità miocardica, espressa attraverso i contributi SIP e VE. [28]

Alla luce di queste considerazioni, in letteratura sono state proposte diverse formulazioni matematiche che combinano tali meccanismi con differenti livelli di complessità e di accoppiamento meccanico.

Secondo Algranati et al. (2010) [26], un adeguato accordo con le misurazioni sperimentali nei vasi coronarici complianti si ottiene considerando la somma di una componente extracellulare proporzionale alla pressione ventricolare e di una componente legata all'accorciamento miocardico (Figura 2.8):

$$IMP(t) = MRD \cdot LVP(t) + \alpha \cdot SSR(t) \quad (2.4)$$

dove MRD rappresenta la profondità miocardica relativa, LVP la pressione ventricolare sinistra, α un fattore di scala empirico e SSR il rapporto di stiramento sarcomerico.

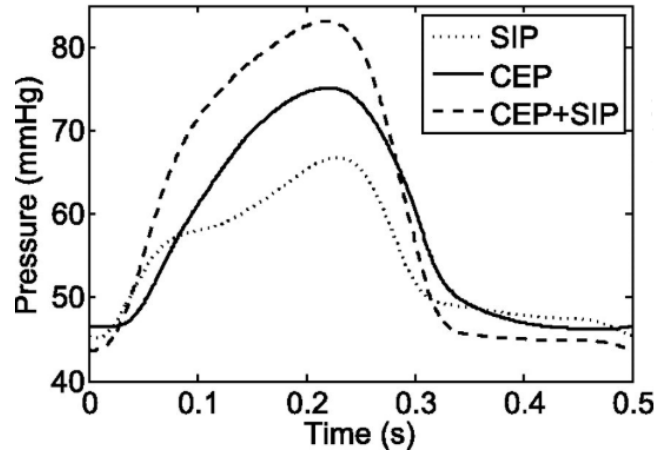


Figura 2.8: Andamento temporale della pressione coronarica in un ciclo cardiaco, modellata dalla pressione intramiocardica secondo i meccanismi CEP, SIP e loro combinazione. [26]

Nel framework computazionale proposto da Munneke et al. (2022) [29], la pressione intramiocardica è modellata come somma di una componente di trasmissione cavitaria e di una componente dipendente dallo stato tensionale attivo del miocardio (Figura 2.9):

$$\text{IMP}(t) = [r \text{ LVP}(t) + (1 - r) P(t)] + \gamma \sigma_f(t) \quad (2.5)$$

dove r è la coordinata transmurale normalizzata (0 all'epicardio e 1 all'endocardio), LVP è la pressione ventricolare sinistra, P è la pressione pericardica o ventricolare destra a seconda della parete considerata, σ_f è lo stress attivo sviluppato lungo la direzione delle fibre miocardiche e γ è un parametro di scala calibrato per ottenere un picco del contributo VE pari a circa il 20% del picco di pressione ventricolare sinistra.

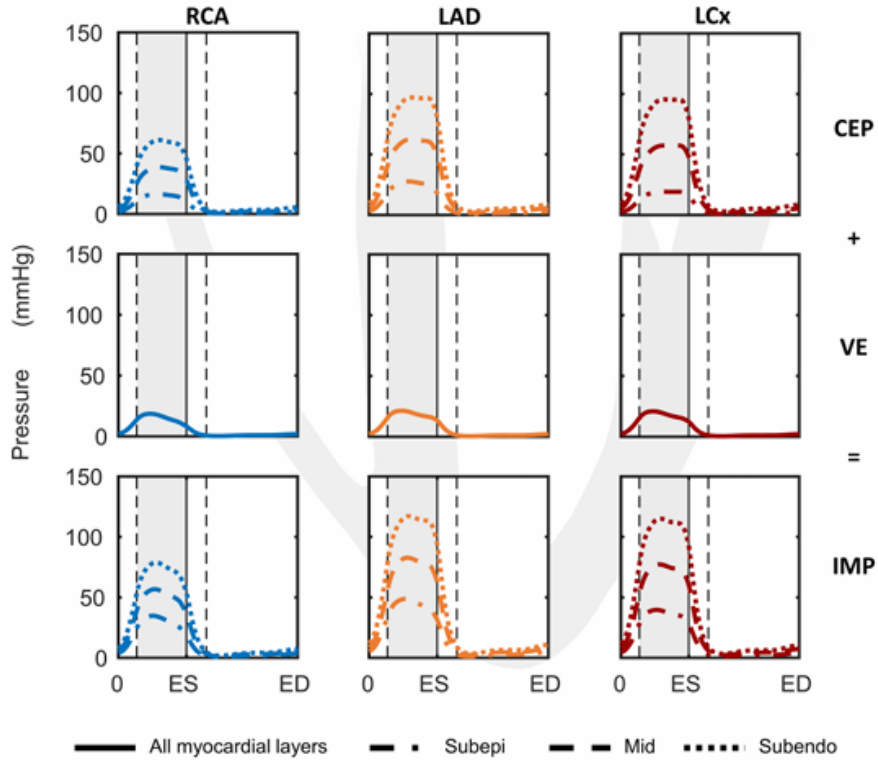


Figura 2.9: *Forme d'onda della pressione intramiocardica nei diversi strati miocardici, subepicardio (Subepi), miocardio medio (Mid) e subendocardio (Subendo), delle arterie coronariche RCA, LAD e LCX, determinata dai contributi dei meccanismi CEP, VE e loro combinazione. La prima linea tratteggiata delimita la fase di contrazione isovolumetrica; l'area grigia rappresenta la fase di eiezione; la seconda linea tratteggiata distingue il rilassamento isovolumetrico dalla fase di riempimento. [29]*

Fan et al. (2020) [35] hanno infine proposto una formulazione numerica che integra esplicitamente tutte e tre le componenti (Figura 2.10):

$$\text{IMP}(t) = \alpha \text{LVP}(t) + \gamma (1 - \text{SSR}(t)) + \beta \text{E}(t) \quad (2.6)$$

dove α , β , γ sono parametri di scala calibrati al fine di riprodurre le forme d'onda del flusso coronarico osservate sperimentalmente, LVP è la pressione ventricolare sinistra, SSR il rapporto di stiramento sarcomerico ed E l'elastanza ventricolare. È possibile osservare come il contributo relativo dei diversi meccanismi risulti differente: in media il termine CEP contribuisce per circa il 76% dell'IMP totale, mentre SIP e VE contribuiscono rispettivamente per circa il 18% e il 6%. Tale distribuzione, specifica del modello computazionale proposto, evidenzia come la pressione intracavitaria rappresenti il principale meccanismo responsabile della modulazione del calibro coronarico durante il ciclo cardiaco.

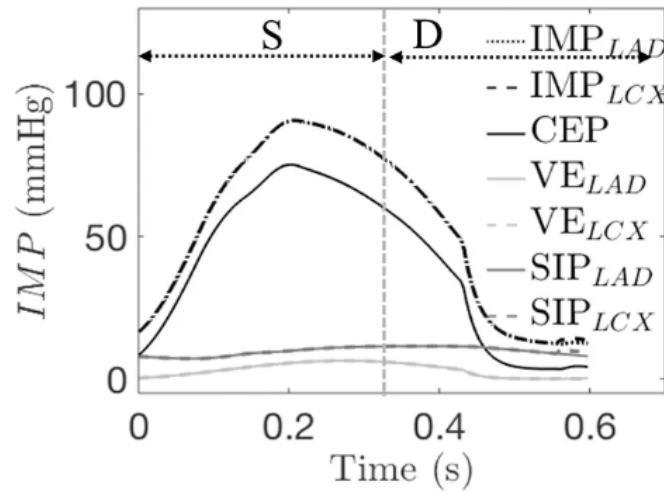


Figura 2.10: *Predizione modellistica della pressione intramiocardica e delle relative componenti (CEP, SIP, VE) nei rami LAD e LCX. La linea tratteggiata delimita le fasi di sistole (S) e diastole (D). [35]*

Un'ulteriore descrizione del meccanismo di interazione miocardio-coronariche può essere formulata in termini di meccanica del continuo. In tale prospettiva, la pressione intramiocardica agente sulla parete dei vasi coronarici è ricondotta direttamente allo stato tensionale locale del miocardio attivato ed è assunta pari alla media delle componenti di tensione perpendicolari alla direzione del vaso, con variazione trasmurale attraverso la parete cardiaca approssimativamente lineare:

$$\text{IMP}(t) = \frac{1}{2} [\sigma_{22}(t) + \sigma_{33}(t)] + \alpha [1 - \lambda_f(t)] \quad (2.7)$$

dove σ_{22} e σ_{33} rappresentano le tensioni normali alla parete vascolare, λ_f è l'allungamento locale delle fibre muscolari e α una costante pari a circa 0.14 mmHg/% di accorciamento. Questa formulazione evidenzia come la pressione extravascolare possa essere interpretata come manifestazione locale dello stato tensionale tridimensionale del tessuto miocardico, di cui i modelli *lumped* costituiscono una semplificazione. [5, 28]

Le diverse espressioni matematiche della pressione intramiocardica convergono nel riconoscere che una descrizione fisiologicamente consistente dell'emodinamica coronarica richiede l'integrazione dei contributi di trasmissione cavitaria e di attivazione miocardica. In tale contesto, la pressione intramiocardica non rappresenta soltanto una variabile meccanica locale, bensì il parametro che governa l'interazione tra meccanica miocardica e perfusione coronarica, determinando la peculiare natura fasica del flusso attraverso la modulazione della pressione trasmurale e del calibro vascolare. La necessità di descrivere in modo integrato questo accoppiamento miocardio-vascolare ha pertanto condotto allo sviluppo di modelli teorici,

finalizzati a rappresentare il comportamento dinamico dei vasi coronarici sottoposti a carichi extravascolari tempo-varianti.

2.2 Modelli funzionali dell'interazione miocardio-coronarica

L'interazione tra sistema coronarico e contrazione miocardica ha trovato una parziale spiegazione nei modelli della cascata vascolare, della pompa intramiocardica e dell'elastanza tempo-variante. Tali approcci, sviluppati in successione storica, forniscono interpretazioni dell'accoppiamento miocardio-coronarico che differiscono per il ruolo attribuito alla pressione intramiocardica e per la modalità con cui vengono rappresentate resistenza e compliance vascolari. [34] Tuttavia, nessuno di essi è in grado di riprodurre in modo esaustivo l'intera fenomenologia del flusso coronarico senza ricorrere ad assunzioni non completamente riconducibili ai meccanismi fisiologici di base. [36]

Una delle prime interpretazioni delle risposte della circolazione coronarica ai carichi extravascolari è il modello della cascata vascolare (Downey e Kirk, 1975, citato in [7]). Questo modello (Figura 2.11) descrive i vasi intramurali come tubi collassabili, sottoposti a una pressione intraluminale arteriosa e a una pressione extravascolare coincidente con la pressione intramiocardica, assunta proporzionale alla pressione ventricolare. In tale configurazione, quando la pressione intramiocardica eccede la pressione a valle, nel vaso coronarico si instaura un punto di collasso funzionale e, coerentemente con il concetto di “cascata vascolare”, il gradiente effettivo di perfusione non è più artero-venoso, ma è definito dalla differenza tra pressione arteriosa e pressione intramiocardica. [5] Il flusso risulta pertanto limitato quando il carico esterno supera la pressione di perfusione, poiché il vaso collassa; in caso contrario, il vaso rimane pervio e la resistenza è considerata costante. [34] Il modello descrive quindi l'impedimento sistolico del flusso come conseguenza diretta dell'aumento del carico extravascolare, che strozza i vasi intramurali ed ostacola sia il flusso arterioso in entrata che il flusso venoso in uscita. Tuttavia, questa formulazione non considera le variazioni dinamiche di volume e resistenza indotte dalla contrazione miocardica. Non vengono infatti rappresentati né l'aumento del deflusso venoso né il flusso arterioso retrogrado osservati in sistole. Inoltre, per impedire il pompaggio retrogrado verso i vasi epicardici arteriosi, nell'analogo elettrico è stato introdotto un diodo ideale, privo di un reale equivalente anatomico nella circolazione coronarica. [24, 36]

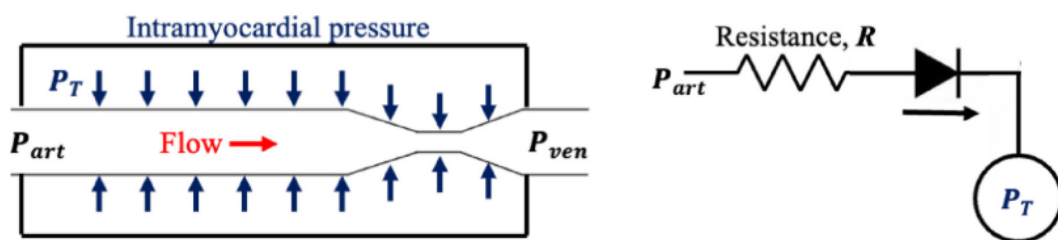


Figura 2.11: Rappresentazione schematica del modello della cascata vascolare e del relativo analogo elettrico. P_{art} e P_{ven} rappresentano le pressioni intraluminali, arteriosa e venosa rispettivamente, P_T la pressione intramiocardica e R la resistenza vascolare. [5]

Un'evoluzione del concetto di cascata vascolare è rappresentata dal modello della pompa intramiocardica (Spaan et al., 1985, citato in [3]), che introduce esplicitamente il ruolo della compliance vascolare e l'azione di pompaggio microvascolare (Figura 2.12). Il letto coronarico viene interpretato come un compartimento altamente compliant, che accumula sangue durante la diastole, raggiungendo volumi intravascolari elevati, e lo espelle durante la sistole per effetto della compressione miocardica. La riduzione del volume vascolare sistolico determina un'estrusione bidirezionale del sangue, spiegando sia l'inversione transitoria dell'afflusso arterioso che provoca impedimento sistolico, sia l'aumento del deflusso venoso. [3] Tale impostazione consente di rappresentare le variazioni temporali di volume e resistenza intramurale in funzione della pressione intramiocardica, che agisce esternamente ai vasi coronarici in modo direttamente proporzionale alla pressione del lume ventricolare. [26] Tuttavia, nella sua formulazione classica, la compliance vascolare è trattata come costante e il modello non chiarisce il meccanismo generatore della pompa intramiocardica stessa, ossia il legame tra stato contrattile del miocardio e variazione delle proprietà meccaniche extravascolari. [10]

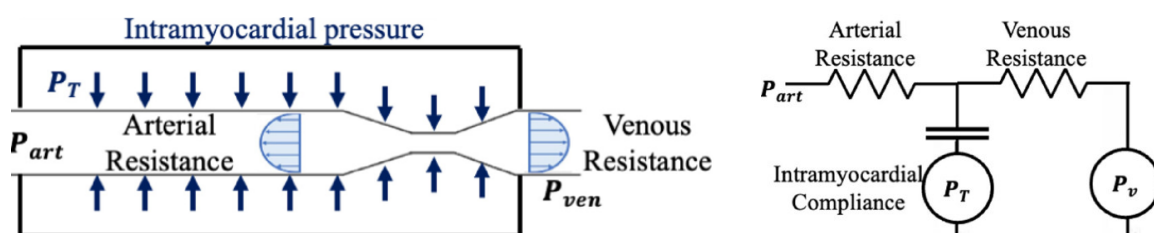


Figura 2.12: Rappresentazione schematica del modello della pompa intramiocardica e del relativo analogo elettrico. P_{art} e P_{ven} rappresentano le pressioni intraluminali, arteriosa e venosa rispettivamente, e P_T la pressione intramiocardica [5]

Il modello dell'elastanza tempo-variante, originariamente sviluppato per descrivere la dinamica pressione-volume ventricolare e successivamente esteso alla circolazione coronarica da Krams et al. (1989) [32], introduce un cambiamento concettuale più radicale, svincolando l'effetto

della contrazione miocardica dalla sola trasmissione della pressione intracavitaria. [24] Esso postula che l'aumento dello stato tensionale del miocardio durante la sistole moduli direttamente le proprietà di resistenza e complianza di qualsiasi struttura vascolare immersa nel tessuto attivato. [9] L'incremento dell'elastanza comporta una riduzione della complianza e del volume vascolare, mentre è associato a un aumento della resistenza intramurale. [32] La variazione temporale di queste proprietà determina la combinazione tra riduzione dell'afflusso arterioso e incremento del deflusso venoso. [24] Questo modello presenta quindi una maggiore coerenza fisiologica rispetto ai precedenti e riproduce la dinamica pulsatile del sistema coronarico; tuttavia, non spiega completamente la maggiore inibizione del flusso subendocardico rispetto a quello subepicardico e non giustifica pienamente l'aumento del flusso osservato durante l'eiezione tardiva, quando l'elastanza ventricolare è ancora prossima ai valori massimi, suggerendo che ulteriori meccanismi locali contribuiscano alla riespansione microvascolare. [6, 37]

Nel complesso, i modelli descritti offrono interpretazioni complementari dell'accoppiamento tra meccanica miocardica e circolazione coronarica, evidenziando come il flusso non sia determinato esclusivamente dal gradiente artero-venoso, ma dall'interazione dinamica tra pressione extravascolare, volume microvascolare, resistenza e complianza vascolari. Ne consegue che una comprensione integrata dell'emodinamica coronarica richiede un'analisi diretta delle grandezze osservabili, tra cui flusso, profili di velocità e variazioni del calibro vascolare, e della loro evoluzione nel ciclo cardiaco in relazione allo stato meccanico del miocardio.

2.3 Morfologia del flusso coronarico

La portata ematica (Q), definita come il volume di sangue che attraversa una sezione vascolare nell'unità di tempo, è determinata da un gradiente pressorio ed è modulata dalla resistenza idraulica del segmento vascolare considerato. In prima approssimazione, il flusso emodinamico può essere descritto mediante la legge di Poiseuille:

$$Q = \frac{P_{in} - P_{out}}{R} \quad (2.8)$$

dove P_{in} e P_{out} rappresentano rispettivamente le pressioni a monte e a valle del segmento vascolare e R la sua resistenza. Tale relazione esprime la proporzionalità diretta del flusso al gradiente di pressione e quella inversa alla resistenza.

Nel distretto coronarico, è necessario estendere questa formulazione includendo l'azione delle forze extravascolari compressive esercitate dal miocardio. A differenza dei vasi sistemici, nei quali la pressione tissutale circostante è relativamente costante e fornisce un contributo trascurabile al gradiente di pressione artero-venoso, nella circolazione coronarica la pressione intramiocardica varia in modo fasico durante il ciclo cardiaco e si oppone alla pressione di perfusione arteriosa, modificando dinamicamente le proprietà meccaniche del microcircolo e le condizioni al contorno della perfusione coronarica. La conseguenza macroscopica di tale accoppiamento meccanico tra miocardio e vasi coronarici è il caratteristico andamento pulsatile e bifasico del flusso (Figura 2.13), governato dalle variazioni cicliche del volume ematico intramurale e della resistenza microvascolare. Nel ventricolo sinistro, il contributo prevalente al flusso medio arterioso si realizza in diastole, nonostante la pressione aortica raggiunga i valori massimi in sistole. Durante l'eiezione, una quota del flusso aortico contribuisce principalmente al riempimento della compliance coronarica prossimale, accumulandosi temporaneamente poiché l'incremento della tensione parietale e della pressione intramiocardica determina la compressione dei vasi intramurali e l'aumento della resistenza del compartimento microvascolare. Ne consegue una limitazione dell'afflusso arterioso in fase sistolica. Al termine dell'eiezione, la rapida riduzione della pressione intramiocardica, dovuta al rilassamento miocardico, comporta un decremento della resistenza microvascolare e, fin tanto che la pressione aortica rimane sufficientemente elevata, ciò consente un brusco incremento del flusso anterograde, responsabile del picco diastolico precoce. [28, 31] Complessivamente, circa l'80% del flusso coronarico del ventricolo sinistro si realizza in diastole e contribuisce a ripristinare il volume ematico intramurale precedentemente ridotto dalla compressione sistolica. Il ventricolo destro presenta un comportamento differente, coerente con le minori pressioni sviluppate e con il ridotto spessore parietale, dovendo pompare sangue contro la bassa resistenza della circolazione polmonare. Il minore tensionamento della parete si traduce in una compressione extravascolare meno marcata; pertanto, il flusso coronarico destro assume un pattern più simile a quello sistemico, con una componente sistolica più rilevante e una distribuzione più uniforme nel ciclo cardiaco, prevalentemente modulata dall'andamento della pressione aortica. Nonostante le differenze fasiche tra cuore destro e sinistro, i valori medi di perfusione risultano comparabili. In un cuore adulto a riposo, il flusso nel ventricolo sinistro è generalmente compreso tra 0.5 e 1 ml/min/g, mentre nel ventricolo destro varia tra 0.3 e 0.6 ml/min/g.

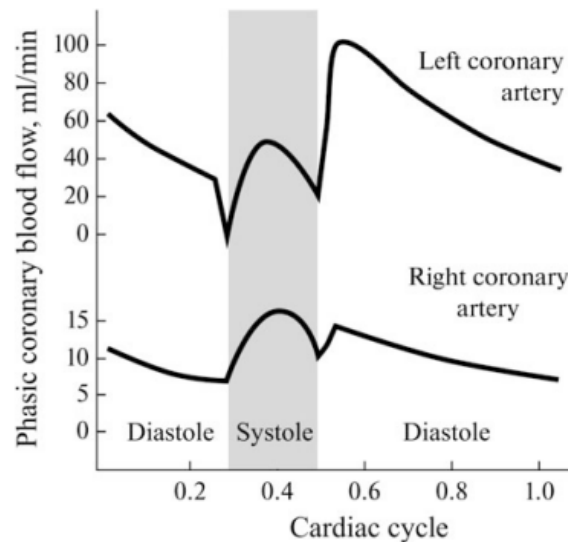


Figura 2.13: *Andamento temporale del flusso coronarico nelle arterie coronariche principali sinistra (in alto) e destra (in basso). [4]*

Le misurazioni dirette del flusso coronarico sono essenzialmente limitate alle grandi arterie epicardiche, mentre la dinamica transmurale (Figura 2.14) risulta di più difficile caratterizzazione sperimentale. È tuttavia noto che la modulazione fasica si manifesta lungo tutto lo spessore parietale, in quanto l'ampiezza della pressione intramiocardica non è uniforme, ma è massima al subendocardio e decresce progressivamente verso l'epicardio. Ne deriva che il flusso arteriolare subendocardico è fortemente pulsatile, con marcata riduzione, o transitoria inversione, in sistole e perfusione prevalentemente diastolica. Nello strato subepicardico, invece, la minore compressione extravascolare consente il mantenimento di una componente anterograda anche durante la contrazione.

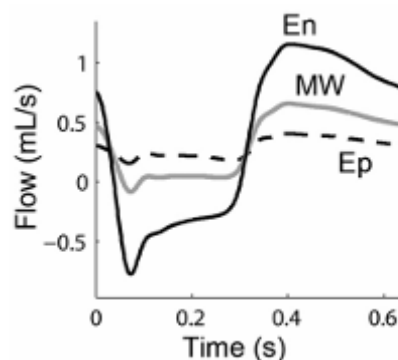


Figura 2.14: *Andamento temporale del flusso microvascolare arterioso nel subendocardio (En), miocardio medio (MW) e subepicardio (Ep). [30]*

Nonostante la maggiore vulnerabilità degli strati miocardici più profondi agli effetti della pressione intramiocardica, in condizioni fisiologiche, il flusso medio subendocardico non risulta inferiore a quello subepicardico. Il rapporto endocardio/epicardio è tipicamente

compreso tra 1.1 e 1.5. Tale equilibrio è attribuibile a una maggiore densità microvascolare e a una minore resistenza del compartimento endocardico, che compensano la riduzione sistolica indotta dall'azione miocardica attraverso un incremento della perfusione diastolica. [4, 7, 24] Nel ventricolo sinistro, l'elevata pressione sviluppata negli strati più profondi durante la sistole precoce può determinare un transitorio flusso retrogrado verso le arterie coronarie epicardiche (Figura 2.15), contribuendo alla riduzione della componente sistolica del flusso. [29] Questo fenomeno riflette la traslocazione del sangue immagazzinato nei compartimenti intramiocardici profondi durante la diastole precedente verso gli strati superficiali quando la pressione intramiocardica supera quella intraluminale. [38] Il movimento oscillatorio avanti-indietro del volume ematico intramurale indotto dalla contrazione cardiaca è descritto come *coronary sloss phenomenon* e rappresenta un'ulteriore manifestazione dell'interazione tra vasi coronarici e meccanica miocardica. [25]

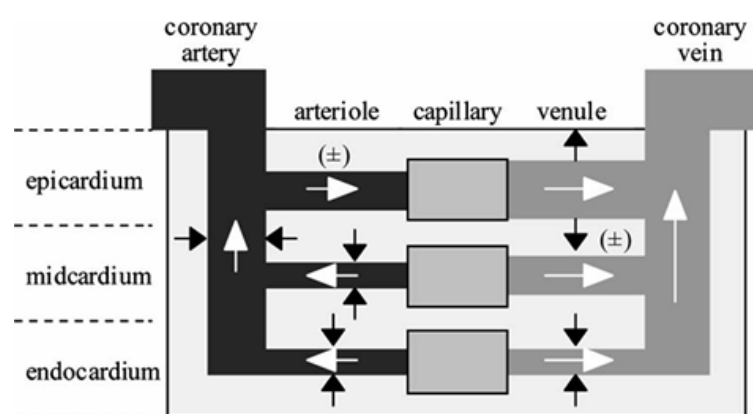


Figura 2.15: *Rappresentazione schematica delle variazioni di calibro dei vasi intramiocardici durante la contrazione cardiaca (freccie nere) e della conseguente redistribuzione del volume ematico, con componenti di flusso sia retrogrado che anterogrado (freccie bianche). [7]*

Tale redistribuzione del sangue non interessa esclusivamente il versante arterioso, ma coinvolge l'intera rete coronarica, incluso il compartimento venoso. Sebbene meno indagata, la dinamica venosa (Figura 2.16) presenta anch'essa un andamento pulsatile e bifasico strettamente dipendente dalle variazioni cicliche della pressione intramiocardica. Il deflusso venoso mostra un picco sistolico marcato all'inizio dell'eiezione, correlato alla compressione dei vasi intramiocardici e all'effetto di pompa esercitato dalla contrazione ventricolare, seguito da una progressiva riduzione durante la diastole. [29] Il flusso venoso coronarico risulta quindi prevalentemente in fase con la pressione aortica, caratterizzato da un flusso anterogrado sia sistolico che diastolico. Al contrario, i pattern arteriosi e venosi si trovano in controfase lungo tutto lo spessore miocardico, fino alla superficie.

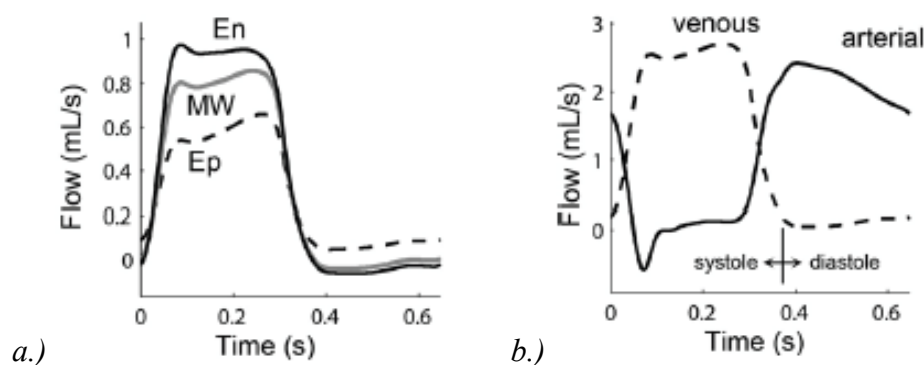


Figura 2.16: a.) Andamento temporale del flusso microvascolare venoso nel subendocardio (En), miocardio medio (MW) e subepicardio (Ep). b.) Confronto tra l'andamento temporale del flusso microvascolare totale arterioso e venoso. [30]

Nel complesso, il flusso coronarico non può essere interpretato come una semplice risposta istantanea al gradiente di pressione artero-venoso, ma deve essere descritto come il risultato di un sistema dinamico accoppiato, in cui le pressioni aortica e intramiocardica e le proprietà meccaniche dell'albero coronarico agiscono come parametri tempo-varianti. La morfologia temporale del flusso rappresenta pertanto la manifestazione integrata dell'interazione tra condizioni al contorno pressorie e modulazione ciclica della resistenza microvascolare. L'analisi dei profili di velocità coronarica consente di investigare i meccanismi locali che determinano il profilo unico della perfusione coronarica.

2.4 Profili di velocità del flusso coronarico

L'analisi della velocità ematica nei segmenti coronarici fornisce una descrizione locale e ad alta risoluzione temporale delle stesse dinamiche che, a livello globale, determinano la morfologia della portata. A differenza del flusso, che rappresenta una grandezza integrale di sezione, la velocità consente di caratterizzare direttamente le componenti anterograde e retrograde del moto ematico e di interpretarle in termini di propagazione e riflessione ondosia.

Nelle arterie coronariche sinistre (Figura 2.17a), la forma d'onda della velocità è tipicamente bifasica, con predominanza diastolica, coerentemente con il ruolo determinante del rilassamento miocardico nel ripristinare condizioni favorevoli alla perfusione. [29] Durante la contrazione isovolumetrica, il rapido incremento della pressione intramiocardica riduce la pressione trasmurale dei vasi intramurali, ne diminuisce il calibro e incrementa la resistenza microvascolare. La conseguente espulsione del sangue dai compartimenti profondi verso i vasi epicardici determina una marcata decelerazione della velocità arteriosa, fino a valori

transitoriamente negativi, indicativi di flusso retrogrado. Nel corso dell'eiezione, pur permanendo elevata la pressione intramiocardica, il progressivo aumento della pressione aortica ristabilisce un gradiente anterogrado nei grandi vasi arteriosi epicardici. La velocità ritorna quindi positiva, ma rimane relativamente contenuta per effetto della persistente compressione microvascolare. Con l'inizio del rilassamento isovolumetrico, l'improvvisa caduta della pressione intramiocardica, dovuta alla rapida diminuzione dell'elastanza e della pressione intracavitaria, determina un incremento della pressione trasmurale e una riespansione del microcircolo. L'aumento del volume vascolare intramurale genera una componente di aspirazione distale che accelera il sangue in senso anterogrado. Ne deriva un brusco incremento della velocità arteriosa, responsabile del picco diastolico precoce, che si mantiene elevata durante la fase iniziale del riempimento ventricolare, per poi decrescere progressivamente in parallelo alla riduzione della pressione arteriosa.

Anche il compartimento venoso (Figura 2.17b) presenta un profilo di velocità fortemente modulato dalle variazioni cicliche della pressione intramiocardica. In virtù della ridotta pressione intraluminale e della maggiore complianza, le vene coronariche risultano particolarmente sensibili alle variazioni della pressione extravascolare. Durante la sistole precoce, la compressione dei vasi intramurali riduce il raggio venulare e ne determina lo svuotamento verso l'epicardio, producendo un picco sistolico di velocità, che si mantiene elevata durante tutta la sistole. Successivamente, all'inizio del rilassamento isovolumetrico, con la decompressione miocardica, la velocità venosa si riduce rapidamente e cresce nuovamente in diastole in modo più graduale, seguendo il riempimento progressivo del microcircolo.

Si osservi che le differenze temporali nella trasmissione del gradiente pressorio lungo l'albero coronarico possono contribuire a leggeri sfasamenti nella distribuzione delle velocità tra compartimenti epicardici ed endocardici, sia a livello arterioso che venoso. Nel complesso, le velocità arteriose e venose risultano approssimativamente sfasate di 180° , riflettendo la redistribuzione ciclica del volume intramurale.

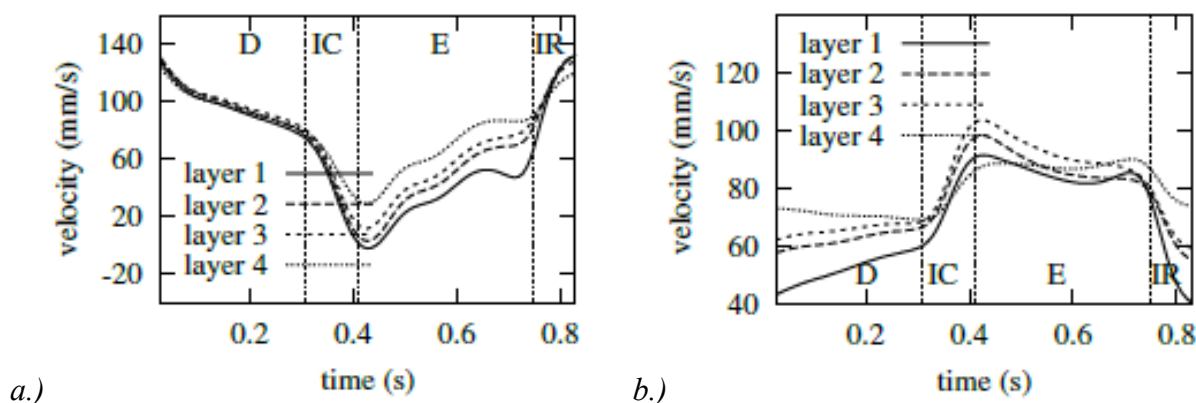


Figura 2.17: Andamento temporale, in un ciclo cardiaco, della velocità media nei vasi coronarici arteriosi (a.) e venosi (b.) di endocardio (layer 1), miocardio medio (layer 2), subepicardio (layer 3) e superficie epicardica (layer 4) della parete ventricolare sinistra. Le linee tratteggiate delimitano le fasi del ciclo cardiaco: riempimento (diastolic loading, D), contrazione isovolumetrica (isovolumetric contraction, IC), eiezione (ejection, E), rilassamento isovolumetrico (isovolumetric relaxation, IR). [28]

L'analisi dei profili di velocità permette inoltre di osservare in modo particolarmente evidente le differenze tra le principali arterie coronariche sinistra e destra. Nella RCA (Figura 2.18), la minore pressione massima sviluppata dal ventricolo destro (circa $\frac{1}{5}$ della pressione aortica media) e la ridotta elastanza sistolica comportano una compressione e conseguente decompressione microvascolare meno intense, da cui deriva una forma d'onda più uniformemente distribuita nel ciclo cardiaco e meno marcatamente diastolica. L'analisi in termini di intensità d'onda (*wave intensity analysis*) ha mostrato che tali differenze sono attribuibili a una minore ampiezza dell'onda di aspirazione retrograda generata dalla più debole decompressione microvascolare del ventricolo destro rispetto al sinistro. [28]

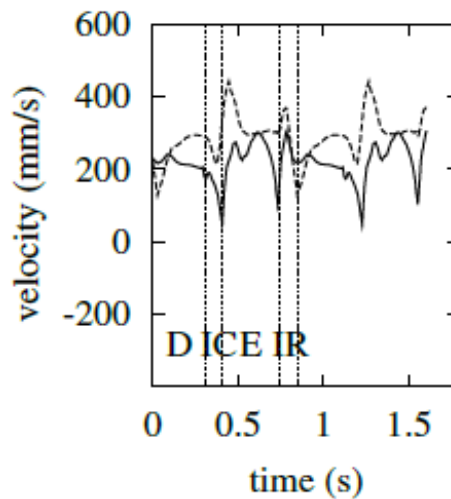


Figura 2.18: *Andamento temporale della velocità media nei vasi coronarici epicardici arteriosi (linea continua) e venosi (linea tratteggiata) della parete ventricolare destra. Le linee tratteggiate delimitano le fasi del ciclo cardiaco: riempimento (diastolic loading, D), contrazione isovolumetrica (isovolumetric contraction, IC), eiezione (ejection, E), rilassamento isovolumetrico (isovolumetric relaxation, IR). [28]*

L'approccio di *wave intensity analysis* consente di scomporre il profilo di velocità nelle sue componenti ondose elementari, distinguendo contributi di compressione e decompressione, anterogradi e retrogradi, e permettendo di ricondurli ai meccanismi di contrazione e rilassamento miocardico che li generano. Gli studi sperimentali di Hadjiloizou et al. (2008) [39] hanno consentito di identificare quattro fasi principali caratteristiche nelle forme d'onda delle velocità del flusso coronarico arterioso, illustrate nel dettaglio in Figura 2.19:

- un'onda di compressione retrograda precoce (onda 4), originata a livello microcircolatorio durante la contrazione isovolumetrica, responsabile della rapida riduzione della velocità di flusso. Tale onda è di entità maggiore nell'arteria coronarica sinistra (LCA) per la più elevata contrattilità del ventricolo sinistro;
- una fase sistolica dominata da un'onda di compressione anterograda (onda 1) proveniente dall'aorta, parzialmente controbilanciata da riflessioni distali che decelerano la velocità del flusso. I tempi di propagazione dell'onda retrograda (onda 5) risultano maggiori nell'arteria coronarica destra (RCA) rispetto alla LCA, verosimilmente in relazione alla maggiore lunghezza del tratto vascolare;
- una decelerazione protodiastolica (onda 2), associata alla progressiva riduzione del gradiente pressorio aorto-coronarico;
- una fase diastolica precoce caratterizzata da un'onda di compressione anterograda tardiva di origine prossimale (onda 3) e da una marcata onda di aspirazione retrograda

(onda 6), generata dalla decompressione dei vasi intramurali, che determinano l'accelerazione diastolica del flusso. Questo fenomeno risulta particolarmente evidente nella LCA, dove gli effetti di decompressione del ventricolo sinistro sono più pronunciati. [39, 40]

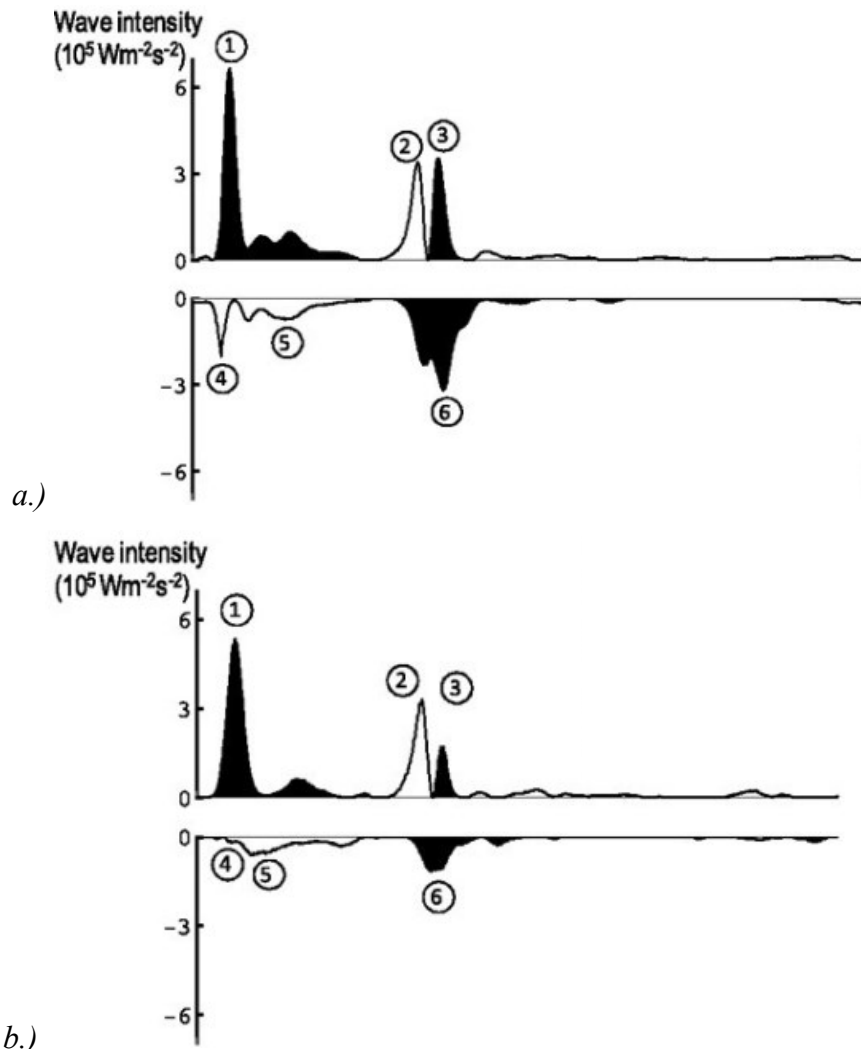


Figura 2.19: Intensità d'onda nelle principali arterie coronariche sinistra (a.) e destra (b.).

Le onde rappresentate al di sopra dell'asse delle ascisse hanno origine dall'estremità aortica, mentre quelle al di sotto dell'asse derivano dalla microcircolazione. Le onde piene indicano un'accelerazione del flusso, mentre le onde vuote indicano una decelerazione. [39]

Nel complesso, i profili di velocità coronarica rappresentano la manifestazione locale e ondulatoria dell'accoppiamento dinamico tra pressione di perfusione, forze extravascolari e proprietà meccaniche del microcircolo. Essi forniscono una chiave interpretativa complementare alla morfologia della portata coronarica; entrambe le grandezze costituiscono l'espressione emodinamica della risposta meccanica del vaso alle sollecitazioni miocardiche, che si traduce in variazioni dinamiche del calibro coronarico.

2.5 Dinamica del calibro vascolare coronarico

Le stesse forze pressorie generate dalla contrazione cardiaca, che modellano l'andamento temporale dei profili di flusso e di velocità, determinano anche variazioni cicliche del lume microvascolare. I vasi coronarici, essendo complianti e immersi nel miocardio, sono soggetti a modifiche dinamiche del calibro tra telediastole e telesistole in funzione delle variazioni della pressione trasmurale, definita come differenza tra pressione intraluminale ed extravascolare. [24]

Il calibro vascolare rappresenta pertanto un determinante primario della dinamica ematica.

Secondo la legge di Poiseuille:

$$R = \frac{8 \cdot \mu \cdot \ell}{\pi r_0^4} \quad (2.9)$$

dove μ è la viscosità dinamica del sangue e ℓ la lunghezza del segmento vascolare, la resistenza idraulica (R) di un vaso cilindrico è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio (r_0). Ne consegue che anche modeste variazioni del calibro possono tradursi in rilevanti modificazioni della resistenza microvascolare. In ambito coronarico, tuttavia, il raggio non può essere considerato costante, ma dipende dalla pressione trasmurale, a sua volta governata dalle proprietà elastiche della parete vascolare e dal carico extravascolare esercitato dal miocardio circostante. [26] Pertanto, le variazioni cicliche della pressione trasmurale si riflettono in alterazioni del diametro microvascolare e della resistenza, che risulta quindi una funzione non lineare della pressione, nonché del volume ematico intramurale e della distribuzione del flusso durante il ciclo cardiaco.

