



**Università degli Studi di Padova**

Dipartimento di Ingegneria Civile, Edile ed Ambientale

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

tesi di laurea

**FUNZIONALITÀ CARDIACA IN PRESENZA  
DI STENOSI DELLA VALVOLA AORTICA:  
ESAME CONCETTUALE E ANALISI  
NUMERICA**

**Relatore:** Prof.ssa Francesca Maria Susin

**Laureanda:** Alice Negro

ANNO ACCADEMICO 2011/2012



*Alla mia dolcissima nonna Antonietta*

*Ai miei Genitori*

*A Mauro*



# Indice

<b>Introduzione.....</b>	<b>VII</b>
<b>Capitolo 1</b>	
<b>LA FUNZIONALITÀ CARDIACA.....</b>	<b>1</b>
1.1 Il concetto di funzionalità cardiaca.....	1
1.2 Il ciclo cardiaco e il ciclo pressione-volume.....	2
1.3 I fattori determinanti della funzionalità cardiaca.....	7
1.4 L'elastanza tempo-variante come modello della contrazione ventricolare.....	11
1.5 Le relazioni pressione-volume ESPVR e EDPVR.....	13
1.6 Stima di ESPVR tramite multi-battito e tramite singolo-battito.....	16
<b>Capitolo 2</b>	
<b>LA STENOSI AORTICA.....</b>	<b>21</b>
2.1 La valvola aortica normale e patologica.....	21
2.2 Effetto della presenza di una stenosi aortica sul cuore .....	23
2.3 Inquadramento fluidodinamico di una stenosi valvolare.....	25
2.4 Parametri emodinamici significativi per la valutazione del grado di severità della stenosi e Linee Guida ACC/AHA 2008.....	30
<b>Capitolo 3</b>	
<b>IL MODELLO V3.....</b>	<b>37</b>
3.1 Introduzione e scopo del modello $V^3$ .....	37
3.2 Il modello non stazionario parziale del salto di pressione transvalvolare.....	39
3.3 Il modello Windkessel a tre elementi del sistema periferico.....	44
3.4 Derivazione del modello $V^3$ .....	47
3.5 Implementazione del modello $V^3$ .....	50
<b>Capitolo 4</b>	
<b>IL MODELLO DV3.....</b>	<b>55</b>
4.1 Il comportamento dinamico della valvola aortica.....	55
4.2 Il modello non stazionario completo del salto di pressione transvalvolare.....	61
4.3 L'aggiornamento del modello $V^3$ .....	65
4.4 Implementazione del modello $DV^3$ .....	68
<b>Capitolo 5</b>	
<b>SIMULAZIONI NUMERICHE E RISULTATI.....</b>	<b>71</b>
5.1 Effetti della dinamica valvolare.....	71
5.2 Effetti della meccanica cardiaca.....	88
<b>Conclusioni.....</b>	<b>99</b>
<b>Appendice.....</b>	<b>103</b>
A. Il teorema della quantità di moto.....	103

B. ....	105
C.....	106
<b>Bibliografia.....</b>	<b>109</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>115</b>

# Introduzione

Scopo di questa tesi è la valutazione della funzionalità cardiaca in presenza di stenosi della valvola aortica, sviluppando prima un'analisi teorica basata sulle informazioni raccolte da articoli di letteratura e successivamente svolgendo una cospicua serie di simulazioni numeriche. L'analisi teorica affrontata nei primi due capitoli di questo lavoro ha l'obiettivo di: 1) chiarire i meccanismi che sono alla base della funzionalità cardiaca; 2) illustrare i principali modelli presenti in letteratura che descrivono la contrazione del ventricolo sinistro in termini di analisi pressione-volume ventricolari istantanei; 3) introdurre la patologia della stenosi aortica e le conseguenze di tale patologia sulla funzionalità del ventricolo sinistro, sia in termini di compenso cardiaco che di scompenso, all'aggravarsi della patologia. Nei soggetti stenotici risulta spesso complesso, in ambito clinico, avere un'analisi chiara della stenosi aortica poiché subentra come patologia concomitante l'ipertensione sistemica; ulteriore complessità deriva dalla necessità di misurare molte variabili cliniche, spesso attraverso indagini invasive, molte delle quali non risultano eseguibili in tutti i pazienti. L'analisi numerica è un approccio che permette di superare questi limiti; attraverso l'utilizzo di un modello numerico è infatti possibile simulare l'emodinamica cardiovascolare considerando lo specifico contributo delle singole patologie. A tal proposito il modello numerico del sistema cardiovascolare utilizzato per lo svolgimento di una parte delle simulazioni di questa tesi, è il modello  $V^3$  di Garcia et al. (2005a), descritto in dettaglio nel terzo capitolo. Questo modello è così chiamato perché prevede l'interazione di tre sistemi fisiologici: 1) il ventricolo sinistro (descritto dalla curva di elastanza normalizzata e dai parametri ventricolari), 2) il sistema valvolare (descritto dal modello non stazionario parziale del salto di pressione transvalvolare) e 3) il sistema vascolare (descritto dal modello Windkessel a tre elementi). Il modello  $V^3$  permette di simulare le forme d'onda di pressione ventricolare e aortica e del flusso ventricolare in presenza di stenosi aortica e/o ipertensione utilizzando un numero molto ristretto di parametri indipendenti; il

limite principale del modello è invece di non tenere conto degli effetti della dinamica valvolare durante l'eiezione, assumendo l'area della valvola aortica costante in questa fase. Questo aspetto, come evidenziato da più fonti di letteratura, può essere invece un fattore molto importante per la valutazione della funzionalità cardiaca di un paziente stenotico, sia per il suo decorso clinico, sia per la valutazione dell'intervento di sostituzione valvolare. Per introdurre nel modello numerico gli effetti della dinamica valvolare, si è quindi aggiornato il modello valvolare utilizzando l'equazione di quello che abbiamo chiamato modello non stazionario completo del salto di pressione transvalvolare; si è inoltre introdotto un andamento dinamico dell'area valvolare, sia utilizzando gli andamenti istantanei dell'area dell'orifizio misurati in un soggetto sano e in un soggetto stenotico (forniti da Beauchesne et al., 2003), sia ipotizzando per la dinamica un modello a trapezio più semplice e schematico, permettendo così verosimilmente di descrivere le diverse fasi di apertura che differenziano la dinamica di una valvola aortica sana da una stenotica. Questi aggiornamenti, descritti nel quarto capitolo, hanno dato luogo al modello “Dynamic V<sup>3</sup>” o DV<sup>3</sup>. Nell'ultimo capitolo si sono quindi svolte le simulazioni utilizzando sia il modello DV<sup>3</sup>(con le diverse assunzioni per la dinamica valvolare) che il modello V<sup>3</sup> con l'obiettivo di verificare l'incidenza dell'effetto della dinamica valvolare sulla funzionalità cardiaca, valutando anche il massimo lavoro che il cuore sia in grado di svolgere restando in stato di compenso. Un ulteriore obiettivo del lavoro di tesi riguarda la valutazione dell'effetto della meccanica cardiaca adottata nei modelli V<sup>3</sup> e DV<sup>3</sup>, in particolare si vuole verificare la significatività della curva di elastanza normalizzata di Senzaki et al. (1996) nel predire la contrazione ventricolare per i soggetti stenotici. Secondo gli autori tale curva è universale, ovvero è in grado di descrivere la meccanica cardiaca indipendentemente dalla presenza/assenza della patologia cardiaca e dal tipo di patologia. Per verificare questa ipotesi si è proceduto inserendo nel modello DV<sup>3</sup> sia le curve di Senzaki et al. (1996) pari alla curva media  $\pm$  SD che alcune curve di elastanza pazienti-specifiche di Dekker et al. (2003). Infine, sempre con riguardo agli effetti della meccanica cardiaca, si è esaminato anche il contributo dell'effetto di variazioni nei parametri ventricolari  $E_{\max}$ ,  $T_{E\max}$  e  $V_0$  che, insieme insieme alla forma della curva di elastanza normalizzata, definiscono la capacità del ventricolo sinistro di produrre lavoro. I risultati che si sono



ottenuti dall'insieme delle simulazioni svolte mostrano che la dinamica valvolare non può essere trascurata, in presenza di stenosi. Inoltre, la risposta cardiaca da modello numerico può essere anche sensibilmente influenzata dalla specifica forma e dai valori dei parametri fondamentali che vengono adottati per descrivere la meccanica ventricolare.



# Capitolo 1

## LA FUNZIONALITÀ CARDIACA

### 1.1 Il concetto di funzionalità cardiaca

Il cuore è una pompa premente aspirante la cui funzione è quella di imprimere ad un certo volume di sangue in esso contenuto, la pressione che permette al sangue stesso di essere spinto nei vasi sanguigni della circolazione sistemica e quindi di irrorare i tessuti e gli organi dell'intero organismo, permettendo il mantenimento delle loro funzioni vitali e specifiche.

È importante considerare fin dall'inizio che ci sono due aspetti distinti, ma strettamente connessi, nella valutazione delle proprietà cardiache. Il primo riguarda le proprietà del ventricolo come pompa emodinamica; l'altro è la valutazione delle proprietà intrinseche del muscolo cardiaco.

La funzionalità cardiaca globale come pompa riflette il corretto funzionamento sia del ventricolo sinistro, che è l'espressione della maggior parte del lavoro compiuto dal cuore durante un battito cardiaco, sia del ventricolo destro. Due misure primarie per la valutazione complessiva della performance cardiovascolare sono la pressione arteriosa e la gittata cardiaca, entrambe sono determinate dall'interazione tra il cuore il sistema arterioso e il sistema venoso. La valutazione della funzionalità cardiaca è anche strettamente correlata allo stato di salute o allo stato di patologia che interessa il cuore stesso ed è fondamentale per la comprensione dei meccanismi alla base della fisiopatologia cardiaca e dei trattamenti terapeutici soprattutto nel caso di insufficienza cardiaca.

Nel caso del ventricolo sinistro:

- la funzionalità sistolica è la capacità del ventricolo sinistro di contrarsi isovolumetricamente e successivamente di espellere un certo volume di sangue, detto gittata sistolica, ovvero una certa portata in un determinato tempo del ciclo

cardiaco.

- La funzionalità diastolica è la capacità del ventricolo di rilasciarsi e successivamente distendersi per accogliere la quantità di sangue proveniente dall'atrio sinistro tramite l'apertura della valvola mitrale. Pertanto la funzionalità diastolica riflette le proprietà passive di riempimento della camera ventricolare.

Le proprietà ventricolari (sistolica e diastolica) dipendono dalle proprietà del miocardio (sistolica e diastolica), dalla quantità di massa muscolare, dalla struttura e dalla geometria della camera ventricolare.

Un approccio globale che permette la valutazione delle proprietà sistoliche e diastoliche ventricolari risale al 1980. Questo approccio utilizza una rappresentazione grafica schematica, semplice ma intuitiva, basata sull'analisi dei cicli pressione-volume ventricolari e sulla relazione pressione-volume telesistolica (ESPVR) e telediastolica (EDPVR) per valutare direttamente le proprietà ventricolari. Dall'analisi pressione-volume possono tuttavia essere ricavati parametri importanti che danno anche informazioni sulle proprietà del muscolo cardiaco, il miocardio.

## **1.2 Il ciclo cardiaco e il ciclo pressione-volume**

Il ciclo cardiaco è l'insieme di eventi che si verificano nel periodo di tempo necessario per un battito cardiaco; si divide in due fasi principali: la sistole e la diastole. La sistole è il periodo di tempo durante il quale il muscolo si trasforma dal suo stato totalmente rilassato allo stato di massima attivazione meccanica. L'inizio della sistole si verifica quando la membrana cellulare si depolarizza e il calcio entra nella cellula per iniziare una sequenza di eventi che porta all'accoppiamento eccitazione-contrazione dei miofilamenti cardiaci. La diastole è il periodo di tempo durante il quale il muscolo si rilassa, ovvero dallo stato di massima attivazione (che si verifica verso la fine della sistole) torna al suo stato di riposo.

Gli eventi meccanici che si verificano durante il ciclo cardiaco consistono nel cambiamento della pressione intraventricolare che comporta il passaggio di sangue all'interno e all'esterno del ventricolo. Pertanto è possibile caratterizzare il ciclo cardiaco analizzando i cambiamenti della pressione e del volume ventricolare (figura

1.1).

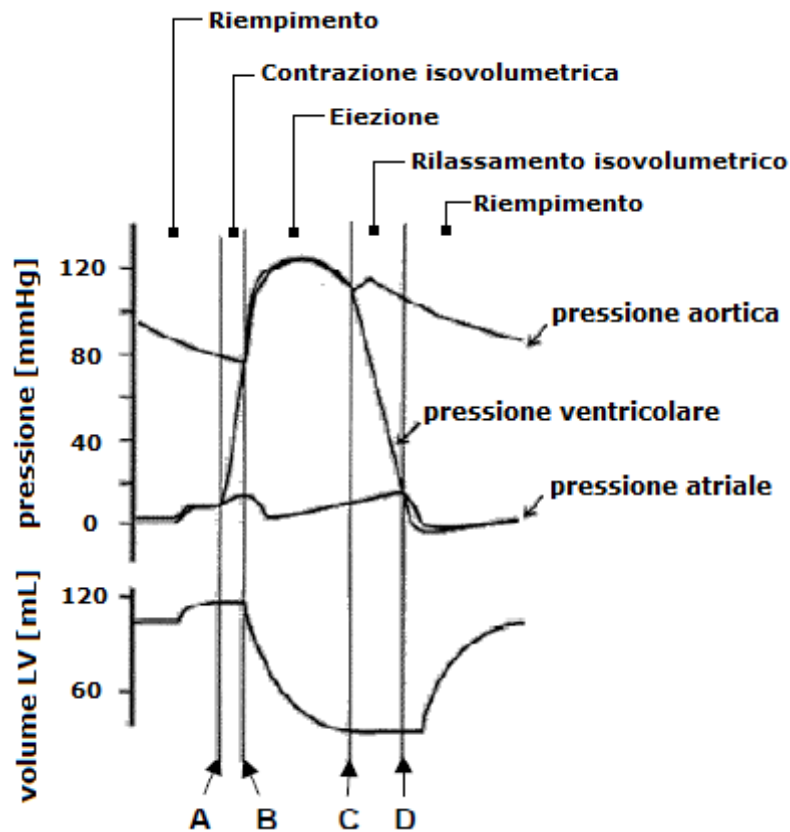


Figura 1.1: *Andamenti istantanei della pressione ventricolare sinistra, della pressione atriale sinistra, della pressione aortica e del volume ventricolare sinistro in funzione del tempo e fasi del ciclo cardiaco (Burkhoff, 2002).*

Poco prima dell'istante temporale A la pressione e il volume ventricolare sono relativamente costanti e la pressione aortica gradualmente diminuisce: durante questo tempo il cuore è nel suo stato rilassato (diastolico). La pressione aortica diminuisce non appena il sangue del battito precedente viene espulso nel sistema arterioso e passa dalle grandi arterie al letto capillare. All'istante A avviene l'attivazione elettrica del cuore, cioè inizia la contrazione, e la pressione all'interno della camera ventricolare aumenta. La chiusura della valvola mitrale avviene quando la pressione ventricolare diventa leggermente maggiore della pressione atriale sinistra. Finché la pressione ventricolare sinistra è inferiore alla pressione aortica, anche la valvola aortica risulta chiusa. Dal momento che entrambe le valvole sono chiuse durante questo tempo non può né entrare,

né uscire, sangue dal ventricolo e quindi il ventricolo si contrae isovolumetricamente (i.e. ad un volume costante). Il periodo A-B è quindi chiamato “contrazione isovolumetrica”. All'istante temporale B, quando la pressione ventricolare eccede leggermente la pressione aortica, avviene l'apertura della valvola aortica. Nel periodo B-C si ha la “fase di eiezione” in cui la valvola aortica è aperta e il sangue passa dal ventricolo sinistro all'aorta. Durante questa fase la pressione ventricolare aumenta mentre il volume ventricolare diminuisce. Le forme esatte delle onde di pressione e volume in questa fase sono determinate dalla complessa interazione tra il processo di contrazione del muscolo cardiaco e il sistema arterioso. Finita la fase di eiezione la valvola aortica si chiude e all'istante di tempo C il volume ventricolare è il minimo volume nel ventricolo. Successivamente nel periodo C-D si ha la fase di “rilassamento isovolumetrico”, ancora una volta entrambe le valvole risultano chiuse, pertanto il volume ventricolare si mantiene costante in questo periodo, mentre la pressione ventricolare decresce. Quando, all'istante temporale D, la pressione ventricolare scende al di sotto della pressione atriale si ha l'apertura della valvola mitrale e il passaggio di sangue dall'atrio sinistro al ventricolo. Questa fase, rappresentata dal periodo D-A, è la “fase di riempimento ventricolare”. La sistole comprende la fase di contrazione isovolumetrica e di eiezione; la diastole comprende la fase del rilassamento isovolumetrico e del riempimento.

Gli eventi emodinamici che si verificano durante un battito cardiaco possono essere anche rappresentati nel diagramma pressione-volume del ventricolo sinistro, visualizzando i valori istantanei della pressione ventricolare in funzione dei valori istantanei del volume ventricolare.

Come si vede dalla figura 1.2 l'andamento della pressione sul volume ventricolare di un battito cardiaco forma un ciclo, da qui la denominazione ciclo pressione-volume o ciclo PV.

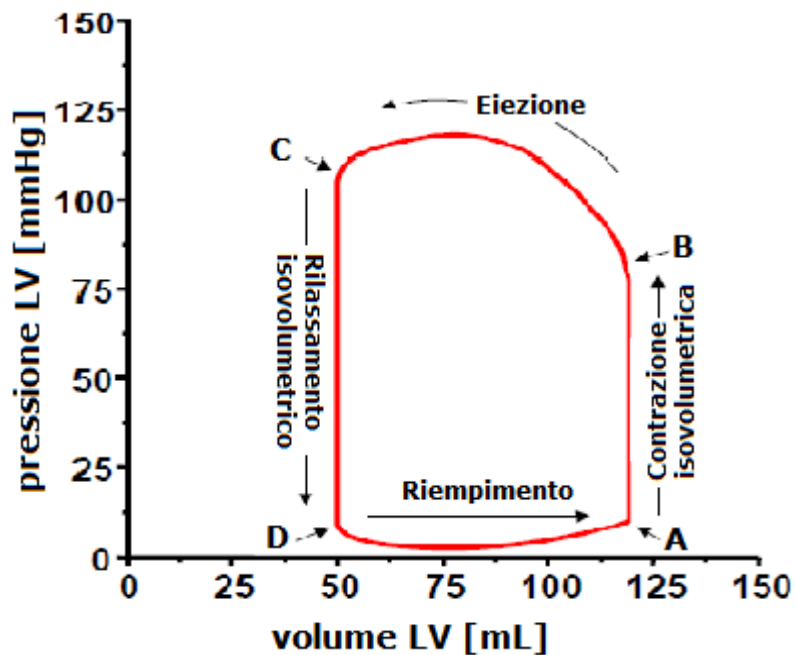


Figura 1.2: Ciclo PV per il ventricolo sinistro e fasi del ciclo cardiaco (Burkhoff, 2002).

Il vantaggio di quest'ultima rappresentazione riguarda la facilità nell'individuare valori di diversi parametri e di variabili di importanza fisiologica.

Ad esempio nella figura 1.3 possiamo individuare:

- la pressione alla fine della sistole, o pressione telesistolica, ( $p_{es}$ ) e alla fine della diastole, o pressione telediastolica, (EDP), che sono i punti rispettivamente nell'angolo in alto a sinistra e in basso a destra del ciclo;
- il volume alla fine della sistole e alla fine della diastole, ovvero il minimo e il massimo volume ventricolare durante un ciclo cardiaco (LVESV e LVEDV);
- la gittata sistolica (o stroke volume, o SV) che è la differenza tra il massimo e il minimo volume ventricolare e rappresenta la quantità di sangue che viene espulsa dal ventricolo durante la fase di eiezione del ciclo cardiaco.
- Lo stroke work (SW), ovvero l'area contenuta all'interno di un ciclo PV. Questo parametro rappresenta il lavoro compiuto dal ventricolo sinistro nell'espellere il volume di sangue in esso contenuto.
- La minima pressione del sangue arterioso, ovvero la pressione diastolica ( $DP_A$ ), nel punto d'angolo in alto a destra del ciclo. La pressione di questo punto

rappresenta la pressione presente in aorta all'inizio dell'eiezione, quando la pressione ventricolare supera di poco la pressione aortica.

- La massima pressione del sangue arterioso, ovvero la pressione sistolica ( $SP_A$ ).  
In un soggetto sano la pressione ventricolare e aortica sono pressoché uguali durante la fase di eiezione, pertanto la massima pressione del ciclo PV rappresenta la massima pressione in aorta. Viceversa per soggetti con determinate patologie cardiache, ad esempio, soggetti con stenosi aortica, questo non risulta più vero dal momento che la pressione ventricolare si discosta molto dalla pressione aortica durante l'eiezione e si crea un elevato salto di pressione transvalvolare attraverso la valvola aortica.
- La pressione presente nell'atrio sinistro (LAP) nel punto in cui si apre la valvola mitrale ed ha inizio il riempimento ventricolare con il sangue proveniente dall'atrio sinistro.

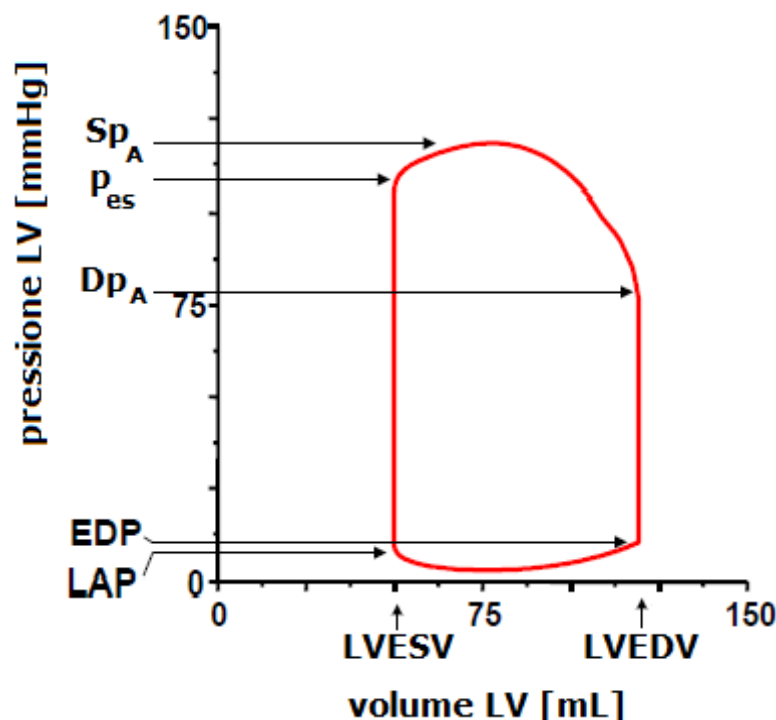


Figura 1.3: Parametri fisiologici ricavabili dal ciclo PV del ventricolo sinistro (Burkhoff, 2002).