La relazione pressione-diametro nei vasi coronarici (Figura 2.20a) è fortemente non lineare e presenta comportamenti distinti per valori positivi e negativi di pressione trasmurale. In condizioni di pressione trasmurale negativa, tipica della fase sistolica, piccole variazioni pressorie determinano ampie riduzioni dell'area di sezione coronarica, riflettendo la predominanza del carico extravascolare sia a livello arterioso che venoso. Nelle vene, caratterizzate da bassa pressione intraluminale, pareti sottili e ridotta componente muscolare liscia, l'andamento del diametro risulta fortemente influenzato dal tessuto miocardico circostante anche in diastole, come evidenziato dal confronto tra il comportamento del vaso isolato e quello accoppiato al miocardio (Figura 2.20b). Al contrario, nelle arterie, durante la diastole, quando la pressione trasmurale torna positiva, il comportamento meccanico del vaso è principalmente determinato dalle proprietà elastiche della parete vascolare. In entrambi i casi, per pressioni trasmurali positive il diametro vascolare si riporta ai suoi valori di riposo. [7, 31]

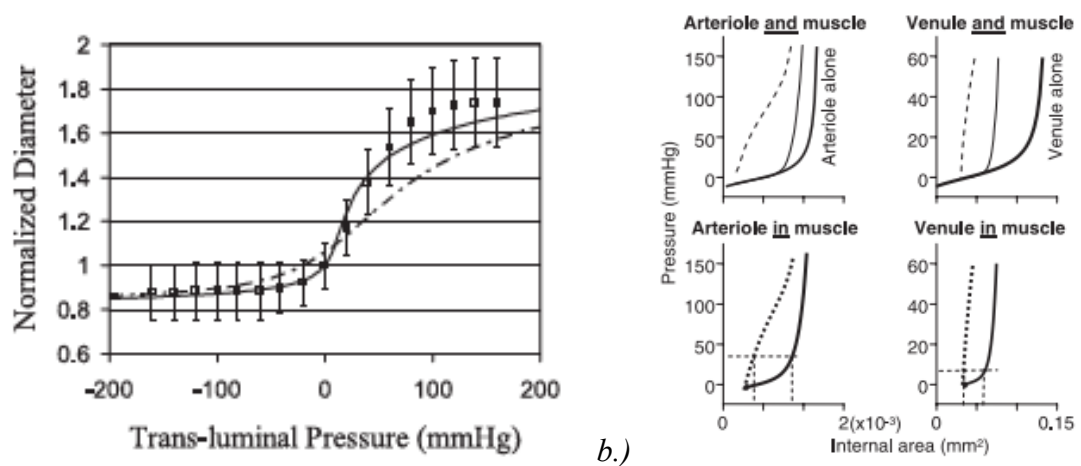


Figura 2.20: a.) *Relazione pressione-diametro predetta dal modello di Algranati et al. (2010) di un'arteria coronarica in caso di miocardio passivo (linea continua) e attivo (linea tratteggiata), confrontata con dati sperimentali ottenuti in condizioni di miocardio passivo ($\square$). [26]* b.) *Relazione pressione-area per arterie e vene coronariche: confronto tra il comportamento del vaso isolato (in alto) e del sistema vaso-miocardio accoppiato (in basso), in condizioni sistoliche (linea tratteggiata) e diastoliche (linea continua). [24]*

Le variazioni geometriche non riguardano esclusivamente l'area, ma anche la forma della sezione trasversale, che cambia durante il ciclo cardiaco in tutti gli strati della parete miocardica. La deviazione dalla configurazione convenzionalmente circolare aumenta dal subepicardio al subendocardio, in parallelo con l'incremento delle forze compressive intramiocardiche. Tale deformazione è generalmente maggiore nel compartimento venoso rispetto a quello arterioso; infatti, le vene subendocardiche possono assumere una geometria ellittica in sistole. [16, 26] Le osservazioni dirette mediante microscopia intravitale su cuore battente hanno confermato che le variazioni fasiche del calibro sono massime negli strati endocardici e si attenuano progressivamente verso l'epicardio. [24] La quantificazione sperimentale del diametro microvascolare *in vivo* è tuttavia estremamente complessa, a causa della disposizione anatomica del letto coronarico, della molteplicità dei determinanti meccanici coinvolti e delle limitazioni strumentali delle tecniche di misura. La maggior parte dei dati disponibili deriva pertanto da modelli animali. [26] Nelle Tabelle 2.1a e 2.1b viene riportato un elenco delle variazioni percentuali attorno al valore medio dei diametri tra telediastole e telesistole, rispettivamente di arteriole e venule, attraverso i vari strati miocardici.

Riferimento	Arteriole subendocardiche	Arteriole intramiocardiche	Arteriole e arterie subepicardiche
Yada et al. (1993) ⁷ [41]	-24%	X	-2%
Hiramatsu et al. (1998) ⁸ [38]	-10±8%	-10±6%	+3±7%
Kajiya et al. (2000, 2002) ⁸ [25, 42]	-15%	-15%	X

Tabella 2.1a: *Variazione percentuale del diametro arteriolare tra telediastole e telesistole.*

Riferimento	Venule subendocardiche	Venule intramiocardiche	Venule e vene subepicardiche
Yada et al. (1993) ⁷ [41]	-17%	X	+19%
Hiramatsu et al. (1998) ⁸ [38]	-12±10%	-2±6%	+9±8%
Kajiya et al. (2000, 2002) ⁸ [25, 42]	-15±17%	X	+15%

Tabella 2.1b: *Variazione percentuale del diametro venulare tra telediastole e telesistole.*

I dati suggeriscono che le variazioni di diametro di venule e arteriole subendocardiche sono dello stesso ordine di grandezza; al contrario, i diametri delle venule epicardiche risultano molto più variabili rispetto a quelli delle corrispondenti arteriole, le quali sono in gran parte non influenzate dagli effetti della contrazione ventricolare. [38]

Dal punto di vista temporale, le arteriole nei diversi strati miocardici mostrano un comportamento relativamente sincronizzato durante il ciclo cardiaco (Figura 2.21): brusca diminuzione del diametro durante la contrazione isovolumetrica per l'aumento del carico extravascolare, parziale recupero durante l'eiezione per effetto della trasmissione della pressione arteriosa di ingresso alla microcircolazione che controbilancia in parte l'effetto della costante pressione interstiziale, e rapido ritorno ai valori di riempimento diastolico, regionalmente costanti, durante il rilassamento isovolumetrico per la caduta della pressione

⁷ I dati si riferiscono a 12 maiali adulti di ambo i sessi con peso compreso tra i 17 e i 25 kg. Le misurazioni sono state effettuate mediante una sonda ad ago con sistema ottico integrato collegata a un sistema di microscopia video.

⁸ I dati si riferiscono a cani meticcii adulti di ambo i sessi con peso compreso tra i 15 e i 25 kg. Le misurazioni sono state effettuate mediante una sonda ad ago con sistema ottico integrato collegata a un sistema di microscopia video.

intramiocardica. Al contrario, le variazioni di diametro venulare presentano una marcata eterogeneità trasmurale. Nel subendocardio il loro andamento è simile a quello arterioso, con la sola differenza che dopo la rapida diminuzione all'inizio della fase sistolica il diametro continua a ridursi lentamente anche nella parte tardiva della sistole. Il simile grado di compressione vascolare osservato tra venule e arteriole subendocardiche può essere spiegato principalmente dall'elevata pressione intramiocardica presente in questa regione, e ciò fa supporre che anche il diametro dei capillari vari analogamente nel tempo. Il calibro delle venule subepicardiche aumenta invece durante la sistole, in conseguenza della redistribuzione del volume ematico dagli strati profondi verso i compartimenti epicardici, che aumenta il deflusso venoso, e della minore entità della forza compressiva extravascolare associata alla pressione ventricolare, che, sommata all'effetto trasмурalmente simile della contrazione miocardica, determina una pressione intramiocardica complessivamente inferiore a livello epicardico. [42] Le piccole variazioni fasiche delle venule intramiocardiche si posizionano a metà tra gli andamenti subendocardici e subepicardici, in quanto nel miocardio medio la forza compressiva extravascolare e la pressione venosa intraluminale sono ben bilanciate; di conseguenza, il diametro non cambia in modo significativo. Infine, la riduzione transitoria del diametro venulare negli strati superficiali ed intermedi durante la diastole precoce può essere correlata alla traslocazione del sangue venoso verso gli strati più profondi. Il successivo aumento del calibro può essere invece dovuto a un riempimento venoso ritardato durante la fase tardiva della diastole. [28, 38]

È rilevante osservare che né arteriole né venule subendocardiche vanno incontro a collasso completo in sistole, nonostante l'elevata pressione intramiocardica. Ciò suggerisce che la pressione interstiziale locale non coincida rigidamente con la pressione ventricolare all'endocardio, ma sia anche modulata dalla capacità di drenaggio del compartimento microvascolare e dalla mobilità del fluido interstiziale. La possibilità di espulsione del sangue verso i vasi epicardici limita pertanto l'incremento pressorio extravascolare locale, impedendo il collasso totale anche nei vasi a parete sottile, quali sono le vene. Inoltre, si ricordi il ruolo determinante svolto dalla matrice extracellulare, che attraverso le fibre collageniche presenti nello spazio interstiziale, ancora i vasi al miocardio circostante e fornisce sostegno meccanico, preservandone la pervietà durante la sistole.

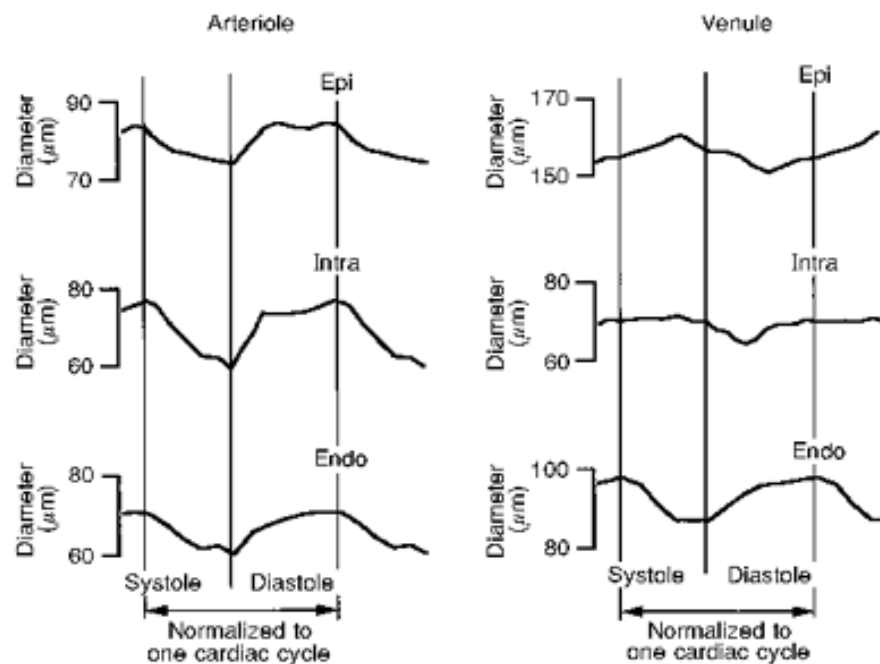


Figura 2.21: *Variazioni fasiche, in un ciclo cardiaco, del diametro subepicardico (Epi), intramiocardico (Intra) e subendocardico (Endo), di arteriole e venule nel territorio di perfusione della LAD. [38]*

Nel complesso, le variazioni cicliche del calibro coronarico rappresentano quindi la manifestazione strutturale dell'accoppiamento meccanico tra flusso sanguigno, parete vascolare e tessuto miocardico circostante. La dinamica del raggio vascolare è infatti governata congiuntamente dalla pressione intraluminale, dalle forze extravascolari e dalle proprietà elastiche della parete vascolare, a cui conseguono le variazioni temporali della resistenza microvascolare, del volume ematico e del flusso sanguigno osservate durante il ciclo cardiaco. Coerentemente con la dinamica del diametro, l'incremento sistolico della pressione intramiocardica determina un marcato aumento della resistenza microvascolare, localizzata prevalentemente nelle arterie con diametro compreso tra 50 e 200 μm , che possono complessivamente contribuire fino al 45-50% della resistenza coronarica totale. [24] Le conseguenti modifiche della distribuzione del volume ematico e del flusso coronarico vengono invece ampiamente discusse nel Paragrafo 2.3.

Nel loro insieme, queste caratteristiche evidenziano come l'emodinamica coronarica non possa essere descritta mediante una semplice relazione pressione-flusso stazionaria a parametri costanti, ma richieda una rappresentazione accoppiata e tempo-dipendente delle interazioni tra pressione intraluminale, carico extravascolare e proprietà meccaniche della parete vascolare. La marcata non linearità della relazione pressione-diametro, l'eterogeneità transmurale e la difficoltà di accesso sperimentale diretto al microcircolo rendono infatti complessa una descrizione puramente empirica del sistema coronarico.

3. MODELLAZIONE DELLA CIRCOLAZIONE CORONARICA

La modellazione matematica rappresenta uno strumento fondamentale per l'analisi dei meccanismi fisiopatologici che governano la circolazione coronarica in condizioni fisiologiche, patologiche e in risposta a trattamenti. Le complessità emerse dagli studi sperimentali hanno infatti motivato lo sviluppo di modelli matematici finalizzati ad analizzare *in silico*, in modo qualitativo e quantitativo, l'accoppiamento tra pressione, flusso e deformazione vascolare, con diversi livelli di approssimazione in funzione dell'obiettivo e delle risorse disponibili. La natura intrinsecamente multifisica e multiscala del sistema coronarico ha condotto allo sviluppo di modelli computazionali di complessità crescente, in grado di descrivere fenomeni che spaziano dalla dinamica locale del flusso fino all'interazione tra miocardio e microcircolazione. In questo contesto, i modelli tridimensionali di fluidodinamica computazionale (CFD 3D) consentono una descrizione dettagliata dei campi spaziali di pressione e velocità, fornendo informazioni accurate sull'emodinamica locale; tuttavia, il loro elevato costo computazionale ne limita l'applicazione alla simulazione dell'intera rete coronarica. [5] Un compromesso tra accuratezza e costo computazionale è rappresentato dai modelli unidimensionali (1D), che descrivono la propagazione d'onda lungo le arterie di conduzione mantenendo una rappresentazione spazialmente distribuita delle grandezze emodinamiche. In tale ambito, gli approcci ibridi multiscala, tipicamente basati sull'accoppiamento tra una rappresentazione 1D delle arterie epicardiche e un modello a parametri concentrati del letto microvascolare, risultano particolarmente promettenti, poiché consentono di integrare gli effetti di propagazione e riflessione d'onda con la dinamica microvascolare e le forze extravascolari. [9, 43]

Nel presente lavoro l'attenzione è tuttavia rivolta alla modellazione a parametri concentrati (*lumped* o 0D), che rappresenta ancora uno degli strumenti più diffusi per lo studio della dinamica della pressione e del flusso coronarico, soprattutto quando l'obiettivo è descrivere il comportamento globale del sistema con costi computazionali contenuti. Tali modelli sono infatti caratterizzati da tempi di calcolo estremamente ridotti, e presentano quindi un elevato potenziale applicativo in ambito clinico, dove la rapidità di simulazione costituisce un requisito fondamentale. Nei modelli 0D della circolazione coronarica, le entità strutturali e fisiche reali sono ridotte a elementi equivalenti singoli, la cui funzionalità complessiva è descritta mediante un numero finito di parametri concentrati, tipicamente resistenze, complianze e, talvolta,

induttanze, derivati dall'analogia elettro-idraulica. La dinamica del sistema è quindi espressa mediante sistemi *lumped* di equazioni differenziali ordinarie (ODE). Pur non descrivendo esplicitamente le distribuzioni spaziali delle grandezze emodinamiche e assumendo una trasmissione istantanea di pressione e flusso all'interno di ciascun compartimento, tali modelli consentono di cogliere le principali relazioni causa-effetto tra le variabili emodinamiche. Di conseguenza, essi non permettono di riprodurre fenomeni quali la propagazione e la riflessione delle onde lungo le arterie di conduzione, ma risultano particolarmente efficaci nell'analisi dei meccanismi globali che determinano l'andamento pulsatile e bifasico del flusso coronarico. [5, 27] Alla luce di queste considerazioni, l'impiego di un approccio 0D nel presente lavoro si configura come una scelta metodologica coerente con l'obiettivo di investigare le interazioni tra pressione intramiocardica, microcircolazione e flusso coronarico, privilegiando l'interpretazione fisiologica rispetto al dettaglio anatomico. Tuttavia, nei modelli *lumped* presenti in letteratura, la variazione temporale delle proprietà vascolari è spesso descritta, in modo implicito, attraverso elementi circuitali aggiuntivi rappresentativi dell'azione miocardica, mentre i parametri equivalenti vengono generalmente definiti tramite relazioni matematiche e successivamente calibrati attraverso coefficienti empirici. Sebbene tali strategie consentano di riprodurre adeguatamente i principali profili emodinamici coronarici, esse non descrivono in modo evidente e di immediata comprensione il legame fisiologico tra sollecitazione miocardica e risposta vascolare. In questo contesto si inseriscono i modelli *lumped* fisicamente basati e in particolare quello proposto da Namani et al. (2018) [2], nel quale la variazione del raggio coronarico è descritta analiticamente in funzione di grandezze direttamente interpretabili dal punto di vista biomeccanico, quali le proprietà meccaniche della parete vascolare e l'interazione con il tessuto miocardico circostante, favorendo una più chiara interpretazione fisiologica dei risultati della simulazione.

Prima di analizzare nel dettaglio i modelli *lumped* specificamente sviluppati per la circolazione coronarica, con particolare attenzione alle ipotesi alla base della loro formulazione e alle relative limitazioni, è opportuno richiamare brevemente i costituenti fondamentali della modellazione 0D, con riferimento alle camere cardiache e ai vasi sanguigni.

3.1 Modellazione a parametri concentrati

La modellazione a parametri concentrati descrive il sistema cardiovascolare mediante un insieme finito di compartimenti ideali interconnessi, ciascuno rappresentativo del comportamento globale di una porzione anatomica. La costruzione di un modello 0D richiede

pertanto l'identificazione delle componenti strutturali elementari del sistema e la formalizzazione della loro funzionalità attraverso relazioni matematiche concentrate.

In linea generale, è possibile distinguere i seguenti elementi funzionali fondamentali:

- camere cardiache: presentano sia una componente attiva, espressione dei meccanismi di contrazione e rilassamento miocardico, che una componente passiva, connessa al riempimento delle cavità. Entrambi questi contributi determinano l'andamento pressione-volume durante il ciclo cardiaco;
- valvole cardiache: elementi direzionali che regolano il flusso tra compartimenti adiacenti (quali atri e ventricoli, ventricoli e vasi) in funzione del gradiente pressorio transvalvolare. La dinamica valvolare viene rappresentata in forma semplificata mediante l'associazione in serie di un elemento di tipo diodo, che impone l'unidirezionalità del flusso, e di una resistenza, che ne descrive la dissipazione energetica. In tale schematizzazione, la valvola si apre istantaneamente e consente il passaggio di sangue quando il gradiente pressorio è favorevole, mentre si oppone al flusso in presenza di gradiente inverso;
- vasi sanguigni: descritti attraverso tre contributi fondamentali:
 - resistenza, associata alla dissipazione viscosa dell'energia e responsabile della caduta di pressione lungo il segmento;
 - complianza, che rappresenta la capacità del vaso di accumulare e rilasciare volume in risposta a variazioni pressorie, modulando l'ampiezza delle onde di pressione e portata;
 - induttanza, che esprime gli effetti inerziali della massa fluida.

Nei vasi di grosso calibro la componente di complianza assume un ruolo predominante, mentre nel distretto microvascolare prevale il contributo resistivo. In quest'ultimo caso, in relazione agli obiettivi del modello, può risultare giustificato trascurare le componenti di complianza e induttanza, poiché la pulsatilità della portata risulta attenuata;

- biforcazioni e giunzioni: rappresentano i punti di suddivisione o confluenza di due o più segmenti vascolari. In corrispondenza di tali nodi, la distribuzione del flusso è descritta dall'equazione di continuità, derivante dal principio di conservazione della massa, che garantisce l'uguaglianza tra la somma delle portate entranti e uscenti.

La tipologia e il numero di compartimenti introdotti nel modello dipendono dall'anatomia funzionale del problema specifico e dal livello di dettaglio richiesto per la stima delle grandezze di interesse. Ciascun compartimento è descritto attraverso leggi costitutive concentrate,

dipendenti esclusivamente dal tempo, che conducono a un sistema di ODE in grado di formalizzare il comportamento emodinamico complessivo. Nei paragrafi seguenti verranno approfondite le formulazioni relative alle camere cardiache e ai vasi sanguigni. [44]

3.1.1 Camere cardiache

La descrizione matematica a parametri concentrati delle camere cardiache si basa sul concetto di elastanza tempo-variante, $E(t)$, grandezza emodinamica che esprime la relazione istantanea tra pressione cavitaria (P) e volume (V) in modo lineare:

$$E(t) = \frac{P(t)}{V(t) - V_0} \quad (3.1)$$

dove V_0 rappresenta il volume teorico della camera a pressione nulla.

L'elastanza tempo-variante è stata introdotta da Suga et al. (1973) [45], che la definirono come la pendenza della curva, approssimativamente lineare in condizioni fisiologiche, che congiunge un punto del ciclo pressione-volume con il volume V_0 (Figura 3.1). In particolare, la retta passante per il punto di fine sistole identifica il valore massimo dell'elastanza nel ciclo, $E_{\max}$, considerato indice della contrattilità della camera.

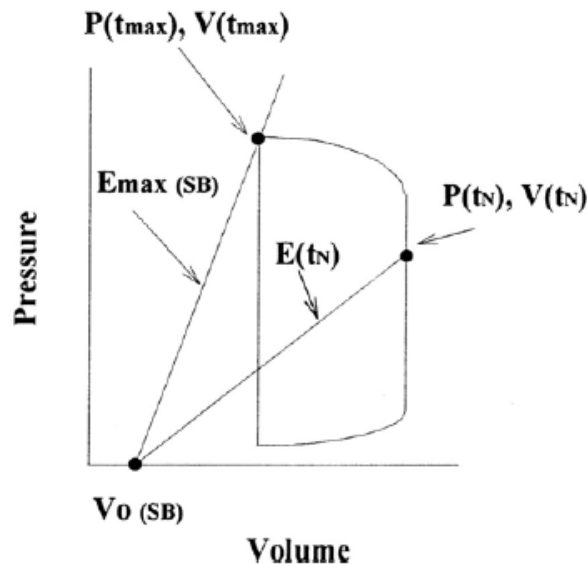


Figura 3.1: Rappresentazione di un ciclo pressione-volume, dove ciascun punto è caratterizzato da una retta e da un corrispondente valore di elastanza. [46]

Sebbene il concetto di elastanza sia stato originariamente sviluppato per il ventricolo sinistro, esso è stato esteso, con opportuni adattamenti parametrici, a tutte e quattro le camere cardiache.

Dal punto di vista fisico, l'elastanza rappresenta la risultante dei meccanismi di interazione fluido-struttura: essa incorpora sia la componente attiva, legata alla contrazione e al rilassamento miocardico, sia la componente passiva, associata alle proprietà elastiche della parete cardiaca. In questo senso, l'andamento temporale di $E(t)$ riflette le diverse fasi del ciclo cardiaco (Figura 3.2). Un aumento dell'elastanza è associato alla fase di contrazione, dove in condizioni isovolumetriche ciò comporta un incremento della pressione, mentre durante l'eiezione si accompagna a una riduzione del volume. Viceversa, il rilassamento è caratterizzato da una diminuzione dell'elastanza, con conseguente riduzione della pressione in condizioni isovolumetriche, o aumento del volume durante il riempimento. [40]

Senzaki et al. (1996) [46] hanno dimostrato che, normalizzando l'elastanza rispetto al suo valore massimo ($E_N = E(t) / E_{max}$) e al tempo del picco ($t_N = t / t_{max}$), la curva risultante assume un andamento simile in cuori umani sani e patologici. Evidenze analoghe sono state riscontrate nel topo e nel cane, suggerendo l'esistenza di una forma normalizzata pressoché universale dell'elastanza nei mammiferi, incluso l'uomo. [14]

Tra le diverse formulazioni dell'elastanza presenti in letteratura, ci si sofferma in particolare sulla proposta di Mynard et al. (2012) [43], in cui l'andamento temporale dell'elastanza è descritto mediante il prodotto di due funzioni di Hill, una crescente e una decrescente, opportunamente scalate:

$$E(t) = k \left(\frac{g_1}{1 + g_1} \right) \left(\frac{1}{1 + g_2} \right) + E_{min} ; \text{ con } k = \frac{E_{max} - E_{min}}{\max \left(\frac{g_1}{1 + g_1}, \frac{1}{1 + g_2} \right)} \quad (3.2)$$

I termini $\frac{g_1}{1 + g_1}$ e $\frac{1}{1 + g_2}$ corrispondono alle funzioni di Hill: il primo modella la fase ascendente dell'elastanza, associata alla contrazione cardiaca; mentre il secondo, in forma invertita, descrive la fase discendente legata al rilassamento e al riempimento della camera cardiaca. In forma esplicita, le funzioni ausiliarie g_1 e g_2 sono definite come:

$$g_1 = \left(\frac{t}{\tau_1} \right)^{m_1} ; \quad g_2 = \left(\frac{t}{\tau_2} \right)^{m_2} \quad (3.3)$$

dove i parametri m_1 e m_2 determinano la pendenza delle rispettive curve di Hill, mentre τ_1 e τ_2 ne regolano la collocazione temporale all'interno del ciclo cardiaco (di periodo T), influenzando la durata relativa delle fasi di contrazione e rilassamento.

I parametri E_{max} ed E_{min} rappresentano, invece, rispettivamente, il valore massimo e minimo dell'elastanza: il primo costituisce un indice della contrattilità della camera cardiaca, mentre il secondo ne descrive la componente elastica passiva, associata alla capacità di riempimento della

cavità. Il fattore di scala k garantisce, infine, che la funzione vari tra E_{min} ed E_{max} nel corso del ciclo cardiaco. [44]

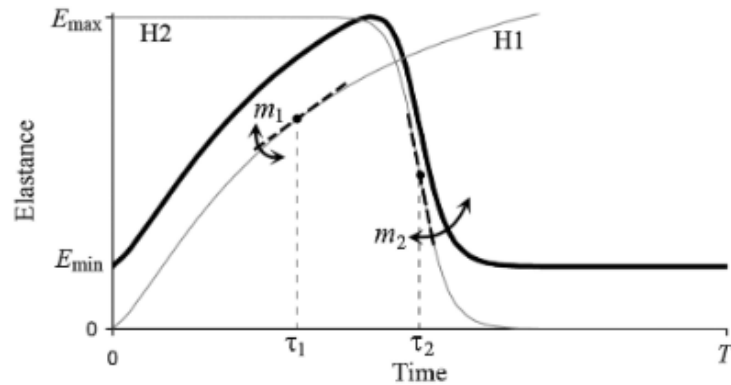


Figura 3.2: Rappresentazione delle due funzioni di Hill, H_1 e H_2 (curve grigie), e della curva di elastanza (curva nera). [43]

3.1.2 Vasi sanguigni

La descrizione matematica a parametri concentrati del flusso attraverso un generico vaso cilindrico si basa su due principi fondamentali dell'emodinamica, l'equazione di Navier-Stokes e il principio di conservazione della massa:

$$\begin{cases} \nabla p = -\rho \frac{d\vec{v}}{dt} + \mu \nabla^2 \vec{v} \\ \nabla \cdot \vec{v} = 0 \end{cases} \quad (3.4)$$

dove $p(x, r, \theta, t)$ rappresenta la pressione del fluido, $v(x, r, \theta, t)$ la velocità locale, ρ la densità del sangue e μ la sua viscosità dinamica. Considerando un vaso di lunghezza ℓ , raggio locale $r(x, t)$ e area della sezione trasversale $A(x, t)$ (Figura 3.3), è necessario introdurre alcune ipotesi semplificative che consentano di ridurre la complessità del problema. In particolare, si assume che:

- il sangue si comporti come fluido newtoniano incompressibile⁹;
- il vaso sia sufficientemente lungo e sottile, ovvero il rapporto $r/\ell \ll 1$;

⁹ Un fluido newtoniano incompressibile è una sostanza il cui *shear stress* è direttamente proporzionale al gradiente di velocità e la cui densità rimane costante nel tempo e nello spazio, indipendentemente dalle variazioni di pressione.

- gli effetti gravitazionali siano trascurabili;
- la componente circonferenziale della velocità v_θ sia nulla;
- il dominio sia assialsimmetrico;
- la pressione sia uniforme su ciascuna sezione trasversale $A(x, t)$.

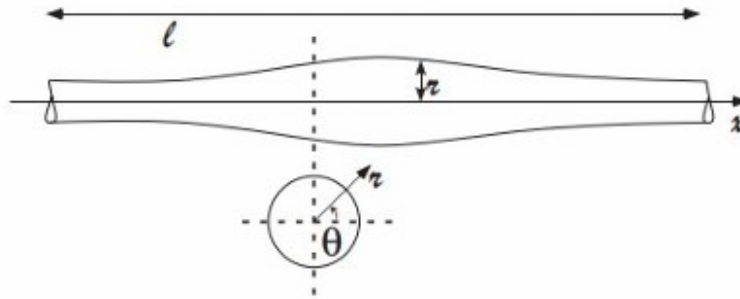


Figura 3.3: Rappresentazione schematica di un vaso cilindrico di lunghezza ℓ e raggio r .

[44]

Integrando le equazioni di conservazione su una generica sezione trasversale A , il sistema 3D iniziale può essere ricondotto ad una formulazione 1D, in cui le variabili dipendono unicamente dalla coordinata longitudinale x e dal tempo t . Si ottiene quindi il seguente sistema di equazioni 1D:

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dx} + \frac{dA}{dt} = 0 \\ \frac{dQ}{dt} + \frac{d}{dx} \left(\alpha \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{dp}{dx} = 2 \nu A^{\frac{1}{2}} \left[\frac{dv_x}{dr} \right]_{r=R} ; \text{ con } \alpha = \frac{1}{A} \int_A \frac{v_x}{V^2} dA \end{cases} \quad (3.5)$$

dove $Q(x, t)$ rappresenta la portata media e $V(x, t)$ la corrispondente velocità media del flusso attraverso la sezione del vaso, $\nu = \mu/\rho$ è la viscosità cinematica del sangue e α un coefficiente di correzione. Il termine a destra dell'equazione di Navier-Stokes rappresenta il contributo viscoso ed è funzione della distribuzione della velocità all'interno del condotto. Assumendo, in prima approssimazione, che il flusso in un ramo vascolare soddisfi le condizioni del moto di Poiseuille, caratterizzato da una pressione uniforme nella sezione trasversale e da un profilo di velocità parabolico, tale termine può essere riformulato, ottenendo:

$$\frac{dQ}{dt} + \frac{d}{dx} \left(\alpha \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{dp}{dx} = -8 \pi \nu \frac{Q}{A} \quad (3.6)$$

Per determinare le incognite del problema, ovvero la pressione p , l'area della sezione trasversale A e il flusso medio Q , è necessario introdurre una terza equazione che descriva la

risposta meccanica della parete vascolare. In questo contesto, si assume un comportamento elastico lineare del materiale:

$$p(A) = \frac{\beta}{A_0} (\sqrt{A} - \sqrt{A_0}); \text{ con } \beta = \frac{\sqrt{\pi} h E}{(1 - \sigma^2)} \quad (3.7)$$

dove A_0 rappresenta l'area della sezione trasversale in condizioni di riferimento e il coefficiente β descrive le proprietà meccaniche del vaso. In particolare, esso dipende dallo spessore della parete (h), dal modulo di Young (E) e dal coefficiente di Poisson¹⁰ (σ).

Linearizzando il sistema di tre equazioni attorno allo stato di riferimento stazionario, $A = A_0$ e $Q = Q_0 = 0$, e integrando successivamente lungo la coordinata longitudinale x , è possibile ricondurre la descrizione distribuita a una formulazione a parametri concentrati:

$$\begin{cases} C \frac{d\hat{p}}{dt} + Q_d - Q_u = 0 \\ L \frac{d\hat{Q}}{dt} + p_d - p_u = -R \hat{Q} \end{cases} \quad (3.8)$$

dove $\hat{p}$ e $\hat{Q}$ rappresentano rispettivamente la pressione e il flusso medio nel compartimento vascolare, mentre p_u , p_d , Q_u , e Q_d indicano le pressioni e le portate nella sezione di monte (*upstream*) e di valle (*downstream*) del vaso. I parametri R , C e L , rispettivamente resistenza, complianza e induttanza rappresentano l'equivalente concentrato delle proprietà emodinamiche originariamente distribuite del vaso.

La resistenza (R) rappresenta le perdite viscosse dovute all'attrito tra il sangue e la parete vascolare. Assumendo un profilo di velocità di tipo Poiseuille, per un segmento vascolare di lunghezza ℓ e area uniforme A_0 , essa è definita come nell'Equazione 2.9.

La complianza (C) descrive invece la variazione di volume V del vaso in risposta a una variazione di pressione. Essa dipende sia dalle dimensioni geometriche del vaso, area (A_0) e lunghezza (ℓ), sia dalle proprietà elastiche del materiale che costituisce la parete, e rappresenta la capacità del vaso di accumulare e rilasciare energia elastica secondo la relazione:

$$C = \frac{2 A_0 \sqrt{A_0} \ell}{\beta} \quad (3.9)$$

L'induttanza (L) rappresenta, infine, il contributo inerziale associato all'accelerazione della massa di sangue contenuta nel vaso. In funzione delle condizioni di velocità o di flusso, essa

¹⁰ Il coefficiente di Poisson è una grandezza meccanica adimensionale che misura la contrazione trasversale di un materiale quando viene allungato, o l'espansione trasversale quando viene compresso.

può manifestarsi come termine dissipativo oppure contribuire all'accumulo temporaneo di energia cinetica, ed è espressa dalla relazione:

$$L = \frac{\rho \ell}{A_0} \quad (3.10)$$

Per la risoluzione del sistema di ODE del primo ordine è necessario definire opportune condizioni al contorno che permettano di determinare le incognite di pressione e portata ($\hat{p}$, p_d , p_u , $\hat{Q}$, Q_d , Q_u). Assumendo note due di queste grandezze, ad esempio Q_u e p_d , o qualsiasi altra combinazione, e ponendo $\hat{p} = p_u$ e $\hat{Q} = Q_d$, il sistema si riduce a due equazioni 0D nelle due incognite $\hat{p}$ e $\hat{Q}$:

$$\begin{cases} C \frac{d\hat{p}}{dt} + \hat{Q} = Q_u \\ L \frac{d\hat{Q}}{dt} + R \hat{Q} - \hat{p} = -p_d \end{cases} \quad (3.11)$$

Tale formulazione consente di rappresentare un vaso sanguigno mediante un modello a parametri concentrati (Figura 3.4), la cui analogia elettro-idraulica corrisponde a un circuito equivalente RCL. Questa analogia consente di interpretare pressione e portata rispettivamente come tensione e corrente elettrica, mentre resistenza, compliance e induttanza rappresentano gli equivalenti idraulici dei corrispondenti elementi circuitali.

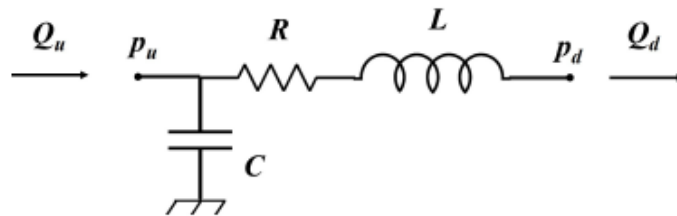


Figura 3.4: Rappresentazione a parametri concentrati di un vaso sanguigno. [44]

Per i vasi di piccolo calibro, nei quali gli effetti inerziali e di accumulo elastico risultano trascurabili rispetto alle perdite viscosi, è spesso adottata una rappresentazione ulteriormente semplificata che mantiene la sola componente resistiva. [44]

3.2 Modelli 0D della circolazione coronarica in letteratura

Negli ultimi decenni si è assistito a un crescente interesse nello sviluppo di modelli computazionali 0D della circolazione coronarica, finalizzati a investigare i meccanismi che

regolano la perfusione miocardica e, in particolare, l'interazione tra dinamica del flusso coronarico e contrattilità cardiaca. [47] Nel corso degli anni sono stati proposti modelli di complessità crescente, che spaziano da configurazioni semplici, costituite da pochi elementi circuitali rappresentativi delle principali arterie coronariche sinistre, fino a modelli multielemento, che rappresentano porzioni più estese della rete coronarica, includendo la circolazione coronarica destra, la microvascolatura e il compartimento venoso. Sebbene i modelli spesso condividano una struttura circuitale simile, l'interpretazione fisiologica dei parametri può differire tra i vari autori, poiché ciascun approccio enfatizza specifici aspetti della fisiologia coronarica. Ad oggi, la modellazione 0D fornisce quindi una descrizione eterogenea e non completa di quelli che sono i determinanti globali e locali nella definizione dell'emodinamica coronarica. [48, 49]

A causa della complessità del sistema coronarico, la modellazione *lumped* richiede inoltre l'introduzione di opportune condizioni al contorno, necessarie per descrivere l'interazione con il tessuto miocardico e con le altre componenti del sistema cardiovascolare (camere cardiache, circolazioni sistemica e polmonare). In particolare, nei modelli a circuito aperto risulta necessario specificare esplicitamente le condizioni a monte e a valle del dominio modellato:

- l'accoppiamento a monte con la circolazione sistemica, che molto spesso avviene imponendo i segnali di pressione e portata della radice aortica direttamente all'ingresso della circolazione coronarica;
- l'accoppiamento a valle con la circolazione coronarica distale, frequentemente rappresentato mediante modelli Windkessel a tre elementi o tramite una singola impedenza equivalente;

a tali condizioni se ne affiancano altre, che, più in generale, caratterizzano la dinamica coronarica indipendentemente dalla specifica configurazione del modello:

- l'accoppiamento meccanico con il miocardio circostante, che permette di considerare la compressione della microvascolatura durante la contrazione cardiaca, generalmente modellato introducendo un elemento circuitale aggiuntivo, corrispondente a un generatore di pressione intramiocardica, oppure variando temporalmente le resistenze microvascolari;
- i meccanismi di regolazione del flusso coronarico, quali i controlli miogenico, endotelio-dipendente e metabolico, raramente inclusi nei modelli a parametri concentrati poiché i vasi sono quasi sempre modellati in condizioni passive. [50]

Una sintesi di alcuni modelli a parametri concentrati rappresentativi della letteratura è riportata in Tabella 3.1, dalla quale emerge l'eterogeneità degli approcci in termini di grado di dettaglio della struttura circuitale e delle condizioni al contorno adottate. I risultati riportati confermano l'affidabilità della modellazione 0D nel riprodurre le principali caratteristiche spazio-temporali della perfusione coronarica, in relazione agli obiettivi e alle semplificazioni introdotte nei diversi studi.

Riferimento	Caratteristiche della modellazione coronarica	Obiettivo
Beyar et al. (1993) [31]	Modello 0D multistrato (epicardio, miocardio medio, endocardio) con due ordini arteriosi e due venosi per strato, rappresentati da R e C derivate da relazioni matematiche ed empiriche. Arterie e vene epicardiche modellate con elementi RC. La compressione miocardica è rappresentata con un generatore di pressione ventricolare, $IMP = k LVP$, con k dipendente dallo strato.	Analizzare la distribuzione trasmurale e arteria-vena del flusso coronarico sinistro e l'effetto della compressione miocardica.
Pietrabissa et al. (1996) [51]	Circuito chiuso con 17 segmenti arteriosi principali sinistri modellati tramite R, C e L, non sempre fisiologicamente derivate. Le arteriole terminali sono rappresentate mediante impedenza periferica equivalente. Il drenaggio venoso confluisce nella vena coronarica sinistra modellata con elementi 2R-C. L'interazione miocardica è rappresentata tramite un generatore di pressione ventricolare sinistra.	Valutare l'impatto emodinamico di diverse configurazioni di bypass coronarico sulla circolazione coronarica sinistra.
Kim et al. (2010) [52]	Modello multiscala, 0D per la microvascolatura all'uscita di 11 diramazioni arteriose principali, rappresentata tramite configurazione RC-RC-R (arteriole, microcircolo e vene), con parametri stimati da valori medi di letteratura. L'azione miocardica è rappresentata da un generatore di pressione ventricolare applicato al microcircolo e dipendente dalla posizione superficiale di uscita.	Predire pressione e flusso nelle arterie coronariche epicardiche in un modello paziente-specifico accoppiato alla dinamica cardiaca.

Mynard et al. (2014) [30]	Modello multiscala, con microvascolatura dei rami coronarici sinistri 0D e multistrato (epicardio, miocardio medio, endocardio), ciascuno descritto da configurazione RC-R-RC. L'interazione col miocardio è rappresentata da R e volumi tempo-varianti, secondo leggi matematiche e relazioni proporzionali, e da un generatore di pressione $IMP = CEP + SIP$, con contributo CEP variabile tra gli strati. Il modello è validato su pattern di letteratura e misure <i>in vivo</i> su ovini e agnelli.	Riprodurre realisticamente la dinamica fisiologica del flusso nelle arterie coronariche epicardiche e l'interazione dettagliata miocardio-microcircolo.
Duanmu et al. (2018) [53]	Modello 0D paziente-specifico a circuito chiuso, di 19 segmenti arteriosi epicardici, rappresentati con circuito RLC, collegati a valle ad un albero strutturato e alle vene, tramite elementi RCR. I parametri sono stimati dalla geometria ricostruita da CT, e R tempo-varianti rappresentano perdite di carico all'ingresso. L'azione miocardica è mediata da un generatore di pressione ventricolare.	Stimare pressione e portata coronariche in modo realistico ed efficiente su base paziente-specifica.
Mao et al. (2019) [54]	Modello 0D semplificato con LAD, LCX e RCA, ciascuna descritta da R costante, L e C. I rami distali sono rappresentati da configurazione RC-RC-R. I parametri sono adattati a dati clinici da CT di uomo adulto sano. L'interazione col miocardio è modellata tramite un generatore di pressione ventricolare applicato al microcircolo.	Sviluppare un modello <i>lumped</i> rapido per la pianificazione chirurgica dell'intervento di bypass coronarico.
Fan et al. (2020) [35]	Circuito chiuso con rete coronarica sinistra semplificata a LAD e LCX, modellate tramite Windkessel a tre elementi, RCR, con R non lineari e tempo-varianti. La pressione intramiocardica è omogenea ed espressa come $IMP = \alpha CEP + \beta SIP + \gamma VE$, con coefficienti calibrati. Il modello è calibrato su dati sperimentali di suino sano.	Investigare i meccanismi di accoppiamento bidirezionale tra meccanica ventricolare sinistra e flusso coronarico.

Munneke et al. (2022) [29]	Modello multistrato (epicardio, miocardio medio, endocardio) a circuito chiuso della microcircolazione coronarica, descritta da tre compartimenti in serie: arterie e vene epicardiche, con parametri R, C e L pressione-dipendenti; microvascolatura trasmurale rappresentata da configurazione RC-RC-R. La pressione intramiocardica tempo-variante agisce sulle C microvascolari ed è espressa come $IMP = CEP + VE$, con contributo CEP variabile tra gli strati. Il modello è validato con misure sperimentali da paziente adulto a riposo.	Studiare in modo fisiologicamente realistico l'interazione tra meccanica miocardica e perfusione coronarica entro un sistema cardiocircolatorio completo.
Yong et al. (2025) [55]	Modello 0D semplificato a circuito chiuso dei territori LAD, LCX e RCA, ciascuno rappresentato mediante configurazione RC-RC-R. L'effetto della contrazione miocardica è simulato tramite R microvascolare tempo-variante, modulata dall'elastanza ventricolare e calibrata su dati <i>in vivo</i> , e un generatore di pressione intramiocardica tempo-variante proporzionale alla pressione ventricolare.	Introdurre una formulazione semplice ed efficace della resistenza tempo-variante per migliorare la rappresentazione dell'emodinamica coronarica.

Tabella 3.1: *Descrizione sintetica di modelli 0D significativi presenti in letteratura.*

Nei paragrafi successivi vengono analizzati nel dettaglio i modelli di Mynard et al. (2014) [30], Duanmu et al. (2018) [53] e Yong et al. (2025) [55], in quanto hanno contribuito in modo significativo all'evoluzione della modellistica coronarica attraverso descrizioni fisiologicamente articolate della pressione intramiocardica, ricostruzioni anatomicamente fedeli della geometria coronarica paziente-specifica e formulazioni fenomenologiche della resistenza microvascolare tempo-variante. Per ciascun modello verranno descritti la struttura circuitale, i criteri di definizione dei parametri emodinamici dei diversi compartimenti vascolari, la modalità di rappresentazione dell'interazione miocardio-vascolare e i principali risultati ottenuti, evidenziandone anche le limitazioni riscontrate.

3.2.1 Modello di Mynard et al.

Il modello proposto da Mynard et al. (2014) [30] rappresenta un approccio numerico multiscala alla simulazione della circolazione coronarica sinistra, volto a riprodurre in modo fisiologicamente realistico le dinamiche di flusso coronarico. Esso combina una rappresentazione 1D anatomicamente dettagliata delle principali arterie di conduzione (LAD, LCX e rispettive diramazioni) con numerosi compartimenti 0D che descrivono la microvascolatura posta a valle (Figura 3.5). L'interfaccia tra la rappresentazione 1D e quella 0D è collocata a livello delle arterie penetranti, le quali si diramano dalle principali arterie epicardiche e irradiano una specifica porzione di microcircolo. L'accoppiamento tra i due domini è realizzato mediante due parametri equivalenti, l'impedenza caratteristica dell'arteria penetrante (Z_{pa}) e la complianza associata ai vasi intramurali di medio calibro (C_{pa}), che rappresentano il comportamento emodinamico del tratto vascolare intermedio. Il modello microvascolare 0D è organizzato secondo una struttura trasmurale a tre strati, corrispondenti a subepicardio, miocardio medio e subendocardio, al fine di riprodurre l'eterogeneità della perfusione miocardica lungo lo spessore della parete ventricolare. In ciascuno strato la circolazione è rappresentata da una resistenza arteriosa (R_1), una resistenza venosa (R_2) e una resistenza intermedia condivisa dai due compartimenti (R_m). Le variazioni temporali del volume microvascolare sono invece descritte mediante due complianze, una arteriosa (C_1) e una venosa (C_2), rappresentative della deformabilità dei rispettivi compartimenti vascolari in risposta alle variazioni di pressione intramiocardica, secondo la legge:

$$V_i(t) = V_{0,i} + \int_0^t \frac{dp_{tm,i}}{dt'} dt' \quad (3.12)$$

dove $i = 1$ nel caso del compartimento arterioso e $i = 2$ nel caso di quello venoso, V_0 rappresenta il volume di riferimento e p_{tm} la pressione trasmurale.

I tre compartimenti trasmurali confluiscono infine in un compartimento venoso comune, rappresentato attraverso un'impedenza caratteristica della vena penetrante (Z_{pv}) e la relativa complianza venosa (C_{pv}), a sua volta connesso a una pressione atriale destra assunta costante e pari a 5 mmHg.

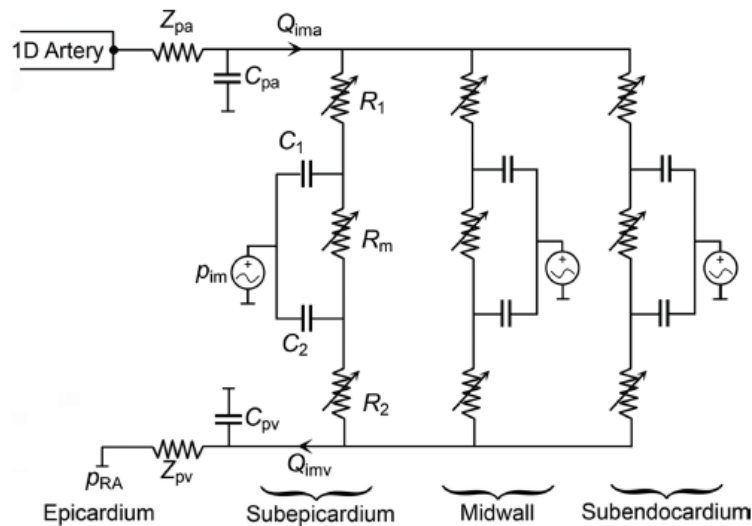


Figura 3.5: *Analogo elettrico del modello a parametri concentrati di Mynard et al. (2014).*

[30]

L'interazione tra miocardio e microvascolatura non è descritta mediante un modello strutturale della meccanica ventricolare, ma viene rappresentata attraverso una formulazione fenomenologica basata sui risultati sperimentali riportati da Algranati et al. (2010) [26]. In questo approccio la pressione intramiocardica è definita come la combinazione di due contributi distinti (Figura 3.6): una componente extracellulare (CEP), dovuta alla trasmissione della pressione ventricolare all'interno della parete cardiaca, e una componente associata all'accorciamento e all'ispessimento dei miociti durante la contrazione (SIP). La distribuzione transmurale della componente CEP è assunta pari a $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ e $\frac{1}{4}$ della pressione ventricolare sinistra rispettivamente nel subendocardio, nel miocardio medio e nel subepicardio. Il contributo SIP è invece assunto proporzionale all'elastanza ventricolare sinistra, con un coefficiente di proporzionalità tale che il picco della componente SIP raggiunga il 20% del valore massimo della pressione ventricolare sinistra.

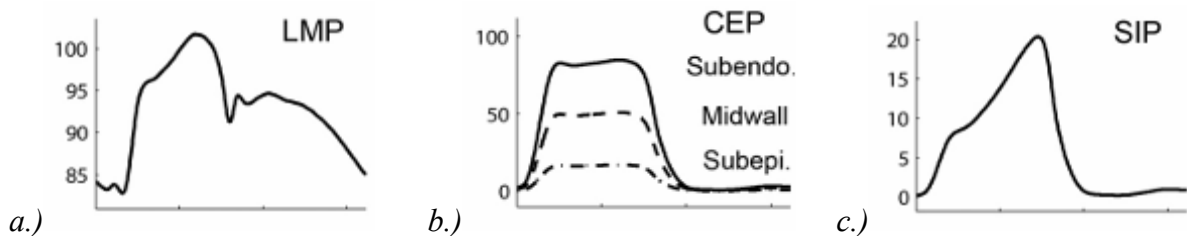


Figura 3.6: *Input del modello corrispondenti a: a.) pressione intraluminale dell'arteria coronarica principale sinistra (LMP); b.) contributo CEP della pressione intramiocardica; c.) contributo SIP della pressione intramiocardica. [30]*

Gli effetti della compressione extravascolare sono applicati a tutti i livelli microvascolari sia attraverso una sorgente di pressione intramiocardica tempo-variante, sia mediante la

modulazione dinamica delle resistenze (R_i) associata alla loro dipendenza dal volume microvascolare (V_i), secondo la legge di Poiseuille:

$$R_i(t) = \frac{R_{0,i} V_{0,i}^2}{V_i^2} \quad (3.13)$$

$$R_m(t) = R_{0,m} \left[\frac{0.75 V_{0,1}^2}{V_1^2} + \frac{0.25 V_{0,2}^2}{V_2^2} \right] \quad (3.14)$$

dove R_0 sono le resistenze di riferimento corrispondenti ai volumi di riferimento (V_0).

I valori delle resistenze microvascolari sono tuttavia assegnati mediante relazioni proporzionali tra i compartimenti del letto microvascolare, tali che $R_1 = 1.2 R_m$ e $R_2 = 0.5 R_m$. I valori delle complianze arteriosa e venosa e dei rispettivi volumi di riferimento sono riportati in Tabella 3.2 e derivano da misurazioni sperimentali su modello animale (prevalentemente canino) riportate in letteratura. Per entrambi i parametri è stato imposto un rapporto subendocardio/subepicardio pari a 1.4, derivante da osservazioni morfologiche, al fine di riprodurre la maggiore densità vascolare negli strati più profondi della parete miocardica.

C₁	0.013 ml/mmHg/100g
C₂	0.254 ml/mmHg/100g
V_{0,1}	2.5 ml/100g
V_{0,2}	8 ml/100g

Tabella 3.2: Valori dei parametri C e V_0 impiegati all'interno del modello.

Le complianze delle arterie e delle vene penetranti, C_{pa} e C_{pv} , sono arbitrariamente assunte pari al 10% delle rispettive complianze microvascolari C_1 e C_2 .

Il modello è stato validato mediante un duplice confronto. In primo luogo, le forme d'onda di flusso microvascolare ottenute sono state confrontate con i pattern di perfusione riportati in letteratura. In secondo luogo, è stato eseguito un confronto diretto con misure *in vivo* del flusso nella LCX da modello animale ovino. In entrambi i casi il modello ha mostrato una buona capacità di riprodurre le dinamiche di flusso coronarico osservate *in vivo*, suggerendo che i principali effetti dell'azione miocardica sulla microvascolatura sia arteriosa che venosa risultano adeguatamente rappresentati, come precedentemente osservato nelle Figure 2.14 e 2.16.

Nonostante i risultati promettenti, il modello presenta alcune limitazioni:

- l'accoppiamento tra il dominio 1D e i compartimenti 0D richiede l'introduzione di parametri equivalenti, quali impedenze e complianze delle arterie penetranti, il cui significato fisiologico non è immediatamente riconducibile a strutture vascolari specifiche;
- la pressione intramiocardica è descritta mediante una formulazione fenomenologica che, pur riproducendo correttamente i principali effetti della compressione miocardica, non deriva da un modello meccanico esplicito della parete ventricolare;
- la descrizione dettagliata della microvascolatura comporta l'introduzione di un numero elevato di parametri emodinamici che aumenta la complessità della parametrizzazione;
- la parametrizzazione delle resistenze e complianze microvascolari non deriva da una caratterizzazione fisiologica diretta dei singoli compartimenti, ma è ottenuta mediante relazioni proporzionali e valori medi tratti dalla letteratura, introducendo arbitrarietà nella definizione delle proprietà del letto microvascolare.

3.2.2 Modello di Duanmu et al.

Il modello proposto da Duanmu et al. (2018) [53] rappresenta una ricostruzione a parametri concentrati della circolazione coronarica basata su una geometria paziente-specifica, ottenuta da scansioni di tomografia computerizzata (CT) a 64 *slice* di un uomo adulto di 65 anni affetto da ipertensione. L'obiettivo dello studio è sviluppare un modello 0D fisiologicamente realistico e computazionalmente efficiente, in grado di stimare le principali grandezze emodinamiche, quali pressione e portata, senza ricorrere alla simulazione 3D.

La struttura circuitale (Figura 3.7) descrive i principali rami arteriosi dell'albero coronarico sinistro (LCA, LAD, LCX, DIAG e MARG) e destro (RCA, PLA e PDA), troncati dopo poche diramazioni, per un totale di 19 segmenti arteriosi epicardici, disposti in serie o in parallelo in accordo con la morfologia anatomica ricostruita dalle immagini CT. Ciascun segmento è rappresentato mediante un elemento RLC. I terminali delle arterie sono associati a valle con un modello ad albero strutturato (analogo a quello proposto da Olufsen et al., 1999, citato in [53]), che rappresenta i letti vascolari coronarici di minori dimensioni. I vasi distali di ciascuno dei dieci rami arteriosi sono rappresentati mediante un'impedenza equivalente e successivamente confluiscono nelle vene coronariche sinistre (LCV) e destre (RCV), rappresentate nel modello attraverso un elemento RCR. L'intera rete coronarica è inoltre inserita all'interno di un modello a circuito chiuso del sistema cardiovascolare, comprendente il cuore sinistro e destro e le circolazioni sistemica e polmonare; di conseguenza, le arterie coronariche risultano collegate

all'aorta mentre le vene sono connesse all'atrio destro. Un elemento innovativo del modello è l'introduzione delle perdite di carico all'ingresso delle arterie coronariche principali. Tali effetti sono rappresentati mediante resistenze tempo-varianti (R_h) applicate all'ingresso di LCA e RCA, che modellano la caduta di pressione associata alle variazioni di area nelle regioni di giunzione tra aorta e coronarie. L'interazione tra miocardio e microvascolatura è rappresentata mediante dei generatori di pressione intramiocardica tempo-varianti, assunta pari a una frazione della pressione ventricolare sinistra (LVPG) o destra (RVPG), pari a $\frac{1}{3}$ o $\frac{1}{2}$ a seconda della posizione del vaso all'interno della parete miocardica.

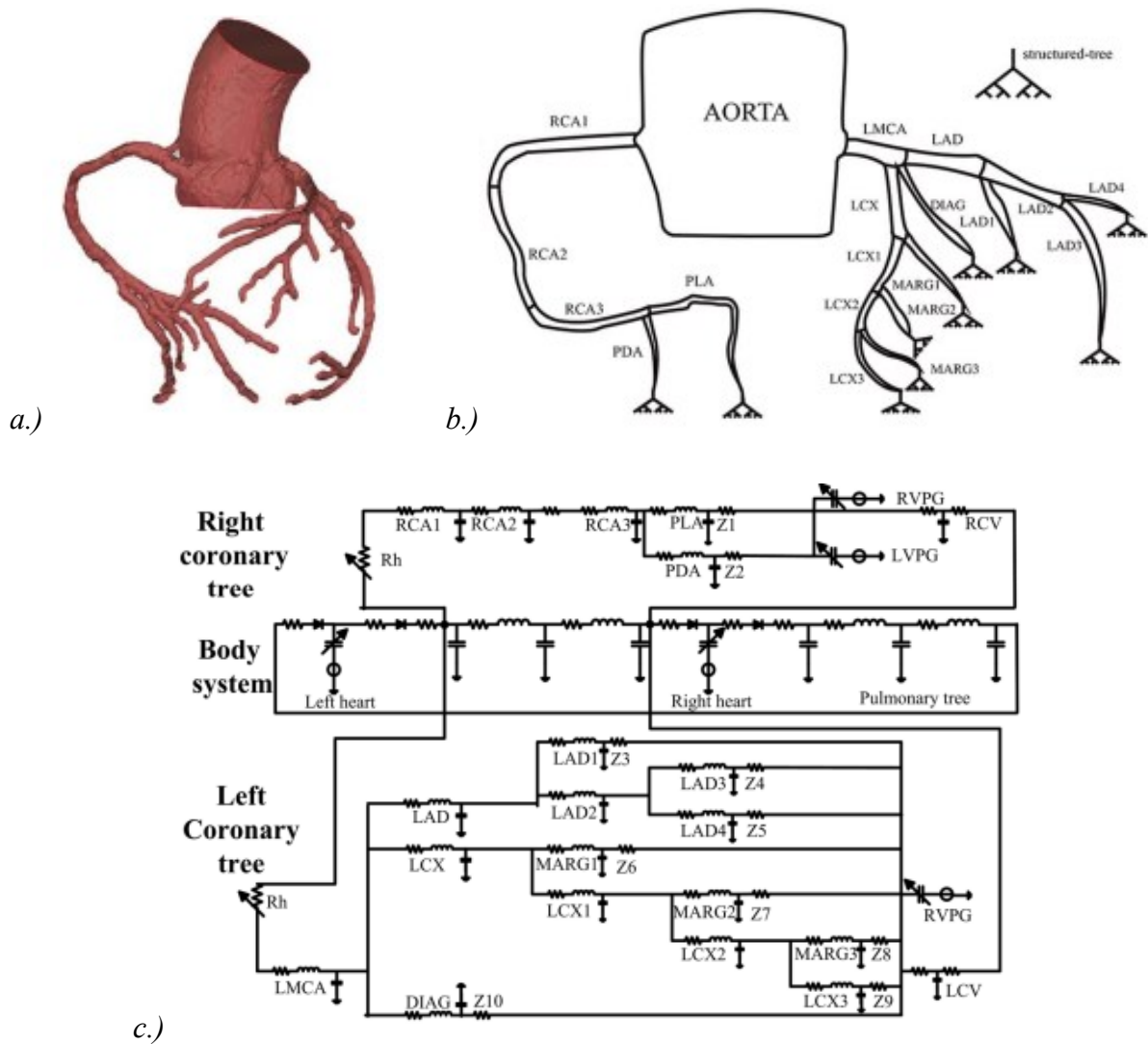


Figura 3.7: a.) Segmentazione della radice aortica e dei rami coronarici arteriosi prossimali da scansione di tomografia computerizzata. b.) Ricostruzione dei diversi segmenti dell'albero coronarico arterioso e connessi a un modello ad albero strutturato. c.) Analogo elettrico del modello a parametri concentrati di Duanmu et al. (2018). [53]

I parametri dei segmenti arteriosi epicardici, riportati in Tabella 3.3, sono stimati direttamente a partire dalla geometria ricostruita mediante CT, assumendo valori fisiologici della viscosità e

della densità del sangue (rispettivamente $4 \cdot 10^{-3} \text{ kg/m} \cdot \text{s}$ e $1.04 \cdot 10^3 \text{ kg/m}^3$), un modulo di Young pari a $2 \cdot 10^5 \text{ Pa}$ e uno spessore di parete pari a 0.08 volte il diametro vascolare. L'impedenza terminale dell'intero albero coronarico è invece stimata mediante un approccio semianalitico basato sulla linearizzazione delle equazioni di Navier-Stokes all'interno dell'albero strutturato. I valori ottenuti risultano in buon accordo con le stime derivanti da modelli Windkessel resistivi.

Ramo	Resistenza [mmHg·s/ml]	Compliance [ml/mmHg]	Induttanza [mmHg/ml]
RCA	1.64	0.0064	0.12
PDA	2.31	0.011	0.079
PLA	1.31	0.017	0.064
LCA	0.14	0.0035	0.018
LAD	0.5	0.0017	0.144
LAD1	0.24	0.0023	0.023
LAD2	0.87	0.0045	0.067
LAD3	0.43	0.00018	0.031
LAD4	0.63	0.0019	0.041
DIAG	3.19	0.0013	0.12
LCX	0.17	0.0017	0.16
LCX1	0.14	0.0013	0.013
LCX2	0.19	0.00015	0.017
LCX3	0.38	0.0027	0.033
MARG1	0.71	0.0027	0.049
MARG2	1.17	0.0021	0.064
MARG3	1.94	0.0016	0.081

Tabella 3.3: Valori dei parametri R , C e L impiegati all'interno del modello per i diversi rami coronarici: arteria coronarica destra (RCA) e diramazioni discendente posteriore (PDA) e posteriore sinistra (PLA); arteria coronarica sinistra (LCA); arteria discendente anteriore sinistra (LAD) e diramazioni diagonali (DIAG); arteria circonflessa sinistra (LCX) e diramazioni marginali (MARG).

Dalle simulazioni è possibile evincere che il modello è in grado di riprodurre lo sfasamento tra pressione e flusso coronarico osservato fisiologicamente. Inoltre, grazie al numero elevato di rami arteriosi considerati (Figura 3.8), è possibile analizzare come le forme d'onda del flusso varino lungo l'albero coronarico, evidenziando differenze sia tra circolazione sinistra e destra sia tra rami successivi. In particolare, nella circolazione sinistra, che presenta un numero maggiore di diramazioni distali, è possibile osservare come il flusso mantenga un andamento bifasico con prevalenza diastolica, ma la pulsatilità tenda progressivamente a ridursi procedendo verso i rami più periferici. I picchi di flusso risultano infatti meno pronunciati e più distribuiti nel tempo, estendendosi su gran parte della sistole e della diastole, per effetto combinato della compliance arteriosa, dell'impedenza microvascolare che agisce come filtro emodinamico e della caduta di pressione lungo l'albero coronarico.

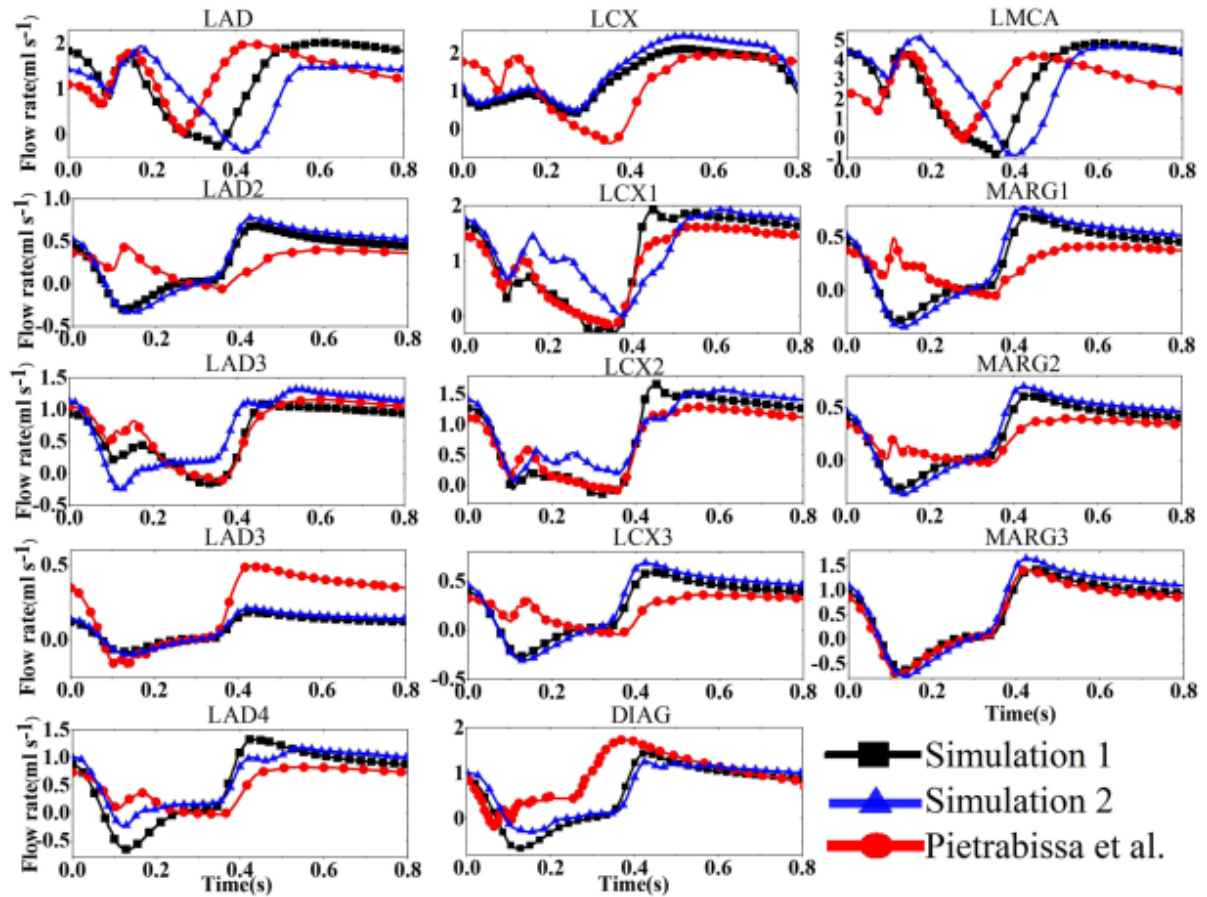


Figura 3.8: Simulazione del flusso coronarico in un ciclo cardiaco in diverse sezioni lungo il ramo sinistro, con riferimento alla geometria derivata dalla CT (Simulation 1), alla geometria impiegata nel modello di Pietrabissa et al. (1996) (Simulation 2) e ai risultati ottenuti dal modello di Pietrabissa et al. (1996) assumendo una resistenza arteriosa costante (Pietrabissa et al.). [53]

Relativamente alla circolazione destra (Figura 3.9) viene esplicitamente mostrato come l'introduzione della resistenza tempo-variante all'ingresso delle coronarie migliori la riproduzione delle forme d'onda di pressione e portata. In assenza di tale termine il modello tende infatti a sovrastimare la pressione e la portata coronarica soprattutto durante la sistole, mentre l'inclusione della perdita di carico consente di riprodurre più accuratamente l'attenuazione della pressione coronarica rispetto a quella aortica e di ottenere forme d'onda di flusso più coerenti con le osservazioni fisiologiche.

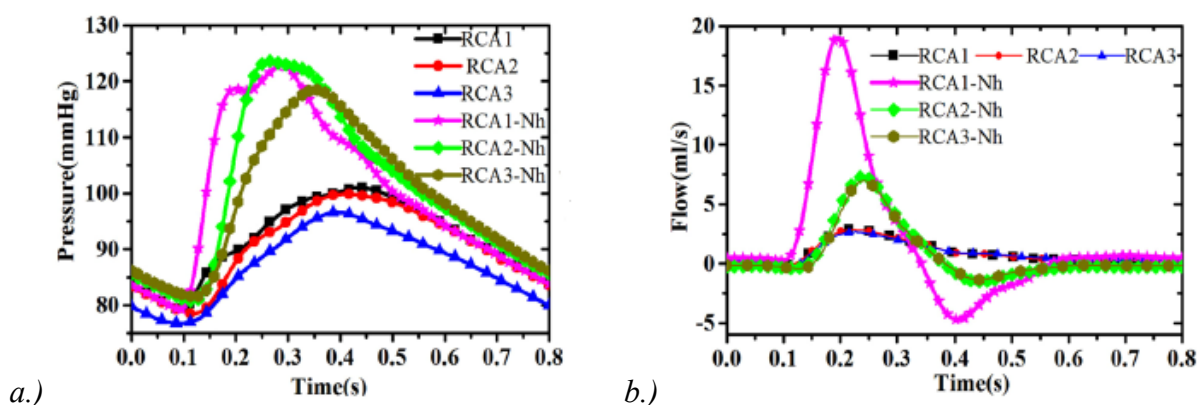


Figura 3.9: Andamento temporale lungo i segmenti della RCA, in presenza o assenza (Nh) della resistenza tempo-variante all'ingresso della coronaria, di: a.) pressione; b.) flusso arterioso. [53]

Le principali limitazioni che caratterizzano questo modello sono:

- la natura paziente-specifica della geometria, che limita l'applicabilità universale del modello, poiché la distribuzione dei rami coronarici, le loro dimensioni e la dominanza coronarica dipendono dall'anatomia individuale del soggetto analizzato;
- i parametri meccanici, quali modulo di Young, spessore di parete e proprietà microvascolari, che sono assunti da valori medi di letteratura, sebbene la geometria dei rami epicardici sia paziente-specifica;
- la microcircolazione coronarica e il compartimento venoso rappresentati attraverso impedenze equivalenti derivate da un albero strutturato, che non consentono di descrivere esplicitamente l'emodinamica di questi compartimenti;
- l'effetto della pressione intramiocardica introdotto mediante un elemento circuitale aggiuntivo, che rappresenta, secondo una formulazione semplificata, esclusivamente il meccanismo di trasmissione della pressione ventricolare alla microvascolatura e trascura gli altri meccanismi fisiologici legati all'attivazione miocardica che contribuiscono direttamente alla compressione vascolare;

- la validazione del modello, che avviene principalmente mediante confronto con risultati ottenuti da altri modelli di letteratura, e non attraverso misure emodinamiche dirette ottenute dal paziente utilizzato per la ricostruzione geometrica.

3.2.3 Modello di Yong et al.

Il modello proposto da Yong et al. (2025) [55] ha lo scopo di sviluppare una rappresentazione a parametri concentrati dell'albero vascolare coronarico che sia semplice ma in grado di generare le forme d'onda rappresentative di flusso e pressione. A differenza della maggior parte dei modelli 0D convenzionali, che simulano l'emodinamica coronarica incorporando la pressione intramiocardica e la complianza vascolare ma assumendo una resistenza costante, l'approccio proposto introduce una resistenza microvascolare tempo-variante. Questa scelta è motivata dal fatto che la resistenza coronarica varia dinamicamente durante il ciclo cardiaco a causa della compressione della microvascolatura indotta dalla contrazione miocardica.

Anche altri lavori, come quello di Mynard et al. (2014) [30], hanno impiegato resistenze variabili nel tempo; tuttavia, si tratta di approcci molto sofisticati dove la dinamica temporale della resistenza è associata a quella del volume vascolare o di modelli con reti coronariche molto estese e che quindi richiedono un numero elevato di parametri. Al fine di non introdurre un alto grado di complessità, che non è sempre necessaria, Yong et al. (2025) [55] propongono una metodologia di più semplice implementazione, ma comunque fisiologicamente coerente e applicabile anche come condizione al contorno in simulazioni 3D.

La circolazione coronarica è modellata mediante un modello *lumped* (Figura 3.10) per ciascuno dei territori LAD, LCX e RCA, nel quale ogni ramo è costituito da resistenza e complianza arteriosa, resistenza microvascolare variabile nel tempo, complianza microvascolare costante, pressione intramiocardica variabile nel tempo e resistenza venosa. È quindi stata adottata una rappresentazione circuitale di tipo RC-RC-R con l'aggiunta del contributo della pressione intramiocardica, impiegata con successo anche in modelli coronarici precedenti per riprodurre la pulsatilità del flusso coronarico. Per semplicità sono trascurate l'induttanza e la complianza venosa, mentre il compartimento microvascolare incorpora al suo interno diverse tipologie di vaso corrispondenti ad arteriole, capillari e venule. Nel modello di Yong et al. (2025) [55], l'albero coronarico rappresenta un sottosistema vascolare all'interno di un circuito chiuso più articolato comprendente le quattro camere cardiache, modellate come condensatori a capacità variabile nel tempo, la cui capacità è inversamente correlata all'elastanza; le quattro valvole cardiache (mitrale, aortica, tricuspidale e polmonare), modellate come diodi ideali in serie a

resistori; le circolazioni sistemica e polmonare, modellate come reti multicompartimentali composte da arterie, capillari e vene rappresentate dai componenti standard secondo la configurazione RC-RC-R.

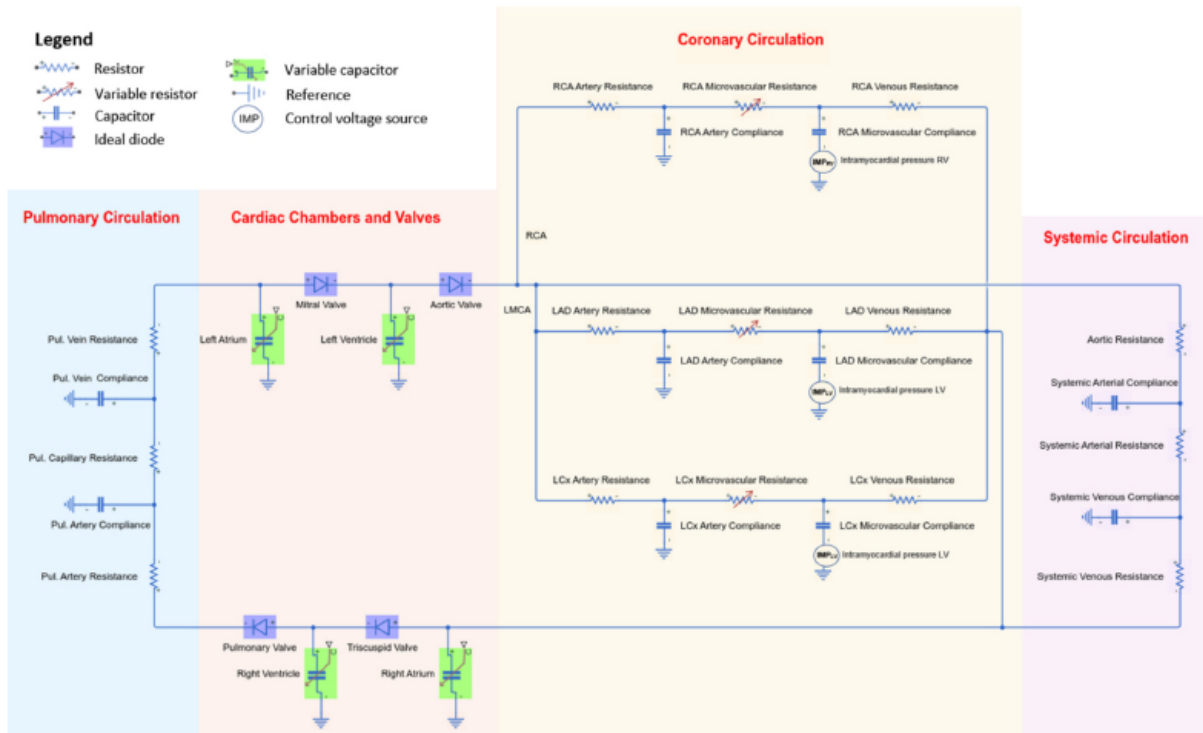


Figura 3.10: *Analogo elettrico del modello a parametri concentrati di Yong et al. (2025).*

[55]

L'effetto della contrazione miocardica sulla microvascolatura viene considerato da Yong et al. (2025) [55] sia attraverso il generatore di pressione intramiocardica, il quale esprime il contributo relativo alla trasmissione della pressione ventricolare nella parete miocardica, sia mediante la variazione temporale della resistenza microvascolare, che rappresenta l'effetto diretto della contrazione miocardica nella riduzione del diametro vascolare. La pressione intramiocardica viene assunta pari a 0.6 volte la pressione intraventricolare regionale. Nel modello, per semplicità, il ramo coronarico destro è considerato essere influenzato dalla pressione ventricolare destra, mentre LAD e LCX dalla pressione ventricolare sinistra. La resistenza tempo-variante (Figura 3.11) è invece associata all'elastanza ventricolare (E), tale che la massima resistenza si verifichi in corrispondenza del valore massimo della contrazione ventricolare. Secondo un approccio fenomenologico, Yong mappa l'andamento temporale dell'elastanza nel range di resistenza, che varia durante il ciclo cardiaco tra un valore minimo ($R_{micro,min}$) e uno massimo ($R_{micro,max}$):

$$R_{micro}(t) = (R_{micro,max} - R_{micro,min}) E(t) + R_{micro,min} \quad (3.15)$$

dove le costanti di resistenza $R_{micro,min}$ e $R_{micro,max}$ sono determinate facendo riferimento a dati *in vivo* misurati in modo invasivo, separatamente per la circolazione coronarica sinistra e destra, sulla base della resistenza coronarica media ($\bar{R}$). In particolare, $R_{micro,min}$ è posta pari al 70% di $\bar{R}$ per la circolazione coronarica sinistra, mentre vale il 75% di $\bar{R}$ per quella destra. $R_{micro,max}$ è proporzionale a $R_{micro,min}$ secondo un coefficiente di proporzionalità k tale che il valore medio di $R(t)$ coincida con la resistenza costante desiderata $\bar{R}$. Inoltre, al fine di riprodurre fedelmente il brusco incremento sistolico della resistenza osservato *in vivo*, l'equazione della variazione temporale della resistenza viene manipolata matematicamente fino ad ottenere:

$$R_{micro,LCA}(t) = \left[\left(\sqrt{k_{LCA} \bar{R}_{micro,LCA}} - \sqrt{0.7 \bar{R}_{micro,LCA}} \right) E(t) + \sqrt{0.7 \bar{R}_{micro,LCA}} \right]^2 \quad (3.16)$$

$$R_{micro,RCA}(t) = \left[\left(\sqrt{k_{RCA} \bar{R}_{micro,RCA}} - \sqrt{0.7 \bar{R}_{micro,RCA}} \right) E(t) + \sqrt{0.7 \bar{R}_{micro,RCA}} \right]^2 \quad (3.17)$$

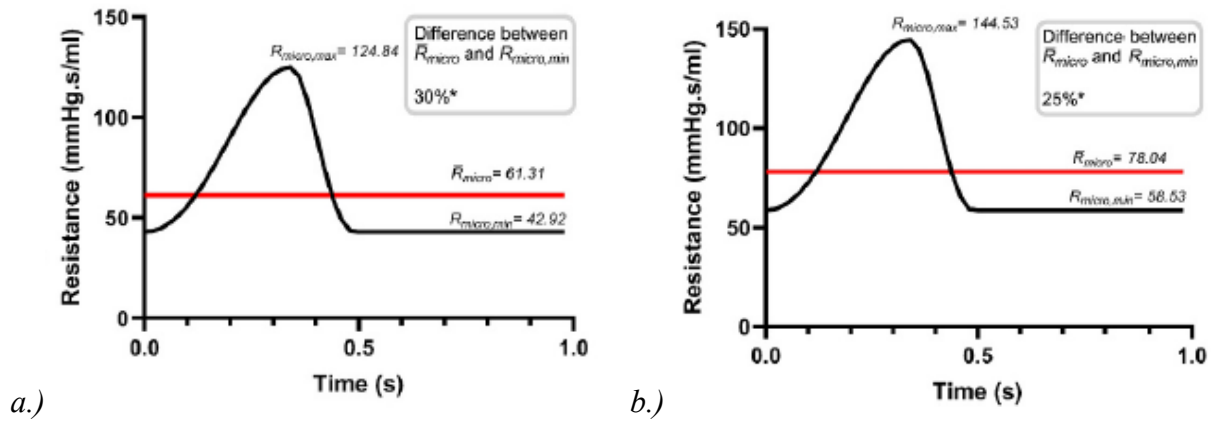


Figura 3.11: Simulazione dell'andamento temporale della resistenza microvascolare (curva nera) nei territori di perfusione: a.) LAD; b.) RCA, con specificati i valori di $\bar{R}$ (curva rossa), $R_{micro,min}$ e $R_{micro,max}$. [55]

Nella determinazione dei parametri vascolari equivalenti, all'interno di ciascuna regione arteriosa coronarica è stato assunto che fosse presente una stenosi epicardica minima e che la resistenza della microcircolazione fosse predominante. Pertanto, la resistenza complessiva associata all'intero ramo coronarico è stata ridistribuita tra i compartimenti arterioso, microvascolare e venoso di ogni ramo coronarico rispettivamente del 1:84:15%. La compliance coronarica totale è invece definita pari al 4% della compliance arteriosa totale, dove il 4% rappresenta la frazione della gittata cardiaca¹¹ generalmente destinata alla circolazione coronarica. La compliance coronarica totale è poi equamente distribuita tra LAD, LCX e RCA

¹¹La gittata cardiaca (o *cardiac output*, CO) è il volume di sangue che i ventricoli eiettano nella circolazione ad ogni battito cardiaco.

e all'interno di ogni ramo è divisa tra arterie e vene secondo il rapporto 2.5:97.5%. In Tabella 3.4 sono riportati i valori delle resistenze e delle complianze impiegate dal modello per i diversi rami coronarici e i diversi compartimenti.

Ramo coronarico	Resistenza [mmHg·s/ml]	Complianza [ml/mmHg]
LAD arteria	0.7299	0.01698
LCX arteria	0.8759	0.01698
RCA arteria	0.9290	0.01698
LAD microvascolatura	61.3140	0.66215
LCX microvascolatura	73.5768	0.66215
RCA microvascolatura	78.0360	0.66215
LAD vena	10.9489	X
LCX vena	13.1387	X
RCA vena	13.9350	X

Tabella 3.4: Valori dei parametri R e C impiegati all'interno del modello.

Per investigare l'impatto dell'approccio combinato di pressione intramiocardica e resistenza tempo-variante, il modello offre un confronto tra tre distinte metodologie di implementazione dell'azione miocardica sulla microvascolatura coronarica:

- resistenza media costante e generatore di pressione ventricolare ($\bar{R} + \text{IMP}$);
- resistenza tempo-variante e generatore di pressione ventricolare ($\text{VR} + \text{IMP}$);
- sola resistenza tempo-variante (VR).

Il modello $\text{VR} + \text{IMP}$ (Figura 3.12) nella circolazione coronarica arteriosa sinistra (LAD e LCX) produce una marcata depressione sistolica del flusso, che risulta appiattito dopo la sistole precoce, e una pronunciata perfusione diastolica; mentre i modelli $\bar{R} + \text{IMP}$ e VR mostrano un impedimento sistolico significativamente minore, con decrescita del flusso limitata alla sistole iniziale e medio-tardiva. Questi ultimi approcci sembrerebbero quindi riprodurre più accuratamente la *shape* doppio picco e doppia valle caratteristica delle arterie epicardiche; tuttavia, essi presentano una componente diastolica meno pronunciata rispetto al modello $\text{VR} + \text{IMP}$. Le diversità tra i modelli risultano ancora più evidenti dall'analisi dell'onda di flusso della RCA, dove l'introduzione della resistenza tempo-variante determina lo spostamento della

dominanza fasica dalla sistole alla diastole. Si noti, inoltre, la minima differenza apportata in tal caso dalla presenza del generatore di pressione intramiocardica in combinazione con la resistenza tempo-variante.

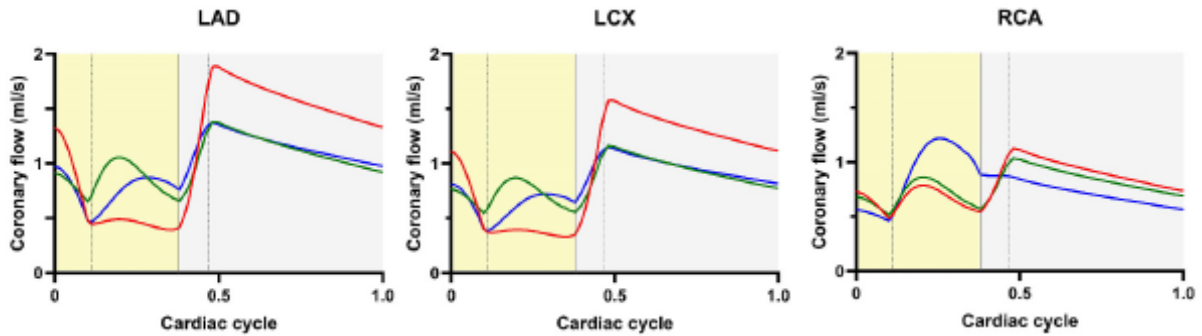


Figura 3.12: Andamento temporale del flusso coronarico nelle arterie intramurali nei territori di perfusione LAD, LCX e RCA. Per ciascun vaso sono rappresentati gli andamenti simulati dai diversi modelli: $VR + IMP$ (curva rossa), $\bar{R} + IMP$ (curva blu) e VR (curva verde). L'area gialla indica la sistole, suddivisa da una linea tratteggiata nelle fasi di contrazione isovolumetrica ed eiezione, mentre l'area grigia rappresenta la diastole. [55]

Inoltre, possono essere osservate marcate differenze tra le forme d'onda della grande vena cardiaca (GCV) simulate dai diversi modelli (Figura 3.13). In particolare, solo includendo il generatore di pressione intramiocardica è possibile replicare l'onda di flusso a predominanza sistolica, con una componente di reflusso in diastole e nella sistole precoce; l'esclusione di tale contributo genera invece un flusso venoso relativamente uniforme nel ciclo cardiaco.

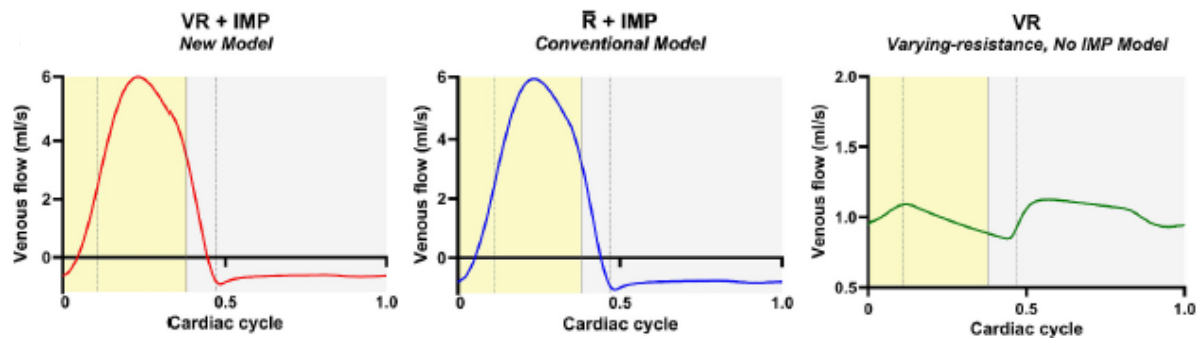


Figura 3.13: Forma d'onda del flusso coronarico nella grande vena cardiaca per i tre modelli analizzati: $VR + IMP$, $\bar{R} + IMP$, VR . L'area gialla indica la sistole, suddivisa da una linea tratteggiata nelle fasi di contrazione isovolumetrica ed eiezione, mentre l'area grigia rappresenta la diastole. [55]

Il confronto operato tra le forme d'onda predette nei tre casi dimostra che il generatore di pressione intramiocardica è necessario per riprodurre il flusso venoso coronarico a predominanza sistolica; tuttavia, considerato singolarmente non spiega fedelmente l'andamento

temporale del flusso coronarico arterioso. Di conseguenza, il modello di Yong et al. (2025) [55] mostra che l'introduzione di una resistenza variabile nel tempo può integrare la descrizione dei modelli coronarici convenzionali, contribuendo a riprodurre con successo il flusso coronarico fasico e mostrando un accordo migliore con le osservazioni *in vivo*.