### 1.3 I fattori determinanti della funzionalità cardiaca

Prima di esporre ulteriori concetti chiave dell'analisi del diagramma pressione-volume è utile chiarire quali sono i fattori principali che entrano in gioco nella funzionalità sistolica miocardica e ventricolare.

La contrazione miocardica, ovvero il grado di accorciamento dei filamenti miocardici, dipende fondamentalmente da quattro fattori distinti, ma reciprocamente correlati:

- la contrattilità o stato inotropo del cuore, definita dall'entità di accorciamento del miocardio per un dato carico istantaneo e dalla velocità con cui il cuore risponde accorciandosi;
- le condizioni di carico sul cuore: precarico e postcarico;
- la frequenza cardiaca, parametro utilizzato per valutare il comportamento del cuore in relazione al tempo.

Di seguito si riportano alcuni elementi ed osservazioni specifici per ciascuno dei tre punti precedenti.

La contrattilità si riferisce allo sforzo intrinseco del ventricolo o del muscolo cardiaco, ovvero all'insieme dei fenomeni che avvengono durante la contrazione, che sono indipendenti dalle condizioni esterne imposte sia dal precarico che dal postcarico (i.e. dal sistema venoso e arterioso) e sono invece intrinseche al muscolo cardiaco o al ventricolo. La contrattilità ventricolare è legata ai meccanismi cellulari che sottostanno al processo di accoppiamento eccitazione-contrazione dei miofilamenti cardiaci che porta al loro accorciamento e quindi alla contrazione. Variazioni in questi meccanismi possono portare ad un'alterazione della contrattilità; come si verifica ad esempio se vi è: i) una variazione della quantità di calcio rilasciato ai miofilamenti; ii) una variazione dell'affinità dei miofilamenti al calcio; iii) una alterazione nel numero dei miofilamenti disponibili per partecipare al processo della contrazione. In particolare il calcio interagisce con la troponina per attivare la cascata di eventi che permette ai filamenti di actina e miosina di interagire e di generare la forza di contrazione. Più calcio è disponibile per questo processo e maggiore sarà il numero di interazioni actina-miosina, così come maggiore è l'affinità della troponina al calcio e maggiore sarà la quantità di calcio che verrà legata e quindi maggiore sarà il numero di interazioni actina-miosina.

Pertanto, la contrattilità ventricolare riflette la contrattilità miocardica, ovvero la contrattilità delle singole cellule cardiache.

Agenti umorali e farmacologici sono in grado di modificare la contrattilità ventricolare agendo sui primi due meccanismi: ad esempio i  $\beta$ -adrenergici, come la noradrenalina, sono dei recettori di membrana che interagiscono con l'adrenalina e altre catecolamine, aumentando la quantità di calcio rilasciato ai miofilamenti e causando quindi un aumento della contrattilità. Al contrario gli antagonisti adrenergici, come il propranololo, bloccano gli effetti della circolazione di adrenalina e noradrenalina, e riducono perciò la contrattilità. Le due tipologie suddette di agenti sono anche chiamate inotropi positivi e negativi, rispettivamente.

Un esempio invece di come possa risultare alterato il numero dei miofilamenti disponibili al processo di contrazione è la riduzione della contrattilità ventricolare a seguito di un infarto miocardico, in cui c'è perdita di una parte del tessuto miocardico; peraltro le regioni del ventricolo non deteriorate dall'infarto continuano a funzionare normalmente.

Passando ora al precarico si può affermare che questo è la tensione di parete miocardica alla fine della diastole, ovvero, con un diverso punto di vista, il carico passivo che determina la lunghezza iniziale delle fibre cardiache appena prima che abbia inizio la contrazione. Si osservi in particolare che maggiore è la distensione delle fibre muscolari più energica sarà la contrazione. Tale fenomeno è spiegato dalla legge del cuore di Frank Starling (Starling, 1918) secondo cui: *“L'energia meccanica sviluppata passando dalla fase di riposo alla fase di contrazione è funzione delle superfici chimicamente attive”*, ovvero dalla distensione delle fibre muscolari.

Per il ventricolo ci sono diverse possibili misure del precarico, e cioè:

- 1) la pressione telediastolica;
- 2) Il volume telediastolico;
- 3) la tensione parietale telediastolica;
- 4) la lunghezza telediastolica del sarcomero.

Dopo il legame intuitivo intrinseco tra le suddette quattro grandezze, dal punto di vista concettuale esse sono, di fatto, interscambiabili. La misura più significativa del precarico muscolare è comunque sicuramente la lunghezza del sarcomero, che però non

---

può essere misurata nel cuore integro. Pertanto, in ambito clinico, sono maggiormente usati come indici di precarico la pressione telediastolica o il volume telediastolico.

Infine, il postcarico è il carico idraulico imposto al ventricolo durante l'eiezione, cioè è l'insieme di fattori esterni che si oppongono all'accorciamento delle fibre muscolari cardiache. Si osservi che detta definizione è quella tipicamente formulata in ambito clinico. Dal punto di vista ingegneristico, o più propriamente fluidodinamico, il postcarico non è altro che una misura delle diverse resistenze continue e localizzate che il flusso ematico incontra nel percorso dal ventricolo sinistro all'atrio, e che impongono quindi, per una data portata, l'entità della pressione ventricolare necessaria per il flusso stesso. Solitamente questo carico è imposto al cuore dal sistema arterioso, ma sotto particolari condizioni patologiche cardiache, come ad esempio, in particolare, la stenosi della valvola aortica, è determinato da fattori diversi dalle proprietà del sistema arterioso. Nel caso di stenosi alla valvola aortica nel postcarico figura anche la resistenza dovuta alla presenza della stenosi stessa nella zona di efflusso dal ventricolo sinistro; la stenosi rappresenta infatti una resistenza che il flusso sanguigno incontra durante il suo scorrimento, il cui effetto sul cuore è un sovraccarico di lavoro a cui il cuore deve far fronte per continuare ad espellere la stessa gittata sistolica di quando non era ancora presente la suddetta patologia.

Alcuni indici adottati come misura del postcarico sono:

- 1) la pressione aortica: fornisce una misura della pressione che il ventricolo deve superare per espellere il sangue. Il vantaggio di adottare questo indice come misura del postcarico è che si misura in modo semplice e non invasivo, lo svantaggio è che non è costante durante l'eiezione pertanto è preferibile adottare come indice il suo valore medio durante l'eiezione (MAP). Un ulteriore svantaggio che deriva dall'uso di questo indice è il fatto che la pressione aortica è determinata sia dalle proprietà del sistema arterioso che dalle proprietà ventricolari e quindi questo indice non rappresenta in modo univoco le sole proprietà del sistema arterioso.
- 2) La resistenza periferica totale (TPR), data dal rapporto tra il salto di pressione medio attraverso il sistema arterioso e la portata media nel sistema arterioso, ovvero la gittata cardiaca (CO). Matematicamente è espressa tramite la formula:

$TPR = [MAP - CVP] / CO$ , dove CVP è la pressione venosa centrale. La resistenza periferica totale è la resistenza dell'albero vascolare sistemico, che può pensarsi idealmente come un'insieme di vasi posti sia in serie che in parallelo, il cui diametro va restringendosi dal cuore verso la periferia e va allargandosi dai capillari alle vene cave inferiore e superiore. Questo sembra essere il miglior indice per descrivere il postcarico perché è indipendente dal funzionamento ventricolare e descrive univocamente le proprietà del sistema arterioso.

L'ultimo fattore fondamentale nel determinare la funzione cardiaca è la frequenza cardiaca (HR) o la frequenza delle contrazioni del cuore. La modulazione di HR è il principale meccanismo attraverso il quale la maggior parte degli individui aumenta la gittata cardiaca durante un periodo di incremento della domanda di ossigeno, come ad esempio durante l'esercizio fisico. La gittata cardiaca infatti matematicamente è espressa come:  $CO = SV \cdot HR$ . La frequenza cardiaca è strettamente correlata alla durata di un battito cardiaco e quindi una variazione in questo fattore provoca un allungamento o restringimento nella durata delle varie fasi del ciclo cardiaco. Ad esempio nell'individuo normale, entro certi limiti, la durata di ogni sistole diminuisce con l'aumentare della frequenza cardiaca, mentre aumenta il rilasciamento miocardico, migliorando la funzione diastolica. Presumibilmente l'incremento della frequenza cardiaca determina una maggiore liberazione di ioni calcio dai depositi all'interno della cellula miocardica accrescendo in questo modo la contrazione delle miofibrille e quindi dando luogo anche ad un aumento della contrattilità.

In ultimo, è bene osservare che nel cuore isolato è possibile fare degli interventi che permettono di modificare uno solo di questi fattori, determinanti della funzione ventricolare, mantenendo artificialmente fissi gli altri tre, come ad esempio verrà illustrato nel prossimo paragrafo in riferimento alla figura 5. Al contrario, nel cuore in situ, le modificazioni della funzione ventricolare, indotte a seguito di modificazioni di uno dei fattori, dipendono non solo dai cambiamenti prodotti sul singolo determinate, ma anche dagli aggiustamenti che si instaurano a seguito delle modificazioni degli altri e che sono state indotte dall'intervento sul primo. Dato che singoli mutamenti del precarico, del postcarico o della contrattilità possono modificare i livelli della portata cardiaca anche attraverso alterazioni indirette degli altri, risulta spesso difficile

---

estrapolare gli effetti sulla funzione di pompa delle variazioni di ciascun fattore. Nel complesso, vi è una capacità di modulazione reciproca dei fattori cardiaci intrinseci (contrattilità) e carico-dipendenti (precarico e postcarico), che consente al cuore di esercitare in modo armonico ed integrato l'azione pompa con un'elevata capacità di adattamento nei confronti delle perturbazioni dell'equilibrio emodinamico.

## **1.4 L'elastanza tempo-variante come modello della contrazione ventricolare**

Come precedentemente esposto, è noto che ad ogni battito cardiaco i muscoli della parete ventricolare si contraggono e si rilassano causando l'irrigidimento della camera ventricolare, durante la sistole, e il rilassamento, durante la diastole. Pertanto le proprietà meccaniche del ventricolo sono tempo-varianti, ovvero variano in maniera ciclica e l'intervallo di tempo in cui variano è scandito dalla durata del periodo del ciclo cardiaco stesso. Si è già avuto modo di osservare che, tenuto conto della funzione specifica del cuore, la caratterizzazione della meccanica cardiaca per mezzo dell'andamento nel tempo di pressione e volume ventricolari rappresentano un utile strumento. In quest'ottica si collocano gli studi, e relativi risultati, di cui si espone nel seguito.

Risalgono al 1973 i primi studi di Suga et al. secondo cui è possibile caratterizzare l'andamento temporale della variazione delle proprietà meccaniche ventricolari tramite l'elastanza tempo-variante  $E(t)$ . Detta grandezza definita come rapporto della pressione sul volume ventricolare istantanei, secondo la relazione:

$$E(t) = p_v(t)/[V(t)-V_0] \quad (1.1)$$

dove  $p_v$  è la pressione ventricolare,  $V$  è il volume ventricolare e  $V_0$  è un fattore di correzione determinato sperimentalmente.

Suga nei suoi studi poco precedenti sul ventricolo sinistro intatto di un cane (Suga, 1969) osservò che, ad un dato stato contrattile, il rapporto istantaneo  $p_v(t)/V(t)$  della pressione sul volume ventricolare era quasi indipendente dal volume telediastolico e dalla pressione arteriosa e variava invece marcatamente se venivano effettuati degli interventi inotropi sul cuore. Queste osservazioni lo portarono alla conclusione che il

rapporto pressione-volume ventricolare poteva essere usato per caratterizzare la contrattilità ventricolare. Studi successivi (Suga et al., 1973) su ventricoli di cane rivelarono che le curve di elastanza nel tempo sotto diversi stati contrattili avevano la stessa unica forma base, nonostante marcate differenze nella loro ampiezza e larghezza. Per poter confrontare le curve di elastanza sotto diverse condizioni di carico e diversi stati contrattili le curve di  $E(t)$  sono state dunque normalizzate rispetto al loro valore massimo  $E_{max}$  e al tempo  $T_{Emax}$  a cui si verifica il valore massimo stesso come mostrato in figura 1.4. Dai risultati finali si concluse che  $E_{max}$  e  $T_{Emax}$  erano indipendenti, sotto un determinato stato contrattile, da variazioni nelle condizioni di carico del cuore (precarico e postcarico) anche importanti, mentre variavano sensibilmente in relazione agli interventi sulla contrattilità. Variando la frequenza cardiaca si trovarono invece piccole variazioni in  $T_{Emax}$  e nessuna in  $E_{max}$ , in particolare, aumentando la frequenza cardiaca  $T_{Emax}$  diminuiva.

In sintesi il risultato fondamentale degli studi citati è che la curva del rapporto di pressione-volume ventricolari istantanei  $E(t)$  può essere rappresentata tramite i parametri  $E_{max}$  e  $T_{Emax}$ , e che i cambiamenti in questi parametri riflettono esplicitamente la variazione nello stato contrattile del ventricolo. Si osserva fin ora che, peraltro, a nostra conoscenza non esistono in letteratura risultati di indagini specifiche che consentano di quantificare l'entità di  $E_{max}$  e di  $T_{Emax}$  per diversi stati contrattili, da cuore normale, a cuore compensato, a cuore scompensato.

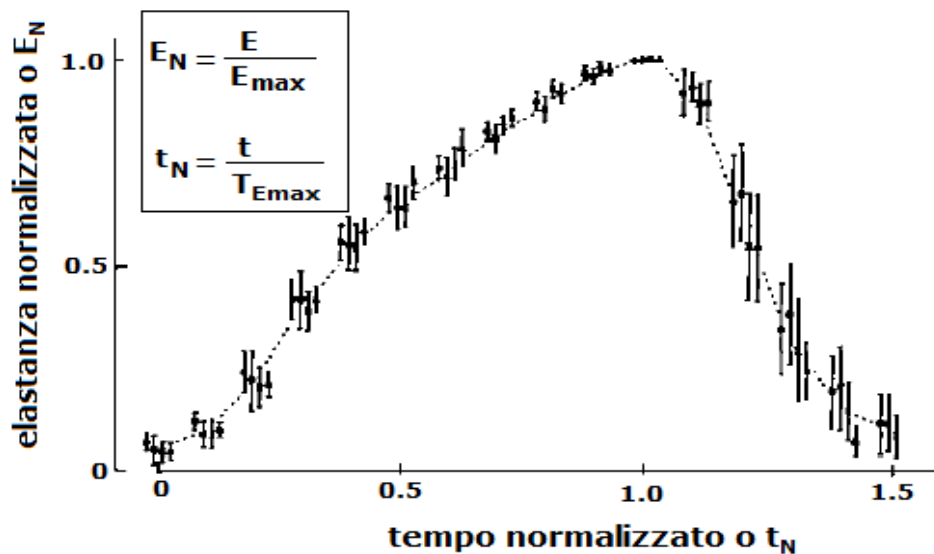


Figura 1.4: Risultato della sovrapposizione di molte curve di elastanza normalizzate (curva media e deviazione standard) del ventricolo sinistro di un cane, al variare delle condizioni di carico, della frequenza cardiaca e dello stato contrattile (Suga et al., 1973).

## 1.5 Le relazioni pressione-volume ESPVR e EDPVR

Riprendendo la trattazione del diagramma pressione-volume ventricolare è necessario considerare che nella caratterizzazione delle proprietà sistoliche e diastoliche ventricolari due curve sono di fondamentale importanza:

- la relazione pressione-volume telesistolica o ESPVR, che è la curva che collega tutti i punti di coordinate pressione-volume fine della sistole di diversi cicli pressione-volume, ovvero di diversi battiti cardiaci. Questa curva definisce le proprietà della camera ventricolare con il muscolo in uno stato di massima attivazione ad un determinato stato contrattile.
- La relazione pressione-volume telediastolica o EDPVR, che è la curva che collega tutti i punti di coordinate pressione-volume fine della diastole di diversi cicli pressione-volume, ovvero di diversi battiti cardiaci, e definisce le proprietà della camera ventricolare con il muscolo nel suo stato più rilassato.

ESPVR viene usata come indice della contrattilità ventricolare dal momento che le sue caratteristiche sono tali che:

1. è una relazione ragionevolmente lineare, pertanto può essere caratterizzata dalla sua pendenza,  $E_{es}$  chiamata elastanza telesistolica, e dalla sua intercetta sull'asse del volume  $V_0$ .

ESPVR può dunque essere espressa tramite la semplice relazione:

$$p_{es} = E_{es}(V_{es} - V_0), \text{ dove } p_{es} \text{ è la pressione telesistolica.}$$

2. È indipendente dalle condizioni di carico sul cuore. Questo significa che, ad un dato stato contrattile, la relazione telesistolica ottenuta riducendo il volume di riempimento ventricolare per un'assegnata condizione di postcarico, e quindi facendo solo un intervento di modifica del precarico, sarà la stessa di quella ottenuta riducendo la resistenza arteriosa, cioè il postcarico, per un'assegnata condizione di precarico (figura 1.5A e 1.5B).
3. Se ci sono cambiamenti nella contrattilità miocardica, inotropi positivi o negativi,  $E_{es}$  aumenta o diminuisce la sua pendenza, rispettivamente, con cambiamenti in  $V_0$  che invece sono trascurabili (figura 1.5C).



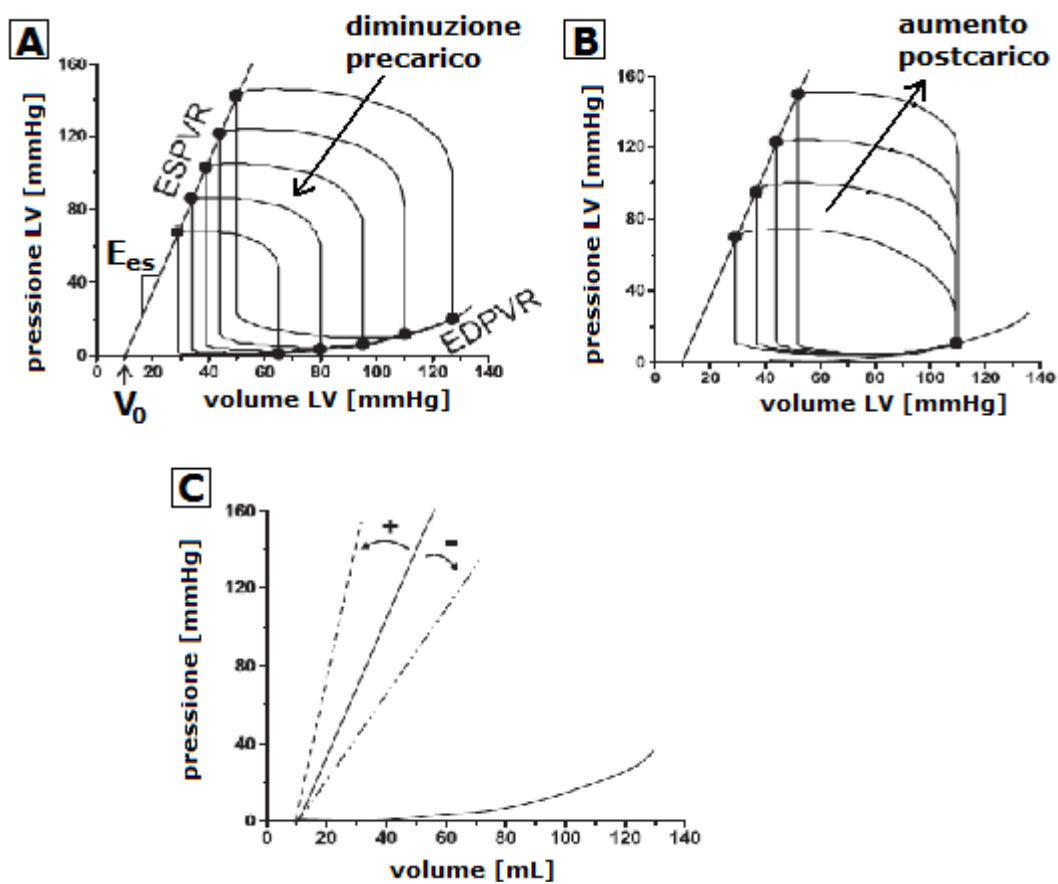


Figura 1.5: A) Effetto di una riduzione del precarico sui cicli pressione-volume ventricolari tramite l'ostruzione della vena cava inferiore. I cicli si spostano da destra verso sinistra; la riduzione del precarico comporta una diminuzione di EDV e EDP. B) Effetto dell'aumento del postcarico sui cicli pressione volume ventricolari; i cicli si restringono e si allungano. C) Effetto di un cambiamento acuto nella contrattilità dovuto ad un intervento inotropo positivo e negativo: cambia in modo significativo la pendenza di ESPVR, mentre EDPVR non è influenzata (Burkhoff et al., 2005).

Si osservi che, sebbene in vivo si sia trovato che ESPVR è non lineare (Burkhoff et al., 1987), e che il suo andamento diventa concavo e convesso rispettivamente all'aumentare e al diminuire della contrattilità, si ritiene normalmente accettabile parametrizzare questa relazione tramite l'analisi di regressione lineare applicata al range limitato di dati

che tipicamente possono essere misurabili in vivo (Burkhoff et al., 2005).

La curva diastolica EDPVR invece è intrinsecamente non lineare, caratteristica che è attribuita al fatto che le diverse tipologie di fibre strutturali del muscolo cardiaco non si allungano contemporaneamente nello stesso istante.

Gli spostamenti della curva EDPVR sono invece generalmente contenuti, e riflettono variazioni cardiache tipicamente associate a: variazioni nelle proprietà dei materiali miocardici (fibrosi, ischemia, edema), ovvero a rimodellamento fisiologico (crescita normale del cuore), oppure patologico (ipertrofia concentrica nella stenosi della valvola aortica, ipertrofia eccentrica nella stenosi della valvola mitrale, scompenso cardiaco). In tutti i casi EDPVR riflette l'effetto globale delle proprietà dei materiali del miocardio, delle proprietà strutturali della camera ventricolare e della matrice extracellulare.