Per un confronto quantitativo dei risultati ottenuti è stato introdotto un indice (*mDSFR*) corrispondente al rapporto medio tra flusso (Q) diastolico e sistolico, calcolato come:

$$mDSFR = \frac{\int_{t=T_{es}}^{t=T_{ed}} Q(t) dt}{\int_{t=0}^{t=T_{es}} Q(t) dt} \quad (3.18)$$

dove $t = 0$ rappresenta l'inizio del ciclo cardiaco, $t = T_{es}$ la telesistole e $t = T_{ed}$ la telediastole. Tale indice, che misura la dominanza fasica, conferma che l'aggiunta di una resistenza tempo-variante nel modello compensa la sottostima dell'approccio convenzionale, permettendo di ottenere una netta predominanza diastolica nella circolazione sinistra ($mDSFR > 1$), la quale risulta invece meno marcata nella RCA ($mDSFR_{RCA} < mDSFR_{LAD}$).

	Misure <i>in vivo</i>	Modello $\bar{R} + IMP$	Modello VR + IMP	Modello VR
mDSFR LAD	1.95	1.70	2.65	1.41
mDSFR RCA	1.76	1.00	1.50	1.30
mDSFR GCV	-0.03	-0.30	-0.23	1.41

Tabella 3.5: Valori dell'indice *mDSFR* calcolati per i vasi LAD, RCA e GCV, relativi alle misure *in vivo* e ai tre modelli implementati: $\bar{R} + IMP$, VR + IMP, VR.

Le principali limitazioni riscontrate in questo studio riguardano:

- la rappresentazione di ciascun territorio coronarico mediante un singolo compartimento *lumped*, trascurando la distribuzione spaziale dell'albero vascolare epicardico e della microcircolazione e riducendo la capacità di analizzare variazioni locali di pressione e flusso lungo i rami coronarici;
- la formulazione finale della resistenza tempo-variante deriva da una manipolazione matematica e non fornisce una descrizione fisica esplicita della meccanica della risposta vascolare che interviene nella modulazione della resistenza microvascolare;

- i parametri del modello coronarico determinati empiricamente, tali che i valori minimo, medio e massimo di flusso e pressione risultassero in accordo con quelli riportati in letteratura;
- la validazione del modello effettuata su un numero limitato di forme d'onda di velocità e di flusso ottenute da misurazioni *in vivo* mediante *doppler* e risonanza magnetica su pazienti.

Il modello di Yong et al. (2025) [55] introduce un metodo pratico per incorporare la variazione temporale della resistenza all'interno di un modello *lumped* coronarico. In particolare, la funzione di resistenza viene derivata dall'elastanza ventricolare, calibrata separatamente per la circolazione coronarica sinistra e destra sulla base di dati *in vivo* e opportunamente manipolata per riprodurre più fedelmente l'andamento temporale osservato sperimentalmente. Un approccio analogo è stato adottato anche nel presente lavoro e verrà presentato nel dettaglio nel capitolo successivo, dove, a differenza dei modelli osservati finora, forniremo anche una giustificazione fisica alla manipolazione matematica della funzione di resistenza.

3.3 Modelli fisicamente basati della circolazione coronarica

Nei paragrafi precedenti sono stati analizzati diversi modelli a parametri concentrati della circolazione coronarica, nei quali la dinamica del flusso e della pressione è descritta mediante analogie circuitali principalmente focalizzate sulla struttura della rete coronarica e sull'interazione della microvascolatura con il miocardio contrattile. Sebbene tali approcci consentano di riprodurre le principali caratteristiche del flusso coronarico fasico, la variazione della resistenza vascolare non è generalmente derivata in modo esplicito dalla meccanica della parete vascolare. Per superare questa limitazione, sono stati sviluppati modelli fisicamente basati nei quali la variazione del raggio vascolare e della resistenza emerge direttamente dalle proprietà strutturali della parete vascolare, oltre che dalle condizioni di carico cicliche imposte dal miocardio circostante. Tra questi, il modello proposto da Namani et al. (2018) [2] rappresenta un approccio avanzato che integra una descrizione realistica della rete vascolare coronarica, soggetta a variazione trasmurale del carico extravascolare, con una modellazione esplicita della meccanica vascolare passiva e attiva. Il modello è costruito su una rete coronarica morfologicamente fedele al reale (Figura 3.14), ottenuta a partire da due sottoalberi rappresentativi del subendocardio e del subepicardio dell'arteria circonflessa sinistra, ciascuno costituito da circa 400 segmenti vascolari distribuiti secondo il sistema di ordinamento basato

sul diametro di Strahler, dall'ordine 6 (arteriole) all'ordine 0 (capillari). [48] I raggi a riposo dei vasi (r_0) sono assegnati mediante una procedura iterativa che impone una distribuzione del flusso proporzionale al numero di vasi terminali alimentati, in modo da riprodurre l'eterogeneità osservata sperimentalmente. Ciascun segmento vascolare della rete, assunto avere sezione trasversale circolare e spessore di parete uniforme, è modellato mediante un approccio *lumped* equivalente di tipo Windkessel, nel quale le due resistenze tempo-varianti poste in serie (R_1 e R_2) sono descritte dalla legge di Poiseuille:

$$R(t) = 2R_1(t) = 2R_2(t) = \frac{8 \mu(t) \ell}{\pi r(t)^4} \quad (3.19)$$

e la compliance in parallelo dipende dalla relazione pressione-diametro del vaso:

$$C(t) = \frac{dV}{d\Delta P} = 2 \pi \ell r(t) \frac{dr}{d\Delta P} \quad (3.20)$$

dove μ è la viscosità dinamica del sangue, ℓ la lunghezza del segmento vascolare, V il volume del vaso e ΔP la variazione di pressione. Entrambi i parametri variano dinamicamente in funzione del raggio (r), il quale risponde alle sollecitazioni meccaniche interne ed esterne. Le condizioni al contorno corrispondono alle forme d'onda della pressione del vaso di ingresso e uscita, della pressione ventricolare sinistra e della pressione intramiocitaria indotta dall'accorciamento; quest'ultime derivate da modelli precedenti e rappresentative del carico extravascolare esercitato dal miocardio in contrazione.

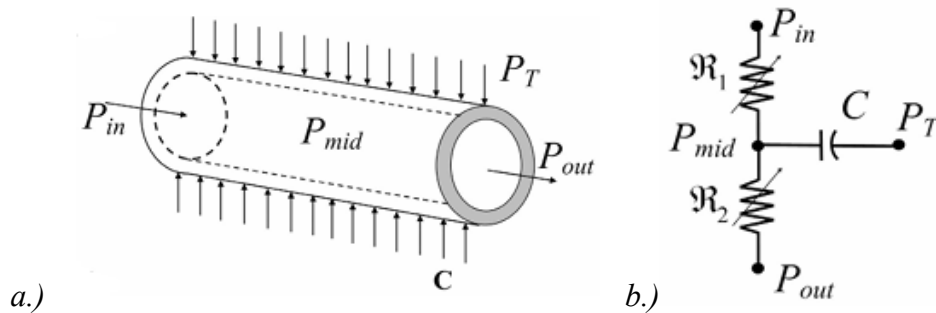


Figura 3.14: a.) Rappresentazione schematica di un singolo vaso coronarico e delle relative condizioni al contorno: pressione di ingresso (P_{in}), pressione di uscita (P_{out}), pressione intravascolare (P_{mid}) e pressione intramiocardica (P_T). b.) Analogo elettrico equivalente del singolo segmento vascolare. [2]

Come discusso nel Paragrafo 1.2, la parete dei vasi coronarici è un composito di elementi passivi e attivi, i quali rispondono dinamicamente alle sollecitazioni pressorie attraverso una relazione pressione-diametro che varia in funzione dell'ordine vascolare. Sulla base di evidenze

empiriche, il comportamento meccanico passivo dei vasi coronarici è descritto mediante una relazione non lineare pressione-diametro di forma sigmoide, che definisce la risposta elastica istantanea, intrinseca al vaso, alla pressoria transmurale. Tale relazione, introdotta da Young et al. (2012) [17], è modellata attraverso una funzione a quattro parametri (A_p , B_p , φ_p e C_p):

$$r_p(\Delta P) = B_p + \frac{A_p - B_p}{\pi} \left[\frac{\pi}{2} + \arctan\left(\frac{\Delta P - \varphi_p}{C_p}\right) \right] \quad (3.21)$$

dove A_p e B_p rappresentano rispettivamente i raggi asintotici massimo e minimo, corrispondenti al valore massimo e minimo della pressione transmurale, φ_p la pressione transmurale corrispondente alla media dei raggi A_p e B_p , e C_p la larghezza della transizione da raggio massimo (A_p) a raggio minimo (B_p) e governa quindi la deformabilità del vaso. I valori dei parametri passivi, riportati in Tabella 3.6, sono derivati da dati sperimentali *in vitro* relativi a microvasi coronarici di suino (Liao e Kuo, 1997 [56]) e successivamente adattati ai diversi ordini vascolari mediante interpolazione quadratica (φ_p e C_p) o lineare (A_p).

Ordine vascolare	r_0 [μm]	A_p [μm]	B_p [μm]	Φ_p [mmHg]	C_p [mmHg]
0	2.65	3.20	2.43	0	19.28
6	32.43	51.38	16.41	1.88	14.23
10	416.48	829.6	401.52	30.39	3.35

Tabella 3.6: Valori dei parametri passivi per gli ordini vascolari rappresentativi di capillari (ordine 0), arteriole (ordine 6) e grandi arterie epicardiche (ordine 10).

A differenza delle condizioni *ex vivo*, in cui i vasi isolati complianti collassano ($B_p = 0$) in presenza di pressioni trasmurale negative ($\Delta P < 0$), caratteristiche della fase sistolica soprattutto negli strati miocardici più profondi; *in vivo* il collasso del vaso è limitato dall'ancoraggio al miocardio circostante (*tethering*) mediante una rete di strutture collageniche. Questo effetto è modellato da Namani et al. (2018) [2] introducendo una tensione aggiuntiva esercitata radialmente dal tessuto miocardico che si oppone alla riduzione del raggio durante la sistole, ovvero quando il calibro del vaso coronarico (r) tende a ridursi rispetto al raggio non sollecitato (r_0) del tunnel miocardico che lo contiene. Il *tethering* viene quindi incorporato nella relazione di equilibrio delle tensioni, che governa la dinamica del raggio vascolare, attraverso una relazione quadraticamente proporzionale al gap del raggio dal suo valore di riferimento (r_0):

$$T_{\text{teth}} = C_{\text{str}} (r_0 - r)^2 \quad (3.22)$$

dove $C_{\text{str}} = 2 \text{ N/mm}^3$ è la rigidezza delle strutture di ancoraggio dei vasi al miocardio. È probabile che la densità delle fibre di collagene sia maggiore per i vasi di ordine inferiore e viceversa per quelli di ordine superiore; pertanto, il valore di C_{str} potrebbe non essere univoco per i diversi ordini vascolari. Inoltre, la non linearità della relazione tensione-gap riflette il reclutamento graduale delle strutture crimpate non uniformi durante il loro stiramento nella fase sistolica. Al contrario, durante la diastole, quando la pressione trasmurale è positiva e il vaso recupera il proprio tono basale, la tensione di *tethering* si annulla e il vaso coronarico torna a aderire al tunnel miocardico, che ne limita l'espansione.

Oltre alla componente passiva, il modello include anche la regolazione attiva del diametro nei vasi di resistenza (piccole arterie e arteriole), attraverso i principali meccanismi di autoregolazione coronarica: risposta miogenica, controllo endotelio-dipendente e regolazione metabolica (Figura 3.15). Tuttavia, a causa della limitata disponibilità di dati dinamici, tali meccanismi sono descritti sulla base di evidenze sperimentali in condizioni stazionarie, e la loro azione è quindi modellata assumendo un comportamento quasi statico. Il raggio vascolare regolato (r_{reg}) è espresso come funzione del raggio passivo (r_p) e di una riduzione massima del raggio dovuta alla risposta miogenica (Δr_m), la quale dipende dalla pressione trasmurale media ($\Delta \bar{P}$) attraverso un livello totale di attivazione (A):

$$r_{\text{reg}}(\Delta \bar{P}, A) = r_p(\Delta \bar{P}) - A \Delta r_m(\Delta \bar{P}) \quad (3.23)$$

La risposta miogenica è descritta mediante una funzione sigmoide, i cui parametri sono ricavati da dati sperimentali *in vitro* (Liao e Kuo, 1997 [56]) e interpolati per i diversi ordini vascolari, ad eccezione dei capillari e delle grandi arterie epicardiche dove la regolazione miogenica è assunta essere nulla:

$$\Delta r_m(\Delta \bar{P}) = \frac{\rho_m}{\pi} \left\{ \frac{\pi}{2} - \arctan \left[\left(\frac{\Delta \bar{P} - \varphi_m}{C_m} \right)^{2m} \right] \right\} \quad (3.24)$$

con ρ_m che rappresenta l'ampiezza della risposta miogenica, φ_m la pressione transvascolare corrispondente alla massima variazione miogenica del raggio, C_m la larghezza di banda della risposta miogenica e m un fattore di forma impiegato per estrapolare i valori dell'ampiezza miogenica laddove non esplicitamente definiti.

Il livello di attivazione totale integra anche i contributi dovuti allo *shear stress* e ai segnali metabolici, che modulano la vasocostrizione miogenica inducendo un rilassamento della muscolatura liscia, espresso dalle rispettive attività residue:

$$A = (1 - F_\tau)(1 - F_{meta}) \quad (3.25)$$

In particolare, l'attivazione indotta dello *shear stress* (F_τ) dipende dallo sforzo di taglio medio che agisce sulla parete vascolare, mentre il controllo metabolico (F_{meta}) è modellato come un segnale vasodilatatorio che si propaga dai capillari verso i vasi a monte, con un decadimento esponenziale lungo il percorso vascolare e un'intensità legata allo squilibrio locale tra domanda e offerta di ossigeno.

La dinamica del raggio di un vaso coronarico è pertanto determinata da Namani et al. (2018) [2] con approccio fenomenologico, imponendo una condizione di equilibrio meccanico alla parete vascolare tra le tensioni parietali, passiva (T_{pas}) e attiva (T_{act}), e i contributi esterni della pressione trasmurale ($\Delta\bar{P} r_{reg}$) e del *tethering* miocardico (T_{teth}):

$$\Delta\bar{P} r_{reg} + T_{teth} = T_{pas} + T_{act} \quad (3.26)$$

In tale formulazione, il raggio rappresenta una variabile incognita, che dev'essere calcolata iterativamente durante il ciclo cardiaco al fine di ottenere una descrizione fisicamente consistente della sua evoluzione temporale. La tensione passiva (T_{pas}) della parete vascolare deriva invece dagli elementi passivi precedentemente introdotti ed è descritta dalla legge di Laplace come:

$$T_{pas}(\Delta\bar{P}, A) = \Delta P_{pas}(r_{reg}) r_{reg}(\Delta\bar{P}, A) = \left(C_p \tan\left(\frac{\pi(r_{reg} - B_p)}{A_p - B_p} - \frac{\pi}{2}\right) + \varphi_p \right) r_{reg} \quad (3.27)$$

mentre la tensione attiva (T_{act}), che dipende dalla sovrapposizione dei ponti trasversali actina-miosina, è direttamente correlata al raggio vascolare dalla relazione:

$$T_{act}(A, r_{reg}) = \Delta\bar{P} r_{reg} + \frac{T_{teth}(r_{reg})}{r_{reg}} - \Delta P_{pas} r_{reg} \quad (3.28)$$

Studi sperimentali (Halpern et al., 1978, citato in [2]) hanno inoltre evidenziato come la rigidità dinamica attiva della parete vascolare sia proporzionale alla tensione attiva (k_{act}):

$$k_{act}(\Delta\bar{P}, A) = C_1 T_{act}(\Delta\bar{P}, A) + C_0 \quad (3.29)$$

dove $C_1 = 30.6 \text{ mm}^{-1}$ è la pendenza della regressione lineare e $C_0 = 4.85 \text{ kPa}$ l'intercetta.

Introducendo in modo analogo le componenti di rigidità passiva (k_{pas}) e di *tethering* (k_{teth}):

$$k_{pas}(r) = \frac{dT_{pas}}{2 \pi dr} \quad (3.30)$$

$$k_{teth}(r) = - \frac{dT_{teth}}{2 \pi dr} \quad (3.31)$$

la rigidità dinamica vascolare complessiva (k) risulta dalla combinazione dei tre contributi:

$$k(\Delta\bar{P}, A) = k_{act}(\Delta\bar{P}, A) + k_{pas}(r) + k_{teth}(r) \quad (3.32)$$

Poiché la relazione di equilibrio delle tensioni definisce una dipendenza non lineare tra pressione trasmurale e raggio vascolare, ai fini della risoluzione numerica, l'introduzione di una rigidità dinamica equivalente consente di linearizzare localmente la relazione pressione-diametro mediante uno sviluppo in serie di Taylor al primo ordine, che permette di esprimere la compliance vascolare in forma incrementale come:

$$r(t) \cong r_{reg} + \frac{dr}{d\Delta P} (\Delta P(t) - \Delta\bar{P}); \text{ con } \left. \frac{dr}{d\Delta P} \right|_{\Delta\bar{P}, A} = \frac{r_{reg}(\Delta\bar{P}, A)}{2 \pi (r_{reg, A} - \Delta\bar{P})} \quad (3.33)$$

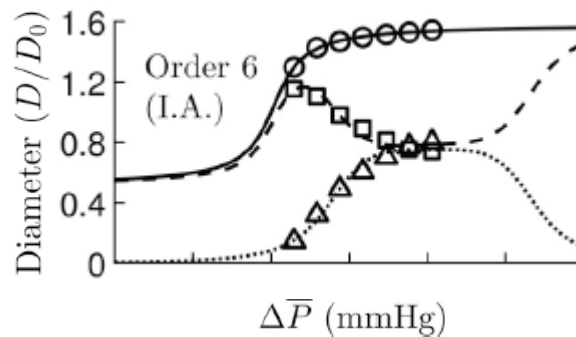


Figura 3.15: Previsioni della relazione pressione-diametro secondo il modello di Namani et al. (2018) per vasi arteriolari, in diverse condizioni: stato passivo (curva continua), sola attivazione miogenica (curva tratteggiata) e piena attivazione metabolica (curva puntinata). I simboli ($\circ$, $\square$, Δ) rappresentano i dati in vitro di Liao e Kuo (1997). [2]

Nonostante i vantaggi introdotti, il modello proposto da Namani et al. (2018) [2] presenta alcune limitazioni:

- le reti vascolari considerate rappresentano porzioni limitate del subendocardio e del subepicardio e non l'intero albero coronarico, riducendo la capacità di descrivere in

modo completo l'eterogeneità trasmurale delle proprietà meccaniche vascolari e della sollecitazione extravascolare;

- le condizioni al contorno pressorie sono derivate da modelli semplificati e non da misurazioni dirette o da un modello realistico del cuore;
- i parametri meccanici dei vasi sono ottenuti da studi sperimentali su modelli animali e in parte interpolati, a causa della limitata disponibilità di dati;
- come la maggior parte dei modelli computazionali che descrivono l'emodinamica coronarica l'attenzione è rivolta principalmente al compartimento arterioso, trascurando la struttura anatomica venosa. A tal proposito, il modello di Wang et al. (2024) [48] ne rappresenta uno sviluppo, poiché considera una struttura anatomica realistica della rete microvascolare coronarica composta da arteriole, capillari e venule. Tuttavia, la mancanza di dati porta ad assumere che le vene siano caratterizzate da una relazione pressione-diametro simile a quella del corrispondente ordine arterioso, opportunamente scalata per riflettere la maggiore compliance di questo compartimento. Il modello proposto da Wang et al. (2024) [48] non considera però la regolazione del flusso coronarico e la variazione della pressione intramiocardica è basata sull'ordine vascolare (n_i), secondo la formula:

$$\text{IMP}(t) = \text{LVP}(t) \left(1 - \frac{|n_i|}{|n_{\max}|} \right) \quad (3.34)$$

dove $n_{\max}$ è l'ordine massimo dei vasi nella rete coronarica arteriosa (11) e venosa (-12).

Nel presente lavoro, l'approccio sviluppato da Namani et al. (2018) [2] viene utilizzato come riferimento per fornire una giustificazione fisica alla modulazione dei parametri dell'elastanza ventricolare operata entro un modello *lumped* della circolazione coronarica predisposto. In particolare, la relazione tra pressione trasmurale e variazione del raggio vascolare viene sfruttata per interpretare, in chiave meccanica, la variazione temporale della resistenza microvascolare, consentendo di mantenere una formulazione modellistica compatta e fisiologicamente fondata. Ai fini dell'analisi, si è scelto di considerare esclusivamente la componente passiva della risposta vascolare. Tale scelta è supportata dai risultati riportati da Namani et al. (2018) [2] relativi alla sensibilità del flusso coronarico ai diversi meccanismi di regolazione (Figura 3.16), dai quali emerge come, in condizioni fisiologiche, la risposta completa del sistema, comprensiva dei contributi miogenico, endotelio-dipendente e metabolico, produca, sul singolo ciclo cardiaco, andamenti del flusso coronarico comparabili a

quelli ottenuti considerando la sola componente passiva. Ciò è giustificato dal fatto che i meccanismi di autoregolazione agiscono su scale temporali significativamente più lunghe (dell'ordine di decine di secondi o minuti) e non influenzano in modo rilevante la dinamica *intra-beat* del flusso coronarico. Al contrario, il loro effetto risulta visibile analizzando più cicli cardiaci o in presenza di condizioni patologiche, in cui l'assenza della regolazione metabolica può determinare una marcata riduzione del flusso rispetto allo stato puramente passivo.

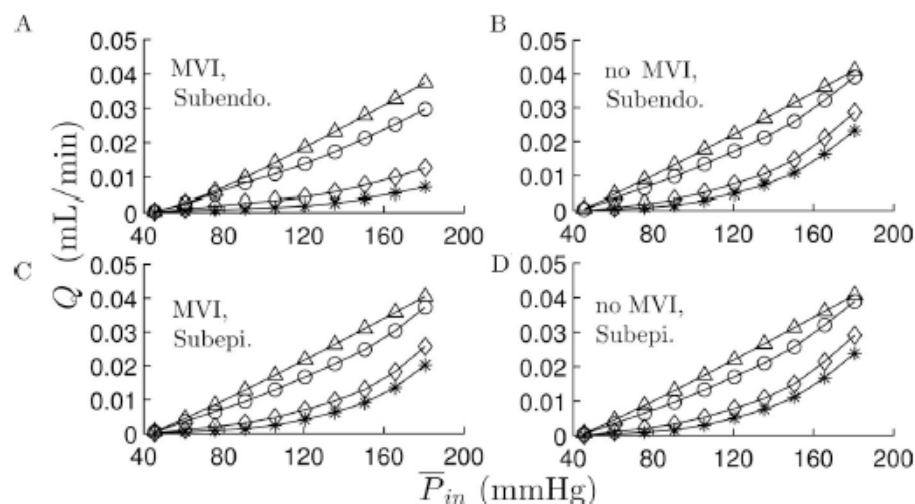


Figura 3.16: *Analisi dell'effetto dei meccanismi di regolazione del flusso coronarico in funzione della pressione di ingresso, della pressione intramiocardica e della posizione trasmurale. Le quattro curve presenti in ciascun subplot si distinguono per i meccanismi di regolazione considerati: sola risposta miogenica (*), risposta miogenica e controllo endotelio-dipendente (◇); risposta miogenica, controllo endotelio-dipendente e piena attivazione metabolica (○); condizione passiva (Δ). [2]*

Alla luce di queste considerazioni, nel presente lavoro viene quindi implementata la dinamica passiva del raggio coronarico, comprensiva del contributo esplicito dell'ancoraggio miocardico, all'interno del modello cardiovascolare sviluppato dal gruppo di ricerca, con l'obiettivo di verificare in che misura l'introduzione di una descrizione meccanicamente fondata della variazione del raggio coronarico consenta di giustificare la modulazione della resistenza microvascolare e di migliorare la rappresentazione dell'emodinamica coronarica.

4. SVILUPPO E INTERPRETAZIONE FISICA DELLA DINAMICA VASCOLARE CORONARICA A PARAMETRI CONCENTRATI

In questo capitolo viene presentata la descrizione 0D della circolazione coronarica, implementata all'interno di un modello cardiovascolare a circuito chiuso già disponibile presso il gruppo di ricerca, partendo dalla metodologia preliminare presentata in Berti (2024) [1]. Innanzitutto, viene descritta la struttura del modello di riferimento e le scelte modellistiche adottate nel lavoro di Berti (2024) [1], che costituiscono il punto di partenza per le analisi successive. Di seguito, vengono introdotti e discussi gli sviluppi individuati durante il presente lavoro di tesi, finalizzati a migliorare la riproduzione dei tratti caratteristici dell'emodinamica coronarica osservata in condizioni fisiologiche. In particolare, si propone una riformulazione della dinamica vascolare, originariamente ottenuta dal ribaltamento dalla funzione di elastanza ventricolare tempo-variante, attraverso un'analisi di sensitività dei relativi parametri. Dall'analisi emerge come l'adattamento del calibro coronarico alla sollecitazione miocardica non sia unicamente riconducibile alla dinamica ventricolare, ma risenta anche delle proprietà meccaniche intrinseche della parete vascolare. Al fine di ottenere un'interpretazione meccanica alle scelte modellistiche adottate, si è considerato di relazionare i risultati ottenuti con quelli presentati in Namani et al. (2018) [2], in cui viene definita una relazione analitica fisicamente basata dei principali meccanismi che regolano questa particolare circolazione. Il capitolo si conclude con una discussione circa la coerenza fisiologica delle modifiche introdotte, evidenziandone limiti e potenzialità in ottica di futuri sviluppi.

4.1 Modello cardiovascolare 0D con circolazione coronarica

Il modello cardiovascolare a parametri concentrati a circuito chiuso (Figura 4.1), sviluppato dal gruppo di ricerca e utilizzato nel presente lavoro, descrive la circolazione sistemica con un certo grado di dettaglio (*upper body*, distretto splenico, distretto renale, apparato riproduttivo, *lower body*, aorta, vena cava addominale e vena cava toracica) e la circolazione polmonare. Inoltre, Berti (2024) [1] ha introdotto esplicitamente nel modello 0D la rappresentazione del distretto coronarico.

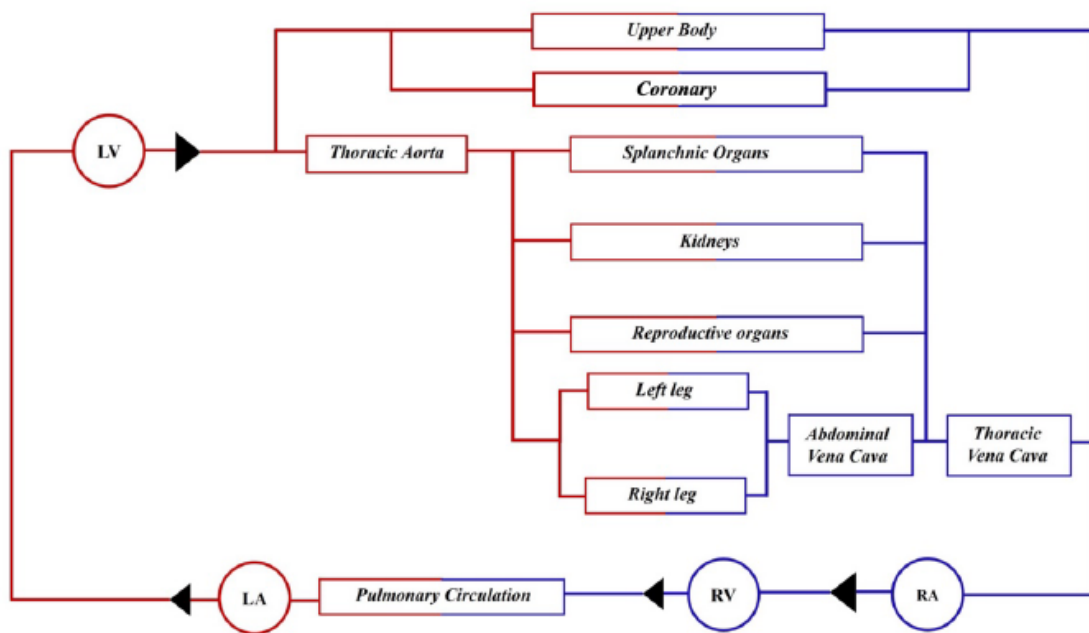


Figura 4.1: Rappresentazione del modello cardiovascolare completo con distretto coronarico.[1]

Nel seguito vengono richiamati i passaggi chiave che hanno condotto Berti (2024) [1] alla definizione di un modello 0D comprensivo del distretto coronarico, in grado di riprodurre i principali meccanismi fisiologici e le caratteristiche emodinamiche. Come discusso nei Capitoli 1 e 2 l'albero vascolare coronarico presenta caratteristiche uniche rispetto agli altri distretti vascolari, essendo in gran parte immerso nel tessuto miocardico. Ne consegue una forte interazione con la dinamica del ciclo cardiaco, che agisce sulla dimensione istantanea dei vasi coronarici, dando origine a un'emodinamica peculiare, con pattern di flusso altamente variabili tra i diversi rami in funzione della loro posizione.

Nel lavoro di Berti (2024) [1], il distretto coronarico è modellato adottando lo stesso approccio a parametri concentrati utilizzato per i distretti sistemici e per il distretto polmonare, al fine di garantire coerenza strutturale all'interno del modello. L'obiettivo ultimo è infatti quello di descrivere l'emodinamica coronarica in modo semplice ma efficace, senza ricostruire

esplicitamente l'intera rete vascolare, ma mantenendo la capacità di riprodurre adeguatamente le forme d'onda di pressione e portata. In particolare, la circolazione coronarica è rappresentata mediante due rami in parallelo (Figura 4.2), corrispondenti ai rami coronarici destro e sinistro, ciascuno dei quali è costituito da tre resistenze in serie, rappresentative delle componenti arteriosa, microvascolare e venosa, rispettivamente, intervallate da due complianze poste in parallelo, associate ai compartimenti arterioso e venoso. [1] La complianza microvascolare non è invece esplicitamente modellata, assumendo che, analogamente alla circolazione sistemica, la risposta elastica dei piccoli vasi sia trascurabile a causa dello smorzamento della pulsazione pressoria per effetto della complianza dei vasi a monte. Inoltre, non viene rappresentata la biforcazione principale dell'arteria coronarica sinistra nei rami LAD e LCX, in quanto dalla letteratura emerge che le forme d'onda nei due rami presentano andamenti simili, differendo principalmente per fattori di scala. Per le stesse ragioni di semplicità ed efficacia, non viene inoltre implementata una struttura multistrato del microcircolo, a differenza di modelli 0D più complessi, ma si adotta una rappresentazione monostrato, che, opportunamente parametrizzata, risulta sufficiente a predire in modo affidabile l'emodinamica coronarica.

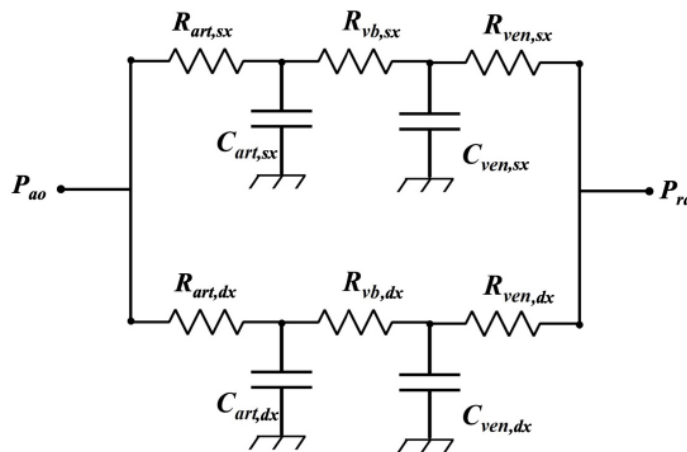


Figura 4.2: Schema di modellazione 0D del distretto coronarico. I suffissi *art*, *vb* e *ven* indicano rispettivamente i compartimenti arterioso, microvascolare (vascular bed) e venoso; *sx* e *dx* se appartengono al ramo sinistro o destro. P_{ao} indica la pressione aortica, mentre P_{ra} la pressione atriale destra.[1]

4.1.1 Calibrazione del modello cardiovascolare e coronarico

I parametri del modello cardiovascolare, prima dell'introduzione esplicita del distretto coronarico, sono stati calibrati dal gruppo di ricerca in riferimento a un soggetto sano maschio adulto con le caratteristiche riportate in Tabella 4.1.

BSA (<i>body surface area</i>)	Peso	Frequenza cardiaca (HR)	Pressione di perfusione sistemica¹² (P_{perf})	CO
1.9 m ²	75 kg	75 bpm	97 mmHg	6.5 l/min

Tabella 4.1: *Principali caratteristiche del soggetto di riferimento utilizzato per la calibrazione del modello.*

La resistenza vascolare sistemica totale (*SVR*), definita come $SVR = P_{\text{perf}} / CO$, viene distribuita tra i vari distretti anatomici in proporzione alla frazione di gittata cardiaca ricevuta, secondo i valori riportati in Tabella 4.2, derivati dalla letteratura clinica.

Distretto anatomico	% CO
<i>Upper body</i>	22
Splenico	33
Renale	21
Apparato riproduttore	0.44
Gamba destra	11.78
Gamba sinistra	11.78

Tabella 4.2: *Distribuzione del cardiac output tra i diversi distretti sistemici.*

All'interno di ciascun distretto, la resistenza sistemica è ulteriormente ripartita in modo non uniforme tra compartimenti arterioso, microvascolare e venoso, secondo le percentuali:

- $R_{\text{art}} = 5\% \text{ SVR}$;
- $R_{\text{vb}} = 92\% \text{ SVR}$;
- $R_{\text{ven}} = 3\% \text{ SVR}$.

Le complianze arteriosa e venosa sistemiche sono invece definite come:

- $C_{\text{art}} = T / R_{\text{vb}}$, dove $T = 0.8 \text{ s}$ è il periodo cardiaco;
- $C_{\text{ven}} = 30 C_{\text{art}}$.

¹² La pressione di perfusione sistemica è il valore medio nel ciclo cardiaco della differenza tra pressione in ingresso e in uscita da un determinato distretto anatomico.

Per la circolazione polmonare (pu), i parametri sono assegnati come segue:

- $C_{pua} = 8.4 \text{ ml/mmHg}$;
- $C_{puve} = 20 \text{ ml/mmHg}$;
- $R_{pu,tot} = 0.062 \text{ mmHg}\cdot\text{s/ml}$. [57]

A causa della limitata disponibilità di dati clinici relativi alla circolazione coronarica in soggetti sani, Berti (2024) [1] ha effettuato la calibrazione del distretto coronarico combinando valori di letteratura con aggiustamenti mirati a riprodurre le forme d'onda del flusso arterioso di riferimento, tra cui quelle riportate nel modello coronarico di Duanmu et al. (2018) [53]. Il presente modello assume quindi che il volume di sangue che scorre all'interno della rete coronarica corrisponda al 5% del *cardiac output* totale, valore compatibile con il range 4%-5% riportato in letteratura. [52] Tale volume è a sua volta suddiviso tra ramo destro e sinistro, con una ripartizione finale pari a 20% e 80%, rispettivamente, al fine di ottenere un migliore accordo con i dati di riferimento, rimanendo comunque coerente con la ripartizione 30%-70% riportata in letteratura. [55] Da tale calibrazione, ne derivano i seguenti valori di resistenza totale coronarica:

- $CO_{dx} = 20\% \ 5\% \ CO = 1.08 \text{ ml/s}$, $SVR_{dx} = P_{perf} / CO_{dx} = 89.81 \text{ mmHg}\cdot\text{s/ml}$;
- $CO_{sx} = 80\% \ 5\% \ CO = 4.33 \text{ ml/s}$, $SVR_{sx} = P_{perf} / CO_{sx} = 22.4 \text{ mmHg}\cdot\text{s/ml}$.

La resistenza all'interno di ciascun ramo viene ulteriormente distribuita tra i tre compartimenti secondo la ripartizione 25-65-10%, in accordo con quanto riportato in letteratura [29, 31] e validato nel lavoro di tesi precedente [1], in quanto in grado di riprodurre pattern emodinamici realistici:

- $R_{art,dx} = 25\% \ SVR_{dx} = 22.38 \text{ mmHg}\cdot\text{s/ml}$, $R_{art,sx} = 25\% \ SVR_{sx} = 5.6 \text{ mmHg}\cdot\text{s/ml}$;
- $R_{vb,dx} = 65\% \ SVR_{dx} = 58.2 \text{ mmHg}\cdot\text{s/ml}$, $R_{vb,sx} = 65\% \ SVR_{sx} = 14.56 \text{ mmHg}\cdot\text{s/ml}$;
- $R_{ven,dx} = 10\% \ SVR_{dx} = 8.95 \text{ mmHg}\cdot\text{s/ml}$, $R_{ven,sx} = 10\% \ SVR_{sx} = 2.24 \text{ mmHg}\cdot\text{s/ml}$.

Per la stima delle complianze coronariche, Berti (2024) [1] ha invece adottato il metodo proposto da Sankaran et al. (2012) [58], che prevede una suddivisione proporzionale alla dimensione dei vasi. In particolare, per la circolazione coronarica l'autore assume come complianza totale di riferimento quella aortica (C_{aoth}) e la suddivide tra compartimento arterioso e venoso, tale che:

- $C_{art} = 11\% \ C_{aoth}$;

- $C_{ven} = 89\% C_{aoth}$.

Tuttavia, l'articolo non si sofferma sulla distinzione tra ramo coronarico destro e sinistro; di conseguenza, nel presente modello si assume che la compliance aortica si ripartisca tra i due rami in maniera analoga al CO, ossia per il 20% a destra e per l'80% a sinistra, da cui riducendo i valori di un ordine di grandezza al fine di renderli coerenti con i dati riportati in letteratura si ottiene:

- $C_{art,dx} = 20\% \ 11\% C_{aoth} = 0.0019 \text{ ml/mmHg}$,
 $C_{art,sx} = 80\% \ 11\% C_{aoth} = 0.0077 \text{ ml/mmHg}$;
- $C_{ven,dx} = 20\% \ 89\% C_{aoth} = 0.0157 \text{ ml/mmHg}$,
 $C_{ven,sx} = 80\% \ 89\% C_{aoth} = 0.0627 \text{ ml/mmHg}$.

La risoluzione del modello completo, con definizione esplicita del compartimento coronarico, avviene mediante integrazione numerica del sistema di equazioni differenziali tramite il solver *ode15s* di MatLab. Il sistema viene integrato su cicli cardiaci successivi, aggiornando ad ogni iterazione i valori delle condizioni iniziali fornite come input, fino al raggiungimento di uno stato stazionario, definito imponendo una tolleranza di 10^{-3} sulla variazione relativa tra due iterazioni successive.

4.1.2 Introduzione di resistenze coronariche tempo-varianti mediante elastanza ventricolare capovolta

Dal lavoro di Berti (2024) [1] emerge che le curve di portata (Figura 4.3) e pressione (Figura 4.4) ottenute dalla configurazione coronarica appena descritta non riproducono correttamente l'emodinamica coronarica, poiché non tengono conto dell'effetto del miocardio nell'attività vascolare. In altre parole, risulta che modellare i vasi coronarici attraverso resistenze e complianze costanti nel tempo non permette di riprodurre l'andamento del flusso riportato in clinica, ma è necessario introdurre una dipendenza temporale nei parametri vascolari al fine di simulare le tipiche forme d'onda bifasiche del flusso coronarico, rappresentative dell'interazione tra tessuto miocardico e vasi coronarici.

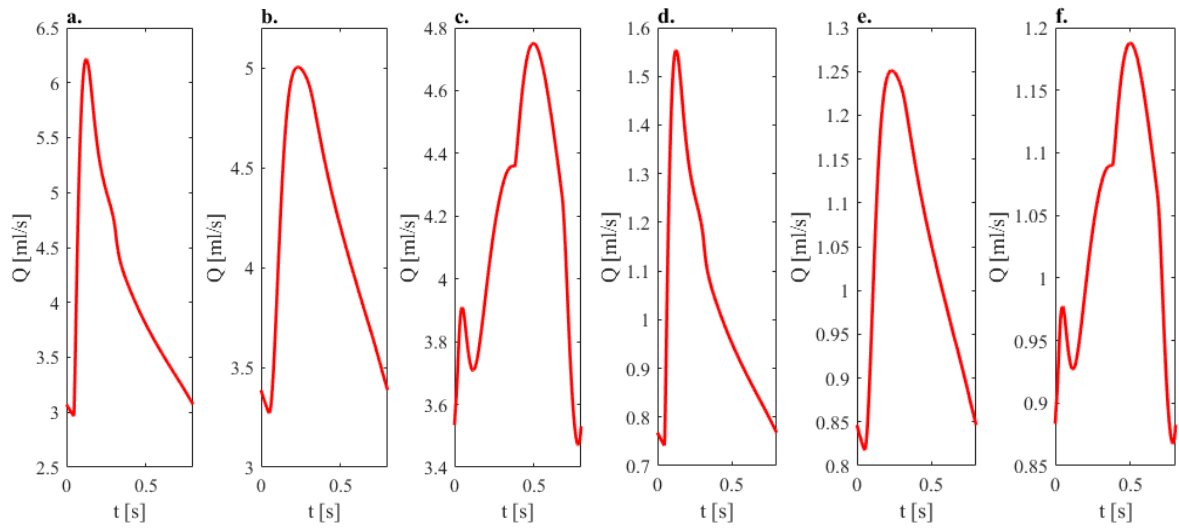


Figura 4.3: Andamento temporale del flusso coronarico in condizioni di resistenza e complianza costanti per il compartimento: a.) arterioso sinistro; b.) microvascolare sinistro; c.) venoso sinistro; d.) arterioso destro; e.) microvascolare destro; f.) venoso destro.

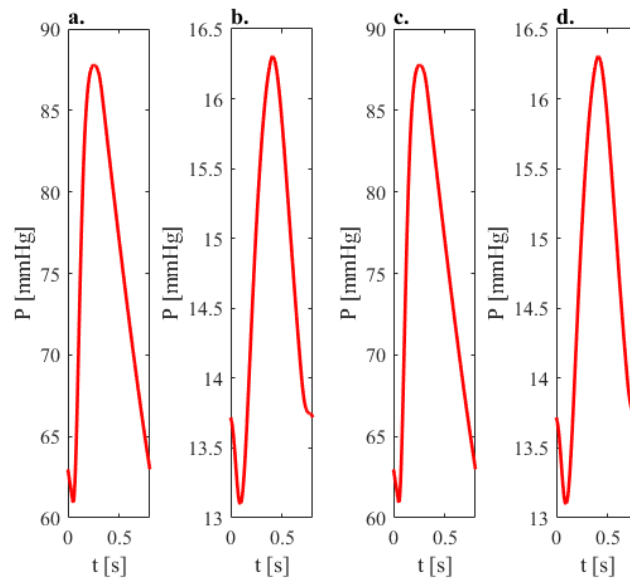


Figura 4.4: Andamento temporale della pressione coronarica in condizioni di resistenza e complianza costanti per il compartimento: a.) arterioso sinistro; b.) venoso sinistro; c.) arterioso destro; d.) venoso destro.