Da ultimo, si osserva che in letteratura sono riportati diversi metodi per stimare ESPVR e, in particolare, i parametri che la caratterizzano, ovvero  $E_{es}$  e  $V_0$ ; tra questi verranno descritti nel successivo paragrafo i due metodi capisaldi: il metodo tradizionale “gold standard”, che prevede la stima di ESPVR da multi-battito, e uno tra i metodi più innovativi, di seconda generazione, che prevede la stima di ESPVR, in modo meno invasivo, da un unico battito cardiaco.

## **1.6 Stima di ESPVR tramite multi-battito e tramite singolo-battito**

Il metodo “gold standard” per la stima di ESPVR è un metodo molto invasivo, in quanto prevede l'inserimento di cateteri nel ventricolo per avere i dati di misura della pressione e del volume ventricolari nel tempo. Si chiama “multi-battito” perché per la stima di ESPVR si considerano battiti cardiaci diversi ottenuti tramite un intervento meccanico di modifica del precarico ventricolare a seguito di un'ostruzione progressiva della vena cava inferiore (è proprio questo l'aspetto che rappresenta la maggiore invasività del metodo). Il metodo, descritto da Kono et al. (1984), si compone dei seguenti passi. Per ogni diversa condizione di carico del cuore, cioè per ogni battito, si determina il massimo valore del rapporto pressione-volume ( $p_v/V - V_{0(MB)}$ ), inizialmente assumendo  $V_{0(MB)} = 0$  (per ogni ciclo è dunque nota la coppia  $(p_v, V)$  il cui rapporto è massimo).

Poiché  $V_{0(MB)}$  è, in generale, non nullo, il suo effettivo valore viene determinato tramite una procedura iterativa che prevede i seguenti passi: si applica la regressione lineare ai minimi quadrati ai punti  $(p_v, V)$  di massimo rapporto pressione-volume determinati precedentemente, e da questa si ottiene un valore di  $V_{0(MB)}$  come intercetta dell'asse del volume. Il valore di  $V_{0(MB)}$  ottenuto viene utilizzato per determinare i nuovi punti  $(p_v, V)$  che massimizzano il rapporto pressione-volume  $(p_v/V - V_{0(MB)})$ . La procedura descritta si ripete fino a che  $V_{0(MB)}$  non si mantiene sostanzialmente invariato.

La retta di regressione ottenuta alla fine della procedura fornisce dunque la stima dell'elastanza telesistolica multi-battito  $E_{es(MB)}$  e della sua intercetta sull'asse di volume ventricolare  $V_{0(MB)}$ .

Il metodo di stima di ESPVR singolo-battito proposto da Senzaki nel 1996 si basa sulla normalizzazione della curva di elastanza tempo-variante. Il vantaggio di questo metodo è che utilizza dati misurati di pressione e volume di un singolo ciclo cardiaco. Il metodo prevede per la stima di ESPVR i seguenti passi: innanzi tutto, viene assunto come istante iniziale ( $t = 0$ ) quello a cui si manifesta, sull'ECG, l'onda R; viene poi determinato, a partire dal ciclo  $(p_v, V)$ , l'istante  $t_{max}$  al quale il rapporto  $p_v(t)/V(t)$  è massimo e vengono introdotti i tempi normalizzati  $t_N = t/t_{max}$ . Si scrivono le relazioni che definiscono l'elastanza al generico istante  $t_N$ , e l'elastanza massima:

$$E(t_N) = p_v(t_N)/[V(t_N) - V_{0(SB)}] \quad (1.2)$$

$$E_{max(SB)} = E(t_{max}) = p_v(t_{max})/[V(t_{max}) - V_{0(SB)}]. \quad (1.3)$$

Ricordando che l'elastanza normalizzata  $E_N(t_N)$  è definita come:

$$E_N(t_N) = E(t_N)/E_{max(SB)} \quad (1.4)$$

la (1.4) può essere riscritta, tenendo conto di (1.2) e (1.3) come:

$$E_N(t_N) = p_N(t_N) \frac{V(t_{max}) - V_{0(SB)}}{V(t_N) - V_{0(SB)}} \quad (1.5)$$

dove  $p_N(t_N) = p_v(t_N)/p_v(t_{max})$ .

Dalla (1.5) si ha dunque subito:

$$V_{0(SB)} = \frac{p_N(t_N) V(t_{max}) - V(t_N) E_N(t_N)}{p_N(t_N) - E_N(t_N)} \quad (1.6)$$

Infine, dalla (1.3) è noto  $E_{\max(\text{SB})}$  dalla formula.

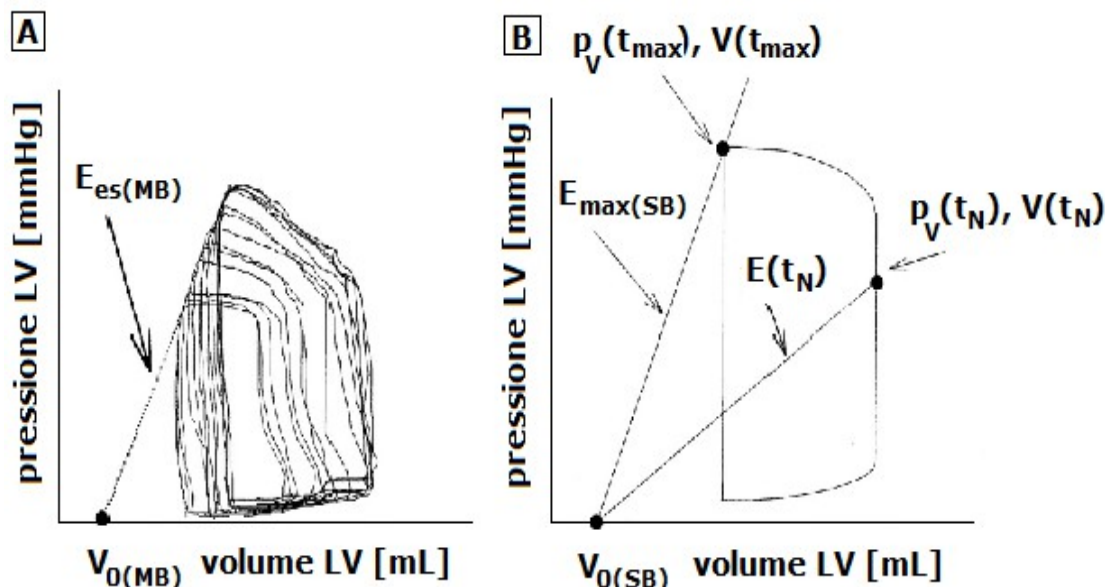


Figura 1.6: A) Metodo di stima ESPVR multi-battito (Kono et al. 1984). B) Metodo di stima ESPVR singolo-battito (Senzaki et al., 1996).

Il metodo appena esposto è certamente meno impegnativo dal punto di vista clinico, ma, richiedendo l'uso dell'elastanza normalizzata  $E_N(t_N)$  (determinata, ovviamente, da multi-battito) si basa sull'assunzione che  $E_N(t_N)$  sia univoca. Sembra questo il punto di debolezza, dunque del metodo stesso.

Per quanto riguarda la bontà nella stima dei parametri con questi due metodi, possono essere fatti i seguenti commenti: il metodo di stima singolo-battito è risultato essere, secondo Senzaki et al. (1996), molto affidabile, in quanto si è trovata solo una leggera tendenza per  $E_{\max(\text{SB})}$  di sottostimare  $E_{es(\text{MB})}$  ed un'ottima correlazione tra il confronto delle stime di  $V_{0(\text{MB})}$  e  $V_{0(\text{SB})}$ . Anche le prove svolte dagli autori per testare la sensibilità di  $E_{\max(\text{SB})}$  alle variazioni inotrope e l'insensibilità alle variazioni delle condizioni di carico sul cuore hanno confermato come  $E_{\max(\text{SB})}$ , alla pari di  $E_{es(\text{MB})}$ , possa essere usato come indice della contrattilità ventricolare.

Lo studio di Senzaki è stato anche il primo ad aver analizzato e confrontato le variazioni della curva dell'elastanza normalizzata in 87 pazienti con diverse patologie cardiache. Il risultato sorprendente, mostrato in figura 1.7, è che nonostante la grande diversità di

patologie cardiache considerate le curve medie dell'elastanza risultano decisamente simili, soprattutto nella fase iniziale della contrazione isovolumetrica, con una maggiore variabilità delle curve durante il rilassamento isovolumetrico. Il lavoro di Senzaki et al. (1996) non precisa peraltro (tranne che per il caso E. e ovviamente il caso A. di figura 1.7) se nei diversi stati patologici considerati la funzionalità cardiaca fosse conservata oppure no.

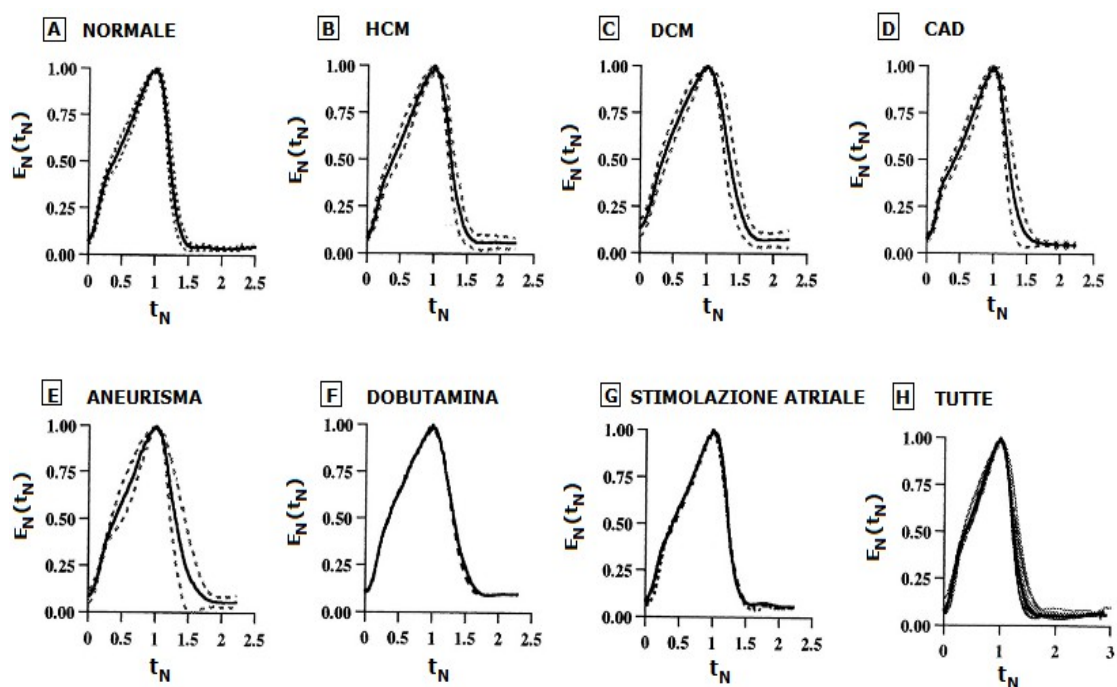


Figura 1.7: Curve media  $E_N(t_N)$  ( $\pm$  SD) per ogni gruppo di pazienti (A:normali, B:cardiomiopatia ipertrofica, C:cardiomiopatia dilatativa, D:patologia coronarica con funzione LV normale (CAD), E:CAD con precedente infarto miocardico e aneurisma ventricolare, F:effetto di somministrazione di dobutamina, G:effetto della stimolazione atriale, H:sovrapposizione di tutte le curve appartenenti a ciascun gruppo); Senzaki et al. (1996).

Le affermazioni appena citate vengono tuttavia in parte smentite da Kjørstad et al. (2002), i quali hanno svolto uno studio su 37 maiali suddivisi per gruppi, misurando tramite cateterismo pressione e volume del ventricolo sinistro di 88 cicli PV, con

l'obiettivo di valutare l'efficacia di diversi metodi di stima ESPVR singolo-battito, tra cui quello appena discusso di Senzaki et al. (1996), per mezzo del confronto con i risultati ottenuti tramite il metodo convenzionale multi-battito. Il risultato a cui sono giunti gli autori è che nessuno dei metodi di stima ESPVR singolo-battito è sufficientemente riproducibile ed accurato nel predire la contrattilità del ventricolo sinistro in vivo. Gli autori infatti, diversamente da Senzaki et al. (1996), non hanno trovato una congruenza tra le curve  $E_N(t_N)$  dei diversi gruppi considerati, bensì hanno messo in evidenza una variazione considerevole in termini di deviazione standard delle curve  $E_N(t_N)$  sia per la fase di contrazione isovolumetrica che di eiezione. Queste considerazioni finali rappresentano un'ulteriore prova di quanto i metodi di stima della contrattilità ventricolare singolo-battito siano sì delle tecniche innovative con indubbi vantaggi operativi, ma siano tutt'ora in fase di studio e pertanto necessitino dello svolgimento di ulteriori indagini

---

## Capitolo 2

# LA STENOSI AORTICA

### 2.1 La valvola aortica normale e patologica

Le valvole cardiache sono strutture disegnate per lavorare come porte unidirezionali, cioè permettono al sangue di scorrere da una camera ad un'altra o ad un'arteria, e poi si chiudono per evitare che il sangue torni indietro sotto forma di flusso di rigurgito.

Il cuore è dotato di quattro valvole cardiache:

- due valvole cuspidate, dette anche atrio-ventricolari, in quanto la loro funzione è di garantire la completa separazione tra un atrio e un ventricolo, in particolare la valvola mitralica (o valvola bicuspidale) separa le cavità sinistre del cuore, mentre la valvola tricuspide separa le cavità destre.
- Due valvole semilunari che mettono in comunicazione le cavità ventricolari cardiache con i vasi efferenti: la valvola aortica tra il ventricolo sinistro e l'aorta e la valvola polmonare tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare.

Normalmente la valvola aortica è una valvola tricuspide ovvero è costituita da tre lembi. Quando la valvola aortica è chiusa le cuspidi sono perfettamente allineate e separano la grande camera di pompaggio del cuore, il ventricolo sinistro, dalla grande arteria, l'aorta, che fornisce il sangue al corpo. Le patologie che interessano la valvola aortica sono la stenosi della valvola aortica, di cui si parlerà in questo capitolo, e l'insufficienza o l'incompetenza della valvola aortica.

Si definisce stenosi aortica l'ostruzione al flusso sanguigno attraverso la valvola aortica durante la fase di eiezione sistolica del ventricolo sinistro; patologia dovuta al fatto che una valvola stenotica presenta al suo massimo grado di apertura un orifizio valvolare (cioè un'apertura attraverso cui fluisce il sangue) di dimensioni minori di quelle fisiologiche come mostrato in figura 2.1.

La stenosi aortica può essere di natura congenita, ad esempio dovuta alla presenza, dalla nascita, di una valvola aortica bicuspidale, che ha solo due lembi valvolari anziché tre.

Oppure può essere di natura acquisita, dovuta a processi degenerativi, come febbri

reumatiche e infezioni dei lembi valvolari, dette endocarditi infettive.

Il grado di calcificazione della valvola aortica, come rilevato da studi ecocardiografici (Shavelle et Otto, 2000), aumenta con l'età, verificandosi nel 20% delle persone di età compresa tra 65 e 74 anni e nel 48% degli anziani di età superiore a 84 anni.

Negli anziani la stenosi aortica è pertanto soprattutto dovuta a processi di calcificazione che progrediscono dalla base delle cuspidi valvolari fino ai lembi stessi, i quali con il tempo, a causa dell'accumulazione lipidica, dell'infiammazione e della calcificazione stessa, risultano sempre più irrigiditi, determinando non solo la presenza di un orifizio valvolare di dimensioni minori, ma anche una variazione della velocità di apertura e chiusura dei lembi valvolari durante la fase di eiezione sistolica.

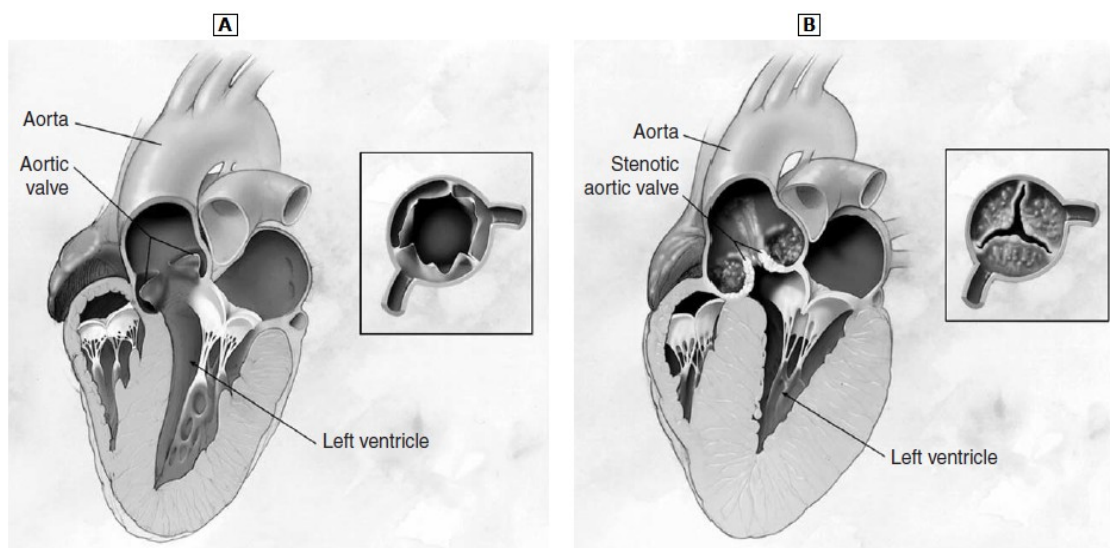


Figura 2.1: *Schema del comportamento del cuore durante la fase di eiezione del ventricolo sinistro; Garcia et Durand (2006).*

*A. In assenza di stenosi aortica la valvola sana presenta un orifizio completamente aperto e di forma pressoché circolare; il ventricolo sinistro non presenta ipertrofia. B. In presenza di stenosi aortica l'orifizio valvolare della valvola calcificata non si apre completamente, assumendo una forma non più circolare. Il ventricolo sinistro presenta ispessimento parietale dovuto all'ipertrofia concentrica.*



---

## 2.2 Effetto della presenza di una stenosi aortica sul cuore

La stenosi della valvola aortica crea una resistenza all'eiezione del sangue e durante la sistole ventricolare si sviluppa un gradiente di pressione tra il ventricolo sinistro e l'albero arterioso sistemico.

L'area dell'orifizio aortico è normalmente 2-3 cm<sup>2</sup> e una sua riduzione è accompagnata da un progressivo incremento della pressione sistolica nel ventricolo sinistro. L'aumento della pressione sistolica determina un sovraccarico pressorio sul ventricolo sinistro, che si adegua mediamente con un aumento dello spessore della parete e della massa del ventricolo sinistro, ovvero tramite un'ipertrofia miocardica. Questa ipertrofia concentrica senza dilatazione della camera ventricolare normalizza la forza sistolica o la sollecitazione parietale e mantiene normale la funzione ventricolare in base a quanto risulta se si misura la portata cardiaca normale e la frazione di eiezione maggiore del 50%. In altre parole il miocardio ipertrofico può permettere il mantenimento di un'adeguata compensazione cardiaca per molti anni, ma il perdurare di questa situazione e l'aggravarsi con il tempo della patologia della valvola aortica comporta che a un certo punto il muscolo cardiaco diventi incapace di soddisfare l'aumento del carico di lavoro imposto su di esso e ne consegue una insufficienza cardiaca. Nonostante il mantenimento della funzione sistolica, in presenza di ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro o stenosi aortica la comparsa di alterazioni del riempimento diastolico o della compliance può essere registrato prima del deterioramento dello stato contrattile. Per questo motivo l'ipertrofia miocardica può essere considerata l'interfaccia tra un cuore normale e un cuore scompensato.

La dilatazione del ventricolo sinistro si verifica solo quando la capacità di contrazione del miocardio è notevolmente diminuita. L'aumento dello spessore della parete e dell'area di sezione del miocardio ventricolare sinistro rende normale la distribuzione dell'elevata pressione ventricolare sistolica per tutta la durata del ciclo cardiaco fino a quando lo stato inotropo non sia ridotto. La dilatazione ventricolare sinistra consente quindi di compensare a livello dimensionale le alterazioni telesistoliche dello stress parietale.

Nella stenosi aortica l'ipertrofia compensatoria e l'aumento della massa del ventricolo sinistro determinano un aumento della pressione telediastolica nel ventricolo che viene ulteriormente aumentata dalla sistole atriale, la quale fornisce un notevole contributo alla percentuale di volume sistolico espulso nella stenosi aortica rispetto al ventricolo normale. Anche se si è pensato al meccanismo di Frank-Starling per spiegare la parte avuta dalla sistole atriale nella stenosi aortica, la sollecitazione telediastolica sulla parete o precarico è di solito normale nel ventricolo sinistro reso ipertrofico dalla stenosi aortica. La compliance del ventricolo sinistro diminuisce, il che favorisce l'aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra dopo la sistole atriale e si determina un ingrandimento dell'atrio sinistro. Il sovraccarico costante di pressione sul miocardio nella stenosi aortica cronica determina alla fine una diminuzione della capacità di contrazione del miocardio. Per cui il ventricolo dilatato e ipertrofico non è più in grado di garantire un'invariata gittata cardiaca anterograda. Anche se la sollecitazione parietale sistolica rimane nei limiti della norma durante la fase di ipertrofia concentrica compensata della stenosi aortica, la dilatazione ventricolare determinerà alla fine un aumento anormale della sollecitazione sistolica della parete (mancato allineamento precarico/postcarico) seguito da un aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra, da una diminuzione della frazione di eiezione, da una riduzione della portata cardiaca e da una probabile ipertensione polmonare.

Come si può osservare dalla figura 2.2 l'anormalità della stenosi aortica compensata è costituita da un aumento anormale della pressione sistolica, che in questo caso raggiunge i 230 mmHg, mentre la pressione telediastolica, il volume telesistolico, il volume telediastolico, la gittata sistolica e la frazione di eiezione restano normali. Nella stenosi aortica scompensata la pressione sistolica rimane ancora anormalmente elevata, la gittata sistolica è leggermente più elevata, mentre il volume telesistolico, il volume telediastolico e la pressione telediastolica sono enormemente elevati e la frazione di eiezione risulta compromessa.



Il comportamento del flusso di sangue attraverso la valvola aortica stenotica può essere rappresentato come in figura 2.3A, a cui corrisponde il modello idraulico semplificato di una corrente monodimensionale in un condotto circolare di diametro  $D$ , nel quale la stenosi sia rappresentabile come un restringimento localizzato, cioè dal fatto che il diametro passa localmente da  $D$  a  $d$  (figura 2.3B).

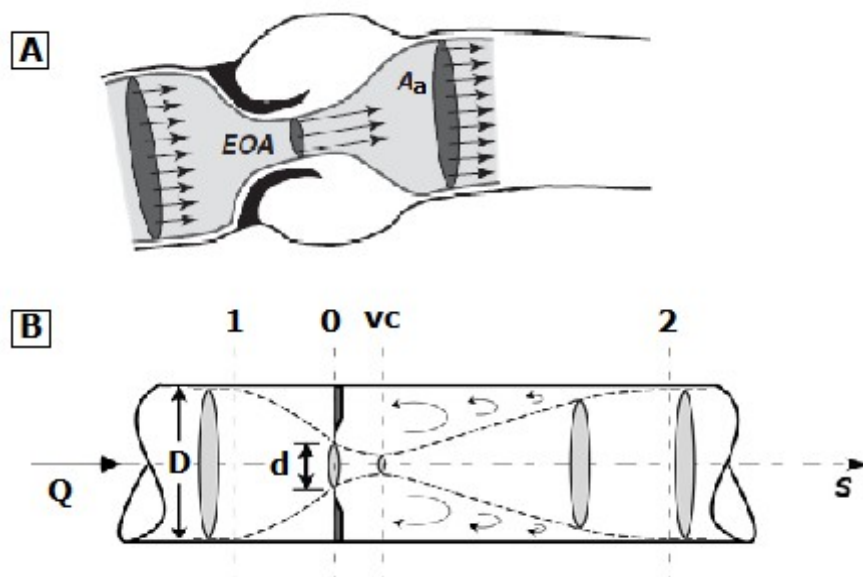


Figura 2.3: A) Rappresentazione del flusso di sangue attraverso la valvola aortica stenotica; EOA: effective orifice area;  $A_a$ : area della sezione trasversale della aorta ascendente. B) Modello teorico del comportamento di una corrente nel superamento di un restringimento localizzato. La linea tratteggiata indica il contorno della vena, dapprima in espansione e poi in contrazione.  $Q$ : portata; vc: sezione della vena contratta.

È bene sottolineare che rispetto alla situazione reale il modello di figura 2.3B costituisce una semplificazione, ovvero è un modello ideale che coglie gli aspetti fondamentali (i.e. il restringimento della sezione di deflusso del sangue) semplificandone altri; ad esempio, nel modello teorico non compaiono i tre rigonfiamenti nella radice aortica a valle della valvola, chiamati seni di Valsalva, uno per ogni lembo valvolare.

Osserviamo che dal punto di vista fluidodinamico la presenza dell'orifizio stenotico impone al flusso di sangue di attraversare una sezione di dimensioni minori di quelle del tratto di monte. Per affrontare tale condizione, la corrente di monte comincia

gradualmente a restringersi o a contrarsi, sino a presentare, in corrispondenza dell'orifizio, le dimensioni dell'orifizio stesso (tratto 1-O di Figura 2.3B). Il restringimento della corrente non si esaurisce però in corrispondenza dell'orifizio, ma prosegue per un certo tratto a valle, sino a raggiungere la cosiddetta sezione di vena contratta.

In tale sezione la corrente presenta area minima; quest'area è chiamata effective orifice area o EOA, come riportato nella figura 2.3A.

A partire dalla sezione vc, la corrente comincia a comportarsi come un getto sommerso cioè comincia gradualmente ad allargarsi sino ad occupare nuovamente, in corrispondenza della sezione 2, l'intera sezione disponibile (la sezione 2 di figura 2.3B corrisponde all'area  $A_a$  di figura 2.3A). La lunghezza del tratto vc-2 è detta anche lunghezza di riattacco. Si noti, in Figura 2.3B), la presenza di vortici adiacenti al getto nel tratto in cui la corrente si espande.

Le conseguenze della presenza del restringimento sulla cinematica della corrente nel tratto 1-2 possono essere desunte dall'equazione di continuità per un tronco di corrente:

$$\frac{\partial \rho Q}{\partial s} + \frac{\partial \rho A}{\partial t} = 0 \quad (2.1)$$

dove  $\rho$  è la densità del fluido ( $[M/L^3]$  -  $kg/m^3$ ),  $Q$  è la portata fluida volumetrica della corrente ( $[L^3/T]$  -  $m^3/s$ ),  $A$  è l'area della sezione trasversale del tronco di corrente ( $[L^2]$  -  $m^2$ ),  $s$  è la coordinata lungo l'asse della corrente (m) e  $t$  è il tempo (s).

Nell'ipotesi di fluido incomprimibile e condotto indeformabile, l'equazione (2.1) si riduce alla

$$Q = cost(s) \quad (2.1bis)$$

Ricordando la definizione di velocità media  $V$  nella sezione trasversale di una corrente:

$$V = Q/A \quad (2.2)$$

è immediato allora osservare che nel tratto 1-O-vc la corrente va via via accelerando, presentando la massima velocità proprio in corrispondenza della sezione di vena contratta, mentre nel tratto vc-2 il getto va decelerando sino a ripresentare, nella sezione 2, la medesima velocità della corrente a monte dell'orifizio (per l'andamento della velocità si veda la figura 2.4).

L'andamento dell'energia  $E$  e della pressione  $p$  lungo il getto possono invece essere

desunti dall'applicazione dell'equazione di bilancio dell'energia, che tra la sezione 1 e la generica sezione s si scrive:

$$E_1 - E_s = \left( \frac{p_1}{\gamma} + h_1 + \alpha \frac{V_1^2}{2g} \right) - \left( \frac{p_s}{\gamma} + h_s + \alpha \frac{V_s^2}{2g} \right) = \frac{\beta}{g} \int_1^s \frac{\partial V}{\partial t} ds + \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad (2.3)$$

dove  $\gamma$  è il peso specifico del fluido ( $[F/L^3]$  -  $[N/m^3]$ ),  $g$  è l'accelerazione di gravità ( $[L/T^2]$  -  $[m/s^2]$ ),  $h$  è la quota geodetica del punto considerato ( $[L]$  -  $[m]$ ), e  $\alpha$  e  $\beta$  sono dei coefficienti moltiplicativi che tengono conto dello scostamento della velocità media  $V$  dall'effettivo profilo di velocità nella sezione, ed il loro valore dipende appunto dalla forma del profilo di velocità (nel caso di profilo uniforme di velocità risultano entrambi pari ad 1).

Osserviamo subito che:

- nel problema in esame la limitata estensione assiale del tratto indagato permette di trascurare in ogni caso (i.e. anche quando il condotto fosse disposto lungo la verticale) le differenze di quota geodetica; nella (2.3) assumiamo dunque  $h_1 = h_s$ .
- Decidiamo inoltre di considerare  $\partial V / \partial t = 0$ . Ciò significa che lavoriamo in uno dei tre casi seguenti: i) il moto è stazionario; ii) facciamo riferimento all'istante in cui la velocità è massima; iii) consideriamo un moto vario come se istante per istante fosse stazionario (moto quasi stazionario), trascuriamo cioè gli effetti dell'accelerazione temporale.
- Nelle dissipazioni di energia può essere comunque trascurato il contributo delle dissipazioni continue, poiché proporzionali alla lunghezza del tratto 1-s, comunque breve per un 'problema locale' quale quello in esame. Deve però tenersi in debito conto la presenza delle dissipazioni localizzate. Per affrontare opportunamente questo aspetto, è necessario osservare quanto segue. Il carattere di moto accelerato che la corrente manifesta da 1 a  $vc$  fa sì che in detto tratto possano ritenersi trascurabili i fenomeni che provocano dissipazioni localizzate di energia. In altri termini, è come se nel tratto 1- $vc$  il fluido si comportasse come un fluido perfetto, sicché  $\Delta E_{1-s} = 0$  per  $s \in (1, vc)$ . Viceversa, nel tratto 2- $vc$  la decelerazione della corrente induce la produzione di vortici che sottraggono energia

alla corrente stessa, sicché per  $\Delta E_{vc \rightarrow s} \neq 0$  per  $s \in (vc, 2)$ .

Di conseguenza, dall'equazione (2.3) si ha per l'energia lungo il getto

$$E_s = E_1 \quad \text{per } s \in (1, vc) \quad (2.4a)$$

$$E_s = E_1 - \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad \text{per } s \in (vc, 2) \quad (2.4b)$$

La minima energia viene raggiunta, evidentemente, in 2.

Ancora dall'equazione (2.3), per la pressione lungo il getto si ha poi

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left( \alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) \quad \text{per } s \in (1, vc) \quad (2.5a)$$

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left( \alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) - \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad \text{per } s \in (vc, 2) \quad (2.5b)$$

La rappresentazione qualitativa dell'andamento di  $E$  e di  $p/\gamma$  lungo il getto è riportata in figura 2.4. Il comportamento di  $E$  è facilmente desumibile dalle equazioni (2.4a) e (2.4b) assumendo che la dissipazione di energia localizzata dovuta alla presenza dei vortici tra la vena contratta e la sezione 2 si produca gradualmente tra le suddette sezioni. L'andamento di  $p/\gamma$  tra 1 e  $vc$  discende subito dalla (2.5a), ricordando che in tale tratto la velocità va aumentando sino a raggiungere il valore massimo in corrispondenza della sezione di vena contratta. La minima pressione si verifica pertanto proprio in detta sezione, nella quale, dunque, si manifesta anche il massimo salto di pressione rispetto alla pressione di monte nella sezione 1. Si osservi che, peraltro, nel tratto 1- $vc$  l'energia rimane costante, e la diminuzione di pressione è 'semplicemente' espressione di una conversione di energia da energia di pressione a energia cinetica. A valle di  $vc$ , si verifica un recupero di pressione per effetto della diminuzione di velocità, ma contemporaneamente si manifesta la dissipazione di energia che non consente il completo recupero della pressione. In 2, cioè, la pressione è necessariamente minore della pressione in 1 (ricordiamoci che stiamo considerando  $A_1 = A_2$ , quindi  $V_1 = V_2$ ).

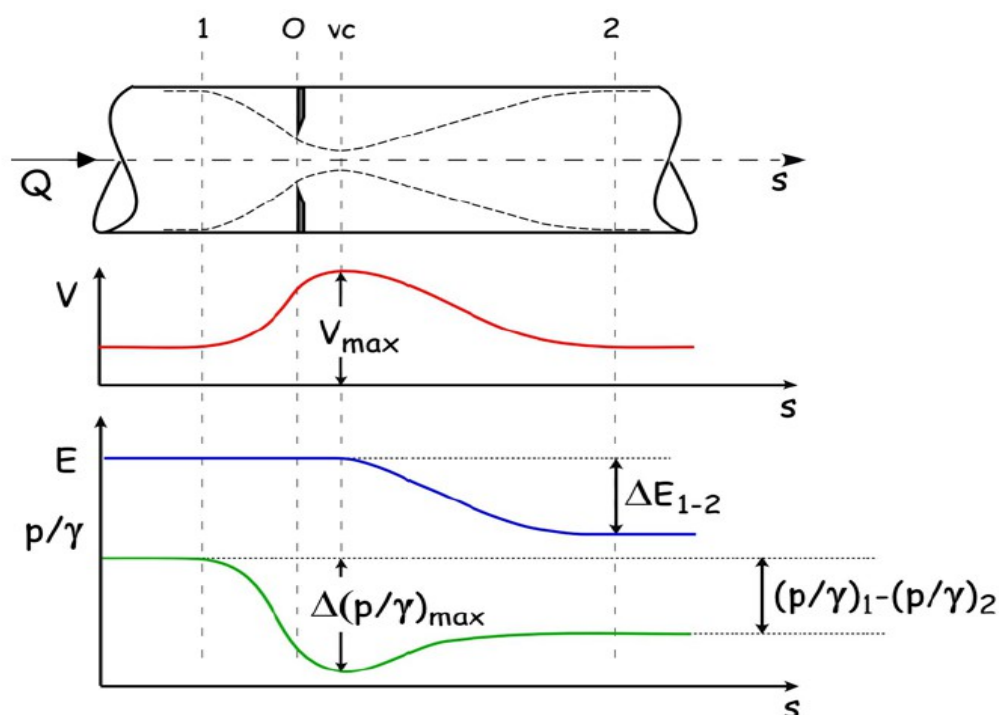


Figura 2.4: *Andamento della velocità, dell'energia e del salto di pressione nel superamento di un restringimento localizzato.*

## 2.4 Parametri emodinamici significativi per la valutazione del grado di severità della stenosi e Linee Guida ACC/AHA 2008

Prima di elencare i parametri significativi per la valutazione dei pazienti con stenosi aortica, che permettono di quantificare la gravità della patologia e di capire, a seconda del paziente, quale sia l'intervento giusto da adottare (da un lato la terapia medica farmacologica dall'altro l'intervento di sostituzione della valvola) è bene dire che quando c'è il sospetto di una stenosi aortica, per la presenza di un soffio cardiaco solitamente, gli esami medici si basano inizialmente su indagini non invasive, cioè misure ecocardiografiche tramite metodica Doppler, e solo successivamente su eventuali indagini invasive di cateterismo cardiaco. L'eco-Doppler permette di ricavare informazioni sulla dimensione della camera ventricolare, sul grado di ipertrofia misurando l'ispessimento della parete ventricolare, sulla presenza di altre patologie



valvolari associate (ad esempio, può rilevare la presenza di lievi rigurgiti). Il cateterismo cardiaco, se effettuato correttamente, dà indicazioni più precise sulla gravità della patologia stenotica.

Un altro aspetto importante per la valutazione è la presenza o assenza di sintomi nei pazienti. Poiché l'aspettativa di vita di un paziente sintomatico con stenosi aortica severa si riduce in media a soli 2-3 anni dalla loro comparsa, l'indicazione alla sostituzione valvolare aortica è una decisione netta in questo caso. La maggior parte dei pazienti asintomatici ha una stenosi lieve o moderata; questi pazienti devono sottoporsi periodicamente a controlli ecocardiografici per monitorare la progressione della patologia, mentre generalmente la maggior parte dei pazienti con stenosi grave presenta sintomi quali dolore toracico, sincope, angina pectoris, la cui conseguenza può essere lo scompenso, l'insufficienza cardiaca e in rari casi la morte improvvisa. I sintomi della stenosi aortica tendono quindi a manifestarsi tardivamente nel corso della malattia quando si verifica un' ostruzione critica e l'orifizio valvolare si riduce circa ad 1/4 del normale.

Uno tra i parametri emodinamici più utilizzati in ambito clinico per la quantificazione della severità di una stenosi valvolare è senza dubbio l'area del getto nella sezione di vena contratta; la letteratura clinica e biomedica adotta per tale grandezza l'acronimo inglese EOA o per esteso "effective orifice area".

Questo parametro può essere calcolato mediante eco-Doppler tramite l'equazione di continuità applicata, nell'ipotesi di fluido incomprimibile e condotto indeformabile, alle sezioni 1 e  $v_c$  al generico istante, che è espressa dalla seguente equazione:

$$EOA \cdot V_{EOA} = A_1 \cdot V_1 \quad (2.6)$$

Mediando la (2.6) nel periodo di eiezione si ottiene:

$$\overline{EOA \cdot V_{EOA}} = \overline{A_1 V_1} = A_1 \overline{V_1} \quad (2.7)$$

dove l'ultimo segno di uguaglianza discende dal fatto che l'area  $A_1$ , assunta l'indeformabilità del condotto, può ritenersi costante nel tempo. Ammettendo che anche EOA sia sostanzialmente indipendente dal tempo (si vedrà in seguito che in realtà la patologia stenotica è tale da rendere poco verosimile detta assunzione), dalla (2.7) si ha dunque per l'area della sezione di vena contratta:

$$EOA = A_1 \overline{V_1} / \overline{V_{EOA}} \quad (2.8)$$

Nel caso della valvola aortica,  $A_1$  è l'area del tratto terminale di efflusso dal ventricolo sinistro, il cui valore viene calcolato misurando ecograficamente il diametro del tratto suddetto, e assumendo per esso forma circolare.  $\overline{V_1}$  e  $\overline{V_{EOA}}$  sono la velocità media nel periodo di eiezione della corrente nel ventricolo sinistro e nella sezione di vena contratta, entrambe calcolate mediando le curve di velocità misurate con Doppler.

Un altro metodo per calcolare EOA si basa sulla misura da catetere della portata e del salto di pressione transvalvolare.

Prima di procedere con l'esposizione di questo metodo è necessario un breve approfondimento e l'introduzione del concetto di massimo salto di pressione, che è espresso tramite la seguente equazione:

$$\Delta(p/\gamma)_{max} = \frac{p_1}{\gamma} - \frac{p_{vc}}{\gamma} = \left( \alpha \frac{V_{vc}^2 - V_1^2}{2g} \right) \quad (2.9)$$

Assumendo  $\alpha = 1$ , cioè assumendo che il profilo di velocità nella sezione sia uniforme, e trascurando  $V_1$  rispetto a  $V_{vc}$  l'equazione (2.9) fornisce:

$$\Delta(p/\gamma)_{max} = \frac{V_{vc}^2}{2g} \quad (2.10)$$

Il massimo salto di pressione è stato ritenuto erroneamente in ambito clinico l'evento gravoso della presenza della stenosi aortica sulla funzionalità cardiaca, mentre è puramente indicativo di una trasformazione, nel tratto 1-vc, di energia della corrente da pressoria a cinetica.

Dopo questa breve trattazione sul salto di pressione massimo riprendiamo il secondo metodo per il calcolo di EOA: dalla equazione (2.9) e ricordando il legame tra velocità media e portata, si può scrivere:

$$\Delta(p/\gamma)_{max} = \frac{Q^2}{2g \cdot EOA^2} \quad (2.11a)$$

dalla quale si ha subito:

$$EOA = \frac{Q}{\sqrt{2g} \sqrt{\Delta(p/\gamma)_{max}}} \quad (2.11b)$$

Ancora ammettendo che EOA sia sostanzialmente indipendente dal tempo, si ha dunque

$$EOA = \frac{1}{\sqrt{2g}} \frac{\overline{Q}}{\sqrt{\Delta(p/\gamma)_{max}}} \approx \frac{1}{\sqrt{2g}} \frac{\overline{Q}}{\sqrt{\Delta(p/\gamma)_{max}}} \quad (2.12a)$$

nella quale le medie sono relative al periodo di eiezione sistolica.

L'equazione (2.12a) è peraltro usualmente proposta nella forma, nota come formula di Gorlin:

$$EOA = \frac{1}{50} \frac{\overline{Q}}{\sqrt{\Delta(p/\gamma)_{max}}} \quad (2.12b)$$

dove il coefficiente numerico 1/50 compare per avere EOA in cm<sup>2</sup>, purché la portata sia espressa in ml/s e il salto di pressione sia espresso in mmHg. È bene ricordare che nella (2.12b) vengono utilizzati i valori medi di Q e di  $\Delta(p/\gamma)_{max}$  calcolati a partire dai valori istantanei misurati in procedure di cateterismo (invasive).

Le linee guida ACC/AHA 2008 raccomandano per la valutazione della severità della stenosi aortica quattro parametri principali:

- la velocità del getto attraverso l'orifizio aortico;
- il salto di pressione transvalvolare medio;
- l'area della valvola aortica;
- l'area valvolare indicizzata alla superficie corporea (con acronimo inglese BSA: “body surface area”). La BSA può assumere valori compresi tra 1,5-2,5 m<sup>2</sup> a seconda del peso e dell'altezza del paziente. È un parametro molto importante perché permette la valutazione della severità della stenosi a prescindere dalle dimensioni del cuore e quindi a prescindere, ad esempio, che si tratti di un bambino o di un adulto malato.

Si riportano nella seguente tabella i valori determinanti per stabilire il grado di severità della stenosi aortica:

Indicatori	Stenosi Aortica		
	Lieve	Moderata	Severa
Velocità del getto [m/s]	< 3.0	3.0 - 4.0	> 4.0
$\overline{(\Delta p/\gamma)_{netto}}$ [mmHg]	< 25	25 - 40	> 40
Area valvolare [cm <sup>2</sup> ]	> 1.5	1.0 - 1.5	< 1.0
Area indicizzata alla BSA [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]			< 0.6

Tabella 2.1: *Raccomandazioni per la classificazione della severità della stenosi aortica secondo le linee guida ACC/AHA 2008 (Bonow et al. 2008).*

Arrivati a questo punto ci sono delle considerazioni doverose da fare:

- ➔ le linee guida non specificano in modo chiaro la modalità di acquisizione di questi parametri, ovvero se sono ottenuti tramite misure ecocardiografiche o mediante cateterismo; essendo questa l'unica tabella riportata per la classificazione della severità della stenosi aortica sembrerebbe che in entrambi i casi si debba far riferimento a questi valori. Da molti studi di letteratura risulta però che le misurazioni dell'area aortica e del salto di pressione medio da catetere o da doppler non producono sempre valori concordanti; ad esempio, secondo Garcia et al. (2003), EOA ricavata mediante eco-Doppler tende a sovrastimare la severità della patologia rispetto EOA ottenuta tramite procedure di cateterismo. Pertanto sarebbe utile fornire dei valori specifici per classificare i pazienti soggetti ad indagini di tipo ecocardiografico e dei valori specifici per classificare i pazienti che sono soggetti a indagini di cateterismo cardiaco.
- ➔ Ci sono dei pazienti in cui l'area valvolare denota la presenza di una stenosi grave perché è inferiore a 1 cm<sup>2</sup>, ma il gradiente medio è inferiore a 40 mmHg. La maggior parte di questi pazienti ha una ridotta funzionalità ventricolare sinistra, documentata dal fatto che la frazione di eiezione è inferiore al 50%. Questi pazienti rappresentano una sfida per il cardiologo sia dal punto di vista diagnostico che prognostico. Si tratta infatti di rispondere ai seguenti quesiti:

1) nonostante il basso gradiente medio, l'area valvolare criticamente ridotta documenta la presenza di una stenosi severa “vera”, anatomica, o non è piuttosto secondaria alla ridotta gittata cardiaca? 2) la disfunzione ventricolare sinistra è secondaria all'eccesso di postcarico tipico della stenosi aortica, o rappresenta invece l'espressione di una cardiomiopatia, associata o meno ad ischemia miocardica? 3) sul piano prognostico, quale paziente, tra quelli affetti da stenosi aortica critica, potrà beneficiare dell'intervento chirurgico di sostituzione valvolare?

Tali quesiti sono tutt'ora aperti. Generalmente è stato riscontrato che la prognosi di questi pazienti è sfavorevole rispetto a coloro che vengono operati avendo funzione ventricolare conservata o comunque solo lievemente depressa.