Poiché nelle definizioni *lumped* sia di resistenza che di complianza vascolare appare una dipendenza esplicita dal raggio del vaso ed è noto che le variazioni cicliche del calibro coronarico rappresentano la manifestazione strutturale dell'accoppiamento meccanico tra flusso sanguigno, risposta della parete vascolare e tessuto miocardico circostante, Berti (2024) [1] ha individuato la possibilità di riprodurre le variazioni temporali dei parametri del compartimento coronarico inglobando nelle equazioni dell'emodinamica coronarica la dinamica del raggio nel ciclo cardiaco:

$$R(t) = \frac{8 \mu \ell}{\pi (r(t))^4} = \frac{8 \mu \ell}{\pi (k(t)r_0)^4} = \frac{R_0}{k(t)^4} \quad (4.1)$$

$$C(t) = \frac{2 \pi r(t)^3 (1 - \sigma^2)}{h E} = \frac{2 \pi (k(t)r_0)^3 (1 - \sigma^2)}{h E} = C_0 k(t)^3 \quad (4.2)$$

dove $k(t)$ rappresenta la variazione temporale del raggio coronarico normalizzato, ossia la *shape* di r , mentre R_0 e C_0 sono i valori costanti della resistenza e della complianza vascolare. In particolare, si può osservare una dipendenza inversamente proporzionale della resistenza tempo-variante dalla dinamica del raggio e, invece, una relazione di proporzionalità diretta nel caso della complianza tempo-variante. Queste correlazioni implicano che la riduzione del raggio, caratteristico del compartimento microvascolare durante la sistole per effetto della contrazione cardiaca, corrisponda ad un incremento della resistenza e ad una riduzione della complianza. In assenza di curve fisiologiche che descrivono l'andamento temporale del raggio coronarico in un soggetto sano, la soluzione proposta nel lavoro di Berti (2024) [1] è quella di ricavarne la dinamica dalla curva di elastanza ventricolare tempo-variante, che rappresenta con buona approssimazione l'impronta della risposta meccanica del tessuto miocardico ventricolare ed ingloba le proprietà fondamentali del meccanismo contrattile. Come è possibile osservare dalla Figura 4.5a, l'elastanza aumenta rapidamente quando il cuore si contrae isovolumetricamente, continua ad aumentare anche durante l'eiezione con andamento però decrescente fino a circa un terzo del battito cardiaco, quando in un soggetto sano inizia la fase diastolica e la curva diminuisce velocemente per assestarsi ai livelli minimi mantenuti durante tutto il riempimento. Essendo i vasi coronarici immersi nel tessuto miocardico, Berti (2024) [1] ha sfruttato la relazione diretta tra contrazione miocardica e compressione vascolare per caratterizzare qualitativamente la dinamica vascolare coronarica, in linea con il modello funzionale dell'elastanza tempo-variante basato sull'analogia tra cavità ventricolare e volume coronarico intramurale. Di conseguenza, appare verosimile che, per il compartimento arterioso ma soprattutto per il compartimento microvascolare (Figura 4.5b), la massima riduzione del raggio vascolare corrisponda al picco di contrattilità ventricolare; quindi, ribaltando la curva normalizzata dell'elastanza rispetto all'asse delle ascisse e assegnando come valore minimo al raggio quello corrispondente alla percentuale di contrazione vascolare riportata in letteratura, è possibile descrivere l'andamento del calibro coronarico in un ciclo cardiaco.

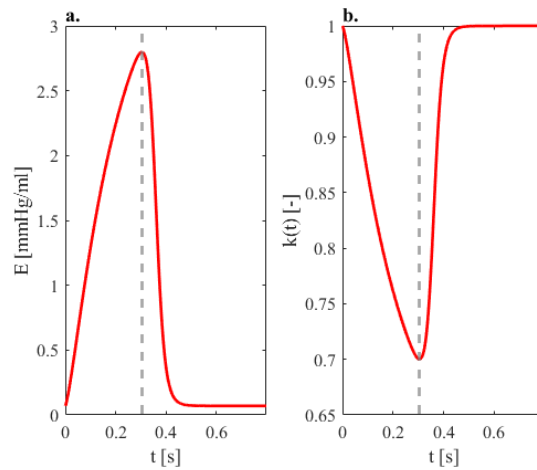


Figura 4.5: a.) Andamento temporale dell'elastanza ventricolare. b.) Andamento temporale del calibro coronarico microvascolare. La linea tratteggiata indica la fine della fase sistolica, in corrispondenza della quale il picco di contrattilità ventricolare coincide con la massima riduzione del raggio coronarico.

Sulla base dei dati riportati dallo studio clinico di Lee et al. (2012) [9], nel ramo sinistro del modello coronarico si assume una riduzione del raggio pari al 15% nel compartimento arterioso e al 30% nel microcircolo durante la sistole, mentre nel ramo destro la variazione interessa principalmente il microcircolo ed è pari al 15% a causa della minore intensità di sollecitazione esercitata dal ventricolo destro. Le curve risultanti delle arterie e dei microvasi (Figura 4.6) mostrano di conseguenza una riduzione progressiva del calibro durante la fase sistolica, fino a raggiungere il valore di raggio minimo in sistole tardiva, seguito da un rapido recupero del raggio ad inizio diastole fino allo stato non sollecitato, mantenuto costante fino alla contrazione successiva.

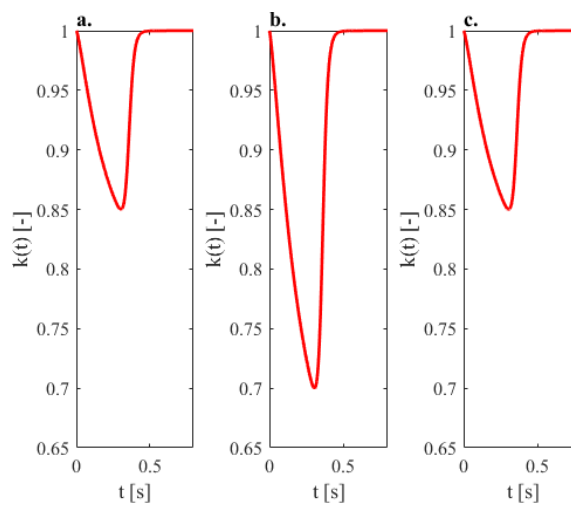


Figura 4.6: Andamento del calibro coronarico ottenuto simulando l'azione miocardica mediante elastanza tempo-variante per il compartimento: a.) arterioso sinistro; b.) microvascolare sinistro; c.) microvascolare destro.

Gli stessi dati di letteratura riportano che il compartimento venoso, al contrario, presenta una dilatazione del 10% in sistole; pertanto, per i vasi venosi la variazione del raggio viene rappresentata per mezzo dell'andamento dell'elastanza ventricolare normalizzata, opportunamente “stirato” di un coefficiente 1.1. L'andamento del raggio venoso (Figura 4.7), per implementazione, risulta quindi del tutto simile a quello dell'elastanza ventricolare, coerentemente con il fatto che in questo compartimento il sangue fluisce maggiormente durante la fase sistolica, per effetto della spinta derivante dalla compressione microvascolare miocardica.

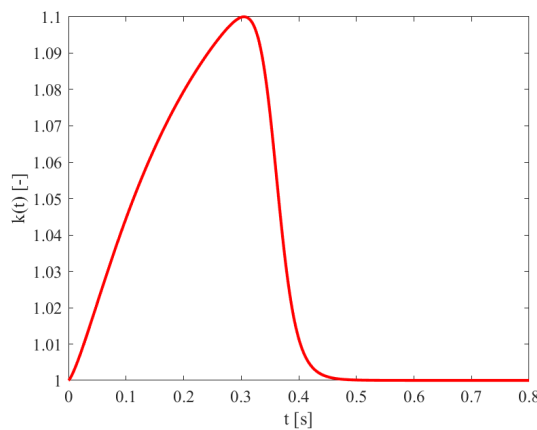


Figura 4.7: *Andamento del calibro coronarico venoso ottenuto simulando l'azione miocardica mediante elastanza tempo-variante.*

Si tenga presente che la variazione temporale del raggio simulata per i diversi compartimenti non considera né una particolare forma di dominanza né i meccanismi di autoregolazione, i quali influenzano la relazione pressione-diametro dei vasi coronarici.

A seguito dell'introduzione, da parte di Berti (2024) [1], di resistenze tempo-varianti, che, per formulazione di $k(t)$, corrispondono ad integrare nella modellazione coronarica l'effetto dell'azione miocardica, il modello cardiovascolare è risultato in grado di riprodurre forme d'onda di portata coronarica più realistiche (Figura 4.8). In particolare, i flussi microvascolari presentano una netta predominanza diastolica, il flusso nel ramo arterioso destro continua a mantenere un picco sistolico come desiderato, mentre nel flusso arterioso sinistro emerge un nuovo picco diastolico, sebbene ancora di ampiezza paragonabile a quello sistolico.

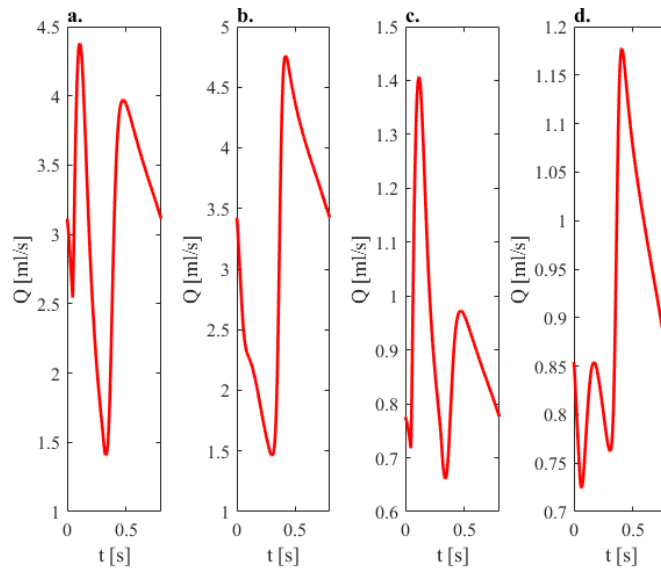


Figura 4.8: *Andamento temporale del flusso coronarico in presenza di resistenze tempo-varianti per il compartimento: a.) arterioso sinistro; b.) microvascolare sinistro; c.) arterioso destro; d.) microvascolare destro.*

Le forme d'onda delle pressioni arteriose (Figura 4.9) non mostrano invece variazioni significative a seguito dell'implementazione di resistenze tempo-varianti, se non per una lieve modifica della morfologia e un incremento di circa il 10% del picco pressorio, riconducibile all'aumento della resistenza microvascolare che limita il deflusso ematico e determina un accumulo di sangue nei segmenti a monte.

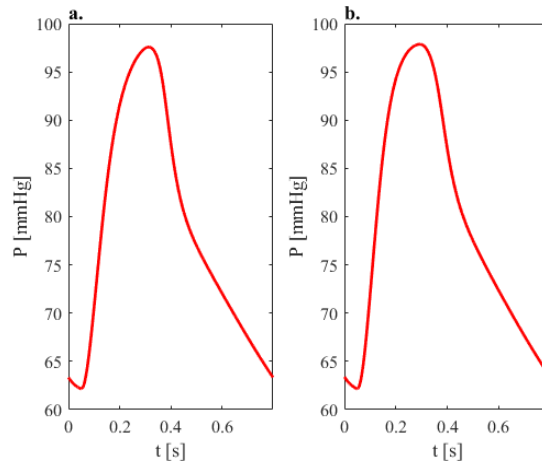


Figura 4.9: *Andamento temporale della pressione coronarica in presenza di resistenze tempo-varianti per il compartimento: a.) arterioso sinistro; b.) arterioso destro.*

Poiché la letteratura riporta una chiara predominanza diastolica nel flusso arterioso sinistro, l'obiettivo principale di questo lavoro è ridurre il contributo sistolico. A tal fine, l'idea è di intervenire sulla morfologia della funzione temporale del calibro coronarico, accelerando la fase di contrazione sistolica, così da incrementare più rapidamente la resistenza e ridurre il

flusso in ingresso. Berti (2024) [1], a tal proposito, ha proposto di utilizzare l'inverso della curva di elastanza, fornendo una giustificazione qualitativa dell'intuizione tramite la legge di Laplace:

$$r(t) = \frac{\sigma h}{E(t) \Delta V} \quad (4.3)$$

dove σ è la tensione parietale uniformemente distribuita, h lo spessore di parete e ΔV la variazione volumetrica. Tuttavia, l'elevato grado di approssimazione di tale approccio operativo ha motivato, nel presente lavoro di tesi, lo sviluppo di una strategia più rigorosa basata sull'aggiustamento della taratura dei parametri caratteristici della funzione di elastanza ventricolare nell'espressione del calibro vascolare, al fine di ottenere il pattern di flusso coronarico arterioso sinistro desiderato. In questa fase dell'analisi, le valutazioni si concentrano principalmente sul compartimento arterioso e microvascolare, per i quali è stato identificato il modello fisicamente basato di Namani et al. (2018) [2], che consente di fornire un'interpretazione meccanica alle scelte modellistiche adottate. Il compartimento venoso, invece, non è stato oggetto di un'analisi di dettaglio, anche in ragione della limitata disponibilità di dati di letteratura utili alla validazione. Pertanto, il modello con resistenze tempo-varianti proposto da Berti (2024) [1], che attribuisce ai parametri funzionali dell'elastanza i valori originali, continua a non riprodurre correttamente il flusso venoso (Figura 4.10), che risulta distribuito tra sistole e diastole, anziché mostrare una predominanza sistolica. Tale limite è verosimilmente riconducibile alla modellazione semplificata della microcircolazione, che non include esplicitamente un comportamento compliant, responsabile dei meccanismi di accumulo e rilascio di volume indotti dalla dinamica miocardica. Evidenze fisiologiche indicano infatti che la microcircolazione coronarica sia un compartimento altamente compliant, capace di accumulare volume in diastole e rilasciarlo in sistole per effetto della compressione miocardica, determinando sia il deflusso venoso sistolico sia il ritardo diastolico tra flusso arterioso e venoso. [24]

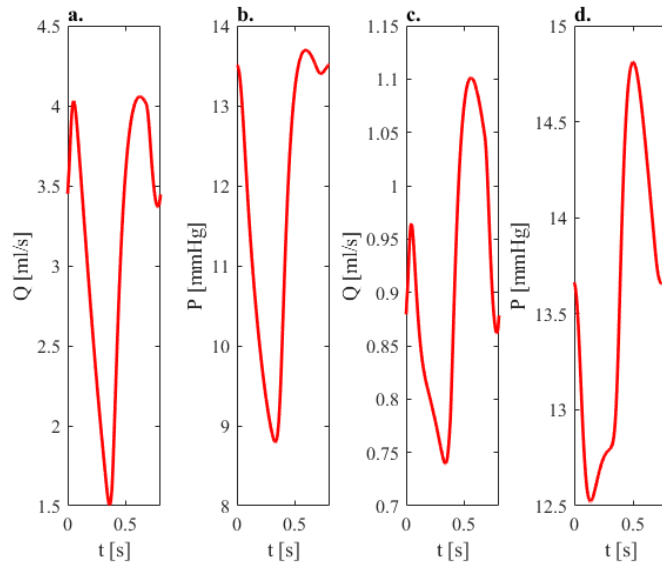


Figura 4.10: *Andamento temporale, in condizioni di resistenza tempo-varianti, di: a.) flusso coronarico venoso sinistro; b.) pressione coronarica venosa sinistra; c.) flusso coronarico venoso destro; d.) pressione coronarica venosa destra.*

Studi precedenti [55] mostrano che una riproduzione più realistica del flusso venoso richiede l'introduzione di un generatore di pressione intramiocardica; analogamente, Berti (2024) [1] propone tale termine forzante in serie alla compliance venosa. Sebbene tale approccio risulti efficace, esso introduce un elemento non fisicamente derivato dalle proprietà strutturali del sistema e, pertanto, non è stato approfondito nel presente lavoro. Un'analisi dettagliata del compartimento venoso, basata su una descrizione fisicamente fondata della microcircolazione, rappresenta quindi un possibile sviluppo futuro del modello.

4.2 Ottimizzazione della dinamica del calibro coronarico

Nel presente lavoro di tesi si interviene sulla descrizione della dinamica del calibro coronarico al fine di migliorarne la coerenza fisiologica. In particolare, appurato che i vasi coronarici sono immersi nel tessuto miocardico e quindi soggetti a sollecitazioni extravascolari cicliche derivanti dalla contrazione e dal rilassamento cardiaco, è verosimile riprodurre la dinamica del calibro vascolare attraverso la funzione di elastanza ventricolare tempo-variante normalizzata, ribaltata rispetto alle ascisse e opportunamente scalata. Tuttavia, l'impiego della sola elastanza capovolta, mantenendone invariati i parametri, non è sufficiente a riprodurre in modo accurato tutti i tratti distintivi dell'emodinamica coronarica fisiologica. Infatti, pur permettendo la descrizione dell'andamento bifasico del segnale, non rappresenta la predominanza diastolica del flusso arterioso sinistro. L'obiettivo della presente tesi è quindi riprodurre in modo accurato

i tratti distintivi dell'emodinamica fisiologica coronarica, mantenendo una struttura modellistica compatta e fisicamente basata.

Il contributo migliorativo apportato da questo lavoro si inserisce in tale contesto e si focalizza sulla forma d'onda del flusso coronarico arterioso sinistro. La corretta riproduzione dell'emodinamica di tale compartimento risulta particolarmente rilevante, in quanto rappresenta un riferimento privilegiato per la validazione del modello stesso, grazie alla maggiore disponibilità di dati clinici e modellistici su soggetti sani rispetto ai distretti microvascolare e venoso. Al fine di ottimizzare la forma d'onda del flusso coronarico nel compartimento arterioso sinistro, nel presente lavoro si interviene sulla morfologia della funzione di elastanza capovolta associata alla microvascolatura, che rappresenta il compartimento maggiormente sollecitato dalla contrazione miocardica e dal quale, pertanto, sono attese le variazioni più rilevanti del segnale emodinamico. In particolare, si agisce sui parametri caratteristici della funzione di elastanza (m_1 , m_2 , τ_1 , τ_2), che ne determinano la forma nel ciclo cardiaco. Si esegue quindi un'analisi di sensitività volta a valutare l'influenza delle variazioni parametriche sulla dinamica del flusso arterioso e del raggio microvascolare. L'analisi è inizialmente condotta considerando la variazione di ciascun parametro singolarmente, per poi estendersi a combinazioni selezionate dei parametri più influenti, con l'obiettivo di identificare configurazioni in grado di riprodurre in modo accurato il comportamento fisiologico di riferimento. Come riferimento per la validazione è stato utilizzato l'andamento del flusso coronarico derivato dal modello paziente-specifico di Kim et al. (2010) [52], geometricamente ricostruito a partire da dati di tomografia computerizzata relativi a un soggetto sano maschio adulto (Figura 4.11). Tale scelta consente un confronto non solo qualitativo, ma anche quantitativo, permettendo di valutare le forme d'onda ottenute sia in termini di morfologia che di valori di scala emodinamici. Ciò è possibile grazie al fatto che nello studio di Kim et al. (2010) [52], le forme d'onda arteriose dei due rami principali della coronaria sinistra, LAD e LCX, sono ottenute come somma istantanea dei contributi di flusso lungo ciascun ramo e le relative diramazioni fino al livello microvascolare. In maniera analoga, nel nostro modello coronarico, il compartimento arterioso rappresenta un insieme di elementi vascolari a monte della microcircolazione e il flusso simulato è la risultante dei contributi distribuiti lungo tale rete. Di conseguenza, la somma dei flussi attraverso le varie ramificazioni di LAD e LCX riportate da Kim et al. (2010) [52] risulta coerente con la rappresentazione adottata nel nostro modello, consentendo un confronto diretto tra le rispettive grandezze emodinamiche.

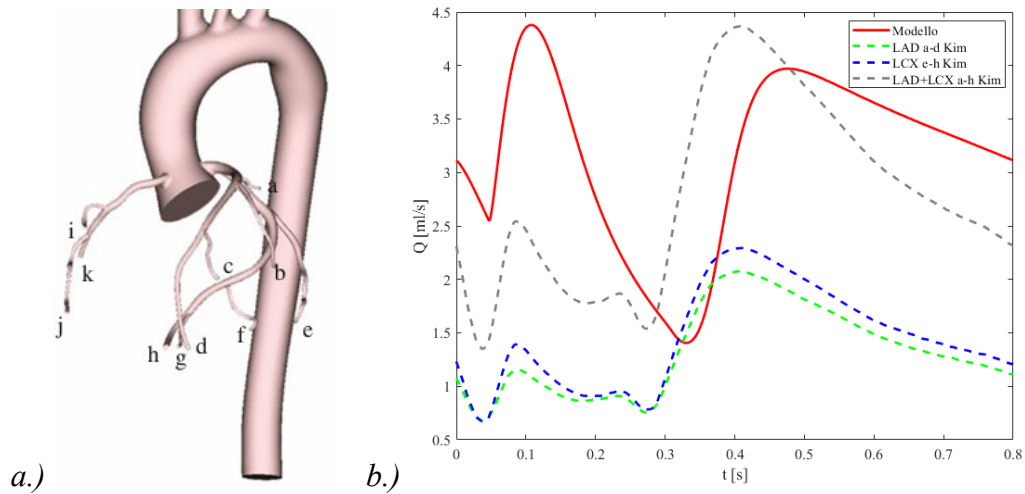


Figura 4.11: a.) Rappresentazione delle principali diramazioni coronariche originate dalla radice aortica: LAD (a-d), LCX (e-h) e RCA (i-k). [52] b.) Confronto tra gli andamenti del flusso coronarico arterioso sinistro ottenuti dal modello con resistenze tempo-varianti e valori dei parametri di $E(t)$ non aggiornati (curva rossa), dalla digitalizzazione dei flussi attraverso le diramazioni LAD (curva verde) e LCX (curva blu) riportati da Kim et al. (2010), e dalla somma LAD+LCX (curva grigia).

Al contrario, altri studi clinici, quali Lee et al. (2012) [9] e Golshirazi et al. (2020) [59], che riportano andamenti di flusso dell'arteria coronarica principale sinistra (LCA), risultando più adatti a un confronto di tipo puramente qualitativo, in ragione della diversa scala dei dati (Figura 4.12).

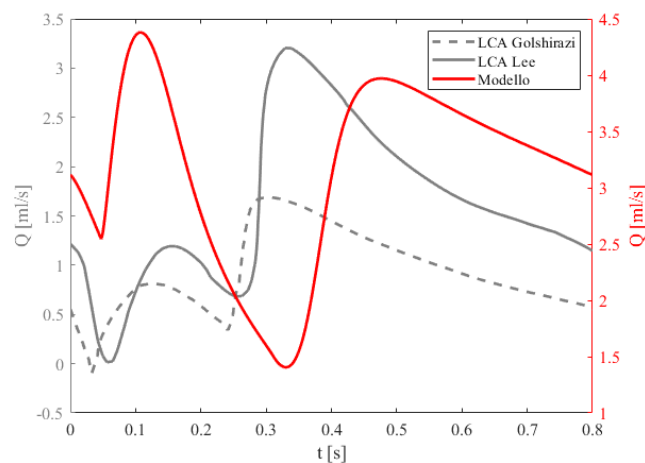


Figura 4.12: Confronto tra gli andamenti del flusso coronarico arterioso sinistro ottenuti dal modello con resistenze tempo-varianti e valori dei parametri di $E(t)$ non aggiornati (curva rossa) e dalla digitalizzazione dei dati riportati da Golshirazi et al. (2020) (curva grigia tratteggiata) e Lee et al. (2012) (curva grigia continua).

I valori di volume ematico identificati nei diversi riferimenti del modello presentato sono riportati in Tabella 4.3 e sono stati valutati come l'area sottesa a ciascuna curva di flusso su un ciclo cardiaco. Il volume arterioso stimato dal nostro modello è in buon accordo con quello derivato da Kim et al. (2010) [52], con una differenza di circa il 15%. Tale discrepanza può essere attribuita al fatto che, nel modello proposto, il compartimento arterioso rappresenta un dominio più esteso, che include sicuramente il breve tratto LCA che precede la biforcazione in LAD e LCX, trascurato invece da Kim et al. (2010) [52], e probabilmente anche delle porzioni vascolari più a valle rispetto a quelle considerate nello studio di riferimento. I volumi riferiti ai dati di Golshirazi et al. (2020) [59] e Lee et al. (2012) [9] risultano invece significativamente inferiori, in quanto riferiti ad un solo ramo arterioso.

$V_{\text{arterie modello}}$	$V_{\text{LAD+LCX Kim}}$	$V_{\text{LCA Golshirazi}}$	$V_{\text{LCA Lee}}$
2.5275 ml	2.2220 ml	0.7422 ml	1.2795 ml

Tabella 4.3: Confronto tra i volumi ematici nel compartimento arterioso predetti da diversi modelli.

4.2.1 Analisi di sensitività rispetto ai parametri dell'elastanza microvascolare

L'elastanza tempo-variante, utilizzata nel modello cardiovascolare per caratterizzare la dinamica ventricolare, viene impiegata nel presente lavoro come funzione guida per rappresentare l'effetto delle sollecitazioni extravascolari sulla dinamica del calibro coronarico. In particolare, si considera la forma normalizzata della curva di elastanza ventricolare ribaltata, assumendo che il raggio massimo corrisponda alla condizione a riposo e quello minimo alla riduzione percentuale riportata in letteratura. In tale contesto, l'analisi è focalizzata esclusivamente sulla morfologia temporale della curva, al fine di riprodurre i caratteristici picchi di flusso coronarico arterioso sinistro, trascurando i parametri che ne descrivono l'intervallo di variazione in ampiezza.

L'espressione adottata, basata sulla combinazione di due funzioni di Hill, è caratterizzata dai parametri m_1 , m_2 , τ_1 e τ_2 , che regolano la pendenza (m) e il posizionamento temporale (τ) delle fasi di contrazione (1) e rilassamento (2) nel ciclo cardiaco. Nel contesto dell'elastanza capovolta, tali parametri assumono un significato fisico diretto in termini di dinamica del calibro coronarico, in particolare:

- m_1 , che regola la pendenza della fase di attivazione, è associato alla velocità di risposta coronarica alla compressione miocardica e quindi alla rapidità di riduzione del raggio;
- m_2 , che controlla la pendenza della fase di deattivazione, è correlato alla dinamica di recupero del tono basale durante il rilassamento miocardico;
- τ_1 , che determina la durata relativa della fase di contrazione, è connesso all'intervallo temporale entro cui il vaso risponde alla sollecitazione miocardica;
- τ_2 , che definisce la durata relativa della fase di rilassamento e riempimento, è collegato al tempo di risposta del vaso coronarico alla riduzione della sollecitazione extravascolare e alla successiva risposta compliant al flusso.

L'analisi di sensitività monoparametrica consiste nel variare ciascun parametro in modo indipendente del $\pm 40\%$ e del $\pm 80\%$ rispetto al valore nominale microvascolare (Tabella 4.4).

m_1	m_2	τ_1	τ_2
1.3200	21.5000	0.2152	0.3616

Tabella 4.4: Valori nominali dei parametri della funzione di elastanza ventricolare.

Per τ_2 , in ragione della sua rilevanza nella fase diastolica, è stata inoltre esaminata una variazione ulteriore pari al -20% .

L'analisi evidenzia come l'aggiornamento dei valori dei diversi parametri influenzi selettivamente le componenti sistolica e diastolica del flusso coronarico arterioso sinistro. In particolare, il parametro m_1 (Figura 4.13a e 4.13b) risulta predominante nella modulazione del picco sistolico, mentre non ha alcun effetto in diastole. Si osserva infatti che un decremento di m_1 accelera la riduzione del raggio microvascolare fino ad ottenere una compressione quasi istantanea in sistole precoce, seguita da una dinamica di decrescita più graduale fino al valore minimo (0.7) in corrispondenza della fine della sistole. La più rapida riduzione iniziale del raggio anticipa l'incremento della resistenza vascolare e, di conseguenza, riduce in modo consistente il picco sistolico del flusso, che si avvicina a quello del riferimento, riproducendo la predominanza diastolica osservata fisiologicamente. Al contrario, un aumento di m_1 rallenta leggermente l'inizio della diminuzione del calibro e, di conseguenza, amplifica il picco sistolico, contrariamente a quanto desiderato. Analogamente, anche riparametrizzazioni di τ_1 (Figura 4.13c e 4.13d) hanno effetto sul picco sistolico, riducendolo quando la risposta vascolare è temporalmente anticipata rispetto alla dinamica di contrazione miocardica (τ_1 : -40% e -80%) e incrementandolo quando la risposta vascolare viene ritardata (τ_1 : 40% e 80%).

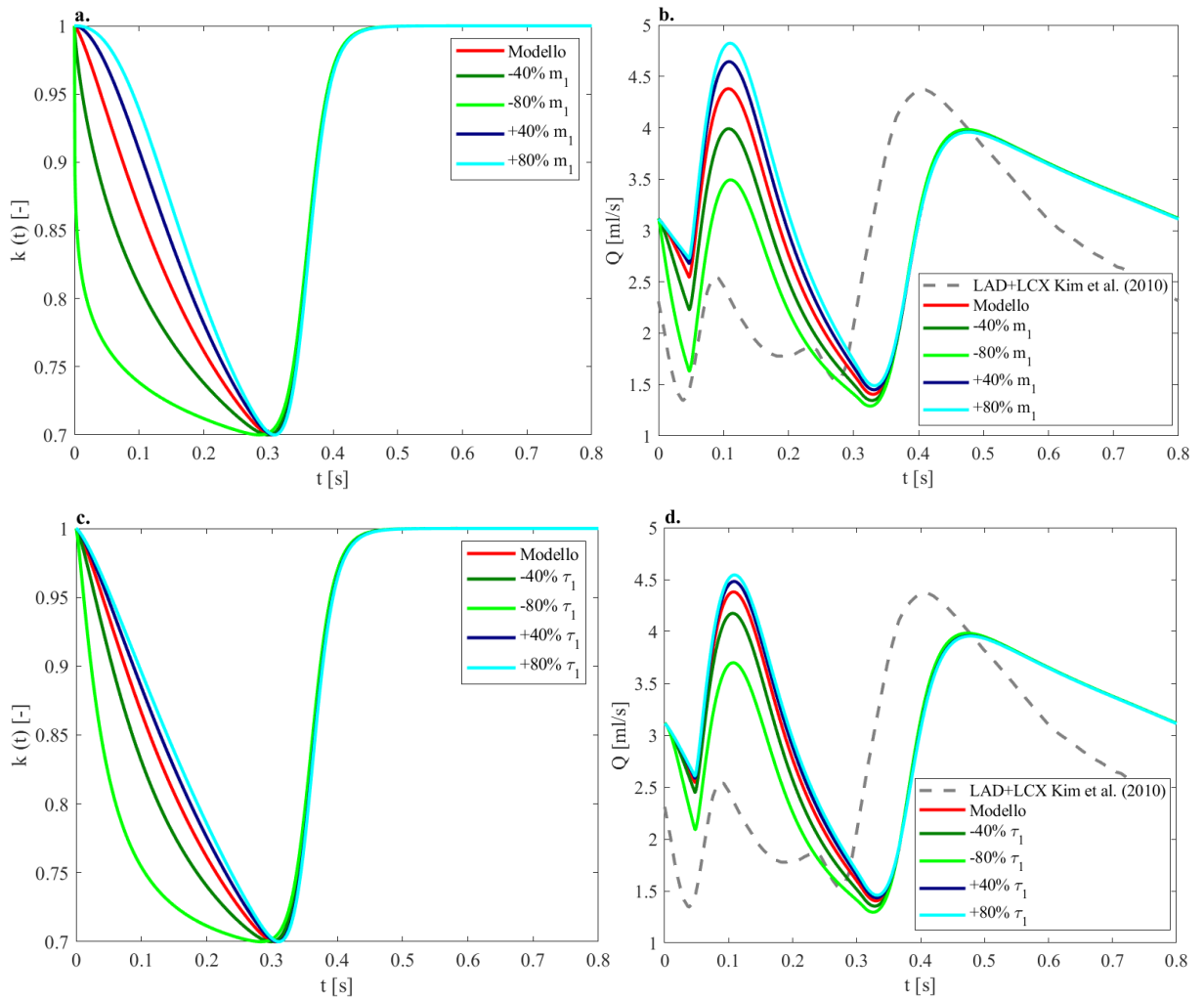


Figura 4.13: Confronto tra gli andamenti temporali ottenuti mediante elastanza ventricolare capovolta di: a.) calibro coronarico microvascolare con variazioni del parametro m_1 ; b.) flusso coronarico arterioso sinistro con variazioni del parametro m_1 ; c.) calibro coronarico microvascolare con variazioni del parametro τ_1 ; d.) flusso coronarico arterioso sinistro con variazioni del parametro τ_1 .

Variazioni del parametro m_2 (Figura 4.14a e 4.14b) influenzano prevalentemente il picco diastolico, anche se non in modo particolarmente significativo ai fini del nostro obiettivo. Le maggiori variazioni si osservano infatti per riduzioni della velocità di rilassamento vascolare (m_2 : 40% e 80%), che appiattiscono e ritardano il picco diastolico del flusso arterioso, allontanando la curva dal riferimento. Il parametro τ_2 (Figura 4.14c e 4.14d) emerge invece come il principale responsabile della dinamica diastolica. Un aumento della durata relativa della fase di rilassamento e riempimento (τ_2 : -20%, -40% e -80%) anticipa la fase di recupero del tono basale, incrementando la finestra temporale a ridotta resistenza vascolare, che favorisce una ripresa precoce del flusso e determina un incremento del picco diastolico, fino a superare

quello sistolico. Al contrario, ridurre la fase diastolica genera un ritardo nel rilassamento vascolare, che appiattisce e posticipa il picco diastolico del segnale emodinamico.

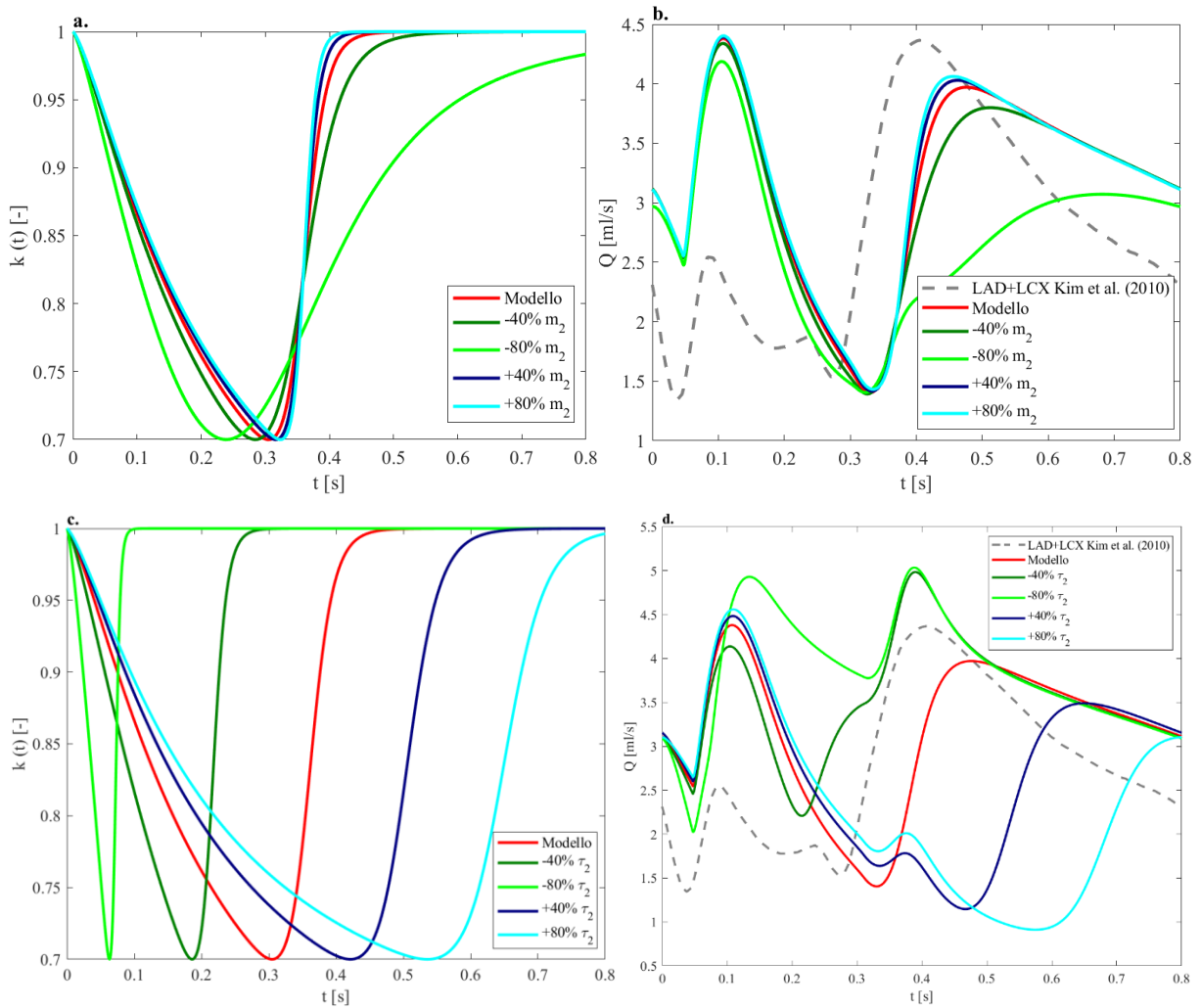


Figura 4.14: Confronto tra gli andamenti temporali ottenuti mediante elastanza ventricolare capovolta di: a.) calibro coronarico microvascolare con variazioni del parametro m_2 ; b.) flusso coronarico arterioso sinistro con variazioni del parametro m_2 ; c.) calibro coronarico microvascolare con variazioni del parametro τ_2 ; d.) flusso coronarico arterioso sinistro con variazioni del parametro τ_2 .

In Figura 4.15 viene riportato l'errore relativo tra predizione del modello ottenuta dalle variazioni di ciascun parametro e riferimento di Kim et al. (2010) [52] in termini di ampiezza del picco sistolico (identificato con marker vuoto) e del picco diastolico (identificato con marker pieno) della portata arteriosa. Si osserva che il modello originale sovrastima significativamente il picco sistolico (circa 70%) e sottostima quello diastolico (circa 10%), confermando l'incapacità della sola elastanza capovolta di riprodurre la corretta predominanza diastolica del flusso coronarico arterioso. Le riduzioni dei parametri m_1 e τ_1 attenuano progressivamente la sovrastima del picco sistolico, in particolare la variazione del -80% di m_1

avvicina significativamente il picco sistolico al riferimento, pur mantenendo una discrepanza residua (circa 40%), in parte attribuibile alle differenze di scala tra modello e dati fisiologici. Le variazioni di m_2 risultano poco efficaci nel correggere la sottostima del picco diastolico, non discostandosi significativamente del valore originale nella direzione desiderata. Al contrario, una riduzione di τ_2 del 20% o del 40% conduce ad una sovrastima del picco diastolico, rispettivamente del 6% e 14% circa rispetto al riferimento. Tuttavia, poiché per variazioni del -40% emerge una distorsione della forma d'onda del flusso, che presenta una doppia pendenza nella fase di crescita diastolica, una modulazione del -20% rappresenta il miglior compromesso tra accuratezza quantitativa e coerenza fisiologica.

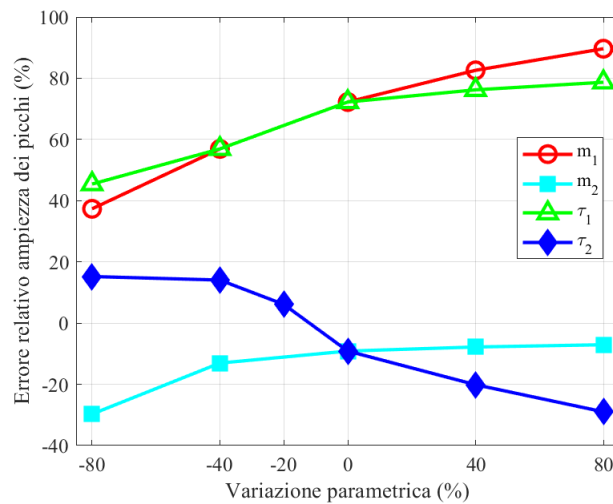


Figura 4.15: *Analisi di sensitività sull'errore relativo nella stima dell'ampiezza dei picchi del flusso coronarico arterioso sinistro, sistolico (marker vuoti) e diastolico (marker pieni), al variare dei parametri dell'elastanza m_1 , m_2 , τ_1 e τ_2 .*

Al fine di quantificare l'effetto delle variazioni parametriche sulla sincronizzazione tra dinamica vascolare e meccanica cardiaca, in Figura 4.16 viene inoltre valutato lo sfasamento temporale tra l'istante di picco del flusso predetto dal modello e quello del riferimento fisiologico di Kim et al. (2010) [52]. Si osserva che nel modello originale il picco sistolico è sostanzialmente in fase col riferimento fisiologico, mentre il picco diastolico risulta ritardato di circa 80 ms. Le variazioni dei parametri m_1 e τ_1 non producono effetti apprezzabili sulla posizione temporale del picco sistolico, indicando che la fase di attivazione vascolare rimane sostanzialmente invariata rispetto al riferimento e che tali parametri agiscono prevalentemente sull'intensità della risposta dei vasi coronarici. Le variazioni del parametro m_2 non risultano efficaci nel correggere lo sfasamento del picco diastolico, poiché incrementi di m_2 mantengono sostanzialmente invariato il ritardo rispetto al riferimento, mentre sue riduzioni tendono ad accentuarlo ulteriormente, suggerendo che una modifica della velocità di rilassamento

vascolare non stabilisce una corretta sincronizzazione della risposta diastolica. Analogamente, un aumento di τ_2 posticipa ulteriormente il picco diastolico; al contrario, la sua riduzione ne anticipa progressivamente la comparsa. In particolare, una diminuzione del 20% consente di ottenere una sostanziale coincidenza temporale tra il picco diastolico simulato e quello fisiologico, evidenziando come l'istante di inizio del rilassamento vascolare rappresenti il fattore determinante per la corretta sincronizzazione dell'emodinamica coronarica.

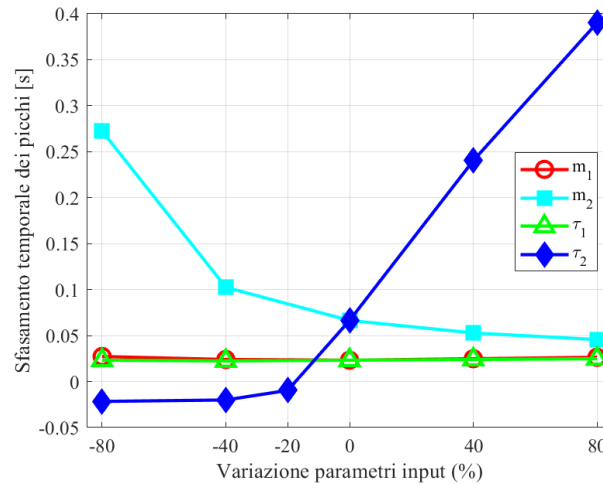


Figura 4.16: *Analisi di sensitività sullo sfasamento temporale dei picchi del flusso coronarico arterioso sinistro, sistolico (marker vuoti) e diastolico (marker pieni), al variare dei parametri dell'elastanza m_1 , m_2 , τ_1 e τ_2 .*

Complessivamente, l'analisi di sensitività monoparametrica evidenzia che la corretta riproduzione della morfologia fisiologica del flusso coronarico richiede una modulazione congiunta della rapidità di riduzione del calibro e dell'anticipazione del rilassamento vascolare. Se il parametro τ_2 risulta il principale determinante della dinamica diastolica, e in particolare una sua riduzione del 20% consente di amplificare e sincronizzare il picco diastolico del flusso arterioso; la modulazione della componente sistolica risulta invece governata in misura comparabile dai parametri m_1 e τ_1 , sebbene quest'ultimo mostri un effetto leggermente più attenuato. Per questo motivo, si è proceduto al confronto tra le configurazioni che massimizzano la riduzione del picco sistolico, corrispondenti a una variazione del -80% per entrambi i parametri. I risultati (Figura 4.17) mostrano che la riduzione di m_1 induce una contrazione microvascolare più repentina dell'attivazione ventricolare nelle fasi iniziali della sistole rispetto a τ_1 , suggerendo che la risposta del vaso coronarico alla sollecitazione extravascolare sia fortemente sensibile all'insorgenza della contrazione miocardica, piuttosto che all'intensità dello stimolo. Tuttavia, poiché in entrambe le configurazioni il raggio raggiunge il valore minimo in corrispondenza della fine della sistole, la maggiore ripidità iniziale associata a m_1 si

traduce in una successiva fase di decrescita più graduale rispetto al caso τ_1 . Questa differenza si riflette sull'onda di flusso arterioso, determinando un picco sistolico inferiore di circa il 6% nel caso m_1 rispetto a τ_1 , rendendo la modulazione di m_1 del -80% la configurazione più aderente al riferimento. Inoltre, la combinazione dei parametri m_1 e τ_1 non produce variazioni apprezzabili rispetto alla modulazione del solo parametro m_1 , né in termini di dinamica del calibro coronarico, che mantiene un andamento pressoché sovrapponibile, né in termini di flusso arterioso, il cui picco sistolico si riduce marginalmente (circa 1%). Questo risultato evidenzia la predominanza del parametro m_1 nella regolazione della componente sistolica e il fatto che la sua riduzione dell'80% consente di ottenere la massima riduzione del picco.

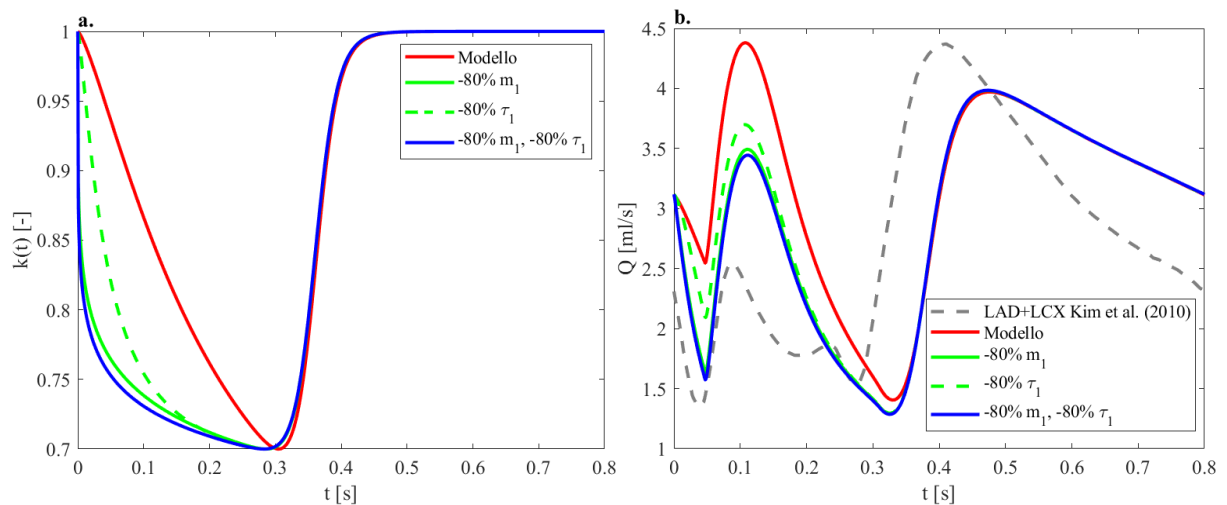


Figura 4.17: Confronto tra gli andamenti temporali ottenuti mediante variazioni del parametro m_1 (-80%), τ_1 (-80%) e dalla loro combinazione di: a.) raggio microvascolare; b.) flusso coronarico arterioso sinistro, rispetto alla configurazione non riparametrizzata e al riferimento.

Parallelamente, si osserva che anche la modulazione di τ_2 consente di ottenere una predominanza diastolica del flusso arterioso, sebbene di minore entità rispetto a quanto ottenuto variando m_1 , oltre che un miglior allineamento temporale del picco. Sulla base di queste evidenze, si è quindi considerata una modulazione combinata dei parametri m_1 e τ_2 , rispettivamente pari al -80% e al -20% (Figura 4.18). La combinazione dei due parametri produce un comportamento ibrido caratterizzato da una rapida riduzione iniziale del calibro coronarico, seguita da una fase di contrazione più graduale ma comunque più sostenuta rispetto al caso in cui si agisce sul solo parametro m_1 . Ciò è dovuto al fatto che il raggio deve raggiungere il valore minimo in un intervallo temporale più breve, in conseguenza dell'anticipazione del rilassamento vascolare rispetto alla dinamica ventricolare indotta dalla riduzione di τ_2 . Questa dinamica vascolare si traduce in un'onda di flusso più fedele al

referimento; in particolare, si osserva un incremento del picco diastolico e una riduzione di quello sistolico, con un aumento del loro rapporto relativo. Inoltre, i due picchi risultano correttamente allineati nel tempo rispetto al riferimento e, per la prima volta, la rapida decrescita iniziale del flusso arterioso risulta ad un livello paragonabile al minimo tra i due picchi, avvicinandosi alla configurazione fisiologica, a differenza dei casi precedenti.

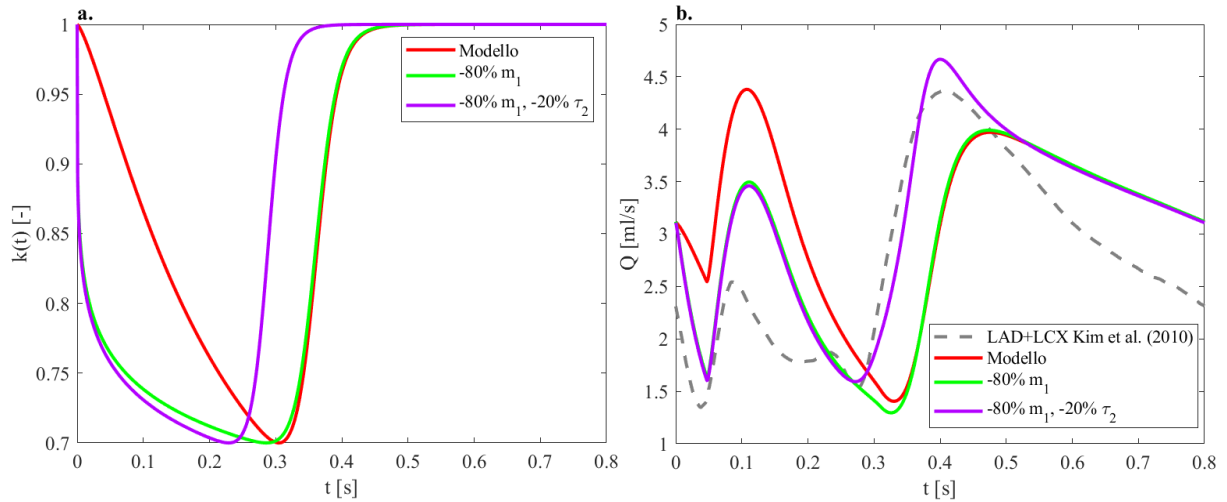


Figura 4.18: Confronto tra gli andamenti temporali ottenuti mediante variazioni del parametro m_1 (-80%) e dei parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%) di: a.) raggio microvascolare; b.) flusso coronarico arterioso sinistro, rispetto alla configurazione non riparametrizzata e al riferimento.

In conclusione, dall'analisi emerge che la sola modulazione di m_1 del -80% e la sua combinazione con una riduzione del 20% di τ_2 rappresentano le due configurazioni più efficaci al fine di ottenere una predominanza diastolica del flusso coronarico nel compartimento arterioso sinistro. Per ulteriori considerazioni circa l'influenza di tali modulazioni sull'emodinamica coronarica, in particolare sulla pressione arteriosa e sulla portata microvascolare, si rimanda all'Appendice A.

È stata inoltre condotta un'analisi di sensitività monoparametrica sul compartimento arterioso, dalla quale emerge che la modulazione del calibro coronarico arterioso esercita un'influenza significativamente più limitata sui picchi di flusso rispetto a quanto osservato dalle medesime variazioni applicate al compartimento microvascolare. Ciò conferma che la dinamica microvascolare rappresenta il principale determinante della modulazione della portata arteriosa, supportando la scelta di non considerare ulteriori variazioni parametriche sul compartimento arterioso.

4.2.2 Validazione delle forme d'onda del flusso coronarico

Sulla base delle considerazioni discusse nel paragrafo precedente, la coerenza di scala tra gli andamenti di flusso coronarico confrontati, derivati dalla somma dei contributi lungo le varie diramazioni del compartimento arterioso, permette di estendere il confronto tra il presente modello coronarico e quello proposto da Kim et al. (2010) [52] ad un'analisi quantitativa. A tal fine, si sono considerati tre indici principali:

- l'errore medio assoluto (*MAE*) su segnali normalizzati rispetto al proprio valore massimo, volto a quantificare la discrepanza di forma tra il flusso simulato ($Q_{modello}$) e quello di riferimento ($Q_{riferimento}$) in un ciclo cardiaco, indipendentemente dalla loro ampiezza:

$$MAE = \frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{|Q(t)_{modello}|}{\max(Q(t)_{modello})} - \frac{|Q(t)_{riferimento}|}{\max(Q(t)_{riferimento})} \right)}{n} \quad (4.4)$$

- il rapporto medio tra flusso diastolico e sistolico (*mDSFR*), definito dall'Equazione 3.18;
- il rapporto tra i picchi diastolico e sistolico (*pDSFR*), calcolato come:

$$pDSFR = \frac{\max_{T_{es} < t < T_{ed}} Q(t)}{\max_{0 < t < T_{es}} Q(t)} \quad (4.5)$$

dove $t = T_{es}$ rappresenta la telesistole e $t = T_{ed}$ la telediastole.

I risultati quantitativi riportati in Tabella 4.5 confermano le evidenze qualitative. In particolare, la configurazione non riparametrizzata, pur non discostandosi ampiamente dal valore medio del flusso coronarico arterioso sinistro di riferimento [52], non è in grado di riprodurre la predominanza diastolica, come evidenziato dal relativo valore di *pDSFR*, inferiore all'unità. La riduzione dell'80% di m_1 , che comporta una marcata attenuazione del picco sistolico, consente invece di stabilire la predominanza diastolica (*pDSFR* > 1) e incrementa significativamente il valore di *mDSFR* (circa 26%) rispetto alla configurazione originale. Tuttavia, l'errore medio presenta una riduzione trascurabile rispetto al caso precedente, indicando che la sola modulazione della fase sistolica non è sufficiente a garantire un'ottima aderenza complessiva del segnale. Al contrario, nella configurazione combinata m_1 (-80%)- τ_2 (-20%) il valore di *MAE* si riduce significativamente fino a 0.08, corrispondente al -60% rispetto alla configurazione non riparametrizzata e ad una differenza inferiore al 10% rispetto al riferimento. Anche i rapporti

$mDSFR$ e $pDSFR$ si avvicinano sensibilmente ai valori fisiologici, mantenendo una differenza del 10% e del 22% rispettivamente, grazie all'azione congiunta di riduzione del picco sistolico e amplificazione di quello diastolico, che consente di correggere simultaneamente la distribuzione temporale e l'ampiezza relativa del flusso.

	Kim et al. (2010) [52]	Configurazione non riparametrizzata	Configurazione -80% m_1	Configurazione -80% m_1, -20% τ_2
MAE	X	0.2071	0.1999	0.0821
mDSFR	2.7188	1.7204	2.1619	2.4414
pDSFR	1.7186	0.9058	1.1405	1.3476

Tabella 4.5: *Confronto quantitativo del flusso coronarico arterioso nelle diverse configurazioni del modello, valutato mediante gli indici MAE, mDSFR e pDSFR.*

Nel complesso, gli indici quantitativi evidenziano come la sola modulazione della componente sistolica migliori la morfologia del segnale senza incidere significativamente sull'errore globale, mentre l'introduzione di una modulazione della dinamica diastolica risulta determinante per ottenere una rappresentazione quantitativamente e morfologicamente più accurata del flusso coronarico.

Appurata la validità dei risultati ottenuti dall'analisi di sensitività, è evidente che la dinamica del calibro coronarico non segue istantaneamente la legge dell'elastanza ventricolare, ma riflette l'interazione tra le sollecitazioni miocardiche e le proprietà meccaniche della parete vascolare. Ne consegue che la sola elastanza capovolta, pur rappresentando un primo livello di approssimazione, non è sufficiente a descrivere in modo completo la dinamica vascolare, rendendo necessaria l'introduzione di una componente meccanica nella modellazione del calibro coronarico, qui implicitamente rappresentata attraverso la ricalibratura dei parametri dell'elastanza.

4.2.3 Ruolo della compliance nella modulazione del flusso coronarico

Dall'analisi numerica condotta sui parametri dell'elastanza associati al compartimento microvascolare emerge come specifiche modulazioni consentano di riprodurre in modo soddisfacente la morfologia del flusso arterioso nel ramo coronarico sinistro. Tuttavia, l'entità delle variazioni richieste, in particolare per i parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%), suggerisce che tali modifiche compensino, almeno in parte, l'assenza di ulteriori meccanismi fisiologici nel

modello. Tra questi, un ruolo rilevante è plausibilmente attribuibile alla compliance vascolare, che regola la capacità dei vasi coronarici di accumulare e rilasciare volume ematico, influenzando sia l'ampiezza dei picchi di flusso sia la loro distribuzione temporale. Di conseguenza, la necessità di introdurre variazioni marcate nei parametri che governano la resistenza tempo-variante microvascolare può essere imputabile all'ipotesi di compliance costante, che limita la capacità del modello di modulare dinamicamente il segnale emodinamico. L'analisi degli effetti della compliance arteriosa e venosa, che a rigori, proseguendo nel ragionamento già avviato con i contributi resistivi, dovrebbe essere assunta tempo-variante, viene avviata con una prima estensione del modello che considera una variazione della compliance coerente con la dinamica del raggio vascolare (Equazione 4.2). In particolare, si assume che i valori estremi della compliance arteriosa e venosa siano associati rispettivamente alle condizioni di massimo e minimo calibro dei vasi, al fine di valutare entro quale intervallo la sua variabilità possa contribuire alla modulazione del flusso coronarico arterioso. Considerando che il raggio coronarico varia durante il ciclo cardiaco del -15% nelle arterie e del +10% nelle vene, si ottiene una relazione inversa tra i valori estremi dei due compartimenti. Sulla base di tale osservazione, sono state valutate quattro diverse configurazioni:

- massima compliance arteriosa (0.0077 ml/mmHg) e minima compliance venosa (0.0627 ml/mmHg), corrispondente al caso di riferimento a compliance costanti;
- minima compliance arteriosa (0.0048 ml/mmHg) e venosa (0.0627 ml/mmHg), ovvero si considera l'effetto della variazione della sola compliance arteriosa;
- massima compliance arteriosa (0.0077 ml/mmHg) e venosa (0.0834 ml/mmHg), ovvero si valuta l'effetto della variazione della sola compliance venosa;
- minima compliance arteriosa (0.0048 ml/mmHg) e massima compliance venosa (0.0834 ml/mmHg), ovvero si applica una variazione combinata dei due compartimenti.

Dall'analisi delle forme d'onda risultanti dalla simulazione con resistenze tempo-varianti non riparametrizzate (Figura 4.19) emerge che la morfologia del flusso coronarico risente della diminuzione della compliance arteriosa ma non dell'aumento di quella venosa. In particolare, la riduzione massima della compliance arteriosa, pari a circa il 60% rispetto alla configurazione con resistenza tempo-variante e compliance costante, determina un'attenuazione del picco sistolico e un incremento di quello diastolico, favorendo l'insorgenza di una predominanza diastolica del flusso.

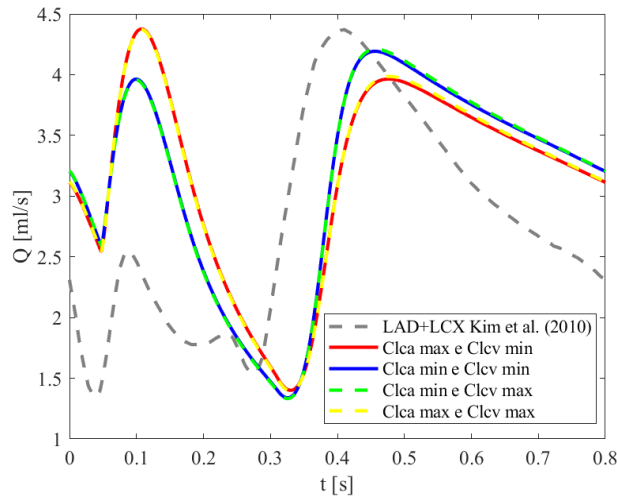


Figura 4.19: *Confronto tra gli andamenti del flusso coronarico arterioso sinistro ottenuti mediante combinazioni dei valori estremi della compliance tempo-variante arteriosa (C_{LCA}) e venosa (C_{LCV}), rispetto al riferimento.*

Tuttavia, tale effetto risulta quantitativamente inferiore rispetto a quello ottenuto mediante la modulazione dei parametri m_1 e $m_1\text{-}\tau_2$, in quanto la riduzione del picco sistolico ottenuta tramite l'introduzione della compliance tempo-variante è circa dimezzata rispetto a quella associata alla riduzione dell'80% di m_1 . Di conseguenza, le configurazioni basate sulla modulazione della resistenza microvascolare tempo-variante si confermano più efficaci nel riprodurre la morfologia del flusso di riferimento.

L'applicazione congiunta delle medesime modulazioni dei parametri dell'elastanza alla resistenza microvascolare e alla compliance arteriosa evidenzia, tuttavia, un miglioramento significativo dei risultati (Figura 4.20), mostrando come la massima variazione della compliance arteriosa possa permettere di ottenere una morfologia del flusso realistica con variazioni meno estreme dei parametri dell'elastanza. Questo risultato suggerisce che l'emodinamica coronarica è regolata da un'interazione tra effetti resistivi e capacitivi; pertanto, una modellazione realistica richiede una descrizione accoppiata di tali meccanismi. Poiché l'analisi condotta si limita alla valutazione del range di variabilità della compliance entro gli estremi del calibro coronarico, risulterà opportuno, come sviluppo futuro, introdurre esplicitamente una compliance tempo-variante nella formulazione differenziale del modello, al fine di analizzarne l'effetto sulla dinamica del flusso in modo più accurato.

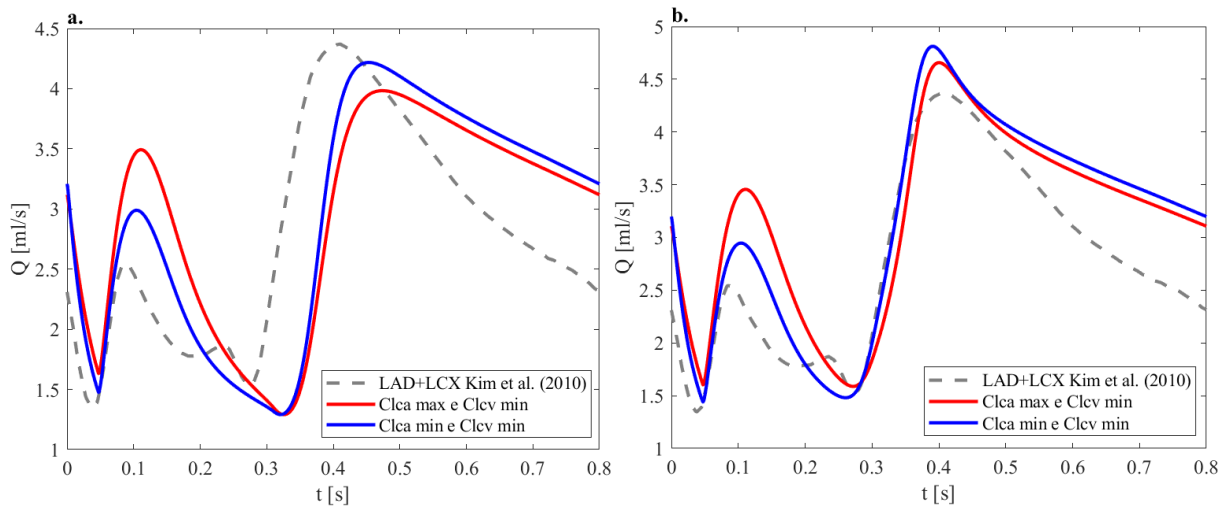


Figura 4.20: Confronto tra gli andamenti del flusso coronarico arterioso sinistro ottenuti mediante combinazioni dei valori estremi della compliance tempo-variante arteriosa (C_{LCA}) e venosa (C_{LCV}), in presenza di modulazione dei parametri associati alla microvascolatura:

a.) m_1 (-80%); b.) m_1 (-80%) e τ_2 (-20%), rispetto al riferimento.

4.3 Confronto tra modellazione *lumped* e fisicamente basata della dinamica vascolare coronarica

Al fine di comprendere il significato fisico della ricalibratura numerica del parametro m_1 dell'elastanza, l'andamento temporale del raggio vascolare viene confrontato con quello derivato impiegando la relazione fisicamente basata proposta da Namani et al. (2018) [2], che incorpora esplicitamente la meccanica vascolare completa. Nel presente lavoro, tuttavia, si trascura il contributo attivo della parete dei vasi coronarici, relativo ai controlli miogenico, endoteliale e metabolico, in quanto non influenzano significativamente l'emodinamica coronarica su scala *intrabeat*, e si concentra l'attenzione sulla risposta passiva del calibro coronarico alla pressione trasmurale. Si implementa quindi, all'interno del modello coronarico predisposto, la relazione tra pressione trasmurale e raggio passivo descritta da Namani et al. (2018) [2], riportata dall'Equazione 3.21, per tre diversi ordini vascolari: grandi arterie (ordine vascolare 10), arteriole (ordine vascolare 6) e capillari (ordine vascolare 0). Poiché l'obiettivo è individuare il contributo della meccanica vascolare in risposta alla sollecitazione miocardica, le condizioni al contorno pressorie entro l'equazione fisicamente basata sono assunte coerentemente con il nostro modello. In particolare, la pressione intravascolare e quella extravascolare (Tabella 4.6) sono espresse come frazioni rispettivamente della pressione aortica

e ventricolare, opportunamente modulate in funzione dell'ordine vascolare, secondo quanto riportato da Wang et al. (2024) [48].

	Grandi arterie	Arteriole	Capillari
Pressione interna	$0.82 P_{AO}$	$0.27 P_{AO}$	$0.21 P_{AO}$
Pressione esterna	$1/11 P_{LV}$	$5/11 P_{LV}$	P_{LV}

Tabella 4.6: *Input per il calcolo della dinamica passiva del raggio coronarico.*

Innanzitutto, viene simulata la risposta passiva del calibro coronarico al carico extravascolare in assenza di *tethering*, impiegando l'Equazione 3.21. I valori assegnati ai parametri fisici sono quelli riportati in Tabella 3.6, ad eccezione di B_p , che rappresenta il valore minimo del raggio, assunto pari a 0 per tutti gli ordini vascolari. Tale scelta implica l'assenza di un limite inferiore al collasso del vaso, consentendo, quindi, in presenza di elevate sollecitazioni extravascolari, una riduzione del calibro fino all'occlusione completa. Ne risultano gli andamenti temporali del raggio normalizzato presentati in Figura 4.21, da cui si può osservare che le grandi arterie, in quanto localizzate sulla superficie miocardica sono debolmente influenzate dalla meccanica cardiaca; pertanto, mantengono un raggio pressoché costante durante l'intero ciclo cardiaco. Al contrario, i vasi microvascolari mostrano una risposta estremamente rapida e marcata alla sollecitazione miocardica, raggiungendo il valore minimo del raggio in meno di 0.1 s. In particolare, le arteriole presentano una riduzione del calibro fino all'80% in sistole precoce, seguita da una graduale ripresa nella fase sistolica intermedia, che si stabilizza a valori leggermente superiori, e da una rapida riespansione durante il rilassamento miocardico, fino a superare il valore del raggio a riposo. Tale comportamento diastolico del raggio supporta l'interpretazione della microvascolatura come serbatoio dinamico di volume ematico, che accumula sangue prima di farlo defluire a valle. I capillari mostrano un andamento analogo ma più estremo, in quanto, essendo soggetti a una maggiore pressione intramocardica, collassano quasi completamente durante la sistole e mantengono il raggio al valore minimo per tutta la fase di contrazione miocardica.

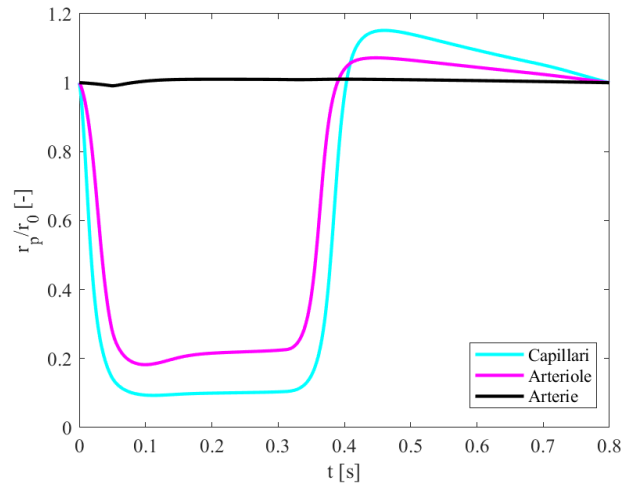


Figura 4.21: Andamento temporale del raggio coronarico normalizzato ottenuto mediante la relazione pressione-diametro di Namani et al. (2018) in assenza di *tethering* (Equazione 3.21) per diversi ordini vascolari: arterie, arteriole, capillari.

Considerato che nello studio di Namani et al. (2018) [2] vengono distinti diversi ordini vascolari, mentre nel nostro modello coronarico è presente un unico compartimento microvascolare, che oltre ad arteriole e capillari include anche le venule, si osserva che l'andamento microvascolare equivalente di Namani si collocherebbe tra quello arteriolare e quello capillare. Alla luce di questa considerazione, si confrontano le dinamiche vascolari ottenute mediante la relazione fisica proposta da Namani et al. (2018) [2] con quelle derivate dal capovolgimento dell'elastanza ventricolare (Figura 4.22a). Il confronto evidenzia che il solo capovolgimento della funzione di elastanza non è sufficiente a riprodurre la dinamica fisica del calibro coronarico, in quanto genera una riduzione sistolica del raggio troppo graduale. L'aggiustamento della taratura del parametro m_1 , pari al -80%, consente invece di ottenere una rapida decrescita iniziale seguita da una fase di quasi stabilizzazione del raggio, in accordo con l'andamento microvascolare ottenuto dall'approccio fisicamente basato. Tuttavia, il metodo di riparametrizzazione proposto non riesce a riprodurre l'aumento del raggio diastolico oltre il raggio a riposo, probabilmente a causa della definizione del contributo passivo dell'elastanza. La differenza più rilevante tra i due approcci emerge però nella fase sistolica, dove la percentuale di riduzione del calibro microvascolare è nettamente diversa. Questa discrepanza deriva direttamente dalla fisica del modello, in quanto l'assenza del *tethering* determina il collasso dei vasi complianti e l'annullamento del flusso microvascolare (Figura 4.22b), in presenza di pressioni transmurali negative. Tale comportamento, pur coerente dal punto di vista meccanico, non riflette però la fisiologia *in vivo*, dove la riduzione del raggio microvascolare è contenuta dalla presenza di strutture collageniche nello spazio interstiziale che ancorano i vasi al miocardio, impedendone il collasso durante la contrazione ventricolare.

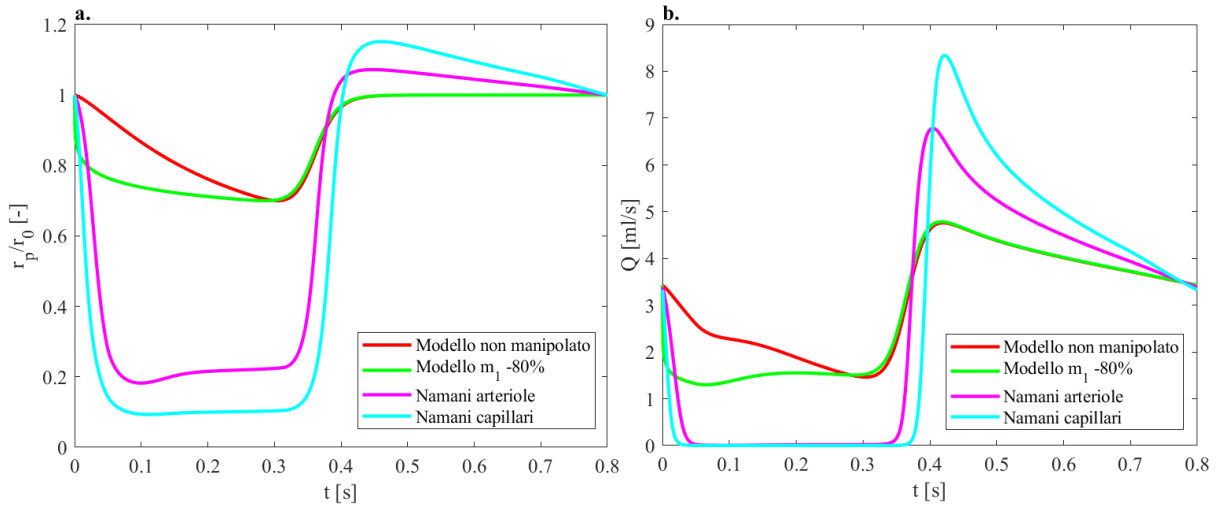


Figura 4.22: Confronto tra gli andamenti temporali ottenuti mediante la relazione fisica di Namani et al. (2018) in assenza di *tethering* (Equazione 3.21) di: a.) raggio microvascolare; b.) flusso coronarico microvascolare sinistro, rispetto al capovolgimento dell’elastanza e alla riparametrizzazione di m_I (-80%).

Per rappresentare tale effetto fisiologico, viene quindi introdotto esplicitamente il contributo del *tethering* nella relazione di equilibrio delle tensioni (Equazione 3.26), da cui, trascurando la componente attiva, si ottiene:

$$(\Delta P - \Delta P_{\text{pas}}) r_{\text{reg}} + T_{\text{teth}} = 0 \quad (4.6)$$

$$\left[\Delta P - \left(C_p \tan \left(\frac{\pi r_{\text{reg}}}{A_p} - \frac{\pi}{2} \right) + \varphi_p \right) \right] r_{\text{reg}} + C_{\text{str}} \max \left(0, (r_0 - r_{\text{reg}})^2 \right) = 0 \quad (4.7)$$

Il valore del raggio viene determinato risolvendo iterativamente l’Equazione 4.7 mediante la funzione *fsolve* di MatLab. A tal fine, viene assegnata una stima iniziale del raggio pari all’inversa approssimata della relazione pressione-raggio (Equazione 3.21) nel caso di pressioni transmurali positive, mentre per pressioni transmurali negative si assume come valore iniziale la media tra il raggio minimo e quello a riposo, favorendo la convergenza verso una soluzione fisicamente plausibile.

Dall’osservazione degli andamenti del calibro vascolare (Figura 4.23) è evidente che l’inclusione del *tethering* modifica significativamente la risposta microvascolare, mentre le grandi arterie non sono influenzate da tale contributo e continuano a mantenere un valore costante. In particolare, la morfologia dell’andamento del raggio microvascolare rimane pressoché invariata rispetto al caso precedente, e la maggiore influenza dell’ancoraggio si manifesta sull’entità della sua riduzione, pari a circa il 45% nelle arteriole e al 30% nei capillari. L’effetto del *tethering* sembrerebbe quindi essere più marcato a livello arteriolare, ma ciò potrebbe dipendere dall’ipotesi semplificativa, impiegata nella trattazione di Namani et al.

(2018) [2], di utilizzare la medesima rigidezza per tutti gli ordini vascolari; quando invece è plausibile che i vasi di calibro minore presentino una maggiore densità di fibre collageniche e quindi una rigidezza complessivamente superiore. Inoltre, si osserva una leggera variazione della pendenza della curva vascolare in prossimità dei valori minimi del raggio, sia per le arteriole che per i capillari, rispetto al caso senza *tethering*, attribuibile al progressivo coinvolgimento di fibre collageniche di diversa lunghezza, le quali tendendosi rallentano la decrescita del calibro coronarico, fino a stabilizzarlo al minimo quando sono tutte attivate.

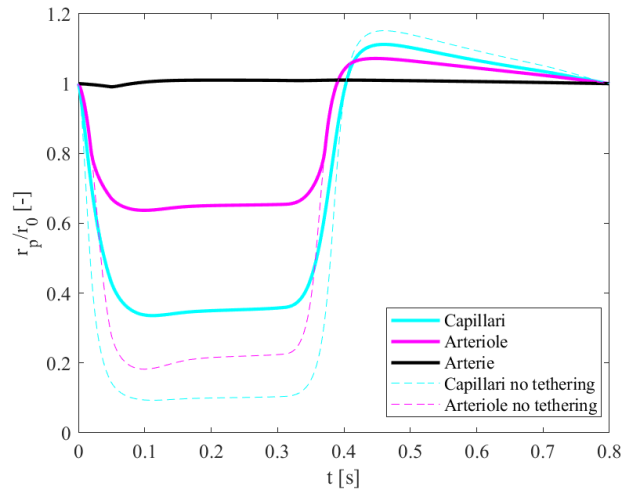


Figura 4.23: Andamento temporale del raggio coronarico normalizzato ottenuto mediante la relazione pressione-diametro di Namani et al. (2018) in presenza di *tethering* (linee continue, Equazione 4.7) e in assenza di *tethering* (linee tratteggiate, Equazione 3.21) per diversi ordini vascolari: arterie, arteriole, capillari.

Ripetendo il confronto degli andamenti temporali del calibro coronarico in presenza di *tethering* con i risultati ottenuti dal capovolgimento dell’elastanza ventricolare e la ricalibrazione del parametro m_1 (Figura 4.24), si osserva corrispondenza sia in termini di morfologia sia di scala. Al fine di operare un confronto più diretto, viene inoltre costruito un andamento microvascolare equivalente delle curve ottenute dalla relazione fisica di Namani et al. (2018) [2], mediando il contributo capillare e il doppio prodotto di quello arteriolare, al fine di includere anche le venule, che secondo Wang et al. (2024) [48] hanno un comportamento assimilabile a quello arteriolare in termini di andamento normalizzato. Come atteso, il raggio microvascolare così calcolato si colloca tra gli andamenti capillare e arteriolare, mantenendo inalterata la morfologia, che risulta conforme a quella ottenuta dalla modulazione di m_1 del -80%. Tuttavia, permane una non congruenza in fase diastolica, probabilmente attribuibile al fatto che il modello 0D adottato nella simulazione della dinamica vascolare non tiene conto della presenza dello spazio interstiziale, che permette un’espansione del raggio coronarico, imponendo invece

un vincolo di aderenza tra miocardio e vaso. Al contrario, durante la sistole si osserva una sensibile riduzione della discrepanza tra le previsioni dei due diversi approcci. In particolare, la riduzione del raggio microvascolare simulata mediante l'inclusione dell'effetto del *tethering* nella relazione fisicamente basata di Namani et al. (2018) [2] risulta coerente con la variazione di calibro pari al -30% imposta nel presente modello sulla base dei dati di letteratura.

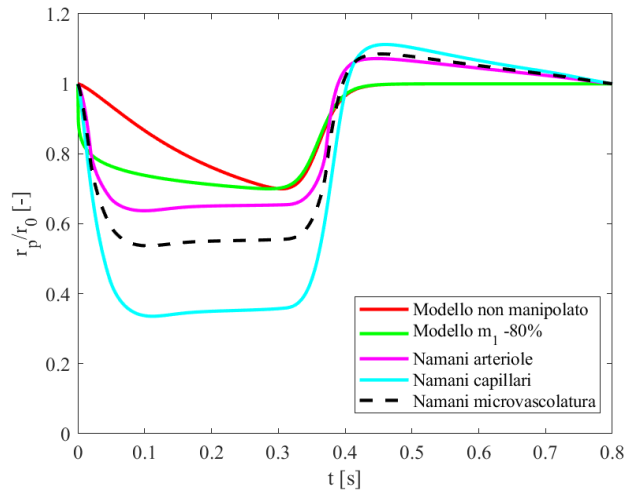


Figura 4.24: Confronto tra gli andamenti temporali del raggio microvascolare ottenuti mediante la relazione fisica di Namani et al. (2018) in presenza di *tethering* (Equazione 4.7), rispetto al capovolgimento dell'elastanza e riparametrizzazione di m_1 (-80%).

Osservata la congruenza delle dinamiche vascolari ottenute mediante analisi numeriche e fisiche, si analizza l'impatto dei quattro diversi metodi di implementazione, di seguito riassunti, sul flusso arterioso (Figura 4.25a), assumendo come riferimento le curve di Kim et al. (2010) [52]:

- resistenze arteriosa, microvascolare e venosa tempo-varianti, con andamento ottenuto dal capovolgimento dell'elastanza ventricolare e variazioni massime rispettivamente del -15%, -30% e +10%;
- medesima configurazione, con riparametrizzazione di m_1 della funzione di elastanza associata al compartimento microvascolare pari al -80%;
- resistenza arteriosa e arteriolare tempo-varianti implementate secondo la relazione pressione trasmurale-raggio passivo fisicamente basata (Equazione 4.7), proposta da Namani et al. (2018) [2];
- resistenza arteriosa e capillare tempo-varianti implementate secondo la medesima relazione fisica (Equazione 4.7).

Da un'analisi preliminare emerge che tutte le metodologie adottate, ad eccezione del modello non ricalibrato, sono in grado di riprodurre le principali caratteristiche morfologiche della forma d'onda fisiologica del flusso coronarico arterioso sinistro, ovvero un andamento bifasico con predominanza diastolica. Tuttavia, emergono differenze quantitative significative in termini di intensità dei picchi. In particolare, l'adozione di una relazione fisicamente basata determina una netta predominanza diastolica del flusso, grazie alla presenza di un incremento del raggio che lo porta oltre il suo valore a riposo, e a una più intensa riduzione sistolica del calibro coronarico, che incrementa la resistenza vascolare e riduce il picco sistolico. Tale comportamento si osserva sia nel caso di letto vascolare arteriolare che in quello capillare; tuttavia, in quest'ultimo caso gli effetti risultano più accentuati, con una maggiore riduzione del picco sistolico e un incremento più marcato del picco diastolico, coerentemente con la maggiore sensibilità dei capillari alla sollecitazione miocardica. La modulazione del parametro m_1 consente di ottenere un comportamento sistolico comparabile a quello derivante dall'approccio fisicamente basato, con un andamento che si colloca tra quello arteriolare e quello capillare, per la natura composita del compartimento microvascolare nel modello coronarico. Confrontando quindi la curva di flusso arterioso ottenuta mediante riduzione dell'80% di m_1 con quella derivata da un comportamento microvascolare medio equivalente basato su Namani et al. (2018) [2] (Figura 4.25b), i due segnali risultano quasi perfettamente sovrapposti fino al picco sistolico, confermando che la dinamica di contrazione vascolare viene adeguatamente riprodotta dal nostro approccio. Permane, tuttavia, una discrepanza nella fase diastolica dove viene mantenuta la sottostima del picco diastolico, poiché la riparametrizzazione di m_1 non influenza il rilassamento vascolare. Di conseguenza, l'indice pDSFR risulta pari a 1.1405 nel caso della configurazione con riduzione di m_1 , rispetto a un valore di 1.4395 ottenuto considerando l'andamento microvascolare di Namani et al. (2018) [2], il che corrisponde ad una differenza di circa il 26%. Per quest'ultima configurazione, si ottiene inoltre un indice mDSFR pari a 2.71, coincidente con quello del riferimento di Kim et al. (2010) [52], suggerendo che una corretta distribuzione del flusso tra sistole e diastole è imputabile non solo alla sollecitazione miocardica ma anche alle proprietà meccaniche intrinseche della parete vascolare. È, infine, interessante osservare che la ricalibrazione del parametro m_1 consente di riprodurre più accuratamente il punto di minimo tra picco sistolico e diastolico; al contrario, inglobando la fisica all'interno del modello essa risulta più pronunciata rispetto ai dati di riferimento. Tuttavia, questa differenza potrebbe essere attribuita alla diversa rappresentazione della rete arteriosa, che nel nostro modello così come in Kim et al. (2010) [52] include contributi anche più distali rispetto alle sole arterie epicardiche considerate da Namani et al. (2018) [2].

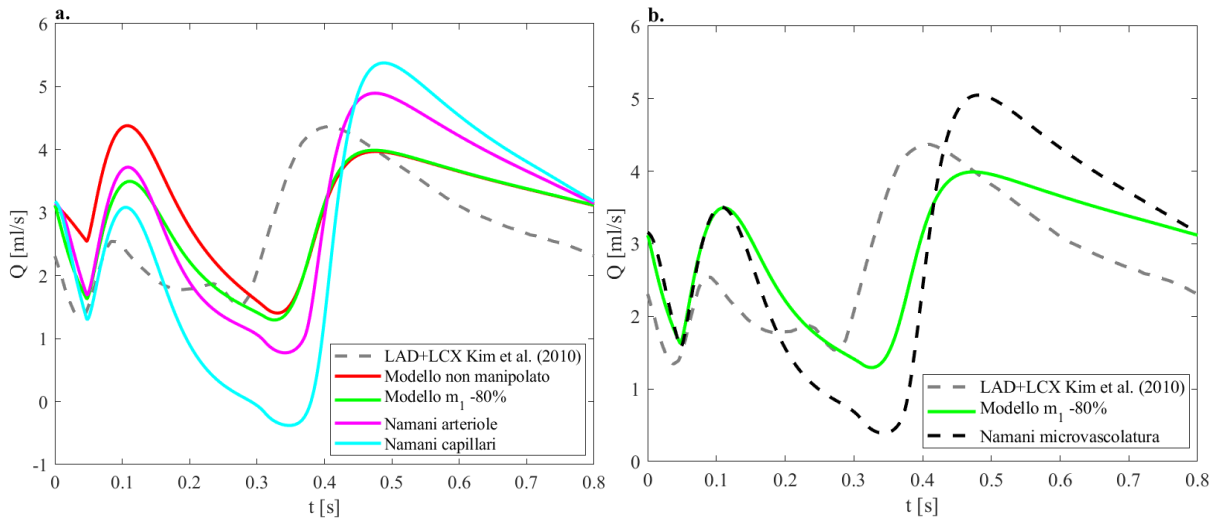


Figura 4.25: a.) Confronto tra gli andamenti del flusso coronarico arterioso sinistro ottenuti mediante la relazione fisica di Namani et al. (2018) in presenza di tethering (Equazione 4.7), rispetto al riferimento, al capovolgimento dell'elastanza e alla riparametrizzazione di m_1 (-80%). b.) Confronto tra l'andamento del flusso coronarico arterioso sinistro ottenuto mediante la relazione fisica di Namani et al. (2018) in presenza di tethering (Equazione 4.7) applicata a un compartimento microvascolare equivalente, rispetto al riferimento e all'elastanza capovolta con riparametrizzazione di m_1 (-80%).

Nel complesso, implementare la meccanica vascolare descritta nel dettaglio dallo studio di Namani et al. (2018) [2] all'interno del modello coronarico predisposto apporta miglioramenti nelle previsioni del flusso nelle arterie coronariche. Considerato però l'elevato numero di parametri che caratterizza tale formulazione e le difficoltà nella loro definizione clinica, l'utilizzo di un approccio più semplice, come quello basato sull'elastanza tempo-variante riparametrizzata, sembra adeguato dal momento che permette una fedele riproduzione dei tratti caratterizzanti della portata arteriosa nel ramo coronarico sinistro.

Per quanto riguarda il flusso microvascolare (Figura 4.26), si osserva che l'introduzione del *tethering* impedisce il collasso completo dei vasi, determinando un incremento del flusso arteriolare, mentre quello capillare, sebbene ancora molto ridotto, non risulta completamente nullo. Il confronto tra i flussi microvascolari simulati mediante la relazione fisica di Namani et al. (2018) [2] e il capovolgimento dell'elastanza con modulazione di m_1 evidenzia conformità morfologica, con differenze limitate alla scala sia in sistole che in diastole, dove la fisica riproduce rispettivamente una riduzione più marcata e un picco più elevato del flusso, coerentemente con la dinamica vascolare.