➔ Bisognerebbe dare indicazione dei valori di EOA indicizzata anche nel caso di stenosi lieve e moderata in modo da avere una classificazione il più “universale” possibile, ovvero indipendente dalle dimensioni del cuore e quindi valida sia nel caso si tratti di un paziente stenotico bambino o adulto, ovvero di sesso maschile o femminile.

Per concludere, si deve sottolineare che non esiste una misura valida in assoluto e che diversi fattori intervengono come variabili chiave per rappresentare la situazione reale di un paziente, a partire dall'insorgenza dei sintomi i quali variano da individuo a individuo e dipendono non solo dall'effettivo grado di restringimento valvolare, ma anche dalla risposta del ventricolo sinistro e dagli adattamenti periferici. Come si è visto ogni stima del grado di severità della stenosi, comunque ottenuta, risente in maggior o minor misura delle condizioni di flusso: appare dunque ragionevole studiare le modificazioni dei gradienti e dell'area aortica al variare del flusso, al fine di individuare i casi affetti da stenosi aortica veramente critica.



---

## Capitolo 3

### IL MODELLO V<sup>3</sup>

#### 3.1 Introduzione e scopo del modello V<sup>3</sup>

Tra i diversi modelli numerici proposti in letteratura per studiare l'effetto della stenosi aortica sui parametri emodinamici significativi quello che si è preso in esame in questo lavoro di tesi è il modello V<sup>3</sup> di Garcia et al. (2005a). Questo modello ha il vantaggio di essere descritto da un numero limitato di parametri indipendenti i quali descrivono l'interazione tra il ventricolo sinistro, la valvola aortica e il sistema arterioso, da qui infatti deriva il nome stesso del modello Ventricolare-Valvolare-Vascolare o V<sup>3</sup>. Lo scopo di questo modello è quello di predire gli andamenti della pressione ventricolare e aortica, della portata e del volume ventricolari, e di altri parametri di interesse clinico, come il salto di pressione medio transvalvolare e la gittata sistolica, in pazienti con eventuale stenosi alla valvola aortica e/o con eventuale ipertensione. Dal momento che spesso questi due fattori coesistono, nei pazienti con stenosi aortica infatti l'incidenza di ipertensione sistemica varia dal 30 al 40% (Antonini et al. 2003, Briand et al. 2005), tramite il modello V<sup>3</sup> è possibile predire l'impatto di ciascuna di tali patologie sulla funzionalità cardiaca sinistra e sui parametri emodinamici significativi, e valutare quale terapia, farmacologica o chirurgica, sia più efficace per il trattamento dei pazienti che presentano tali patologie in concomitanza. A questo scopo, in letteratura sono stati proposti anche diversi modelli teorici del sistema cardiovascolare che analizzano l'effetto delle proprietà vascolari e della stenosi aortica sulla funzionalità del ventricolo sinistro (Korakianitits et Shi 2005, Li et al. 1997, Smith et al. 2004), la cui applicazione risulta però spesso limitata in ambito clinico a causa della loro eccessiva complessità.

Sia la stenosi alla valvola aortica che l'ipertensione provocano un postcarico aumentato: la stenosi alla valvola aortica, come già detto nel capitolo 2, a causa della riduzione della massima apertura valvolare durante l'eiezione ventricolare provoca un'ostruzione al flusso sanguigno dal ventricolo sinistro all'aorta; l'ipertensione è invece dovuta ad

un'elevata pressione arteriosa, i.e. nelle arterie che portano il sangue dal cuore agli organi, e questo comporta una maggiore resistenza totale periferica, dovuta alla riduzione del calibro delle piccole arterie o arteriole e una diminuzione della compliance, cioè una riduzione dell'elasticità arteriosa. Quando la stenosi aortica coesiste con l'ipertensione i sintomi della stenosi aortica si sviluppano ad un grado inferiore dell'ostruzione valvolare nei pazienti ipertensivi rispetto quelli normotensivi ed è proprio questo l'aspetto per cui risulta importante differenziare il contributo di queste singole patologie nella valutazione della terapia da mettere in atto.

Concentrandoci ora solo sull'aspetto patologico della stenosi aortica verranno di seguito brevemente illustrati i tre sottomodelli che costituiscono il modello V<sup>3</sup>:

- Il ventricolo sinistro, ed in particolare la contrazione ventricolare, è descritta tramite il modello tempo variante dell'elastanza normalizzata proposto da Senzaki et al. (1996), di cui si è già discusso nel primo capitolo.
- La valvola aortica è descritta tramite il modello non stazionario parziale del salto di pressione transvalvolare.
- Il sistema vascolare è invece descritto tramite il modello di Windkessel a tre elementi del sistema periferico.

Nei successivi paragrafi approfondiremo in dettaglio tali sottomodelli (in particolare ci soffermeremo su quello valvolare e vascolare di cui fin ora non si è discusso) con le rispettive equazioni fondamentali per derivare poi, dal loro insieme, l'equazione cardinale del modello V<sup>3</sup> e dei 9 parametri indipendenti che lo costituiscono.



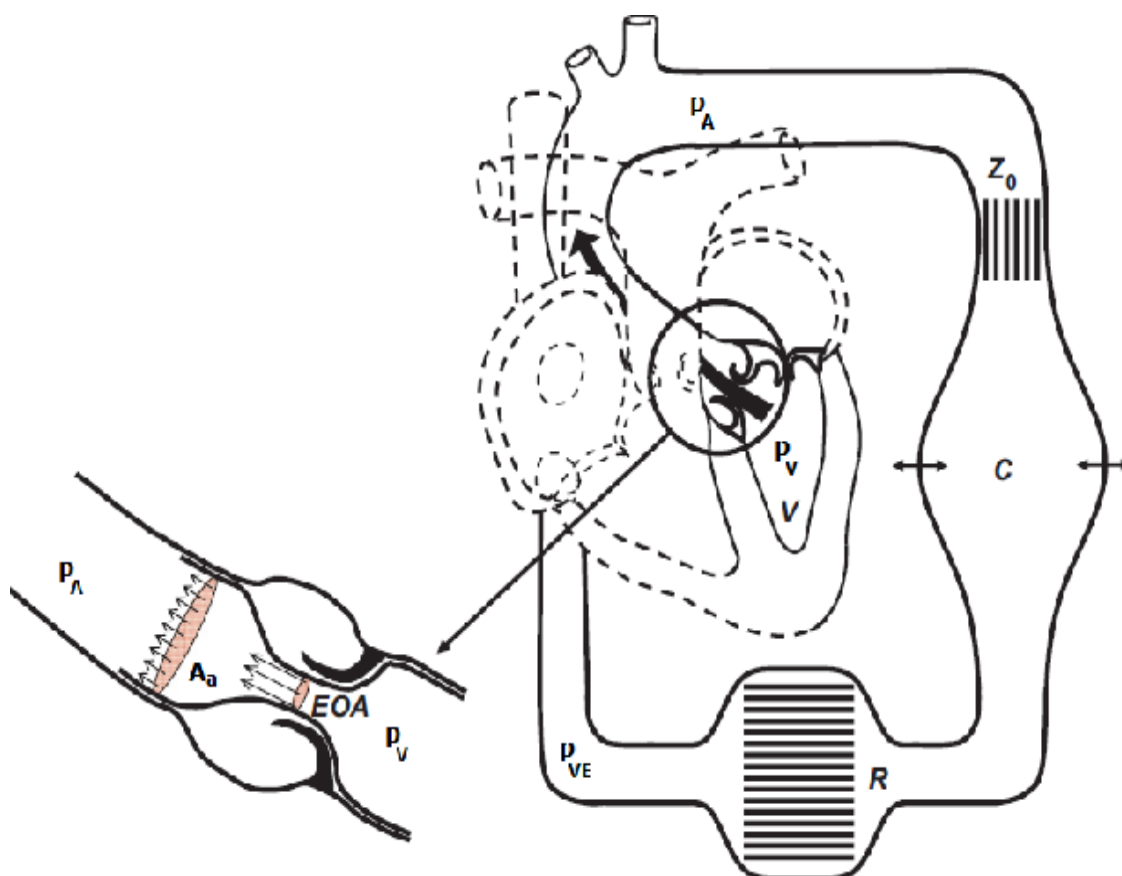


Figura 3.1: Rappresentazione schematica del modello  $V^3$ ; (Garcia et al., 2005a).

$V$ : volume del ventricolo sinistro;  $p_V$ : pressione nel ventricolo sinistro;  $p_A$ : pressione aortica;  $Z_0$ : impedenza caratteristica dell'aorta prossimale;  $C$ : compliance arteriosa;  $R$ : resistenza vascolare;  $p_{VE}$ : pressione venosa centrale;  $A_a$ : area dell'aorta ascendente;  $EOA$ : effective orifice area.

## 3.2 Il modello non stazionario parziale del salto di pressione transvalvolare

Riprendendo in esame la schematizzazione della stenosi valvolare adottata nel paragrafo §2.3, bisogna innanzitutto precisare che l'ipotesi  $\partial V/\partial t=0$  adottata fino a questo punto si discosta significativamente dalle condizioni reali. L'idea di includere l'effetto dell'inerzia temporale nel modello fluidodinamico della patologia stenotica è peraltro, nell'ambito della letteratura di settore, piuttosto recente (Garcia et al. 2005b). Il modello geometrico a cui ci riferiamo è ancora quello di figura 2.3. Consideriamo dunque

l'equazione di bilancio dell'energia scritta tra le sezioni 1 e 2, assumendo sin d'ora l'ipotesi di profili di velocità uniformi (i.e.  $\alpha = \beta = 1$ )

$$E_1 - E_2 = \left( \frac{p_1}{\gamma} + h_1 + \frac{V_1^2}{2g} \right) - \left( \frac{p_2}{\gamma} + h_2 + \frac{V_2^2}{2g} \right) = \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds + \Delta E_{1 \rightarrow 2} \quad (3.1)$$

Ricordando che  $h_1 = h_2$  e  $V_1 = V_2$  si ha immediatamente che il salto di energia tra monte e valle dell'orifizio coincide con il salto di pressione transvalvolare netto (in letteratura biomedica spesso viene indicato anche con il termine 'net transvalvular pressure gradient' o  $\text{TPG}_{\text{net}}$ ), e dunque dalla (3.1)

$$\left( \frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{\text{netto}} = \frac{(p_1 - p_2)}{\gamma} = \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds + \Delta E_{1 \rightarrow 2} \quad (3.2)$$

La dissipazione di energia tra 1 e 2 è la dissipazione di energia tra la sezione di vena contratta 'vc' e la sezione 2. Si ha perciò

$$\Delta E_{1 \rightarrow 2} = \Delta E_{vc \rightarrow 2} = \frac{p_{vc} - p_2}{\gamma} + \frac{V_{vc}^2 - V_2^2}{2g} - \frac{1}{g} \int_{vc}^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds \quad (3.3)$$

L'obiettivo ora è ricavare un'espressione in cui  $\Delta E_{1 \rightarrow 2}$  sia funzione solo della velocità. Allo scopo, si utilizza il teorema della quantità di moto (per maggiore dettaglio si veda l'Appendice A), applicato al volume di controllo di figura 3.2.

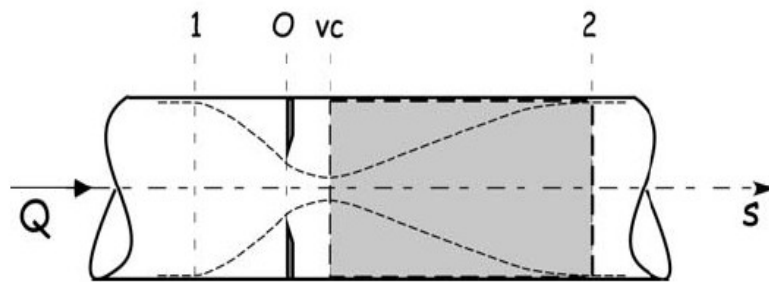


Figura 3.2: *Comportamento di una corrente attraverso un orifizio stenotico e volume di controllo.*

Le forze agenti sono:

forza peso

$$G = \gamma \mathbf{V} (\downarrow)$$

$$\begin{array}{l}
\text{forze di pressione:} \\
\text{forze inerziali:}
\end{array}
\left\{
\begin{array}{l}
P_i = p_{vc} A_2 (\rightarrow) \\
P_u = p_2 A_2 (\leftarrow) \\
P_r = \int_{A_r} p dA (\downarrow) \\
D_i = \rho \beta Q V_{vc} (\rightarrow) \\
D_u = \rho \beta Q V_2 (\leftarrow) \\
I = -\rho A_2 \int_{vc}^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds (\leftrightarrow)
\end{array}
\right.$$

Assumendo  $\beta = 1$  (ricordando che tale condizione corrisponde ad un profilo di velocità nella sezione di tipo uniforme), per l'equilibrio del volume isolato nella direzione dell'asse  $s$  si ottiene:

$$(p_{vc} - p_2) A_2 + \rho Q (V_{vc} - V_2) - \rho A_2 \int_{vc}^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds = 0 \quad (3.4)$$

Dall'equazione (3.4), dividendo per  $\gamma A_2$ , considerando  $Q = V_2 A_2$  e  $\rho/\gamma = 1/g$ , si ha subito:

$$\frac{(p_{vc} - p_2)}{\gamma} - \frac{1}{g} \int_{vc}^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds = \frac{V_2}{g} (V_2 - V_{vc}) \quad (3.5)$$

che sostituita nella (3.3) dà

$$\Delta E_{1 \rightarrow 2} = \Delta E_{vc \rightarrow 2} = \frac{V_{vc}^2 - V_2^2}{2g} + \frac{V_2}{g} (V_2 - V_{vc}) = \frac{(V_{vc} - V_2)^2}{2g} \quad (3.6)$$

Sostituendo la (3.6) nella (3.2) si ottiene

$$\left( \frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{(V_{vc} - V_2)^2}{2g} + \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds \quad (3.7)$$

Ricordando il legame tra portata e velocità media nella sezione, la (3.7) si riscrive come

$$\left( \frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{Q^2}{2g EOA^2} \left( 1 - \frac{EOA}{A_2} \right)^2 + \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial Q/A}{\partial t} ds \quad (3.8)$$

nella quale l'area che compare sotto il segno di integrale è quella della generica sezione lungo il getto, da 1 a 2. Ammettendo che la geometria del getto si mantenga costante nel tempo, sicché  $A = A(s)$  solamente (cioè  $\partial A/\partial t = 0$ ) la (3.8) può essere riscritta come

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto} = \frac{Q^2}{2gEOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2}\right)^2 + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \int_1^2 \frac{1}{A} ds \quad (3.9)$$

dove si è potuto portar fuori dal segno di integrale la derivata di Q nel tempo poiché Q è indipendente da s.

Lo svolgimento dell'integrale stesso richiede peraltro di conoscere la geometria del getto (i.e. come è fatto il getto lungo s), cioè di adottare un modello per A(s). Assumiamo qui che il getto sia tronco-conico sia nel tratto in contrazione (da 1 a vc) che nel tratto in espansione (da vc a 2), secondo quanto indicato in figura 3.3. Vale cioè

$$A(s) = \pi r^2(s) \quad (3.10a)$$

dove

$$r(s) = R - s \cdot \tan \alpha_m \quad \text{per } s \in [0, L_m] \quad (3.10b)$$

$$r(s) = R - (L_m + L_v - s) \cdot \tan \alpha_v \quad \text{per } s \in [L_m, L_m + L_v]$$

essendo R il raggio del condotto (i.e.  $R = \sqrt{(A_2/\pi)}$  ).

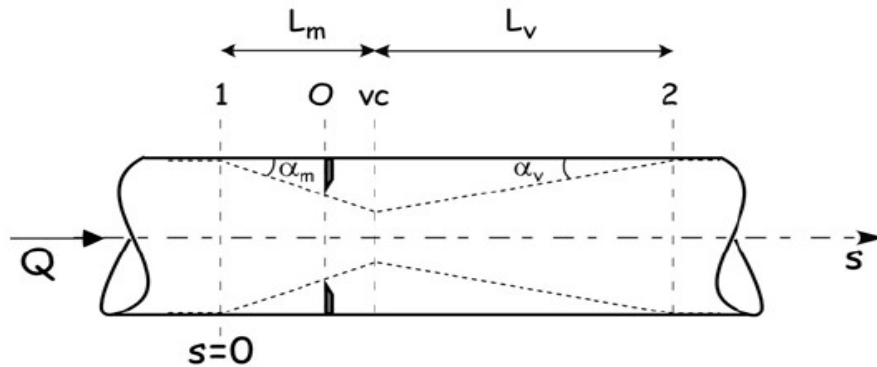


Figura 3.3: *Rappresentazione tronco-conica del getto.*

Sulla base delle relazioni (3.10a,b), l'integrale che compare nella (3.9) risulta pari a

$$\int_1^2 \frac{1}{A} ds = \frac{L}{\pi R r_{EOA}} = \frac{L}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \quad (3.11)$$

dove  $L = L_m + L_v$  è la lunghezza complessiva del getto (lo sviluppo completo è riportato in Appendice B).

Sostituendo la (3.11) nella (3.9) si ottiene quindi

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}} = \frac{Q^2}{2g EOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2}\right)^2 + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \frac{L}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \quad (3.12)$$

A partire da risultati di esperimenti in vitro condotti da Garcia et al. (2005b), è possibile ricavare per la lunghezza  $L$ , che dipende certamente almeno da  $EOA$  e  $A_2$ , l'espressione

$$L = 2\pi \sqrt{A_2 - EOA} \quad (3.13)$$

che sostituita nella (3.12) fornisce l'espressione finale del salto di pressione transvalvolare netto

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}} = \frac{Q^2}{2g EOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2}\right)^2 + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \frac{2\pi}{\sqrt{EOA}} \sqrt{1 - \frac{EOA}{A_2}} \quad (3.14)$$

Garcia et al. (2005b) hanno condotto esperimenti in vitro per confermare la validità dell'equazione (3.14) quale espressione predittiva di  $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$ . La Figura 3.4 riporta, in particolare, l'andamento misurato (linee tratteggiate) e l'andamento calcolato (linee continue) di  $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$  attraverso orifizi circolari rigidi per diversi valori di  $EOA$  e dello SV. Il confronto è certamente più che soddisfacente; peraltro, tale risultato è verosimilmente dovuto anche al fatto che la rigidità degli orifizi utilizzati è condizione rispettosa dell'assunzione, operata nel modello teorico, che la geometria del getto sia pressoché indipendente dal tempo.

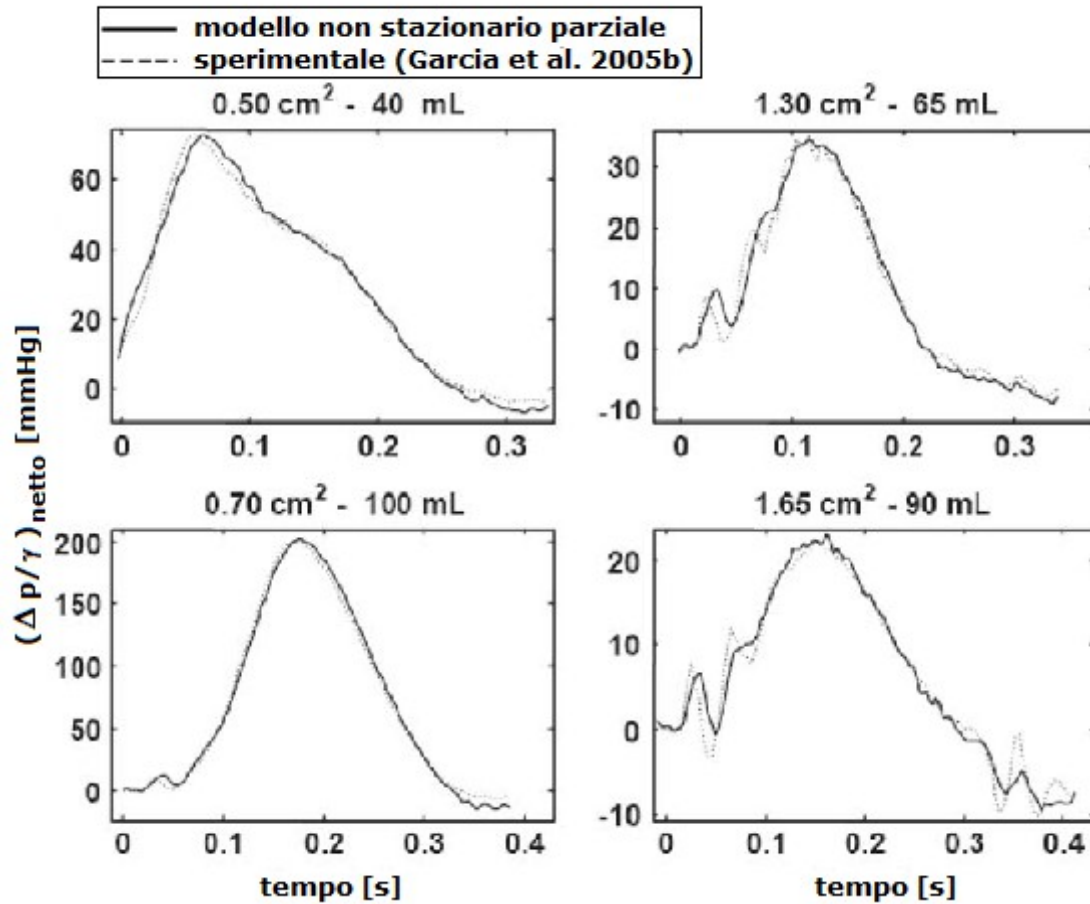


Figura 3.4: *Andamento temporale del salto di pressione transvalvolare netto misurato sperimentalmente e calcolato con il modello non stazionario parziale sotto diverse condizioni di flusso utilizzando orifizi rigidi.*

### 3.3 Il modello Windkessel a tre elementi del sistema periferico

Il modello Windkessel a tre elementi è un modello a parametri concentrati che simula adeguatamente le caratteristiche emodinamiche del circolo periferico sistemico. Questo modello include tre parametri vascolari indipendenti: l'impedenza caratteristica dell'aorta prossimale  $Z_0$ , la compliance arteriosa  $C$ , e la resistenza vascolare  $R$ . L'impedenza caratteristica  $Z_0$  mette in relazione la portata transvalvolare  $Q$  con la pressione aortica; essa rappresenta la resistenza al flusso, l'ostacolo, che i vasi arteriosi, con la loro maggiore o minore costrizione, oppongono allo scorrimento del sangue in

relazione al carattere pulsatile del flusso stesso. La compliance arteriosa  $C$  riflette l'abilità delle grandi arterie di distendersi all'aumentare della pressione interna, è quindi determinata dall'elasticità delle grandi arterie e dei vasi sanguigni; matematicamente si definisce come il rapporto tra la variazione di volume e la variazione di pressione che genera detta variazione di volume ( $C = dV/dp$ ). Infine, per quanto riguarda la resistenza vascolare  $R$ , assumendo valida la legge di Poiseuille si può affermare che la resistenza (in generale) è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio del vaso. Nella circolazione sistemica di conseguenza, la resistenza al flusso è data principalmente dai vasi più piccoli, le piccole arterie e le arteriole. Quando si sommano le singole resistenze della microcircolazione, si ottiene quindi la resistenza dell'intero sistema vascolare che viene anche chiamata resistenza periferica  $R$ .