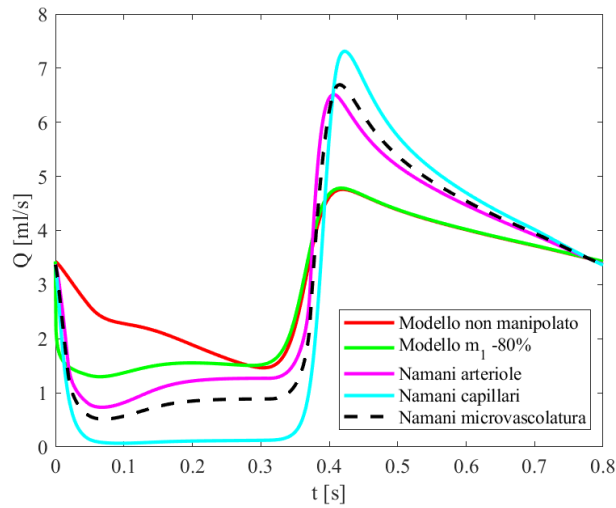


Figura 4.26: Confronto tra gli andamenti temporali del flusso coronarico microvascolare sinistro ottenuti mediante la relazione fisica di Namani et al. (2018) in presenza di tethering (Equazione 4.7), rispetto al capovolgimento dell’elastanza e alla riparametrizzazione di m_1 (-80%).

Complessivamente, il buon accordo tra i due approcci, sia in termini di dinamica vascolare sia di flusso arterioso e microvascolare, mostra che la ricalibrazione dei parametri dell’elastanza è in grado di incorporare in forma implicita i principali meccanismi fisici della risposta vascolare passiva. Alla luce di ciò, viene infine condotta un’analisi di sensitività inversa sui parametri fisici passivi proposti nel modello di Namani et al. (2018) [2], al fine di identificare quali meccanismi vengano effettivamente inglobati attraverso la variazione del parametro m_1 .

4.3.1 Interpretazione meccanica della modulazione parametrica dell’elastanza mediante analisi inversa della risposta vascolare

Nella formulazione impiegata per descrivere la dinamica vascolare secondo l’approccio proposto da Namani et al. (2018) [2], la relazione tra sollecitazioni esterne e meccanica passiva dei vasi è espressa attraverso un insieme di parametri dotati di preciso significato fisico. Poiché l’obiettivo è identificare il contributo meccanico implicitamente introdotto mediante la variazione del parametro m_1 dell’elastanza tempo-variante, l’analisi viene limitata ai parametri che governano la dinamica della risposta vascolare, trascurando invece A_p , r_0 e φ_p , che influenzano prevalentemente l’intensità della variazione del calibro coronarico. In particolare, l’attenzione è rivolta ai parametri C_{str} , che descrive la rigidezza delle fibre collageniche responsabili dell’ancoraggio del vaso al miocardio, e C_p , che definisce la larghezza della transizione tra raggio massimo e minimo al variare della pressione trasmurale. Quest’ultimo è

direttamente legato alla risposta passiva della parete vascolare, in quanto regola la sensibilità della deformazione vascolare alle variazioni pressorie in assenza di attivazione contrattile. I due parametri vengono inizialmente variati singolarmente rispetto ai valori di riferimento (Tabella 3.6) del $\pm 40\%$ e del $\pm 80\%$, al fine di isolare l'effetto specifico di ciascuno nella modulazione della deformazione vascolare a livello sia delle arteriole sia dei capillari. Successivamente, le configurazioni che mostrano un avvicinamento significativo all'andamento della curva di elastanza capovolta vengono combinate, al fine di valutare un possibile effetto sinergico dei due parametri. Gli andamenti più significativi così ottenuti vengono quindi confrontati con il riferimento dell'analisi inversa, rappresentato dalla predizione del modello con resistenze tempo-varianti non aggiornate. Tale procedura consente di determinare se opportune modifiche ai parametri fisici di Namani et al. (2018) [2] sono in grado di ricondurre la dinamica vascolare a quella di riferimento. In tal caso, diventa possibile attribuire un significato fisico alla riparametrizzazione di m_1 , interpretandola come l'introduzione delle proprietà meccaniche del vaso all'interno del presente modello, in particolare in termini di modulazione della risposta vascolare alla pressione trasmurale e rigidità delle fibre collageniche di ancoraggio.

Dalla modulazione del parametro C_p si ottiene una variazione della risposta vascolare alla pressione trasmurale particolarmente evidente nelle arteriole (Figura 4.27). In particolare, aumentare il valore di C_p corrisponde ad allargare la regione di transizione tra raggio massimo e minimo, determinando una risposta vascolare più graduale alle variazioni pressorie. Il vaso sembra quindi essere caratterizzato da una ridotta sensibilità alle sollecitazioni miocardiche, associata a una diminuzione dell'escursione sistolica del calibro. Durante la fase di rilassamento cardiaco si osserva invece un rapido recupero del raggio significativamente superiore al valore a riposo, attribuibile alla natura elastica non lineare della parete vascolare accoppiata alla dinamica della pressione trasmurale. Tale comportamento, pur richiamando qualitativamente una risposta di tipo isteretico, non è in realtà associato a fenomeni dissipativi, poiché al termine del ciclo cardiaco il raggio ritorna al suo valore iniziale, in accordo con una risposta puramente elastica. Al contrario, una riduzione di C_p rende la transizione pressione-diametro più ripida, aumentando la sensibilità del vaso alle variazioni di pressione trasmurale. In particolare, si osserva che il vaso tende a mantenere quasi invariato il proprio calibro fino al raggiungimento di uno specifico livello di pressione, oltre il quale si osserva una rapida e marcata riduzione del raggio che riflette la forte non linearità della relazione elastica. Anche in questo caso, il recupero vascolare è rapido e completo, senza evidenza di deformazioni residue, mentre l'aumento del raggio oltre il suo valore a riposo non è significativo.

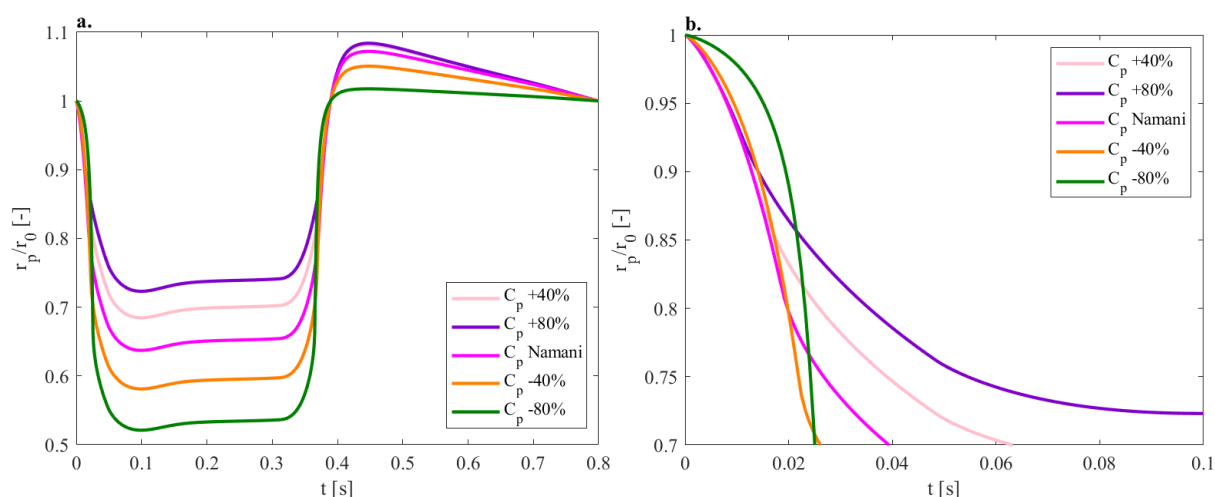


Figura 4.27: a.) Confronto tra gli andamenti temporali del calibro arteriolare derivati dall'equilibrio meccanico della parete vascolare secondo la formulazione di Namani et al. (2018) (Equazione 4.7) per diverse variazioni del parametro C_p . b.) Dettaglio della fase iniziale della sistole.

Le considerazioni relative all'influenza delle variazioni del parametro C_p sulla modulazione della risposta vascolare alla pressione trasmurale risultano qualitativamente valide anche a livello capillare (Figura 4.28). Tuttavia, a parità di variazione parametrica, gli scostamenti tra gli andamenti risultano inferiori rispetto al compartimento arteriolare, suggerendo che la sensibilità ai parametri meccanici non è uniforme lungo l'albero coronarico, ma dipende dal regime emodinamico locale e dalla microstruttura parietale.

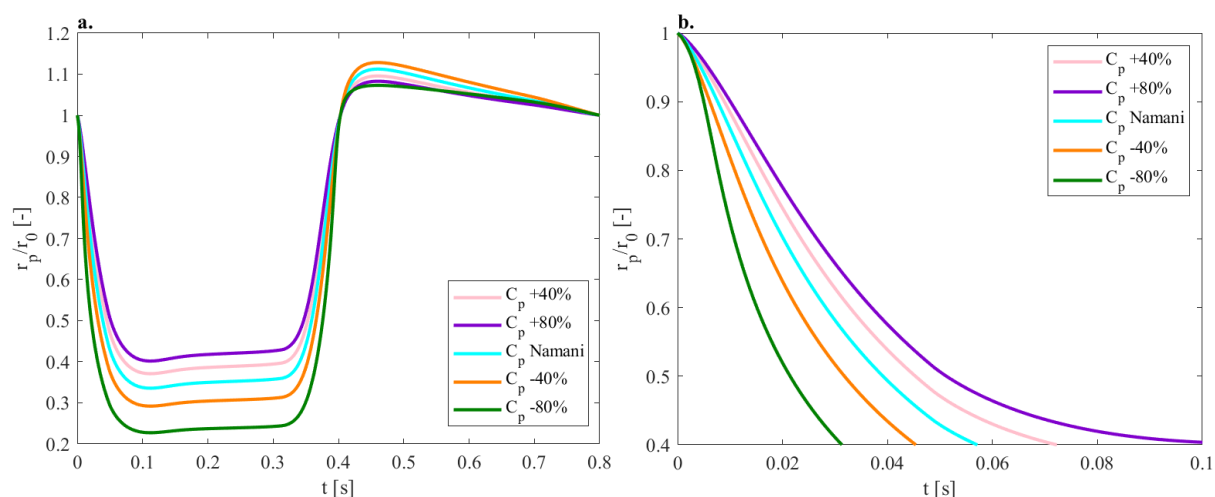


Figura 4.28: a.) Confronto tra gli andamenti temporali del calibro capillare derivati dall'equilibrio meccanico della parete vascolare secondo la formulazione di Namani et al. (2018) (Equazione 4.7) per diverse variazioni del parametro C_p . b.) Dettaglio della fase iniziale della sistole.

A livello arteriolare, la variazione del parametro C_{str} si manifesta principalmente come modulazione del valore minimo raggiunto dal raggio coronarico durante il ciclo cardiaco (Figura 4.29). In particolare, un aumento della rigidità del *tethering* limita la compressione vascolare, mentre una diminuzione di C_{str} favorisce una maggiore deformabilità del vaso e quindi una riduzione del raggio più marcata. Tuttavia, la dinamica temporale della variazione del calibro coronarico risulta sostanzialmente invariata, indicando che nelle arteriole il *tethering* agisce prevalentemente come vincolo meccanico statico.

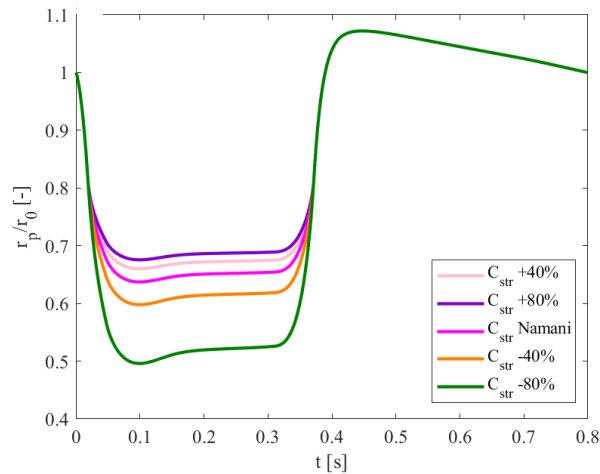


Figura 4.29: Confronto tra gli andamenti temporali del calibro arteriolare derivato dall'equilibrio meccanico della parete vascolare secondo la formulazione di Namani et al. (2018) (Equazione 4.7) per diverse variazioni del parametro C_{str} .

Diversamente rispetto al compartimento arteriolare, le variazioni di C_{str} nei capillari (Figura 4.30) non solo vincolano l'ampiezza della deformazione del calibro, ma modulano anche la dinamica temporale della risposta vascolare. In particolare, la variazione parametrica di C_{str} influisce sulla velocità con cui il vaso reagisce alle sollecitazioni esterne, suggerendo che il contributo delle fibre collageniche non sia limitato a un semplice effetto di supporto strutturale statico. In questo contesto, un incremento della loro rigidità aumenta la resistenza vascolare durante l'intera durata della sollecitazione miocardica, mentre una diminuzione accelera e intensifica la riduzione del raggio capillare.

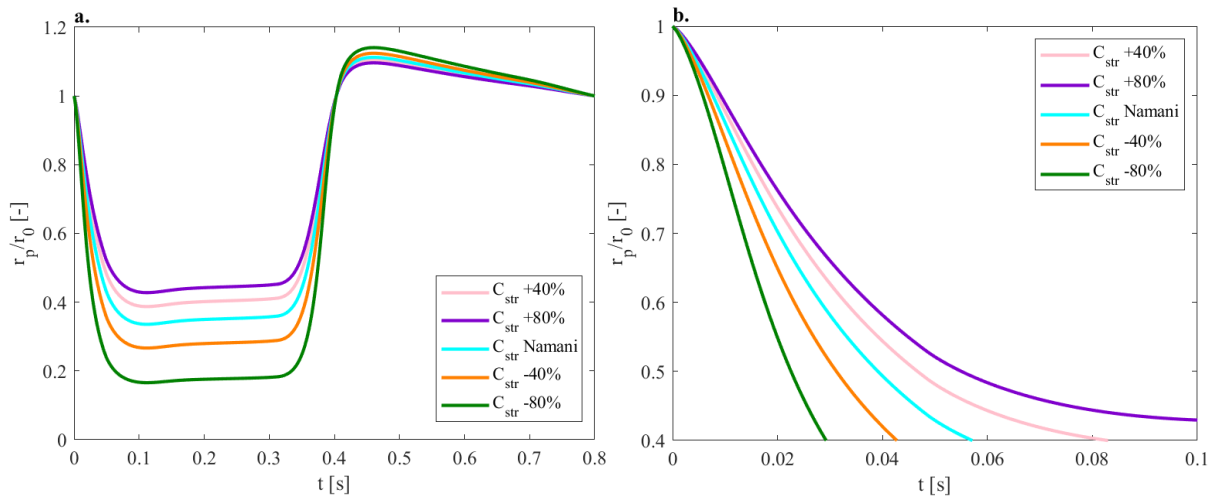


Figura 4.30: a.) Confronto tra gli andamenti temporali del calibro capillare derivato dall'equilibrio meccanico della parete vascolare secondo la formulazione di Namani et al. (2018) (Equazione 4.7) per diverse variazioni del parametro C_{str} . b.) Dettaglio della fase iniziale della sistole.

Nel complesso, sia nelle arteriole (Figura 4.31) sia nei capillari, si osserva che un incremento dell'80% del parametro C_p rappresenta la configurazione che meglio approssima l'andamento temporale del calibro coronarico ottenuto mediante il capovolgimento della curva di elastanza, caratterizzato, nella fase iniziale, da una diminuzione più graduale rispetto al caso fisiologico. Questo risultato suggerisce che la riparametrizzazione di m_1 , che riproduce una riduzione del calibro microvascolare quasi istantanea in sistole precoce, ingloba di fatto gli effetti di non linearità della risposta vascolare associati alla componente passiva descritta dal parametro C_p . Ne deriva infatti una distribuzione della deformazione entro l'intervallo di pressione trasmurale che rende il vaso particolarmente sensibile all'insorgenza della sollecitazione miocardica più che alla sua modulazione in ampiezza, indicando che la variazione di m_1 incorpora gli effetti della risposta passiva della parete vascolare alla pressione trasmurale.

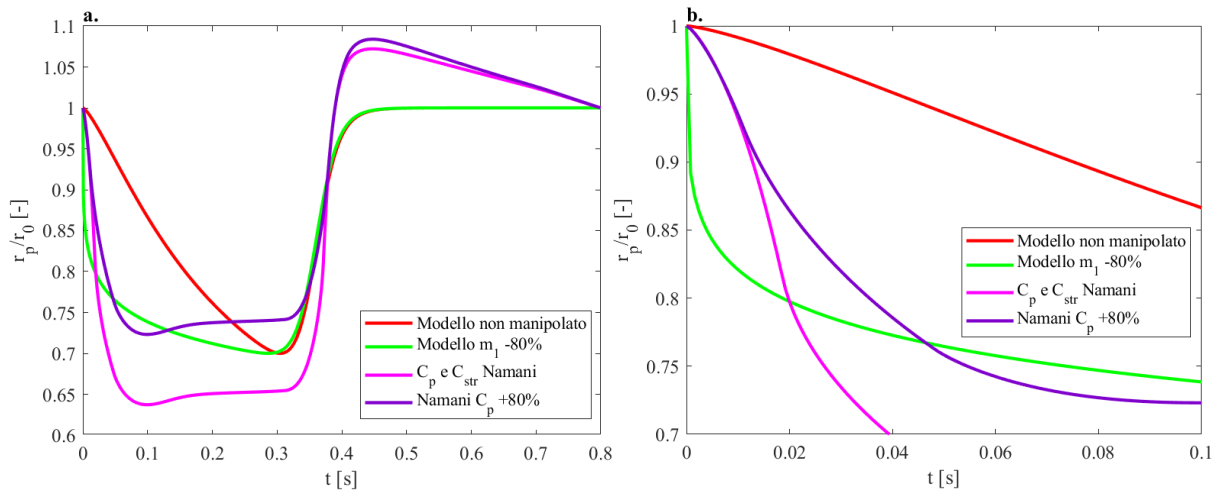


Figura 4.31: a.) Confronto tra gli andamenti temporali del calibro arteriolare ottenuti attraverso capovolgimento dell’elastanza con modulazione del parametro m_1 (-80%) e relazione di equilibrio meccanico della parete vascolare di Namani et al. (2018) (Equazione 4.7) con modulazione del parametro C_p (+80%). b.) Dettaglio della fase iniziale della sistole.

Tuttavia, nei capillari anche la variazione dell’80% del parametro C_{str} contribuisce ad avvicinare, in misura comparabile a C_p , la dinamica vascolare all’andamento ottenuto dal capovolgimento dell’elastanza. Di conseguenza, per questo ordine vascolare risulta rilevante considerare anche una variazione combinata dei parametri C_p e C_{str} , dell’80% ciascuno (Figura 4.32). Tale combinazione risulta in una più accentuata gradualità nella riduzione iniziale del calibro e rappresenta quindi la configurazione che più si avvicina, da un punto di vista qualitativo, all’andamento derivato dal capovolgimento dell’elastanza. Tuttavia, la modulazione simultanea dei due parametri introduce contributi aggiuntivi, in particolare legati al *tethering* miocardico descritto da C_{str} , che non sono completamente rappresentati dalla sola variazione di m_1 , confermando che quest’ultimo agisce come parametro efficace ma non è esaustivo nella descrizione della complessa interazione tra risposta passiva vascolare e vincoli meccanici esercitati dal miocardio.

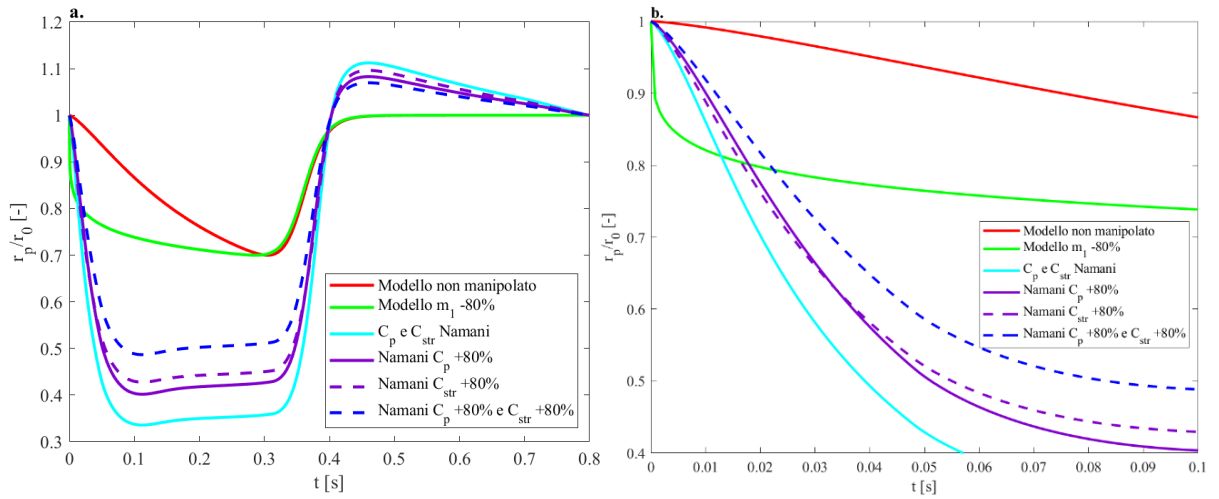


Figura 4.32: a.) Confronto tra gli andamenti del calibro capillare nel ciclo cardiaco ottenuti attraverso capovolgimento dell'elastanza con modulazione del parametro m_1 (-80%) e relazione di equilibrio meccanico della parete vascolare di Namani et al. (2018) (Equazione 4.7) con modulazione del parametro C_p (+80%), C_{str} (+80%) e della loro combinazione. b.) Dettaglio della fase iniziale della sistole.

In conclusione, i risultati dell'analisi inversa dimostrano che variare il parametro m_1 della funzione di elastanza capovolta corrisponde ad inglobare nel modello una rappresentazione efficace della risposta meccanica dei vasi alla sollecitazione miocardica, in particolare relativamente agli effetti non lineari della risposta parete-fluido alla pressione trasmurale. Ne deriva che la sua ricalibrazione permette di riprodurre in modo realistico la meccanica e l'emodinamica coronarica mediante un modello 0D semplice e compatto, senza necessità di introdurre esplicitamente parametri fisici difficilmente stimabili in ambito clinico.

4.3.2 Ruolo delle resistenze arteriosa e microvascolare nella dinamica del flusso coronarico

Nel modello fisicamente basato proposto da Namani et al. (2018) [2] si osserva come il raggio delle grandi arterie epicardiche, e quindi la resistenza vascolare associata, si mantenga pressoché costante durante l'intero ciclo cardiaco. Diversamente, nel modello coronarico 0D adottato, la resistenza del compartimento arterioso è descritta come tempo-variante sulla base dei dati di Lee et al. (2012) [9], per i quali non sono tuttavia chiaramente specificati né il tipo di soggetto né la metodologia di acquisizione. Pertanto, in accordo con evidenze sperimentali riportate da Yada et al. (1993) [41] e Hiramatsu et al. (1998) [38] (Tabella 2.1a), nonché con il modello più recente di Munneke et al. (2022) [29], che indicano variazioni del raggio arterioso

significativamente inferiori rispetto al valore del -15% attualmente considerato, si è provato ad assumere una resistenza arteriosa costante (0%) anche nel modello 0D. Contestualmente, la variazione del raggio microvascolare è stata ridefinita adottando un valore massimo di riduzione pari a circa il -45%, coerente con l'andamento medio equivalente calcolato a partire dalle curve di variazione del raggio arteriolare e capillare ottenute dalla relazione introdotta da Namani et al. (2018) [2], e aumentato del 50% rispetto al valore proposto da Lee et al. (2012) [9]. Di seguito, vengono confrontate le due configurazioni di resistenze, quella derivata dai dati clinici di Lee et al. (2012) [9] e quella aggiornata attraverso i risultati del modello fisico di Namani et al. (2018) [2], in tre diverse condizioni:

- resistenze tempo-varianti ottenute dal capovolgimento della funzione di elastanza;
- introduzione di una riduzione del parametro m_1 pari all'80% nell'andamento del raggio microvascolare;
- combinazione della riduzione di m_1 con una riduzione del parametro τ_2 del -20%.

I risultati (Figura 4.33) mostrano come, in tutte le condizioni considerate, l'andamento del flusso coronarico arterioso non subisca variazioni morfologiche rilevanti rispetto alla configurazione originale, poiché la maggiore riduzione della resistenza microvascolare compensa almeno in parte la mancata modulazione della resistenza arteriosa. In presenza di resistenza arteriosa costante si osservano infatti solo lievi modulazioni locali: un incremento del picco sistolico nel caso non ritardato, che accentua lo scostamento dalla fisiologia, e una riduzione del picco diastolico nel caso con ricalibrazione combinata m_1 - τ_2 . Ciò nonostante, in quest'ultimo scenario, l'indice $mDSFR$ risulta sovrastimato di circa il 5% rispetto ai valori di riferimento di Kim et al. (2010) [52] (Tabella 4.5), verosimilmente a causa della marcata riduzione della curva tra picco sistolico e diastolico, che comporta una diminuzione del contributo di flusso sistolico. Quest'ultimo aspetto rappresenta la principale differenza tra le forme d'onda ottenute nelle due configurazioni.

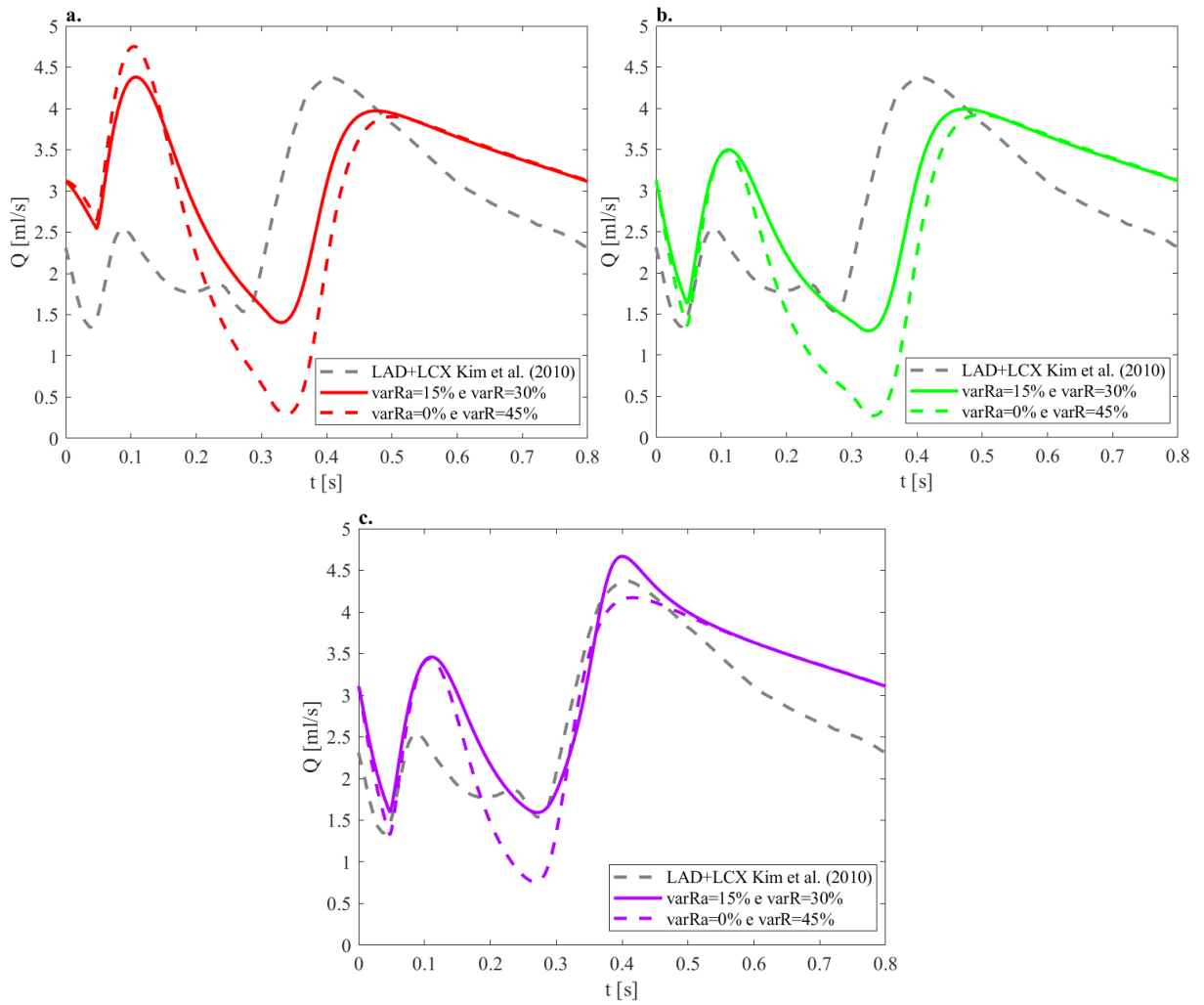


Figura 4.33: Confronto tra gli andamenti temporali del flusso coronarico arterioso sinistro ottenuti mediante variazioni delle resistenze arteriose ($varRa$) e microvascolari ($varR$), pari al 15%-30% e al 0%-45%, nel caso di variazione della resistenza descritta da: a.) elastanza capovolta non riparametrizzata; b.) elastanza capovolta con modulazione del parametro m_1 (-80%); c.) elastanza capovolta con modulazione dei parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%).

Poiché, a differenza del modello di Namani et al. (2018) [2], il compartimento arterioso del modello 0D include un insieme più esteso di vasi, non limitato alle sole grandi arterie epicardiche, risulta più appropriato adottare una configurazione intermedia caratterizzata da una variazione contenuta della resistenza arteriosa, pari al -5%, in combinazione con la ridefinizione microvascolare coerente con Namani (-45%). In questo modo si mantiene un contributo arterioso non nullo, pur ridimensionandone l'influenza rispetto al caso originale (15%-30%). In questa nuova configurazione (Figura 4.34), il solo capovolgimento della funzione di elastanza non è comunque sufficiente a invertire la predominanza del flusso arterioso, mantenendo un picco sistolico ancora leggermente superiore rispetto a quello diastolico, analogamente a quanto osservato nel caso 0%-45%, ma con una dinamica sistolica leggermente

più attenuata. Ne consegue che la simulazione di una fisiologica predominanza diastolica richiede la ricalibrazione del parametro m_1 , la cui riduzione dell'80% comporta una diminuzione del picco sistolico di un ulteriore 4% rispetto alla configurazione di resistenze originaria (15%-30%), suggerendo che una maggiore compressione microvascolare potrebbe consentire di ottenere effetti simili con variazioni parametriche leggermente inferiori. Risultati analoghi si ottengono introducendo anche la variazione di τ_2 (-20%), grazie alla quale si osserva una distribuzione tra flusso sistolico e diastolico tra le più prossime ai valori fisiologici, con uno scostamento complessivo di circa l'8% dal riferimento di Kim et al. (2010) [52], legato alla diminuzione del contributo sistolico e all'incremento del picco diastolico. Tuttavia, il picco diastolico risulta ridotto di circa il 10% rispetto alla configurazione basata su Lee et al. (2012) [9], pur rimanendo sostanzialmente in accordo con il riferimento di Kim et al. (2012) [52].

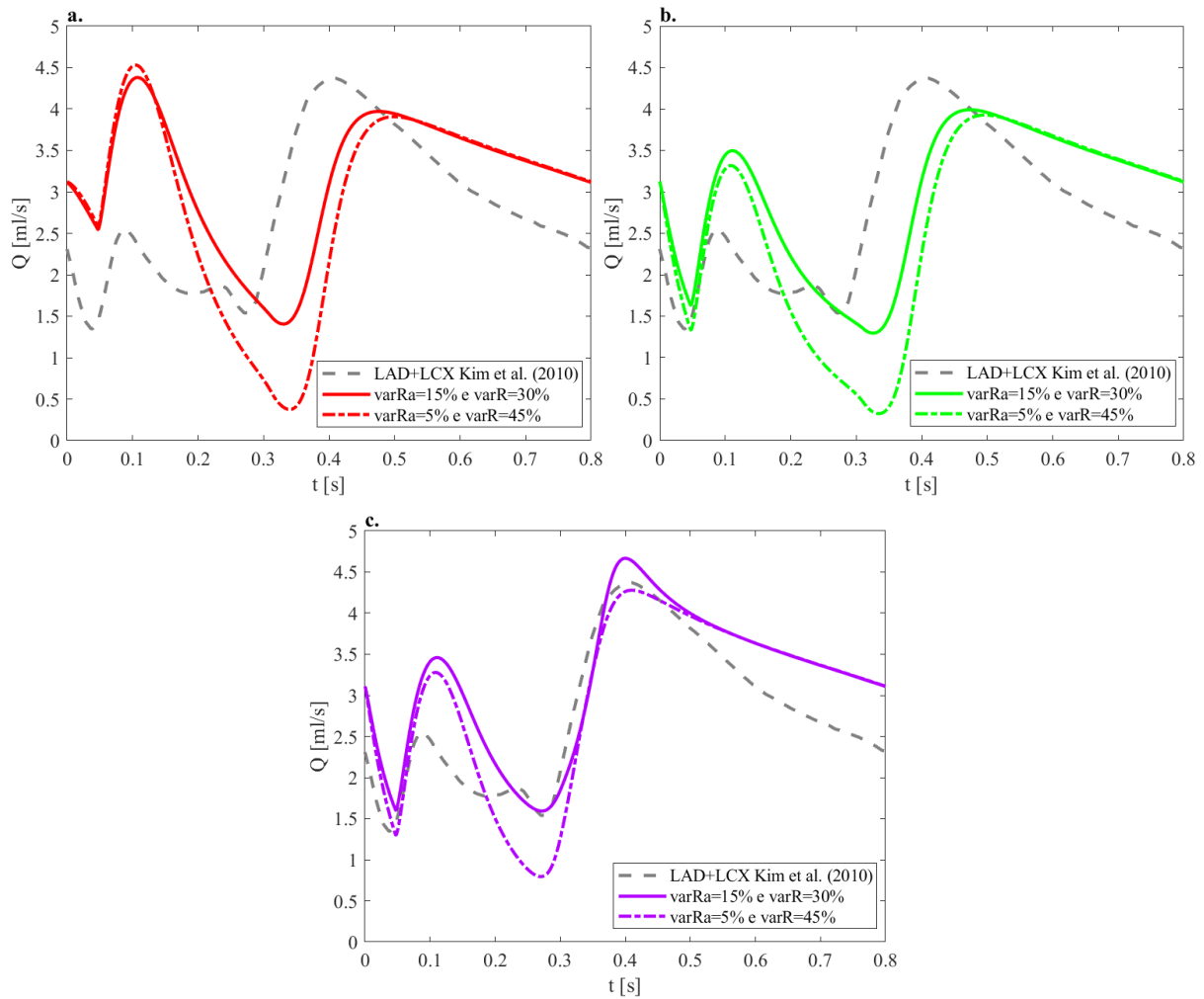


Figura 4.34: Confronto tra gli andamenti temporali del flusso coronarico arterioso sinistro ottenuti mediante variazioni delle resistenze arteriose ($varRa$) e microvascolari ($varR$), pari al 15%-30% e al 5%-45%, nel caso di variazione della resistenza descritta da: a.) elastanza capovolta non riparametrizzata; b.) elastanza capovolta con modulazione del parametro m_1 (-80%); c.) elastanza capovolta con modulazione dei parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%).

In conclusione, l'analisi mette in evidenza come le due configurazioni di resistenze arteriosa e microvascolare, 15%-30% e 5%-45%, conducano a risultati globalmente comparabili in termini di dinamica del flusso coronarico, pur derivando da ipotesi modellistiche differenti. Tuttavia, la configurazione 5%-45% risulta più coerente con le evidenze fisiologiche relative alla limitata variabilità del calibro del compartimento arterioso. Ne deriva che la modulazione microvascolare rappresenta il principale meccanismo responsabile della regolazione del flusso coronarico, mentre il contributo del compartimento arterioso assume un ruolo secondario. L'introduzione di una variazione arteriosa contenuta, combinata con una più marcata modulazione microvascolare, costituisce quindi un affinamento del modello che ne migliora l'aderenza fisiologica senza modificarne in modo sostanziale la capacità descrittiva complessiva, già soddisfacente nell'ambito di una formulazione a parametri concentrati.

4.4 Interpretazione fisiologica della modulazione parametrica dell'elastanza

Attraverso il modello fisicamente basato di Namani et al. (2018) [2] è stata fornita una giustificazione meccanica alla ricalibrazione del parametro m_1 (-80%) della funzione di elastanza capovolta. Tuttavia, la configurazione che meglio riproduce la fisiologia del flusso coronarico arterioso sinistro richiede una modulazione combinata dei parametri m_1 e τ_2 , rispettivamente del -80% e del -20%. Sebbene la variazione di τ_2 sia meno marcata, risulta comunque necessario interpretarne il significato fisiologico, analizzando in che modo essa consenta di rappresentare gli effetti della sollecitazione miocardica sulla dinamica del microcircolo coronarico nel corso del ciclo cardiaco.

4.4.1 Ruolo della dinamica ventricolare nella modulazione del rilassamento microvascolare

Dall'analisi dell'andamento temporale del raggio microvascolare (Figura 4.35) ottenuto mediante la combinazione di riparametrizzazioni m_1 - τ_2 , si osserva innanzitutto che la modulazione di τ_2 interviene principalmente sulla dinamica diastolica, mentre la risposta vascolare in sistole continua a essere governata principalmente dal parametro m_1 . In particolare, la riduzione di τ_2 anticipa la fase di rilassamento vascolare di circa 80 ms, mantenendo

pressoché invariata la velocità di recupero del tono basale, con conseguente aumento della durata relativa della fase di riempimento a bassa resistenza vascolare. Ne derivano una ripresa precoce del flusso arterioso, una migliore sincronizzazione del picco diastolico rispetto al riferimento di Kim et al. (2010) [52] e un incremento del contributo diastolico complessivo.

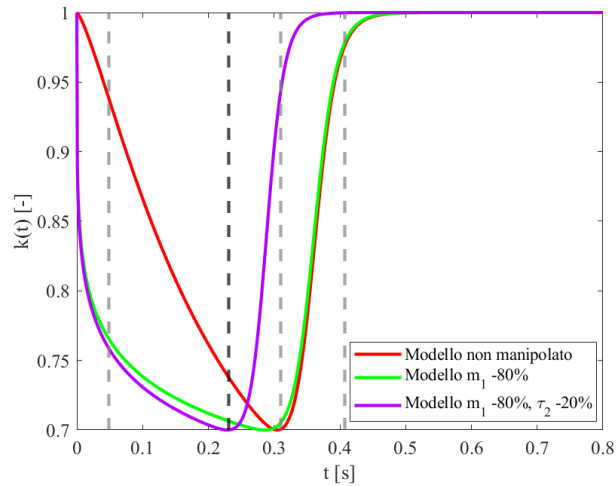


Figura 4.35: *Confronto tra gli andamenti temporali del raggio microvascolare ottenuti mediante modulazione del parametro m_1 (-80%) e dei parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%), rispetto alla configurazione non riparametrizzata. Le linee tratteggiate grigie delimitano le fasi del ciclo cardiaco: contrazione isovolumetrica, eiezione, rilassamento e riempimento. La linea tratteggiata nera indica l'istante di inizio del rilassamento del raggio coronarico nella configurazione con modulazione combinata dei parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%).*

Tuttavia, una giustificazione rigorosa della modulazione di τ_2 risulta meno immediata rispetto a quanto osservato per il parametro m_1 , anche a causa di limitazioni legate ai riferimenti presenti in letteratura. Le curve fisiologiche riportate in studi quali Lee et al. (2012) [9] e Golshirazi et al. (2020) [59] (Figura 4.12) mostrano infatti una variabilità non trascurabile nel posizionamento temporale del picco diastolico del flusso coronarico arterioso, attribuibile sia all'eterogeneità interindividuale sia alle differenti tecniche di misura. Inoltre, sebbene il riferimento di Kim et al. (2010) [52] sia quello più coerente con l'interpretazione del compartimento arterioso del modello 0D adottato, esso non sembra rappresentare i contributi di portata provenienti dai rami arteriosi più distali, come suggerito dalla differente scala dei volumi coinvolti (Tabella 4.3). A tal proposito, studi quali Duanmu et al. (2018) [53] e Kassab (2019) [6] evidenziano come, procedendo distalmente lungo l'albero coronarico, la riduzione della pulsatilità determini una risposta emodinamica più distribuita nello spazio e nel tempo, determinando un progressivo sfasamento dei picchi del flusso. Di conseguenza, la modulazione

del parametro τ_2 , che consente di ottenere una quasi sovrapposizione del flusso diastolico rispetto alla forma d'onda di Kim et al. (2010) [52], deve essere interpretata come una scelta dipendente dal riferimento adottato e non generalizzabile in modo univoco.

Nonostante tali limitazioni, si osserva che la modulazione di τ_2 anticipa il rilassamento del raggio microvascolare, che inizia a verificarsi prima del raggiungimento del picco di elastanza ventricolare (Figura 4.36), in una fase in cui la pendenza della sua crescita si riduce. Tale condizione corrisponde a uno svuotamento pressoché completo del ventricolo e alla sua progressiva transizione verso una risposta passiva. Pertanto, nella fase iniziale del ciclo cardiaco la sollecitazione esercitata sul microcircolo è determinata sia dalla contrazione miocardica sia dal volume ventricolare, che insieme generano una compressione extravascolare significativa; mentre con il progredire dell'eiezione, la riduzione del volume ventricolare comporta una diminuzione di tale contributo e permane solo la componente legata alla contrazione. Ne deriva una riduzione complessiva della sollecitazione esterna sul vaso, pur in presenza di valori ancora elevati di elastanza. Contestualmente, anche la pressione ventricolare tende a ridursi fino ad avvicinarsi alla pressione intraluminale, contribuendo, attraverso l'incremento della pressione trasmurale, alla riespansione vascolare dal precedente stato di compressione. L'anticipazione nel recupero del tono microvascolare, ottenuta mediante la modulazione di τ_2 , sembra quindi inglobare l'effetto della progressiva riduzione dei contributi ventricolari, sia volumetrici sia pressori, alla sollecitazione extravascolare. Al contrario, la sola riparametrizzazione di m_1 , per la quale il raggio microvascolare tende a stabilizzarsi al termine della sistole, consente di descrivere esclusivamente la riduzione della sollecitazione esterna legata alla contrazione, senza cogliere l'effetto della variazione volumetrica e pressoria. L'introduzione implicita di tali contributi attraverso la modulazione combinata m_1 - τ_2 permette quindi di rappresentare in modo più completo l'evoluzione temporale della sollecitazione miocardica sul microcircolo, fornendo una possibile interpretazione fisiologica della ripresa anticipata del flusso coronarico e del conseguente incremento del contributo diastolico.

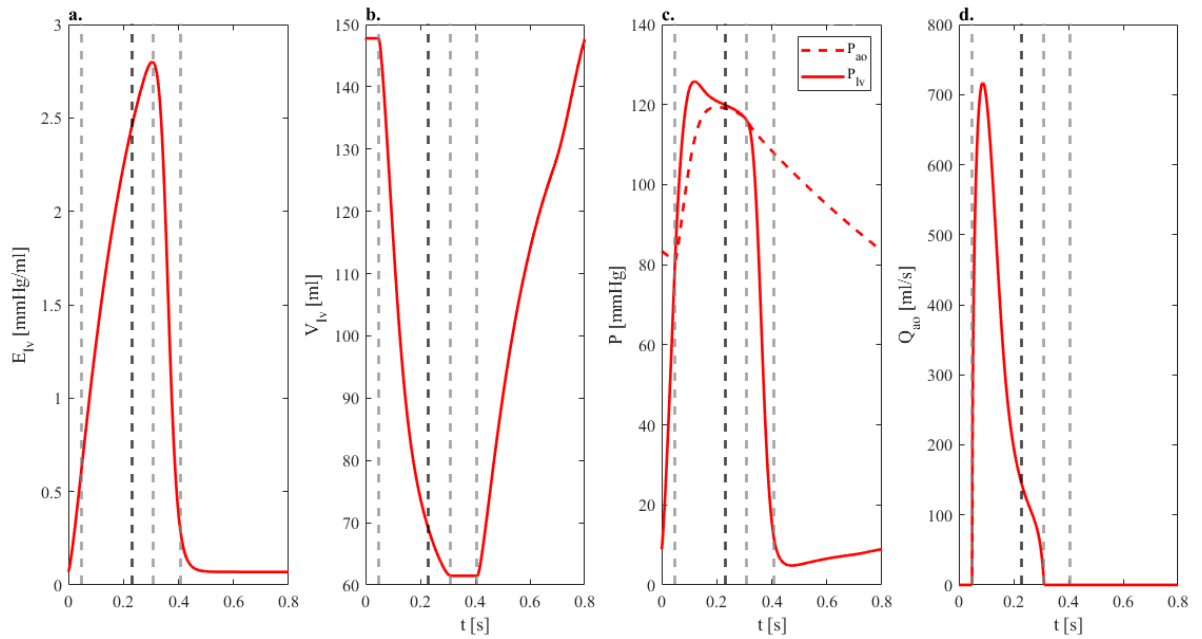


Figura 4.36: Andamenti temporali di: a.) elastanza ventricolare sinistra; b.) volume ventricolare sinistro; c.) pressione aortica e ventricolare sinistra; d.) portata aortica sinistra. Le linee tratteggiate grigie delimitano le fasi del ciclo cardiaco: contrazione isovolumetrica, eiezione, rilassamento e riempimento. La linea tratteggiata nera indica l'istante di inizio del rilassamento del raggio coronarico nella configurazione con modulazione combinata dei parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%).

4.4.2 Riformulazione dell'elastanza con inclusione del contributo intraluminale

Le considerazioni sviluppate nel paragrafo precedente suggeriscono che la dinamica vascolare microcircolatoria non sia determinata esclusivamente dalla sollecitazione extravascolare associata all'elastanza ventricolare, ma derivi piuttosto dall'interazione tra molteplici contributi emodinamici, tra cui la variazione del volume ventricolare e la pressione intraluminale. In questa prospettiva, la necessità di introdurre una modulazione del parametro τ_2 per ottenere un incremento del contributo diastolico al flusso coronarico arterioso sinistro può essere interpretata come conseguenza della mancata inclusione esplicita di tali contributi nella formulazione originaria della dinamica microvascolare.

Tali osservazioni hanno portato allo sviluppo di ragionamenti preliminari relativi al fatto che una formulazione della dinamica vascolare basata esclusivamente sull'elastanza ventricolare possa risultare incompleta, aprendo alla possibilità di includere esplicitamente il contributo della pressione intraluminale (P_{Ao}) nella definizione della relazione pressione-volume:

$$E_{mn}(t) = \frac{P_{LV}(t) - P_{AO}(t)}{V_{LV}(t) - V_0} \quad (4.8)$$

dove P_{LV} e V_{LV} rappresentano la pressione e il volume ventricolare sinistro, e V_0 il volume teorico della camera a pressione nulla.

Risultati preliminari (Figura 4.37a) indicano che tale formulazione produce un andamento dell'elastanza caratterizzato da una fase iniziale negativa, associata all'attivazione ventricolare isovolumetrica, seguita da un picco positivo in corrispondenza dell'inizio dell'eiezione, quando la pressione ventricolare supera quella aortica, e da un successivo assestamento a valori prossimi allo zero al termine della sistole, per l'equilibrio raggiunto tra i due contributi pressori. Si deve però ricordare che, come riportato in Tabella 4.6 e coerentemente con l'implementazione della relazione fisicamente basata di Namani et al. (2018) [2], i vasi coronarici sono soggetti solo a frazioni della pressione ventricolare e aortica. Pertanto, si introduce una formulazione equivalente in cui i contributi pressori sono modulati in modo tale da rappresentare più realisticamente un compartimento microvascolare:

$$E_{mn}(t) = \frac{\frac{7}{11}P_{LV}(t) - \frac{1}{4}P_{AO}(t)}{V_{LV}(t) - V_0} \quad (4.9)$$

L'andamento risultante (Figura 4.37b) presenta una forma qualitativamente simile a quella dell'elastanza ventricolare, ma con un minimo temporalmente collocato nella fase finale del rilassamento cardiaco.

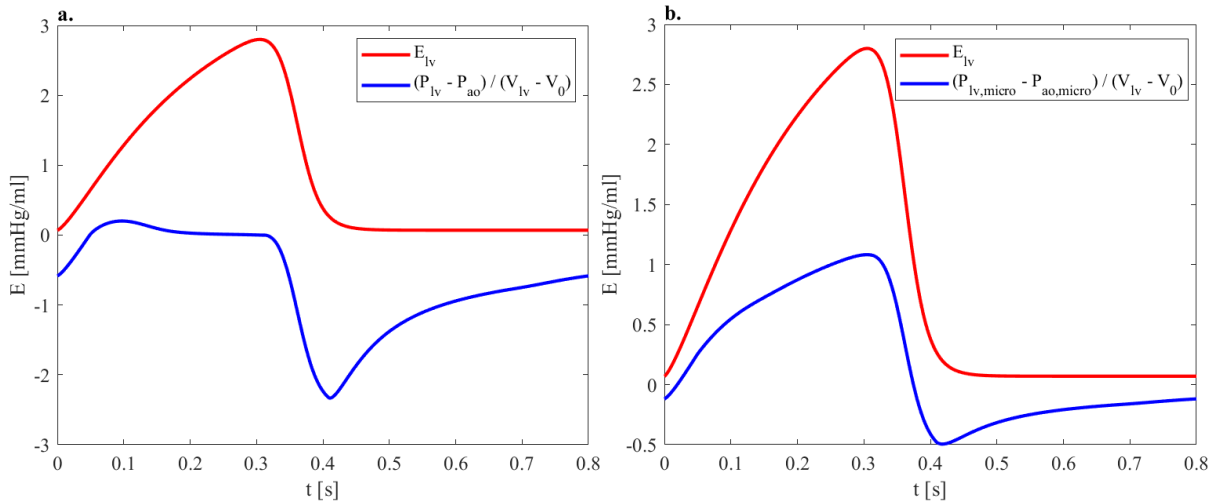


Figura 4.37: a.) Confronto tra gli andamenti temporali dell'elastanza ventricolare e dell'elastanza motrice netta che include il contributo della pressione intraluminale.

b.) Confronto tra gli andamenti dell'elastanza ventricolare e dell'elastanza motrice netta con contributi pressori modulati per il compartimento microvascolare.

In continuità con il metodo adottato in questo lavoro, tale andamento è stato normalizzato imponendo un valore unitario a riposo, successivamente ribaltato e scalato fino a una riduzione massima del 30%, ritenendolo in questo modo rappresentativo della dinamica coronarica microvascolare. Dal confronto con l'andamento ottenuto mediante il capovolgimento dell'elastanza ventricolare (Figura 4.38a), emerge che, sebbene l'istante di massima riduzione del raggio coincida nei due casi, la dinamica vascolare che include il contributo della pressione trasmurale risulta significativamente più aderente al comportamento fisiologico nella fase diastolica, avvicinandosi alle previsioni del modello fisicamente basato di Namani et al. (2018) [2]. In particolare, tale formulazione consente di riprodurre un incremento del raggio microvascolare superiore al suo valore iniziale, che risulta in un aumento del contributo diastolico al flusso coronarico arterioso sinistro (Figura 4.38b). Nel modello originale, l'incremento del picco diastolico è stato invece ottenuto esclusivamente anticipando il rilassamento vascolare attraverso la riduzione del parametro τ_2 . Ne consegue che la modulazione di τ_2 può essere interpretata come una ricalibratura numerica che introduce implicitamente l'effetto della componente pressoria intraluminale, responsabile dell'espansione del letto microvascolare oltre la condizione di equilibrio. Si osserva inoltre che la formulazione dell'elastanza motrice netta consente di ottenere una predominanza diastolica del flusso anche in assenza di modulazione del parametro m_1 , principalmente per effetto dell'incremento del picco diastolico. Contestualmente, si riscontra una moderata riduzione del picco sistolico rispetto al modello originale, attribuibile alla dinamica del calibro microvascolare in sistole, caratterizzata da una fase iniziale di contrazione più rapida seguita da una riduzione più graduale. Rimane tuttavia necessario includere nel modello anche il contributo meccanico della risposta vascolare (implicitamente attraverso la modulazione del parametro m_1) per riprodurre in modo accurato la riduzione del picco sistolico e quindi una forma d'onda aderente alla fisiologia osservata.

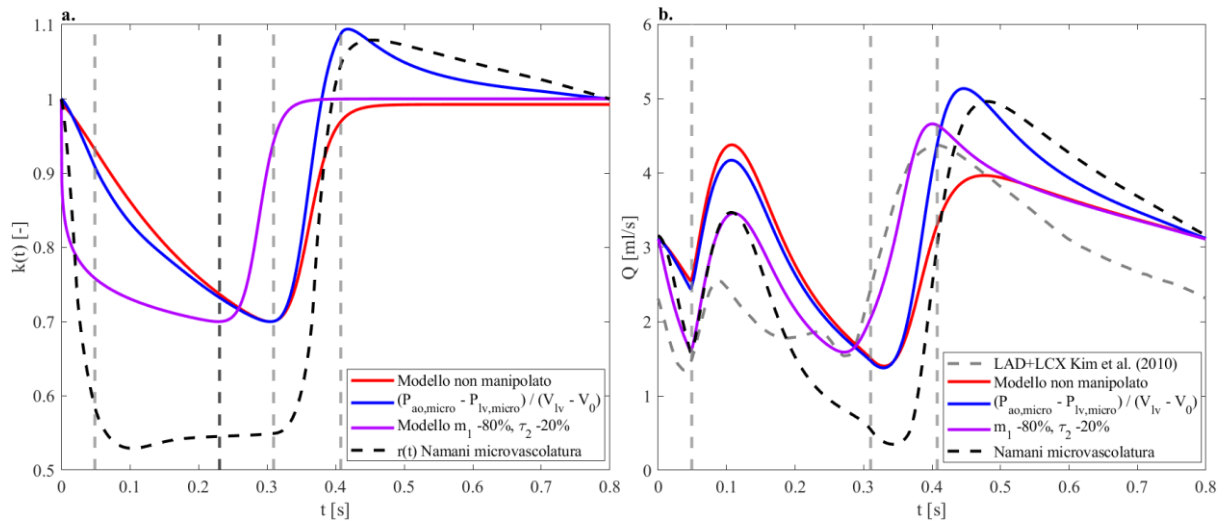


Figura 4.38: Confronto tra gli andamenti temporali ottenuti mediante capovolgimento dell'elastanza ventricolare (curva rossa), capovolgimento dell'elastanza motrice netta con contributi pressori modulati per il compartimento microvascolare (curva blu), capovolgimento dell'elastanza ventricolare e modulazione combinata dei parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%) (curva viola), relazione fisica di Namani et al. (2018) (curva nera) di: a.) raggio microvascolare; b.) flusso coronarico arterioso sinistro. Le linee tratteggiate grigie delimitano le fasi del ciclo cardiaco: contrazione isovolumetrica, eiezione, rilassamento e riempimento. La linea tratteggiata nera indica l'istante di inizio del rilassamento del raggio coronarico nella configurazione con modulazione combinata dei parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%).

L'analisi condotta evidenzia come la ricalibrazione dei parametri dell'elastanza ventricolare, pur risultando efficace nel riprodurre le caratteristiche principali del flusso arterioso del ramo coronarico sinistro, possa essere in parte reinterpretata in chiave fisiologica come un'approssimazione del contributo della pressione intraluminale. I risultati suggeriscono infatti che una formulazione della dinamica vascolare che ne includa esplicitamente l'effetto consenta di ottenere una descrizione più coerente dell'emodinamica coronarica, riducendo al contempo la necessità di introdurre riparametrizzazioni dell'elastanza ventricolare ad hoc. Sebbene tale approccio sia ancora preliminare, esso rappresenta un possibile sviluppo futuro nell'ambito della modellazione a parametri concentrati della circolazione coronarica.

CONCLUSIONI

Il presente lavoro si inserisce nel contesto della modellazione a parametri concentrati della circolazione coronarica, con l'obiettivo di migliorarne la capacità predittiva nella riproduzione dei tratti caratteristici dell'emodinamica fisiologica, mantenendo al contempo una struttura modellistica compatta e interpretabile dal punto di vista fisico. In particolare, l'attenzione è rivolta alla forma d'onda del flusso coronarico arterioso sinistro, che rappresenta uno degli aspetti più studiati e caratteristici dell'interazione tra miocardio e vasi coronarici. L'approccio adottato, basato sull'introduzione di resistenze tempo-varianti derivate dal capovolgimento della funzione di elastanza ventricolare, consente di rappresentare l'azione compressiva esercitata dal miocardio sui vasi intramurali. Tuttavia, i risultati ottenuti evidenziano un limite nella distribuzione del flusso arterioso sinistro tra sistole e diastole, con una sovrastima del contributo sistolico e una sottostima di quello diastolico. Tale discrepanza conferma che la sola elastanza capovolta, pur introducendo nei parametri vascolari una dipendenza temporale già in qualche misura realistica, non è sufficiente a riprodurre la corretta predominanza diastolica osservata fisiologicamente. La modulazione dei parametri caratteristici della funzione di elastanza, in particolare m_1 e τ_2 associati al compartimento microvascolare, consente di intervenire in modo selettivo sui diversi tratti della forma d'onda, riducendo il picco sistolico e incrementando quello diastolico. La combinazione di tali effetti porta a un corretto bilanciamento tra le componenti sistolica e diastolica del flusso arterioso sinistro, evidenziando come la descrizione della dinamica vascolare coronarica non possa essere ricondotta esclusivamente alla dinamica ventricolare, ma richieda una modulazione congiunta dei meccanismi di risposta del calibro coronarico alle sollecitazioni miocardiche. Il confronto con il modello fisicamente basato di Namani et al. (2018) [2] ha fornito una chiave interpretativa dei risultati ottenuti, mostrando come la riparametrizzazione dell'elastanza introduca implicitamente il contributo delle proprietà meccaniche intrinseche della parete vascolare. In particolare, la variazione del parametro m_1 consente di riprodurre una risposta non lineare alla pressione trasmurale, responsabile di una rapida riduzione del raggio coronarico in sistole precoce, mentre la modulazione di τ_2 può essere interpretata come una rappresentazione indiretta del contributo della pressione intraluminale al rilassamento vascolare, evidenziando come il recupero del calibro microvascolare non dipenda esclusivamente dal rilascio della sollecitazione extravascolare. Nel complesso, i risultati ottenuti dimostrano che la riformulazione proposta consente di riprodurre in modo realistico i principali tratti dell'emodinamica coronarica arteriosa. In particolare, la possibilità di ottenere prestazioni

comparabili a quelle di modelli decisamente più complessi, attraverso la modulazione di soli due parametri, evidenzia come tali variazioni possano incorporare, in forma implicita, i principali effetti biomeccanici della risposta vascolare, senza richiedere una descrizione esplicita della meccanica vascolare o l'introduzione di componenti circuitali aggiuntive.

Permangono tuttavia alcune limitazioni. In particolare, l'entità delle variazioni parametriche richieste suggerisce l'esistenza di ulteriori meccanismi non ancora inclusi nella formulazione adottata, tra cui il contributo della compliance vascolare tempo-variante, che potrebbe contribuire ad una migliore distribuzione temporale del flusso. In tale contesto, l'introduzione di componenti capacitive associate alla microcircolazione rappresenta un possibile sviluppo futuro, potenzialmente in grado di migliorare la coerenza fisiologica del modello e la descrizione dell'emodinamica venosa, attualmente non adeguatamente riprodotta. Ulteriori sviluppi riguardano l'inclusione dei meccanismi di autoregolazione coronarica, che potrebbero influenzare la risposta vascolare in condizioni fisiologiche e patologiche, contribuendo a una rappresentazione più completa del modello. Più che promettente sembra infine essere la possibilità di riprodurre l'evoluzione del calibro coronarico partendo dalla definizione di una nuova grandezza che, incorporando non solo la pressione ventricolare ma quella aortica, potrebbe essere chiamata elastanza motrice netta.

In conclusione, l'approccio proposto rappresenta un compromesso significativamente efficace tra semplicità modellistica e aderenza fisiologica, dimostrando come una formulazione compatta, opportunamente calibrata, possa catturare i principali meccanismi dell'emodinamica coronarica. Esso costituisce pertanto una base promettente per lo sviluppo di modelli a parametri concentrati sempre più accurati e potenzialmente applicabili in ambito clinico.

APPENDICE A

Nel presente paragrafo viene approfondita l'influenza della modulazione dei parametri dell'elastanza microvascolare su ulteriori grandezze emodinamiche rispetto al flusso arterioso sinistro, sul quale è basata l'analisi di sensitività.

In primo luogo, si osserva che l'onda di pressione arteriosa (Figura A1) ottenuta dal modello senza aggiornamenti dei parametri dell'elastanza presenta una morfologia coerente con l'andamento della pressione coronarica misurata *in vivo* mediante tecniche ad alta risoluzione nelle arterie coronariche principali (Vavuranakis et al., 2007 [60]). La modulazione del parametro m_1 del -80% ne determina un'anticipazione, riconducibile all'incremento della resistenza vascolare, senza alterarne in modo significativo la morfologia complessiva, che rimane coerente con l'andamento fisiologico. Contestualmente, si osserva un aumento del picco sistolico fino a valori prossimi a 100 mmHg, che consente di ridurre la sottostima della configurazione non ritardata. L'introduzione congiunta della variazione del parametro τ_2 del -20% non modifica significativamente la morfologia della fase sistolica né il valore del picco; tuttavia, in diastole, determina un'anticipazione della fase di decadimento pressorio e l'insorgenza di una doppia pendenza, in accordo con quanto osservato nelle curve fisiologiche. Inoltre, la differenza tra pressione coronarica e pressione aortica risulta contenuta sia in termini di forma d'onda sia di ampiezza del picco (circa il 10%), giustificando l'ipotesi, frequentemente adottata nei modelli di letteratura, di assimilare la pressione coronarica a quella aortica o, più verosimilmente, a una sua opportuna modulazione.

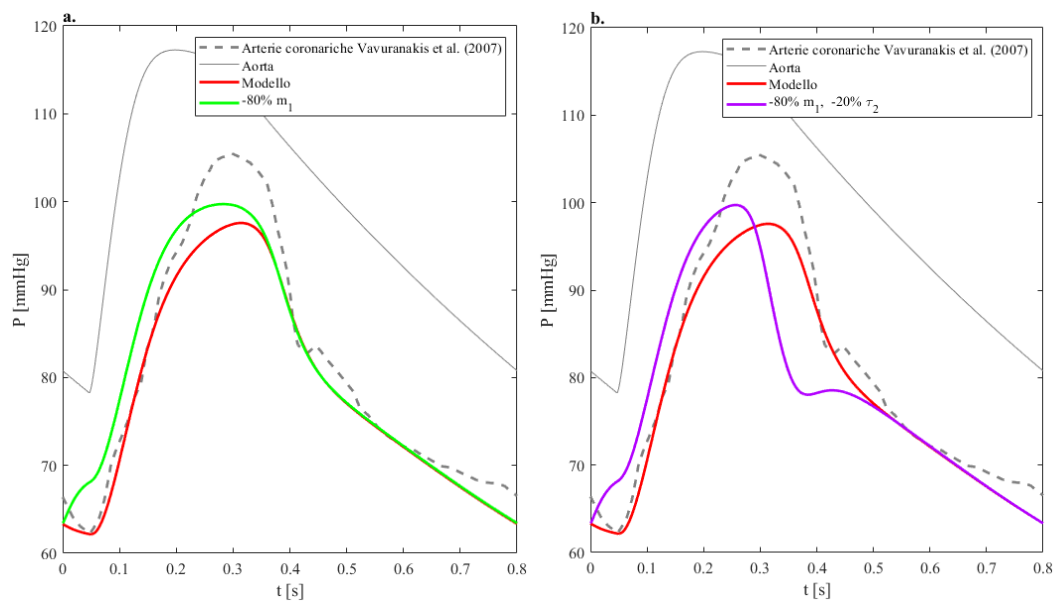


Figura A1: Confronto gli andamenti temporali di pressione coronarica arteriosa sinistra ottenuti mediante: a.) capovolgimento dell'elastanza e modulazione del parametro m_1 (-80%); b.) capovolgimento dell'elastanza e modulazione dei parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%), rispetto alla curva di elastanza capovolta, ai dati clinici di Vavuranakis et al. (2007) e all'onda di pressione aortica predetta dal modello 0D adottato.

Poiché nell'analisi di sensitività si è operato sui parametri microvascolari, si analizza quindi la risposta del flusso nel medesimo compartimento (Figura A2). In assenza di dati clinici diretti relativi alla microvascolatura, il confronto è condotto rispetto ai risultati del modello proposto da Yong et al. (2025) [55], nella configurazione che include una resistenza microvascolare tempo-variante e un generatore di pressione intramiocardica. Poiché tale modello adotta una struttura analoga a quella impiegata nel presente lavoro, articolata in tre compartimenti per ciascun ramo coronarico, il confronto è stato effettuato considerando la somma dei contributi microvascolari dei rami sinistri (LAD e LCX), in quanto distinti nel modello di Yong, al fine di ottenere una grandezza equivalente al flusso microvascolare sinistro qui modellato. I risultati evidenziano che il modello con i parametri dell'elastanza non aggiornati presenta una riduzione del flusso sistolico graduale ed estesa all'intera durata della sistole. Al contrario, la sola modulazione del parametro m_1 (-80%) determina una riduzione più rapida del flusso nella fase sistolica precoce rispetto al modello di riferimento; tuttavia, sia l'entità della riduzione iniziale sia il successivo andamento nella restante parte della sistole risultano in buon accordo. Nella fase sistolica a flusso quasi costante emerge, tuttavia, una differenza nella collocazione del valore minimo, che nel modello riparametrizzato è raggiunto al termine della decrescita in sistole precoce, mentre nel modello di riferimento si colloca in sistole tardiva. Nella fase diastolica, al netto delle differenze di scala, si osserva una sostanziale sovrapposizione tra le

forme d'onda dei diversi modelli. L'unica discrepanza rilevante emerge nel caso della modulazione combinata di m_1 (-80%) e τ_2 (-20%), che determina un'anticipazione del recupero del flusso microvascolare, pur mantenendo pressoché invariati sia il valore di picco sia la velocità di crescita nella fase diastolica, in conseguenza dell'anticipazione della riespansione vascolare.

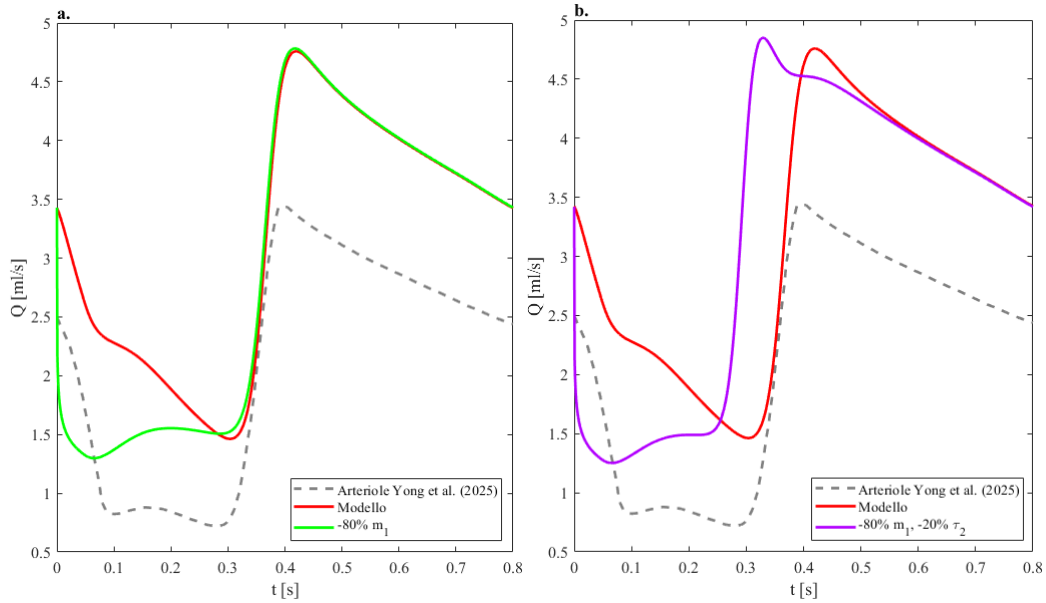


Figura A2: Confronto tra gli andamenti di flusso coronarico microvascolare sinistro ottenuti mediante: a.) capovolgimento dell'elastanza e modulazione del parametro m_1 (-80%); b.) capovolgimento dell'elastanza e modulazione dei parametri m_1 (-80%) e τ_2 (-20%), rispetto alla curva di elastanza capovolta e alle simulazioni del flusso arteriolare nel ramo coronarico sinistro di Yong et al. (2025).

Infine, poiché le principali discrepanze tra le forme d'onda ottenute mediante il ribaltamento della funzione di elastanza e i dati di letteratura riguardano il distretto coronarico sinistro, risulta giustificato l'intervento selettivo sui relativi parametri microvascolari. Come evidenziato dal confronto con il riferimento fisiologico riportato da Kim et al. (2010) [52] per il ramo coronarico destro (Figura A3), il flusso arterioso corrispondente mostra, infatti, a meno di differenze di scala verosimilmente legate al diverso insieme di vasi considerati, conformità a livello qualitativo, confermando il ruolo predominante della compressione miocardica nel determinare le differenze tra i due distretti. Analogamente, il flusso microvascolare e la pressione arteriosa, confrontati con le rispettive curve di letteratura per il ramo coronarico destro, derivate dal modello di Yong et al. (2025) [55] e dai dati clinici di Vavuranakis et al. (2007) [60], evidenziano una buona aderenza fisiologica, senza necessità di ulteriori aggiustamenti.

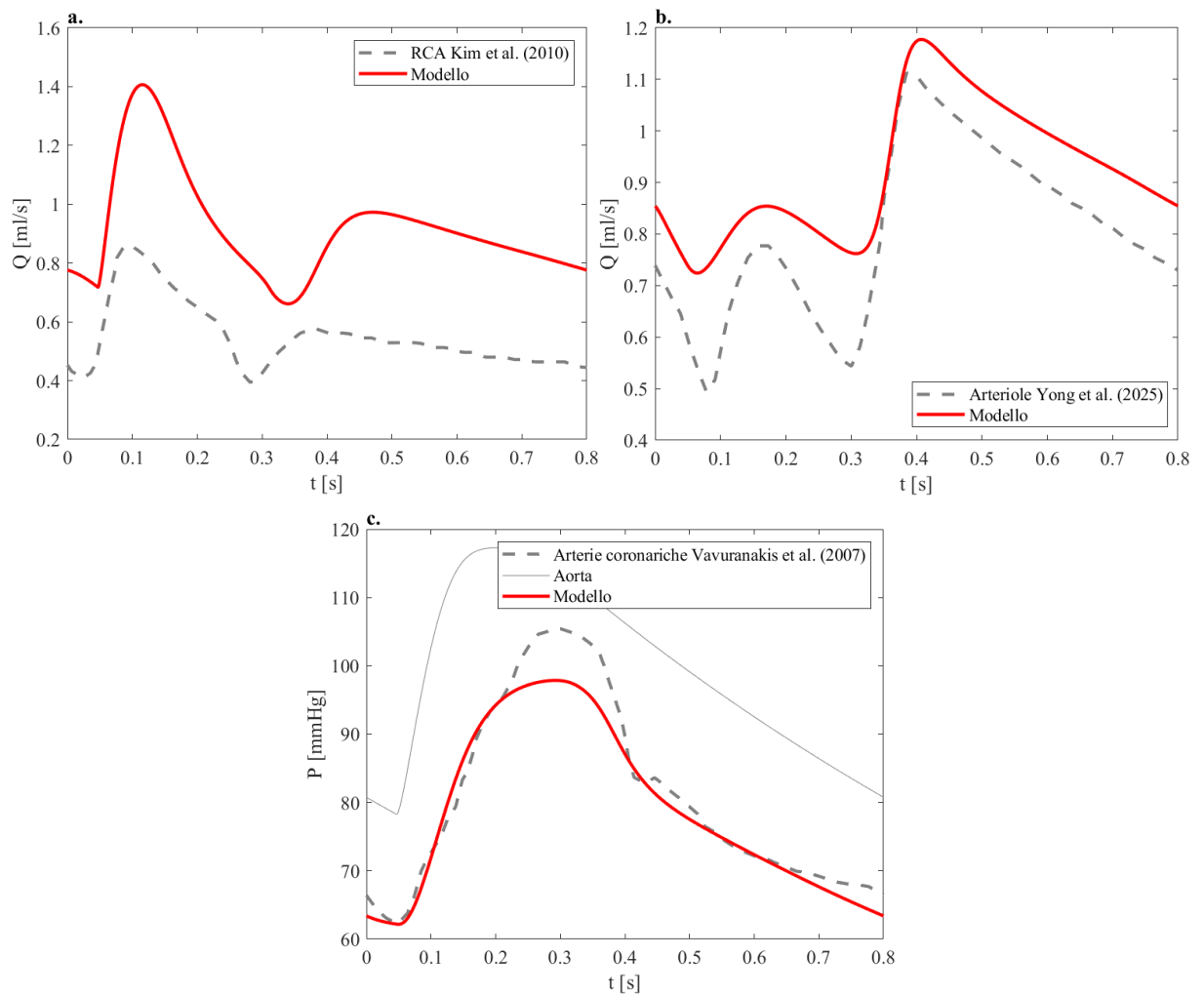


Figura A3: a.) Confronto tra l'andamento del flusso coronarico arterioso destro ottenuto mediante capovolgimento dell'elastanza rispetto alla simulazione del flusso nelle principali diramazioni arteriose destre di Kim et al. (2010). b.) Confronto tra l'andamento del flusso coronarico microvascolare destro ottenuto mediante capovolgimento dell'elastanza rispetto alla simulazione del flusso arteriolare nel ramo coronarico destro di Yong et al. (2025). c.) Confronto tra l'andamento della pressione coronarica arteriosa destra ottenuto mediante capovolgimento dell'elastanza, rispetto ai dati clinici di Vavuranakis et al. (2007) e l'onda di pressione aortica predetta dal modello 0D adottato.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Berti, A. (2024). *Modellazione a parametri concentrati della circolazione coronarica*, Master's dissertation, University of Padua.
- [2] Namani, R., Kassab, G. S., & Lanir, Y. (2018). Integrative model of coronary flow in anatomically based vasculature under myogenic, shear, and metabolic regulation. *Journal of General Physiology*, 150(1), 145-168. Doi: 10.1085/jgp.201711795
- [3] Goodwill, A. G., Dick, G. M., Kiel, A. M., & Tune, J. D. (2017). Regulation of coronary blood flow. *Comprehensive Physiology*, 7(2), 321-382. Doi: 10.1002/j.2040-4603.2017.tb00750.x
- [4] Gao, Y. (2017). *Biology of Vascular Smooth Muscle*. Springer Singapore.
- [5] Fan, L., Wang, H., Kassab, G. S., & Lee, L. C. (2024). Review of cardiac–coronary interaction and insights from mathematical modeling. *WIREs mechanisms of disease*, 16(3), e1642. Doi: 10.1002/wsbm.1642
- [6] Kassab, G. (2019). *Coronary Circulation*. Springer International Publishing.
- [7] Matsumoto, T., & Kajiya, F. (2005). Coronary microcirculation: Physiology and mechanics. *Fluid Dynamics Research*, 37(1-2), 60. Doi: 10.1016/j.fluiddyn.2004.02.005
- [8] Wang, Y. (2023). *Mathematical modelling of myocardial perfusion: coronary flow and myocardial mechanics*, Doctoral dissertation, University of Glasgow.
- [9] Lee, J., & Smith, N. P. (2012). The multi-scale modelling of coronary blood flow. *Annals of biomedical engineering*, 40(11), 2399-2413. Doi: 10.1007/s10439-012-0583-7
- [10] Spaan, J., Kolyva, C., van den Wijngaard, J., Ter Wee, R., van Horssen, P., Piek, J., & Siebes, M. (2008). Coronary structure and perfusion in health and disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 366(1878), 3137-3153. Doi: 10.1098/rsta.2008.0075
- [11] Duanmu, Z., Chen, W., Gao, H., Yang, X., Luo, X., & Hill, N. A. (2019). A one-dimensional hemodynamic model of the coronary arterial tree. *Frontiers in Physiology*, 10, 853. Doi: 10.3389/fphys.2019.00853
- [12] Hirai, K., Kido, T., Kido, T., Ogawa, R., Tanabe, Y., Nakamura, M., ... & Mochizuki, T. (2020). Feasibility of contrast-enhanced coronary artery magnetic resonance angiography using compressed sensing. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 22(1), 15. Doi: 10.1186/s12968-020-0601-0

- [13] Candreva, A., De Nisco, G., Lodi Rizzini, M., D'Ascenzo, F., De Ferrari, G.M., Gallo, D., Morbiducci, U., Chiastra, C. (2022). Current and Future Applications of Computational Fluid Dynamics in Coronary Artery Disease. *Rev Cardiovasc Med.*, 23(11):377. Doi: 10.31083/j.rcm2311387. PMID: 39076179, PMCID: PMC11269074.
- [14] Westerhof, N., Stergiopulos, N., & Noble, M. I. (2005). *Snapshots of hemodynamics: an aid for clinical research and graduate education*. Boston, MA: Springer US.
- [15] Hamza, L. H., Dang, Q., Lu, X., Mian, A., Molloy, S., & Kassab, G. S. (2003). Effect of passive myocardium on the compliance of porcine coronary arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 285(2), H653-H660. Doi: 10.1152/ajpheart.00090.2003
- [16] Abovsky, M., Lanir, Y., & Nevo, E. (1996). Tethering affects the mechanics of coronary capillaries. *Journal of biomechanics*, 29(5), 597-607.
- [17] Young, J. M., Choy, J. S., Kassab, G. S., & Lanir, Y. (2012). Slackness between vessel and myocardium is necessary for coronary flow reserve. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 302(11), H2230-H2242. Doi: 10.1152/ajpheart.01184.2011
- [18] Tune, J. D., Warne, C. M., Essajee, S. I., Tucker, S. M., Figueroa, C. A., Dick, G. M., & Beard, D. A. (2024). Unraveling the Gordian knot of coronary pressure-flow autoregulation. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 190, 82-91. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2024.04.008
- [19] Fan, L., Namani, R., Choy, J. S., Awakeem, Y., Kassab, G. S., & Lee, L. C. (2021). Role of coronary flow regulation and cardiac-coronary coupling in mechanical dyssynchrony associated with right ventricular pacing. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 320(3), H1037-H1054. Doi: 10.1152/ajpheart.00549.2020
- [20] Mosher, P., ROSS Jr, J. O. H. N., McFate, P. A., & SHAW, R. F. (1964). Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circulation research*, 14(3), 250-259. Doi: 10.1161/01.RES.14.3.250
- [21] Gharahi, H., Beard, D. A., Alberto Figueroa, C., & Baek, S. (2020). A Constrained Mixture Theory Model to Study Autoregulation in the Coronary Circulation. *bioRxiv*, 2020-09. Doi: 10.1101/2020.09.21.304030
- [22] Jones, C. J. H., Kuo, L., Davis, M. J., & Chilian, W. M. (1993). Myogenic and flow-dependent control mechanisms in the coronary microcirculation. *Basic research in cardiology*, 88(1), 2-10.
- [23] Brandt, M. M., Cheng, C., Merkus, D., Duncker, D. J., & Sorop, O. (2021). Mechanobiology of microvascular function and structure in health and disease: focus on the coronary circulation. *Frontiers in physiology*, 12, 771960. Doi: 10.3389/fphys.2021.771960

- [24] Westerhof, N., Boer, C., Lamberts, R. R., & Sipkema, P. (2006). Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiological reviews*, 86(4), 1263-1308. doi: 10.1152/physrev.00029.2005
- [25] Kajiya, F., Yada, T., Matsumoto, T., Goto, M., & Ogasawara, Y. (2000). Intramyocardial influences on blood flow distributions in the myocardial wall. *Annals of Biomedical Engineering*, 28(8), 897-902.
- [26] Algranati, D., Kassab, G. S., & Lanir, Y. (2010). Mechanisms of myocardium-coronary vessel interaction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 298(3), H861-H873. Doi: 10.1152/ajpheart.00925.20
- [27] Kassab, G. S., Algranati, D., & Lanir, Y. (2013). Myocardial-vessel interaction: role of LV pressure and myocardial contractility. *Medical & biological engineering & computing*, 51(7), 729-739.
- [28] Smith, N. P. (2004). A computational study of the interaction between coronary blood flow and myocardial mechanics. *Physiological measurement*, 25(4), 863-877. doi: 10.1088/0967-3334/25/4/007
- [29] Munneke, A. G., Lumens, J., Arts, T., & Delhaas, T. (2022). A closed-loop modeling framework for cardiac-to-coronary coupling. *Frontiers in physiology*, 13, 830925. Doi: 10.3389/fphys.2022.830925
- [30] Mynard, J. P., Penny, D. J., & Smolich, J. J. (2014). Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 306(4), H517-H528. Doi: 10.1152/ajpheart.00603.2013
- [31] Beyar, R., Caminker, R., Manor, D., & Sideman, S. (1993). Coronary flow patterns in normal and ischemic hearts: transmyocardial and artery to vein distribution. *Annals of biomedical engineering*, 21(4), 435-458.
- [32] Krams, R., Van Haelst, A. C. T. A., Sipkema, P., & Westerhof, N. (1989). Can coronary systolic-diastolic flow differences be predicted by left ventricular pressure or time-varying intramyocardial elastance? *Basic research in cardiology*, 84(2), 149-159.
- [33] Westerhof, N. (1990). Physiological hypotheses-Intramyocardial pressure. A new concept, suggestions for measurement. *Basic research in cardiology*, 85(2), 105-119.
- [34] Liao, J., & Li, J. K. (2005). Modeling of the coronary circulatory system. *Cardiovascular Engineering*, 5(3), 141-150.
- [35] Fan, L., Namani, R., Choy, J. S., Kassab, G. S., & Lee, L. C. (2020). Effects of mechanical dyssynchrony on coronary flow: insights from a computational model of coupled coronary perfusion with systemic circulation. *Frontiers in physiology*, 11, 915. Doi: 10.3389/fphys.2020.00915

- [36] Kresh, J. Y., Fox, M., Brockman, S. K., & Noordergraaf, A. (1990). Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 258(1), H262-H276. Doi: 10.1152/ajpheart.1990.258.1.H262
- [37] Sun, Y. H., Anderson, T. J., Parker, K. H., & Tyberg, J. V. (2000). Wave-intensity analysis: a new approach to coronary hemodynamics. *Journal of applied physiology*, 89(4), 1636-1644. Doi: 10.1152/jappl.2000.89.4.1636
- [38] Hiramatsu, O., Goto, M., Yada, T., Kimura, A., Chiba, Y., Tachibana, H., Ogasawara, Y., Tsujioka, K., & Kajiya, F. (1998). In vivo observations of the intramural arterioles and venules in beating canine hearts. *The Journal of Physiology*, 509(2), 619-628. Doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.619bn.x
- [39] Hadjiloizou, N., Davies, J. E., Malik, I. S., Aguado-Sierra, J., Willson, K., Foale, R. A., Parker, K. H., Hughes, A. D., & Mayet, J. (2008). Differences in cardiac microcirculatory wave patterns between the proximal left mainstem and proximal right coronary artery. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 295(3), H1198-H1205. Doi: 10.1152/ajpheart.00510.2008.
- [40] Mynard, J. P. (2011). *Computer modelling and wave intensity analysis of perinatal cardiovascular function and dysfunction* (pp. 76-125). University of Melbourne, Department of Paediatrics.
- [41] Yada, T., Hiramatsu, O., Kimura, A., Goto, M., Ogasawara, Y., Tsujioka, K., Yamamori, S., Ohno, K., Hosaka, H., & Kajiya, 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. Doi: 0.1161/01.RES.72.5.939
- [42] Kajiya, F., Ogasawa, Y., Hiramatsu, O., Tachibana, H., Goto, M., & Yada, T. (2002). The relationship between cardiac contraction and intramyocardial hemodynamics. *IEEE engineering in medicine and biology magazine*, 16(5), 127-132.
- [43] 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. Doi: 10.1002/cnm.1466
- [44] Susin, F. M., *Lecture notes for the course “Cardiovascular Flows Modelling”, topic: Lumped Parameter Models for Blood Circulation*, University of Padua, Faculty of Bioengineering, A. Y. 2023-2024.

- [45] 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. Doi: 10.1161/01.RES.32.3.314
- [46] 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. Doi: 10.1161/01.CIR.94.10.2497
- [47] Wang, Y., & Yin, X. (2024). Modelling coronary flow and myocardial perfusion by integrating a structured-tree coronary flow model and a hyperelastic left ventricle model. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 243, 107928. Doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107928
- [48] Wang, H., Fan, L., Choy, J. S., Kassab, G. S., & Lee, L. C. (2024). Simulation of coronary capillary transit time based on full vascular model of the heart. *Computer methods and programs in biomedicine*, 243, 107908. Doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107908
- [49] Judd, R. M., Redberg, D. A., & Mates, R. E. (1991). Diastolic coronary resistance and capacitance are independent of the duration of diastole. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 260(3), H943-H952. Doi: 10.1152/ajpheart.1991.260.3.H943
- [50] Scarsoglio, S., & Ridolfi, L. (2021). A review of multiscale 0D-1D computational modeling of coronary circulation with applications to cardiac arrhythmias. *arXiv preprint arXiv:2112.15537*.
- [51] Pietrabissa, R., Mantero, S., Marotta, T., & Menicanti, L. (1996). A lumped parameter model to evaluate the fluid dynamics of different coronary bypasses. *Medical engineering & physics*, 18(6), 477-484. Doi: 10.1016/1350-4533(96)00002-1
- [52] Kim, H. J., Vignon-Clementel, I. E., Coogan, J. S., Figueroa, C. A., Jansen, K. E., & Taylor, E. C. (2010). Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Annals of biomedical engineering*, 38(10), 3195-3209.
- [53] 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.
- [54] Mao, B., Feng, Y., Li, B., Liu, J., Feng, Y., & Liu, Y. (2019). Lumped parameter model based surgical planning for CABG. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 2, 100014. Doi: 10.1016/j.medntd.2019.100014
- [55] Yong, E., Latief, J., Wang, Y., Erlinge, D., Dahlgren, A., Kotecha, T., Muthurangu, V., Torii, R. (2025). A lumped parameter model of the coronary circulation incorporating time-varying resistance, intramyocardial pressure and vascular compliance. *Journal of Biomechanics*, 189, 112679. Doi: 10.1016/j.jbiomech.2025.112679

- [56] Liao, J. C., & Kuo, L. (1997). Interaction between adenosine and flow-induced dilation in coronary microvascular network. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 272(4), H1571-H1581. Doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.4.H1571
- [57] Bowcock, E., Orde, S. R., & McLean, A. S. (2022). The Forgotten Circulation and Transpulmonary Pressure Gradients. In *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2022* (pp. 51-66). Cham: Springer International Publishing.
- [58] 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(10), 2228-2242.
- [59] Golshirazi, A. H., Etemad, S. G., & Javanbakht, V. (2020). Three-dimensional numerical investigation of steady state and physiologically realistic pulsatile flow through the left coronary curved artery with stenosis. *Theoretical Foundations of Chemical Engineering*, 54(3), 489-499.
- [60] 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. Doi: 10.1016/j.ijcard.2006.05.010