Si riportano in figura 3.5 sia la rappresentazione emodinamica che la rappresentazione elettrica del modello Windkessel del sistema periferico.

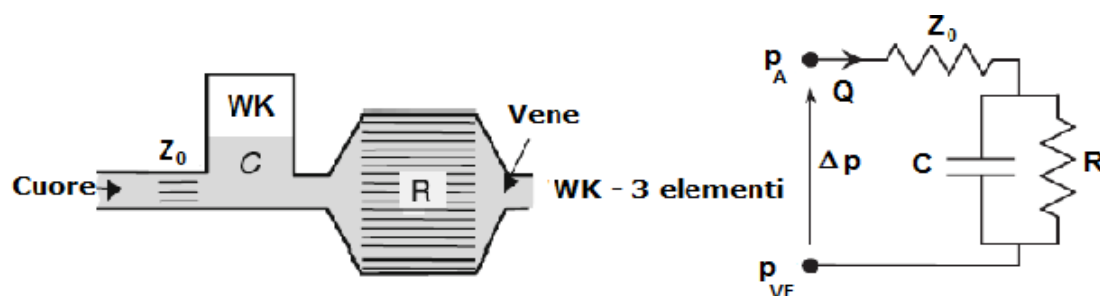


Figura 3.5: Rappresentazione emodinamica (Westerhof et al., 2008) ed elettrica del circolo periferico (Garcia et Durand, 2006).

Con riferimento al circuito elettrico rappresentato in figura 3.5, dove  $p_A$  e  $p_{VE}$  sono rispettivamente la pressione aortica e la pressione venosa centrale, l'impedenza sistemica risulta essere data dalla serie dell'impedenza caratteristica dell'aorta prossimale con il parallelo della compliance arteriosa e della resistenza vascolare; pertanto si può scrivere:

$$Z^* = Z_0 + (C // R) \quad (3.15)$$

Usando la notazione complessa, con opportuni passaggi, si ricava dunque:

$$Z^* = Z_0 + \frac{j\left(-\frac{1}{\omega C}\right)R}{j\left(-\frac{1}{\omega C}\right) + R} = Z_0 + \frac{R}{1 + j\omega CR} \quad (3.16)$$

dove  $\omega$  è la frequenza angolare o la pulsazione [rad/s] e  $j$  è l'unità immaginaria dei numeri complessi.

Ricordando la prima legge di Ohm, secondo la quale la tensione  $V$  ai capi di un conduttore è pari alla resistenza equivalente  $R_{eq}$  moltiplicata per la corrente elettrica  $i$  che attraversa il conduttore stesso ( $V = R_{eq} \cdot i$ ) e osservando che in base all'analogia elettro-idraulica la tensione  $V$  corrisponde alla differenza di pressione  $\Delta p$  e la corrente  $i$  corrisponde al flusso  $Q$ , si ottiene:

$$\Delta p = p_A - p_{VE} = Z^* \cdot Q \quad (3.17)$$

e quindi

$$j\omega \Delta p + \frac{\Delta p}{RC} = \frac{Z_0 + R}{RC} Q + Z_0 j\omega Q \quad (3.18)$$

che può essere riscritta nel dominio del tempo (sostituendo  $j\omega$  con  $\partial/\partial t$ ) come

$$\frac{\partial p_A(t)}{\partial t} + \frac{p_A(t)}{RC} = \frac{Z_0 + R}{RC} Q(t) + Z_0 \frac{\partial Q(t)}{\partial t} + \frac{p_{VE}}{RC} \quad (3.19)$$

avendo considerato  $\partial p_{VE}(t)/\partial t = 0$  poiché il valore della pressione venosa centrale rimane sempre sostanzialmente costante e quindi la sua derivata nel tempo risulta nulla.

L'equazione (3.19) può essere riscritta come

$$\frac{\partial p_A(t)}{\partial t} + \frac{p_A(t)}{RC} = Q^*(t) \quad (3.20)$$

dove

$$Q^*(t) = \frac{Z_0 + R}{RC} Q(t) + Z_0 \frac{\partial Q(t)}{\partial t} + \frac{p_{VE}}{RC} \quad (3.21)$$

Indicando con  $t_0$  l'istante di inizio dell'eiezione del ventricolo sinistro, l'equazione differenziale lineare del primo ordine (3.20) può essere risolta tramite il metodo di variazione delle costanti nell'intervallo  $[t_0, t]$ , essendo  $t$  l'istante generico. Risulta perciò per la pressione aortica  $p_A$ :

$$p_A(t) = e^{-(t-t_0)/RC} \left( p_A(t_0) + \int_{t_0}^t Q^*(\tau) e^{(\tau-t_0)/RC} d\tau \right) \quad (3.22)$$



Sostituendo nella (3.22) l'espressione  $\hat{Q}(t)=C \cdot Q^*(t)$ , si ottiene:

$$p_A(t)=e^{-(t-t_0)/RC} \left( p_A(t_0)+\int_{t_0}^t \frac{\hat{Q}(\tau)}{C e^{-(\tau-t_0)/RC}} d\tau \right) \quad (3.23)$$

È ragionevole ora supporre che la pressione aortica all'istante di inizio eiezione,  $p_A(t_0)$ , sia pari al valore della pressione diastolica (la minima pressione arteriosa) indicata con  $Dp_A$ . L'equazione (3.23) diventa dunque

$$p_A(t)=e^{-(t-t_0)/RC} \left( Dp_A+\int_{t_0}^t \frac{\hat{Q}(\tau)}{C e^{-(\tau-t_0)/RC}} d\tau \right) \quad (3.24a)$$

La pressione diastolica  $Dp_A$  può essere valutata sfruttando le proprietà periodiche di  $p_A$  a partire dalla (3.24a) riscritta per  $t = T+t_0$ , essendo  $T$  la durata del ciclo cardiaco:

$$p_A(t)=e^{-T/RC} \left( Dp_A+\int_{t_0}^{T+t_0} \frac{\hat{Q}(\tau)}{C e^{-(\tau-t_0)/RC}} d\tau \right) \quad (3.24b)$$

Si ottiene per  $Dp_A$ , dopo alcuni passaggi, l'espressione:

$$Dp_A=\int_{t_0}^{T+t_0} \frac{\hat{Q}(t)e^{(t-t_0)/RC}}{C(e^{T/RC}-1)} dt \quad (3.25)$$

Si può quindi osservare infine che per una data pressione venosa centrale  $p_{VE}$ , il modello Windkessel a tre elementi, descritto dalle equazioni (3.24) e (3.25), mette in relazione la pressione aortica  $p_A(t)$  con la portata transvalvolare  $Q(t)$  utilizzando solo tre parametri vascolari, e cioè  $Z_0$ ,  $R$  e  $C$ .

### 3.4 Derivazione del modello V<sup>3</sup>

Prima di derivare l'equazione fondamentale che governa il modello V<sup>3</sup>, introduciamo una nuova grandezza detta coefficiente di perdita di energia,  $E_L C_o$  (Energy Loss Coefficient), e definita come:

$$E_L C_o=(EOA \cdot A_2)/(A_2-EOA) \quad (3.26)$$

Si nota che detta grandezza è, dal punto di vista dimensionale, un'area. Essa è stata pertanto proposta da Garcia et al. (2000) come area effettivamente rappresentativa della severità della stenosi valvolare (al posto di EOA) poiché, sebbene non corrisponda ad una specifica sezione del getto attraverso l'orifizio stenotico, racchiude nella sua definizione l'aspetto fisico fondamentale della patologia stenotica, ossia il salto di

energia transvalvolare. Osserviamo infatti che, tenendo conto della (3.26), l'equazione

(3.14) può essere riscritta come:

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto} = \frac{Q^2}{2g E_L C_o^2} + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \frac{2\pi}{\sqrt{(E_L C_o)}} \quad (3.27)$$

da cui si ricava

$$(\Delta p)_{netto} = p_V - p_A = \frac{\rho}{2} \frac{Q^2}{E_L C_o^2} + \frac{\partial Q}{\partial t} \frac{2\pi\rho}{\sqrt{(E_L C_o)}} \quad (3.28)$$

La somma dell'equazione (3.28) divisa per RC e della derivata parziale nel tempo della (3.28) stessa fornisce:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial p_V}{\partial t} + \frac{p_V}{RC}\right) - \left(\frac{\partial p_A}{\partial t} + \frac{p_A}{RC}\right) &= \frac{\rho}{2} \frac{Q}{E_L C_o^2} \left(2 \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{Q}{RC}\right) + \\ &+ \frac{2\pi\rho}{\sqrt{(E_L C_o)}} \left(\frac{\partial^2 Q}{\partial t^2} + \frac{1}{RC} \frac{\partial Q}{\partial t}\right) \end{aligned} \quad (3.29)$$

L'espressione  $(\partial p_A/\partial t + \partial p_A/RC)$  nell'equazione (3.29) può essere espressa in funzione di Q utilizzando l'equazione (3.19) del modello Windkessel, e la pressione ventricolare  $p_v$  può essere espressa in funzione del volume ventricolare V utilizzando l'equazione dell'elastanza tempo-variante discussa nel primo capitolo, che riscriviamo qui nella formulazione equivalente:

$$E_{max} E_N(t/T_{Emax}) = \frac{p_V(t)}{V(t) - V_0} \quad (3.30)$$

Tenendo inoltre conto del fatto che durante la fase di eiezione la relazione tra il volume V e la portata transvalvolare Q è  $Q(t) = -\partial V(t)/\partial t$ , l'equazione (3.29) viene formulata in termini di V(t) stesso, secondo la scrittura:

$$\frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L C_o}} \frac{\partial^3 V(t)}{\partial t^3} = a_3(t) \frac{\partial^2 V}{\partial t^2} + a_2(t) \frac{\partial V}{\partial t} + a_1(t) V(t) + a_0(t) \quad (3.31)$$

i cui i coefficienti sono:

$$\left\{ \begin{array}{l}
 a_0(t) = V_0 \frac{E_{max}}{T_{Emax}} \frac{\partial E_N(\hat{t})}{\partial \hat{t}} + V_0 E_{max} \frac{E_N(\hat{t})}{RC} + \frac{p_{VE}}{RC} \\
 a_1(t) = -\frac{E_{max}}{T_{Emax}} \frac{\partial E_N(\hat{t})}{\partial \hat{t}} - E_{max} \frac{E_N(\hat{t})}{RC} \\
 a_2(t) = \frac{\rho}{2RC E_L C_o^2} \frac{\partial V(t)}{\partial t} - \frac{Z_0 + R}{RC} - E_{max} E_N(\hat{t}) \\
 a_3(t) = \frac{\rho}{E_L C_o^2} \frac{\partial V(t)}{\partial t} - \frac{2\pi\rho}{RC \sqrt{E_L C_o}} - Z_0
 \end{array} \right. \quad (3.32)$$

e dove  $\hat{t}$  è il tempo normalizzato ( $t/T_{Emax}$ ). La (3.31) con le (3.32) e le opportune condizioni iniziali costituisce l'equazione cardinale del modello  $V^3$  di Garcia et Durand (2006).

Le condizioni iniziali del modello  $V^3$  vengono individuate in base alle seguenti condizioni. All'inizio dell'eiezione ( $t = t_0$ ) il volume del ventricolo sinistro  $V$  è pari al volume presente nel ventricolo a fine diastole ( $V(t_0) = LVEDV$ ), ed inoltre la portata è nulla ( $Q(t_0) = 0$ ). L'eiezione del ventricolo sinistro inizia poi quando la pressione del ventricolo raggiunge il valore della pressione aortica e quindi quando il salto di pressione transvalvolare netto  $(\Delta p)_{netto}$  è pari a zero; dall'equazione (3.28) si ricava dunque che  $\partial Q/\partial t = 0$  all'inizio dell'eiezione.

Ricordando che  $Q(t) = -\partial V(t)/\partial t$  durante l'eiezione ventricolare, le condizioni iniziali del modello sono dunque espresse dalle relazioni:

$$\begin{aligned}
 V(t_0) &= LVEDV ; \\
 \frac{\partial V}{\partial t}(t_0) &= 0 ; \\
 \frac{\partial^2 V}{\partial t^2}(t_0) &= 0.
 \end{aligned} \quad (3.33)$$

L'equazione differenziale non lineare del terzo ordine (3.31) e le corrispondenti condizioni iniziali (3.33), descrivono completamente il comportamento del volume del ventricolo sinistro durante l'eiezione sotto la condizione che siano assegnate, e quindi note, le proprietà del sistema ventricolare, valvolare e vascolare.

Come precedentemente accennato, il principale vantaggio di tale modello rispetto ad

altri proposti in letteratura (Korakianitits et Shi 2005, Li et al. 1997, Smith et al. 2004), è la capacità di descrivere in maniera accurata ed esplicita il comportamento del ventricolo sinistro durante l'eiezione utilizzando un numero ristretto di parametri indipendenti (solo 9), riportati di seguito in tabella 3.1:

<b>Parametri Ventricolari:</b>	
– Volume telediastolico del ventricolo sinistro	LVEDV
– Volume di scarico	$V_0$
– Elastanza massima	$E_{\max}$
– Tempo necessario a raggiungere la massima elastanza	$T_{E_{\max}}$
<b>Parametri Vascolari:</b>	
– Impedenza caratteristica dell'aorta	$Z_0$
– Resistenza vascolare sistemica	R
– Compliance arteriosa totale	C
– Pressione venosa centrale	$p_{VE}$
<b>Parametri Valvolari:</b>	
– Coefficiente di perdita di energia	$E_L C_0$

Tabella 3.1: *Parametri cardiovascolari necessari per la completa risoluzione del modello V<sup>3</sup> (Garcia et al., 2005a).*

### 3.5 Implementazione del modello V<sup>3</sup>

L'implementazione in codice *MATLAB* del modello V<sup>3</sup> fornita da Garcia et Durand (2006) è costituita dalla funzione iniziale chiamata “V3model”, la quale riceve in ingresso un tipo di dato strutturato CVparam (contenente i parametri cardiovascolari elencati in tabella 3.2) e restituisce in uscita le forme d'onda della pressione ventricolare  $p_V(t)$ , aortica  $p_A(t)$  e a livello della sezione di vena contratta  $p_{VC}(t)$ , del salto di pressione transvalvolare  $\Delta(p/\gamma)_{\text{netto}}$ , del volume del ventricolo sinistro  $V(t)$  e della portata transvalvolare  $Q(t)$  durante un intero ciclo cardiaco. In uscita, inoltre, sono anche restituiti alcuni parametri emodinamici significativi in ambito clinico, quali: il lavoro compiuto dal ventricolo sinistro nell'espellere il sangue in esso contenuto (SW), il salto di pressione transvalvolare medio  $\overline{\Delta(p/\gamma)}$  e massimo  $\Delta(p/\gamma)_{\max}$ , la frazione di eiezione (EF), la durata del periodo dell'eiezione ventricolare ( $T_e$ ), il sovraccarico di potenza

( $\Delta P$ ) e di lavoro del ventricolo sinistro ( $\Delta L$ ), la gittata sistolica (SV) oppure la massima elastanza ( $E_{\max}$ ) (a seconda di quale dei due parametri è noto e viene imposto come input in CVparam). Come già discusso nel paragrafo §3.1 il modello  $V^3$  permette di simulare le grandezze emodinamiche sopra menzionate sia in condizioni fisiologiche che in condizioni patologiche, in particolare in presenza di stenosi aortica e/o eventuale ipertensione. A tale scopo, i valori dei parametri contenuti nella struttura CVparam possono essere direttamente imposti dall'utente; viceversa, se ciò non avviene o se avviene solo in parte, vengono inizializzati tramite la funzione "CVinput", utilizzando dei valori di default, ovvero dei valori standard, forniti dagli autori, per un soggetto non patologico e sotto normali condizioni cardiache (valori riportati anch'essi in tabella 3.2).

<b>Parametri di ingresso in CVparam:</b>	<b>Valori di default:</b>
T (periodo cardiaco)	857 ms
HR (frequenza cardiaca)	60 bpm
LVEDV (volume telediastolico del ventricolo sx)	150 mL
EOA (effective orifice area)	4 cm <sup>2</sup>
A <sub>a</sub> (area dell'aorta ascendente)	5 cm <sup>2</sup>
A <sub>lv</sub> (area del tratto di efflusso del ventricolo sx)	3.6 cm <sup>2</sup>
R (resistenza vascolare)	1.07 mmHg·s/mL
C (compliance arteriosa)	2.05 mL/mmHg
Z <sub>0</sub> (impedenza caratteristica dell'aorta)	0.07 mmHg·s/mL
p <sub>ve</sub> (pressione venosa centrale)	5 mmHg
V <sub>0</sub> (volume di scarico)	15 mL
E <sub>max</sub> (massima elastanza)	1.56 mmHg/mL
T <sub>E<sub>max</sub></sub> (tempo necessario a raggiungere E <sub>max</sub> )	0.33 s
SV (stroke volume)	70 mL

Tabella 3.2: *Parametri di ingresso contenuti nella struttura CVparam e valori standard per un soggetto non patologico e con normali condizioni cardiache (Garcia et Durand, 2006).*

Si osservi che tra i parametri presenti in tabella 3.2 al posto del coefficiente di perdita di energia  $E_L C_0$  compaiono i parametri dipendenti A<sub>a</sub> ed EOA; quest'ultima in particolare è

assunta costante durante tutta la fase di eiezione ventricolare ed una sua variazione inferiore o uguale al valore di  $1.5 \text{ cm}^2$  permette di simulare le forme d'onda fluidodinamiche in presenza di stenosi aortica. Inoltre, è bene precisare che tra i parametri sopra elencati alcuni sono in stretta correlazione e/o la loro presenza è mutuamente esclusiva, ad esempio la frequenza cardiaca HR ed il periodo cardiaco T, l'elastanza massima  $E_{\max}$  e la gittata sistolica SV, pertanto in CVparam può essere imposto ad un valore fissato soltanto uno dei due parametri mentre l'altro verrà calcolato e restituito in uscita al modello. In presenza di ipertensione, inoltre, i valori di R e C subiscono variazioni a seconda della pressione del sangue secondo i valori riportati in tabella 3.3:

Livello di pressione sanguigna	Pressione Arteriosa [mmHg]		R [mmHg·s/mL]	C [mL/mmHg]
	Sistolica	Diastolica		
Normale	120	80	1.07	2.05
Elevato-normale	135	87	1.21	1.47
Lieve	150	95	1.35	1.23
Moderato	170	105	1.53	0.98
Severo	190	115	1.71	0.83

Tabella 3.3: *Valori della resistenza totale periferica R e della compliance C al variare della pressione arteriosa (Garcia et Durand, 2006).*

Terminata la fase di inizializzazione dei parametri di input ed essendo nota la forma d'onda dell'elastanza normalizzata fornita da Senzaki et al. (1996) che viene adattata nella funzione “elastanza” secondo i parametri ventricolari specifici imposti in CVparam, segue la fase di computazione vera e propria delle forme d'onda fluidodinamiche e dei parametri emodinamici in uscita alla procedura; questa fase avviene all'interno della funzione “V3” di cui ora si descriveranno i principali passaggi. Prima di tutto, viene scelto come tempo di riferimento ( $t = 0$ ) l'inizio della contrazione isovolumetrica del ventricolo sinistro. Dopo aver inizialmente fissato un valore di tentativo arbitrario per la pressione diastolica ( $Dp_A$ ) il tempo di inizio eiezione indicato con  $t_0$  è quindi determinato tramite l'equazione (3.30) in modo da soddisfare la seguente

condizione:

$$E_{max} E_N(t_0 / T_{Emax}) = Dp_A / (LVEDV - V_0) \quad (3.34)$$

Il volume istantaneo presente nel ventricolo sinistro durante l'eiezione  $V(t)$  viene calcolato nella funzione "volume" risolvendo l'equazione (3.31) con i relativi coefficienti espressi dalla (3.32) mediante il metodo di Runge-Kutta, a partire dall'istante  $t_0$  sopra determinato, spingendosi in avanti nel tempo fino all'istante in cui la portata  $Q = -\partial V / \partial t$  assume un valore nullo (fine dell'eiezione).

La portata in uscita dal ventricolo sinistro durante l'eiezione è pari a  $Q(t) = -\partial V(t) / \partial t$ , mentre si assume nulla durante tutto il rimanente ciclo cardiaco (ovvero non c'è rigurgito aortico). Si calcola poi la pressione aortica  $p_A(t)$  utilizzando le equazioni (3.24a-3.25) del modello Windkessel, ottenendo un secondo valore per la pressione diastolica  $Dp_A$  (valore calcolato) che viene confrontato con il valore di tentativo. Se la differenza tra il valore di tentativo inizialmente assunto per la pressione diastolica e quello calcolato supera il valore di errore relativo prefissato, il ciclo appena descritto viene ripetuto, assumendo come valore di tentativo per  $Dp_A$  quello appena calcolato. Tutto ciò fintantoché non si raggiunge la precisione desiderata. Una volta calcolato il comportamento di  $V(t)$  in eiezione, è possibile calcolare la pressione del ventricolo sinistro  $p_V(t)$  durante le rimanenti fasi del ciclo; nel codice, infatti, vengono prima calcolati gli intervalli temporali delle fasi di contrazione isovolumetrica, eiezione e rilassamento isovolumetrico, e successivamente, tramite l'equazione dell'elastanza (3.30), viene ricavata la pressione ventricolare in queste fasi. Per la fase di riempimento il volume ventricolare  $V(t)$  viene invece estrapolato linearmente usando un'equazione polinomiale del 2° ordine tale che la sua derivata rispetto al tempo (fisicamente la portata) sia nulla alla fine della diastole. Anche la pressione in quest'ultima fase del ciclo cardiaco viene estrapolata linearmente. Il modello  $V^3$  permette pertanto di simulare esclusivamente la pressione e il volume del ventricolo sinistro per le fasi di contrazione isovolumetrica, eiezione e rilassamento isovolumetrico; le forme d'onda durante la fase di riempimento sono invece estrapolate.

Nel prossimo capitolo si parlerà dell'aggiornamento del modello  $V^3$  (Dynamic $V^3$  o DV $^3$ ) e del relativo codice per tenere conto in modo più realistico della dinamica valvolare; durante l'eiezione ventricolare l'andamento di EOA è infatti variabile nel tempo ed

inoltre è fortemente dipendente dalla presenza/assenza della patologia stenotica. L'obiettivo finale (§5.1) sarà quindi quello di indagare quanto il tenere conto di questo fattore possa influire nella simulazione delle onde di pressione, volume e flusso transvalvolare sia nel caso fisiologico che patologico.



---

## Capitolo 4

### IL MODELLO DV<sup>3</sup>

#### 4.1 Il comportamento dinamico della valvola aortica

Si è già menzionato nel capitolo 2 l'importanza della 'Effective Orifice Area' (EOA) tra i parametri emodinamicamente significativi per la quantificazione della severità della stenosi valvolare. Questo parametro, che viene assunto costante nel modello  $V^3$ , è invece variabile durante l'eiezione ventricolare; risulta quindi intuibile che una singola misura di esso o il suo valore medio nel tempo non siano in grado di cogliere in modo completo e accurato gli aspetti riguardanti la reale severità emodinamica di una valvola aortica affetta da stenosi. Lo studio della dinamica valvolare nella letteratura biomedica è peraltro abbastanza recente; negli ultimi decenni alcuni autori (Arsenault et al. 1998, Handke et al. 2003, Beauchesne et al. 2003) si sono occupati di quest'argomento, riscontrando notevoli differenze tra le dinamiche di valvole sane e stenotiche. Le differenze trovate sono principalmente legate alla durata del flusso transvalvolare e alla fase di apertura e chiusura valvolare. Infatti, come già accennato, una valvola aortica stenotica a causa di processi degenerativi spesso ha i lembi valvolari calcificati e quindi irrigiditi. Da ciò risulta una progressiva riduzione della velocità di movimento dei lembi valvolari, per cui l'apertura della valvola aortica è sempre più lenta all'aggravarsi della patologia, raggiungendo nella sistole eiettiva un valore di massima apertura dell'orifizio non solo ridotto ma anche in un tempo maggiore rispetto a quello di una valvola fisiologicamente sana. La situazione sopra descritta è graficamente illustrata nella figura 4.1 che riporta l'andamento temporale della 'Geometrical Orifice Area' (GOA) misurata tramite ecocardiografia bidimensionale in 9 pazienti affetti da diversi gradi di stenosi. Prima di procedere con l'esposizione è utile però fare un breve chiarimento sul legame tra GOA (l'area geometrica dell'orifizio) e EOA (l'area della minima sezione trasversale del getto). Queste due grandezze sono legate tra loro dalla relazione che definisce il coefficiente di contrazione ( $C_C$ ):

$$C_c = \frac{EOA}{GOA} \quad (4.1)$$

In termini generali si può affermare che per le valvole cardiache  $C_c = 0.6 \div 1$  (Garcia et al., 2004). Lo specifico valore dipende da numerosi fattori, in particolare: i) caratteristiche geometriche dell'orifizio (forma dell'orifizio, sua inclinazione e curvatura rispetto all'asse della corrente, eccentricità dell'orifizio); ii) Numero di Reynolds della corrente; iii) carattere di stazionarietà o meno della corrente.

A fronte del loro legame, il comportamento mostrato dalla EOA riflette comunque quello mostrato dalla GOA ed è quindi possibile integrare le informazioni ottenute da indagini focalizzate sull'una o sull'altra grandezza allo scopo di descrivere la dinamica della valvola aortica.

Riprendendo la trattazione che avevamo lasciato in sospeso, la variazione dell'area geometrica dell'orifizio mostrata in figura 4.1 sembra essere più pronunciata nei pazienti con stenosi aortica severa; infatti la fase di apertura e quella di chiusura sono più lente in questo caso, e la valvola rimane aperta per un brevissimo intervallo di tempo durante la sistole ventricolare. I pazienti con stenosi da moderata a lieve mostrano un comportamento nel tempo dell'area valvolare che è intermedio tra gli altri due gruppi. Nell'ultimo gruppo, infine, dove sono mostrati gli andamenti per soggetti non patologici, la valvola si apre e si chiude molto rapidamente mantenendo un plateau stabile durante l'eiezione e perciò con una variazione minore della GOA durante la sistole eiettiva.

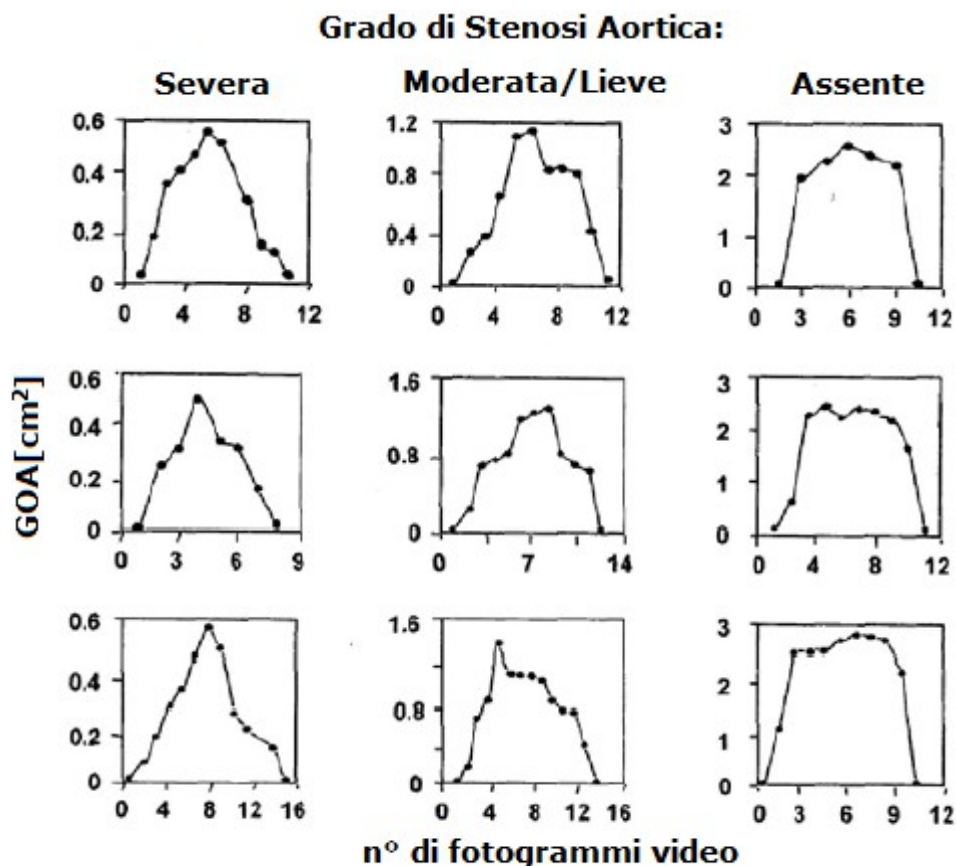


Figura 4.1: *Andamenti temporali dell'area geometrica dell'orifizio valvolare aortico durante la sistole ventricolare in presenza o assenza di patologia stenotica. Il tempo è espresso in numero di fotogrammi video ciascuno pari a 33 ms (Asenault et al., 1998).*

Un altro studio che conferma l'importanza del comportamento istantaneo della valvola aortica durante l'eiezione ventricolare e che evidenzia anche la stretta correlazione tra dinamica valvolare e funzionalità ventricolare è quello di Handke et al. (2003). In detto lavoro sono stati studiati, tramite l'ecocardiografia tridimensionale, 65 pazienti suddivisi in tre categorie: 1) Gruppo NL: soggetti sani; 2) Gruppo CMP: soggetti cardiomiopatici con ridotta funzionalità del ventricolo sinistro ( $EF \approx 24 \pm 6\%$ ); 3) Gruppo AS: soggetti con stenosi aortica severa, ma con buona funzione ventricolare. Il confronto degli andamenti temporali di GOA rappresentativi di un paziente per ciascun gruppo sono mostrati in figura 4.2B. Nel caso di soggetto sano si è anche proceduto alla

determinazione di indici di velocità, area e tempo (figura 4.2C) in grado di differenziare il comportamento dell'area valvolare in base alle diverse fasi che la caratterizzano e che verranno descritte nel seguito. Nella valvola sana vi è una fase di rapida apertura iniziale, di durata T1, in cui la valvola raggiunge il massimo valore della sua area A1, ovvero il massimo grado di apertura dell'orifizio; la valvola successivamente inizia molto presto durante la sistole il lento movimento di chiusura (di durata T2), cambiando nel frattempo la forma del suo orifizio ed assumendo una morfologia triangolare. A fine sistole vi è un rapido movimento di chiusura, di durata T3, finché la valvola non risulta completamente chiusa.

La presenza di stenosi aortica e il confronto in figura 4.2B con il caso non patologico (NL) permette poi di fare le seguenti considerazioni: i) l'iniziale movimento di apertura valvolare è più lento; ii) la massima apertura della valvola è raggiunta più tardi durante la sistole; iii) nel movimento di chiusura della valvola spesso non è possibile differenziare la fase lenta e quella rapida; iv) la fase di chiusura valvolare è caratterizzata da oscillazioni di GOA verosimilmente dovuti a sfarfallii dei lembi valvolari calcificati. Ulteriore risultato importante a cui sono giunti gli autori è che durante la fase di sistole l'orifizio aortico non solo cambia in dimensione, ma anche nella forma, che può presentarsi stellata, circolare, triangolare o con una forma intermedia tra queste varianti (figura 4.2A).

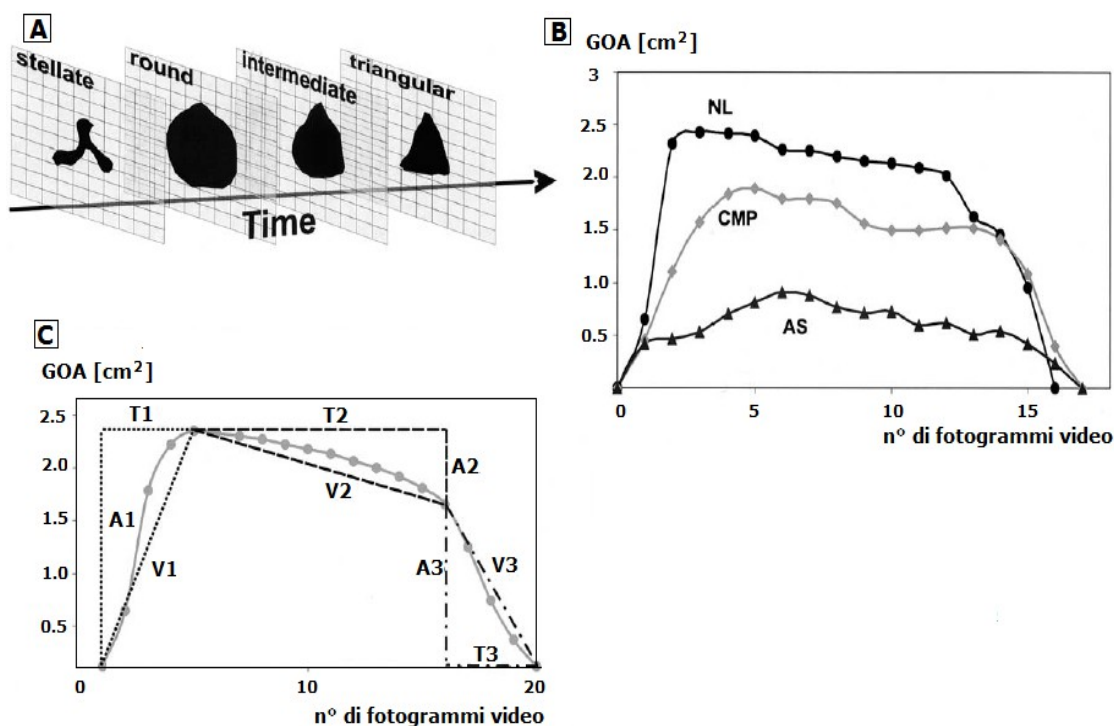


Figura 4.2: A) Forme tipiche dell'orifizio della valvola aortica durante il movimento aortico. B) Andamenti temporali di GOA per un paziente sano (NL), per un paziente cardiomiopatico con ridotta funzione ventricolare (CMP) e per un paziente con stenosi aortica severa (AS). C) Determinazione dei valori di tempo (T), area (A), e velocità (V) che caratterizzano le fasi di apertura rapida (1), chiusura lenta (2) e chiusura rapida (3) dell'andamento di  $GOA(t)$  per un soggetto sano. (Hadke et al., 2003)

Contemporaneo a quello di Handke et al. vogliamo citare anche lo studio effettuato da Beauchesne et al. (2003), secondo cui le differenze tra i profili di eiezione di EOA riscontrate nei soggetti con valvola aortica sana e severamente stenotica si verificano a causa dei diversi profili di velocità del flusso transvalvolare ( $V_{EOA}$ ) e del flusso nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro ( $V_1$ ); i quali dipendono dalla assenza o presenza di patologia e dal grado di severità della stessa. Lo studio riporta infatti che mentre in una valvola normale  $V_1$  e  $V_{EOA}$  sono praticamente simultanei, in presenza di stenosi aortica il valore massimo sia di  $V_1$  che di  $V_{EOA}$  viene raggiunto con un ritardo nell'eiezione relativamente maggiore rispetto ai soggetti sani e con conseguente ritardo nel

raggiungimento del valore massimo di EOA sulla base di quanto deducibile dall'equazione di continuità (2.6) del capitolo 2. Gli autori riportano (figura 4.3) gli andamenti istantanei di EOA per un soggetto sano (valore medio durante l'eiezione:  $\text{meanEOA} = 3.2 \text{ cm}^2$ ) e per un soggetto con valvola aortica severamente stenotica ( $\text{meanEOA} = 0.71 \text{ cm}^2$ ). Questi andamenti che sono graficamente rappresentati come rapporto di  $\text{EOA}(t)/\text{EOA}_{\text{max}}$  (dove  $\text{EOA}(t)$  è il valore istantaneo dell'effective orifice area e  $\text{EOA}_{\text{max}}$  è il suo massimo) in funzione di  $t/T_{\text{ejec}}$  (dove  $t$  è il generico istante temporale e  $T_{\text{ejec}}$  il periodo di eiezione) evidenziano le caratteristiche già menzionate per gli altri studi visti in questo paragrafo, avvalorati anche dai valori numerici dei principali indici della cinetica valvolare riportati nella tabella 4.1. Gli andamenti di  $\text{EOA}(t)$  di figura 4.3 saranno molto importanti per questo lavoro di tesi e verranno applicati come casi reali della dinamica valvolare nelle simulazioni svolte con il modello DV<sup>3</sup> (descritte nel capitolo 5).

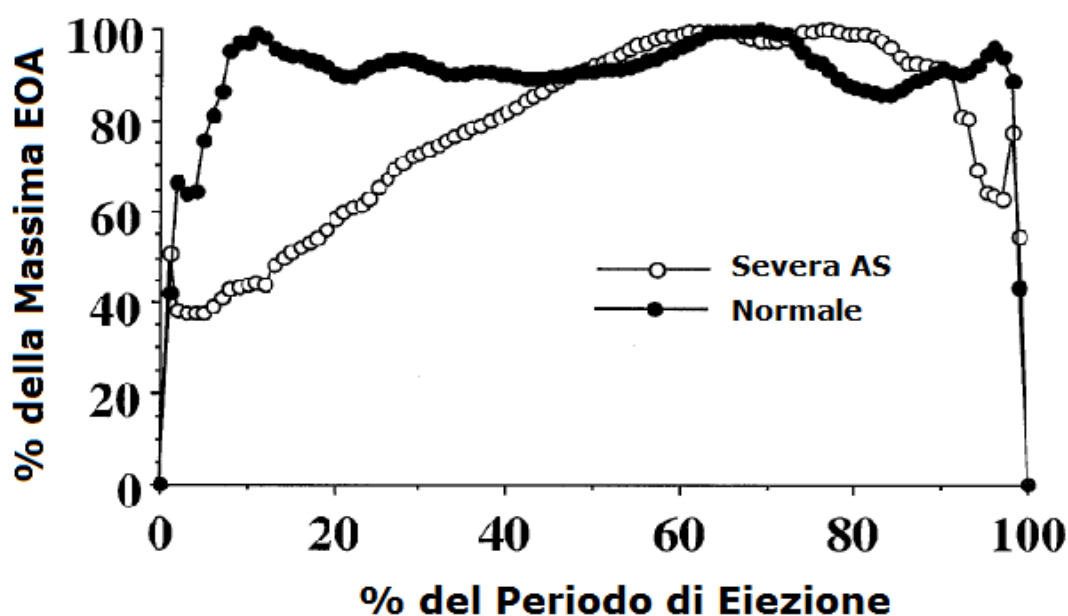


Figura 4.3: Andamenti di  $\text{EOA}(t)$  per un soggetto sano e un soggetto con valvola aortica severamente stenotica (Beauchesne et al., 2003).

Variabile	Soggetti Normali (n=15)	Soggetti con AS Severa (n=15)
Velocità di apertura di EOA [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]	41 ± 38	4 ± 1
Tempo necessario per raggiungere EOA <sub>max</sub> [%]	48 ± 30	70 ± 20
Tempo necessario per raggiungere l'80% di EOA <sub>max</sub> [%]	15 ± 6	43 ± 26
Tempo in cui EOA(t) ≥ 80% di EOA <sub>max</sub> [%]	64 ± 14	49 ± 25

Tabella 4.1: Valori medi ( $\pm$  SD) degli indici di cinetica valvolare per soggetti sani e stenotici di Beauchesne et al.(2003).

## 4.2 Il modello non stazionario completo del salto di pressione transvalvolare

Viste le considerazioni appena discusse sul carattere di non stazionarietà dell'area dell'orifizio e, dunque, della geometria del getto attraverso l'orifizio stesso, e alla luce anche dei risultati delle prove sperimentali di Garcia et al. (2005b) su protesi valvolari biologiche, si propone in questo paragrafo l'aggiornamento del modello non stazionario parziale per la valutazione di  $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$  (paragrafo §3.2) tenendo conto della predetta non stazionarietà.

L'applicazione dell'equazione (3.14) nel periodo di eiezione per la stima teorica di  $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$  durante gli esperimenti in vitro con protesi valvolari biologiche, per assegnate condizioni di flusso, svolta da Garcia et al. (2005b), ha portato un risultato, graficamente illustrato in figura 4.4, che è sostanzialmente ancora buono, ma non altrettanto soddisfacente di quanto ottenuto nel caso di orifizi rigidi (mostrato in figura 3.4). Il confronto tra gli andamenti calcolati dal modello teorico e quello misurati sperimentalmente su protesi valvolari biologiche mostra difatti che l'equazione (3.14) non è in grado di riprodurre le oscillazioni e i picchi dell'andamento sperimentale di  $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$  nella fase iniziale dell'eiezione. Poiché l'unica differenza tra gli esperimenti di figura 3.4 e quelli di figura 4.4 è il carattere di stazionarietà (nel primo caso: orifizi rigidi) e di non stazionarietà (nel secondo caso protesi valvolari) dell'orifizio di efflusso, appare verosimile ritenere che le differenze evidenziate nei risultati di figura 4.4 siano legate proprio al comportamento dinamico della protesi biologica nelle sue fasi di

apertura e chiusura.

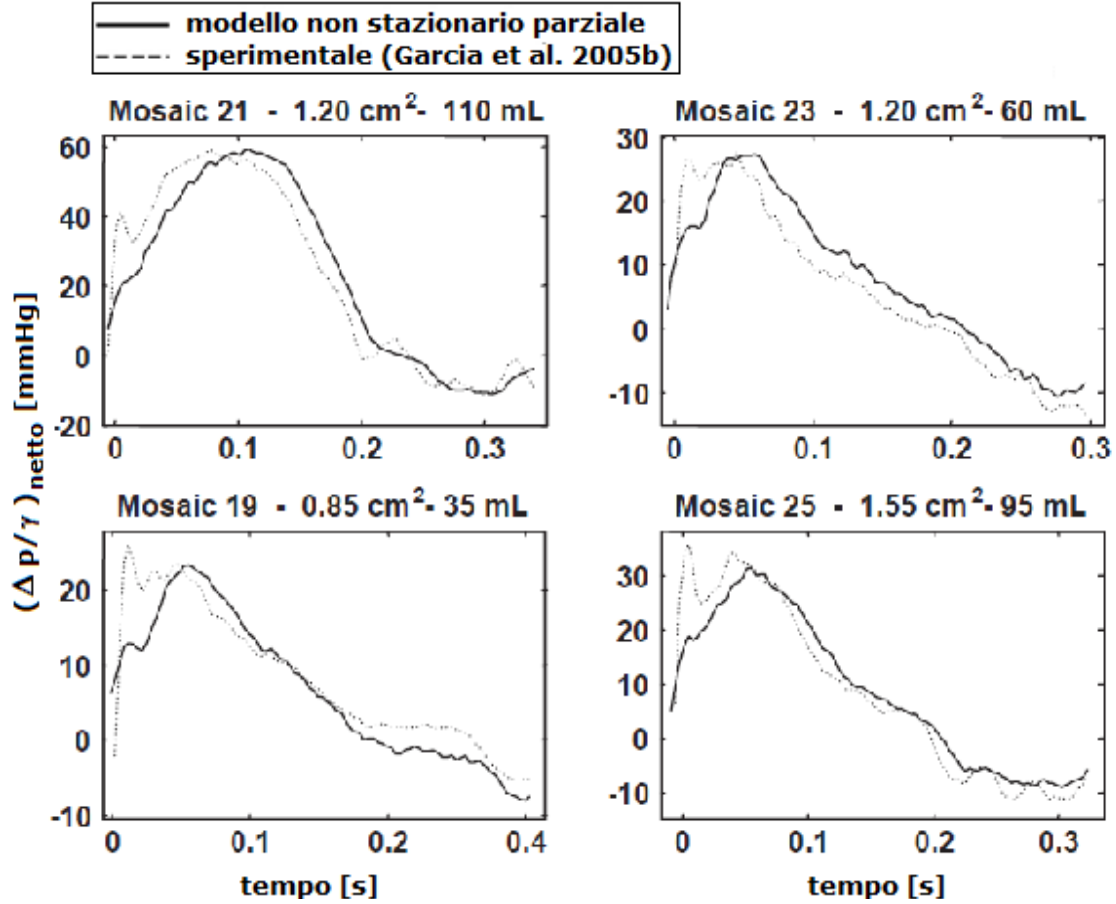


Figura 4.4: *Andamento temporale del salto di pressione transvalvolare netto misurato sperimentalmente e calcolato con il modello non stazionario parziale sotto diverse condizioni di flusso utilizzando protesi valvolari biologiche.*

A tal proposito si procede all'aggiornamento del modello non stazionario parziale per la valutazione di  $(\Delta p/\gamma)_{netto}$ . Considerando l'equazione (3.8), che viene però ora sviluppata considerando  $Q = Q(t)$  e  $A = A(s, t)$ . Si ottiene perciò l'espressione:

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto} = \frac{Q^2}{2gEOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2}\right)^2 + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \int_1^2 \frac{1}{A} ds - \frac{Q}{g} \int_1^2 \frac{1}{A^2} \frac{\partial A}{\partial t} ds \quad (4.2)$$

La geometria del getto (i.e.  $A(s, t)$ ) è ancora assunta tronco-conica sia da 1 a  $v_c$  che da  $v_c$  a 2. Di conseguenza, il primo integrale nella (4.2) assume la medesima espressione già ricavata in precedenza. Lo sviluppo del secondo integrale nell'equazione precedente, riportato in esteso in Appendice C, risulta



$$\int_1^2 \frac{1}{A^2} \frac{\partial A}{\partial t} ds = \frac{1}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \left[ \frac{L}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \left( \sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{\partial L}{\partial t} \right] \quad (4.3)$$

che sostituito, unitamente all'equazione (3.11), nella (4.2), fornisce l'espressione

$$\left( \frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{Q^2}{2g EOA^2} \left( 1 - \frac{EOA}{A_2} \right)^2 + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \frac{L}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} - \frac{Q}{g} \frac{1}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \left[ \frac{L}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \left( \sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{\partial L}{\partial t} \right] \quad (4.4)$$

L'equazione (4.4) mette in evidenza che: i) la dipendenza di  $(\Delta p/\gamma)_{netto}$  dalla non stazionarietà del getto è legata sia alla variabilità temporale della EOA che alla variabilità temporale della lunghezza del getto. In particolare, nella (4.4): ii) compare un termine aggiuntivo, funzione della velocità di variazione di EOA e di L; iii) il termine dissipativo ed il termine dipendente da  $\partial Q/\partial t$  risentono anch'essi della variabilità temporale di EOA e di L.

Adottando poi per la lunghezza L del getto l'espressione (3.13), la (4.4) assume la forma, rappresentativa di quello che d'ora in avanti chiameremo 'modello non stazionario completo',

$$\left( \frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \underbrace{\frac{Q^2}{2g EOA^2} \left( 1 - \frac{EOA}{A_2} \right)^2}_{\text{dissipativo}} + \underbrace{\frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \frac{2\pi}{\sqrt{EOA}} \sqrt{1 - \frac{EOA}{A_2}}}_{\text{inerzia flusso}} - \underbrace{\frac{Q}{g} \frac{\pi}{EOA^{1.5}} \frac{1 - \sqrt{EOA/A_2}}{\sqrt{1 - EOA/A_2}} \frac{\partial EOA}{\partial t}}_{\text{inerzia getto}} \quad (4.5)$$

La validazione del modello espresso dalla (4.5) richiederebbe lo svolgimento di prove sperimentali adeguate (i.e. seguendo il protocollo già adottato da Garcia et al. 2005b) con la valutazione sperimentale anche dell'andamento di EOA(t) (tramite l'equazione di continuità:  $EOA(t) = Q(t)/V_{EOA(t)}$  dove  $Q(t)$  verrebbe misurato con un misuratore di portata ed  $V_{EOA(t)}$  verrebbe misurato tramite Doppler). In alternativa, in assenza di dati completi da prove del tipo suddetto, la validazione è stata svolta utilizzando dati sperimentali di letteratura (Fiore et al. 2002) inerenti a prove su valvola meccanica a doppio emidisco (St. Jude Medical mechanical heart valve Hemodynamic Plus (HP) 19

mm), delle quali sono noti gli andamenti temporali di  $Q(t)$  (pannello A di figura 4.5) e di  $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}(t)$ , ed il valore del diametro  $D_2 = 3.5$  cm. L'andamento temporale di  $EOA(t)$  è stato ipotizzato a trapezio, in base alle considerazioni emerse dagli studi illustrati nel paragrafo §4.1. Le misure utilizzate ed i risultati del confronto tra il modello non stazionario parziale e quello completo sono riportati in figura 4.5. A conferma di quanto avevamo detto in precedenza si può notare che il modello non stazionario parziale, applicato assumendo un valore costante di  $EOA = 1.417$  cm<sup>2</sup> (pari al valore di  $EOA$  alla massima apertura della protesi, assumendo  $C_c = 0.5$ ) non è in grado di riprodurre le oscillazioni iniziali del salto di pressione transvalvolare netto né il corrispondente valore di picco. Il modello non stazionario completo, viceversa, si dimostra in grado di catturare, nella sostanza, i predetti aspetti, pur utilizzando un andamento di  $EOA(t)$  ipotizzato e dalla forma particolarmente semplice e schematica.



Bileaflet mechanical heart valve St. Jude Medical Hemodynamic Plus (HP)

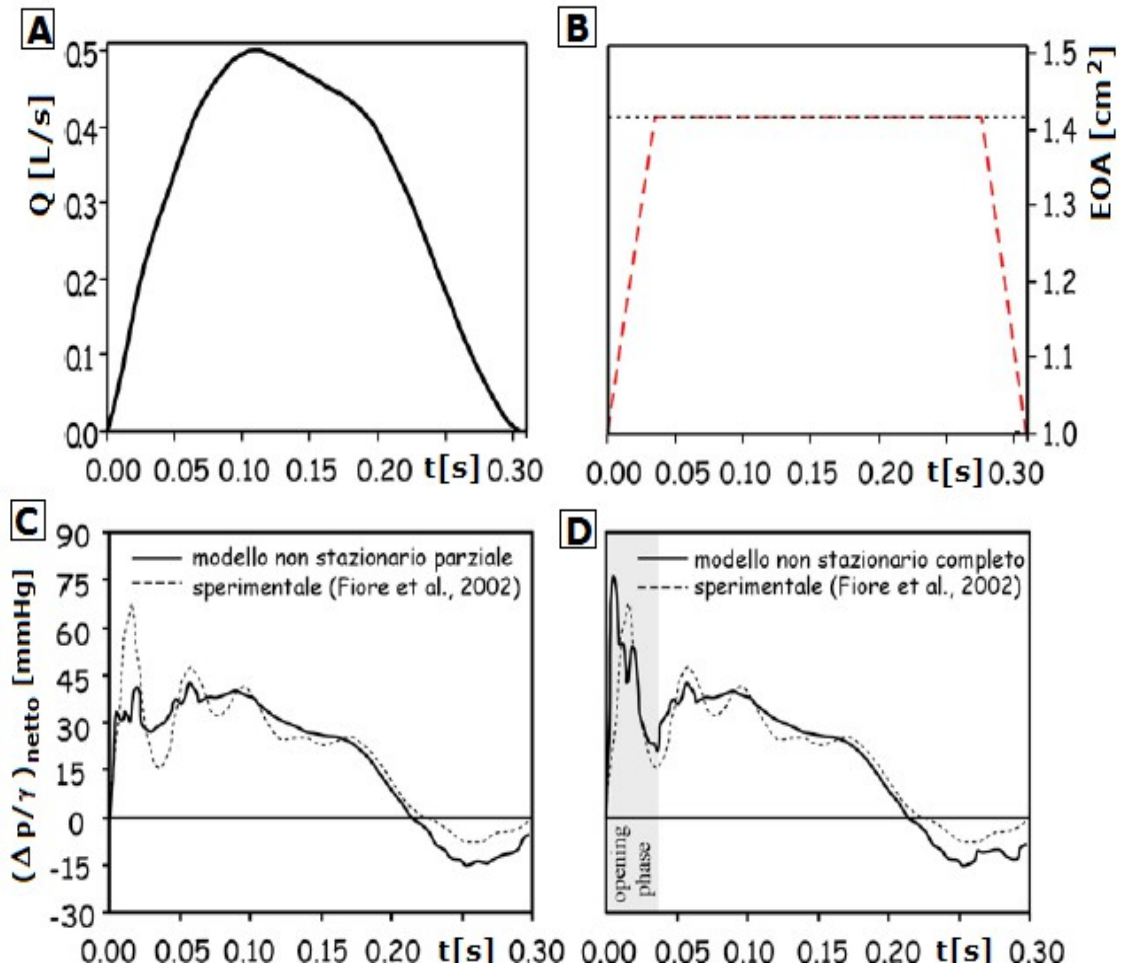


Figura 4.5: Rappresentazione grafica degli andamenti temporali di  $\Delta(p/\gamma)_{\text{netto}}$  misurati sperimentalmente e calcolati con il modello non stazionario parziale (pannello C) e con il modello non stazionario completo (pannello D) utilizzando l'andamento di  $EOA(t)$  riportato nel pannello B.

### 4.3 L'aggiornamento del modello $V^3$

Il modello  $V^3$  viene quindi ora aggiornato per tenere conto degli aspetti descritti nei precedenti paragrafi, cioè il carattere di non stazionarietà dell'area dell'orifizio e,

dunque, della geometria del getto attraverso l'orifizio stesso, dando luogo al modello così detto "Dynamic V<sup>3</sup>" o DV<sup>3</sup>.

Prima di tutto riscriviamo l'equazione (4.5) in termini del coefficiente di perdita di energia ( $E_L C_o$ ):

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto} = p_V - p_A = \frac{\rho}{2 E_L C_o^2} Q^2 + \frac{2 \pi \rho}{\sqrt{E_L C_o}} \frac{\partial Q}{\partial t} -$$

$$- Q \pi \rho \left( \frac{1}{EOA} \frac{1}{\sqrt{E_L C_o}} \left( \frac{1}{1 + \sqrt{\frac{EOA}{A_2}}} \right) \right) \frac{\partial EOA}{\partial t} \quad (4.6)$$

Si può osservare che rispetto al caso del modello parziale, utilizzando l'espressione del salto di pressione netto del modello completo, compare sia la variabile  $E_L C_o$  che EOA (entrambe dipendenti dal tempo), in quanto, svolgendo gli opportuni passaggi, non risulta possibile scrivere l'intera equazione in funzione solo di  $E_L C_o$ .

A partire dalla somma dell'equazione (4.6) divisa per RC con l'equazione che si ottiene derivando la (4.6) nel tempo e operando le medesime sostituzioni viste per il modello V<sup>3</sup> ricavato nel paragrafo §3.4, ricordando che la differenza però in questo caso è che sia  $E_L C_o$  che EOA sono grandezze dipendenti dal tempo, si ottiene l'equazione del modello DV<sup>3</sup> nella forma, analoga alla (3.31),

$$\frac{2 \pi \rho}{\sqrt{E_L C_o}} \frac{\partial^3 V(t)}{\partial t^3} = a_3(t) \frac{\partial^2 V}{\partial t^2} + a_2(t) \frac{\partial V}{\partial t} + a_1(t) V(t) + a_0(t) \quad (4.7)$$

I coefficienti  $a_0(t)$  e  $a_1(t)$  risultano avere la medesima espressione già riportata nella (3.32), mentre  $a_2(t)$  e  $a_3(t)$  risultano avere espressione diversa. In particolare:

$$\left\{ \begin{array}{l} a_0(t) = V_0 \frac{E_{max}}{T_{Emax}} \frac{\partial E_N(\hat{t})}{\partial \hat{t}} + V_0 E_{max} \frac{E_N(\hat{t})}{RC} + \frac{p_{VE}}{RC} \\ a_1(t) = - \frac{E_{max}}{T_{Emax}} \frac{\partial E_N(\hat{t})}{\partial \hat{t}} - E_{max} \frac{E_N(\hat{t})}{RC} \end{array} \right. \quad (4.8a)$$

$$\begin{aligned}
a_2(t) = & -E_{max} E_N(\hat{t}) - \frac{Z_0 + R}{RC} + \frac{\rho}{E_L C_o^2} \left( \frac{1}{2RC} - \frac{1}{E_L C_o} \frac{\partial E_L C_o}{\partial t} \right) \frac{\partial V(t)}{\partial t} - \\
& - \frac{\pi \rho}{EOA} \frac{1}{\sqrt{E_L C_o}} \frac{1}{1 + \sqrt{EOA/A_2}} \left[ \frac{\partial EOA}{\partial t} \left( \frac{1}{EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \right. \right. \\
& + \left. \left. \frac{1}{2} \frac{1}{E_L C_o^2} \frac{\partial E_L C_o}{\partial t} + \frac{1}{2A_2} \frac{1}{1 + \sqrt{EOA/A_2}} \frac{1}{\sqrt{EOA/A_2}} \frac{\partial EOA}{\partial t} \frac{1}{RC} \right) - \right. \\
& \left. - \frac{\partial^2 EOA}{\partial t^2} \right]
\end{aligned} \tag{4.8b}$$

$$\begin{aligned}
a_3(t) = & -Z_0 - \frac{1}{RC} \frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L C_o}} + \frac{\rho}{E_L C_o^2} \frac{\partial V(t)}{\partial t} + \frac{\pi\rho}{\sqrt{E_L C_o^3}} \frac{\partial E_L C_o}{\partial t} + \\
& + \pi\rho \frac{1}{EOA} \frac{1}{\sqrt{E_L C_o}} \frac{1}{1 + \sqrt{EOA/A_2}} \frac{\partial EOA}{\partial t}
\end{aligned}$$

in cui  $\hat{t}$  è il tempo normalizzato ( $t/T_{Emax}$ ) ed  $A_2$  è l'area della aorta ascendente indicata nel codice *MATLAB* con il simbolo  $A_a$ . Anche in questo caso il volume nel ventricolo sinistro all'istante  $t_0$  di inizio eiezione è pari al volume di fine diastole presente nel ventricolo sinistro, e  $Q(t_0) = 0$ ; l'eiezione inizia quando  $(\Delta p/\gamma)_{netto}$  è pari a zero e quindi, a partire dall'equazione (4.6), risulta che anche  $\partial Q/\partial t$  è nullo all'inizio dell'eiezione. Ricordando che  $Q(t) = -\partial V(t)/\partial t$  durante l'eiezione ventricolare, le condizioni iniziali del modello sono uguali a quelle ricavate per il modello  $V^3$  e cioè dalle relazioni:

$$\begin{aligned}
V(t_0) &= LVEDV; \\
\frac{\partial V}{\partial t}(t_0) &= 0; \\
\frac{\partial^2 V}{\partial t^2}(t_0) &= 0.
\end{aligned} \tag{4.9}$$

L'equazione (4.7) con i coefficienti (4.8a)-(4.8b) è ancora un'equazione differenziale non lineare del terzo ordine che insieme alle condizioni iniziali descrive il comportamento del volume del ventricolo sinistro durante l'eiezione note le proprietà ventricolari, valvolari e vascolari del sistema ed in presenza di un'effective orifice area  $EOA(t)$  variabile durante la fase di eiezione.

## 4.4 Implementazione del modello DV<sup>3</sup>

Il modello DV<sup>3</sup> rappresenta un'estensione del modello V<sup>3</sup> che presenta, dal punto di vista analitico la medesima struttura del modello originario; tuttavia, l'aggiornamento rende necessarie alcune modifiche nel codice *MATLAB*. In particolare, vengono ovviamente aggiornati i coefficienti  $a_2(t)$  e  $a_3(t)$  secondo l'espressione (4.8b) nella funzione "volume" e viene assegnato un andamento tempo-variabile dell'effective orifice area. A tale proposito si è proceduto in due modi diversi: l'utente può caricare nella procedura dati istantanei dell'effective orifice area "EOAdata", oppure può assegnare un andamento trapezoidale per EOA(t) impostando due parametri valvolari aggiuntivi, "k" e "meanEOA", a quelli elencati in tabella 3.2 nel paragrafo §3.5 per la struttura CVparam.

Per le simulazioni descritte nel capitolo 5 si è scelto di usare come dati istantanei di EOA gli andamenti del soggetto sano e di quello stenotico di Beauchesne et al. (2003) di figura 4.3, i quali sono funzione di un tempo normalizzato espresso come  $t/T_{eiec}$  che viene poi dimensionalizzato nella procedura a seconda della durata del periodo di eiezione ventricolare calcolata nel codice (si ricorda che l'istante di inizio eiezione ventricolare indicato con  $t_0$  viene determinato tramite l'equazione (3.34), mentre l'istante finale  $T_{end}$  viene raggiunto quando la portata  $Q(t)$  diventa nulla). Altre simulazioni sono state realizzate invece usando per EOA(t) il modello più semplice e schematico, a trapezio che viene costruito secondo quanto descritto in seguito.

Si definisce "k" la frazione del periodo di eiezione in cui la valvola aortica raggiunge il suo massimo grado di apertura di orifizio  $EOA_{max}$ :

$$k = \frac{\Delta t_a}{T_{eiec}} \quad (4.10)$$

dove  $\Delta t_a$  è l'intervallo di tempo di apertura della valvola aortica alla fine del quale l'orifizio valvolare raggiunge il valore  $EOA_{max}$ . Questo parametro può assumere valori, esprimibili in percentuale, che variano da 10 al 40%. Valori piccoli di k e quindi prossimi al 10-15% rappresentano una valvola sana caratterizzata da un'apertura veloce, viceversa valori prossimi al 40% rappresentano una valvola stenotica che ha una fase di apertura molto lenta. L'andamento EOA(t) a trapezio viene costruito in modo da

soddisfare la seguente relazione:

$$\overline{EOA} \cdot T_{eiec} = \frac{EOA_{max}}{2} \left( T_{eiec} + (T_{eiec} - \Delta t_a - \Delta t_c) \right) \quad (4.11)$$

ovvero in modo che l'area del rettangolo di lato maggiore pari alla durata dell'eiezione ventricolare ( $T_{eiec}$ ) e di lato minore pari al valore medio di  $EOA(t)$  durante l'eiezione ( $\overline{EOA}$  o  $meanEOA$ ), sia equivalente all'area di un trapezio la cui base maggiore risulta anch'essa pari alla durata dell'eiezione ventricolare, la base minore risulta pari alla durata dell'eiezione a cui viene sottratto l'intervallo di tempo di apertura  $\Delta t_a$  e chiusura valvolare  $\Delta t_c$ , e l'altezza risulta pari ad  $EOA_{max}$ . L'equazione (4.11) viene risolta in funzione di  $EOA_{max}$  che risulta l'unica incognita se si assume che la fase di chiusura valvolare avvenga in un tempo fissato, nelle simulazioni del presente lavoro il tempo di chiusura viene assunto pari al 5% dell'eiezione ventricolare. Infatti anche in presenza di stenosi aortica come si può notare dagli andamenti di  $EOA(t)$  per soggetto sano e stenotico di Beuachesne et al. (2003) mostrati in figura 4.3, la fase di chiusura della valvola aortica sembra essere comunque più rapida rispetto alla fase di apertura, pertanto si è assunto che essa incida meno come parametro significativo della dinamica di una valvola patologica.

L'andamento a trapezio per la dinamica valvolare che si è sopra descritto viene rappresentato in figura 4.6:

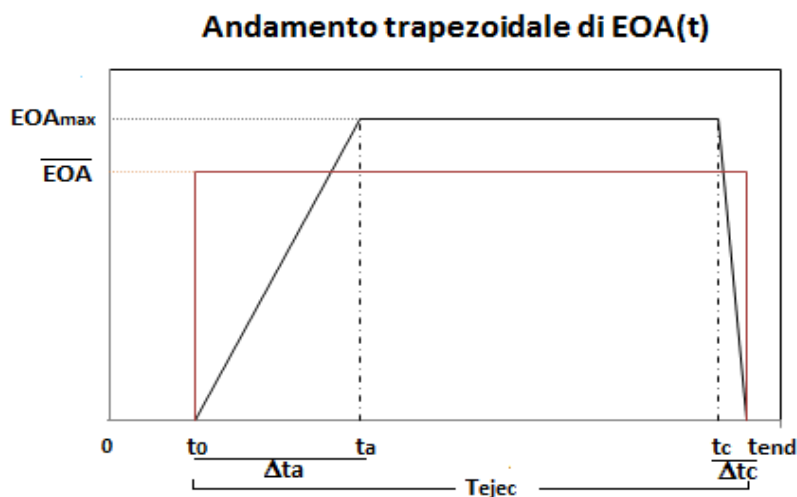


Figura 4.6: *Andamento trapezoidale per  $EOA(t)$ .*

Nel codice viene infine aggiunta la funzione “*ea*” che consente di calcolare per interpolazione i valori di EOA, della sua derivata prima *dEOA* e della sua derivata seconda *d2EOA* negli istanti temporali in cui viene risolta l'equazione differenziale (4.7).

Sia il modello  $V^3$  che il modello  $DV^3$  sono stati testati per diversi gradi di severità di stenosi aortica e per il modello  $DV^3$  per diversi valori di *k*. Nel primo paragrafo del prossimo capitolo sarà illustrato il confronto dei risultati ottenuti dai due modelli tenendo conto del fatto che gli obiettivi principali delle simulazioni sono l'esame dell'effetto della dinamica valvolare e della meccanica cardiaca sull'emodinamica ventricolare e aortica.



## Capitolo 5

# SIMULAZIONI NUMERICHE E RISULTATI

### 5.1 Effetti della dinamica valvolare

Come esposto nel precedente capitolo è importante tenere conto della dinamica valvolare soprattutto quando si considerano pazienti con stenosi alla valvola aortica a seguito di processi di calcificazione di essa e dunque dei suoi lembi valvolari, i quali, risultando irrigiditi a causa della presenza di placche aterosclerotiche, comportano un andamento di EOA nel tempo caratterizzato dal raggiungimento della massima apertura valvolare in un periodo di tempo più lungo rispetto al caso non stenotico (in cui invece la massima apertura viene raggiunta, verosimilmente, in modo quasi istantaneo) e dal mantenimento del plateau della massima EOA per un tempo minore rispetto al caso non stenotico (queste considerazioni possono anche essere dedotte dal confronto degli andamenti istantanei di EOA mostrati in figura 5.1). L'obiettivo del seguente paragrafo, pertanto, è quello di indagare l'effetto della dinamica valvolare sui parametri emodinamici significativi quali: la pressione ventricolare, la pressione aortica, la portata, il volume ventricolare, lo SW. A tale scopo, le simulazioni inizialmente riguardano il confronto qualitativo e quantitativo tra il modello  $V^3$  e il modello  $DV^3$ , dove per il modello  $V^3$  è stato utilizzato per EOA il valore medio di un generico soggetto non stenotico e stenotico forniti da Beauchesne et al. (2003), pari rispettivamente a  $3.2 \text{ cm}^2$  e  $0.71 \text{ cm}^2$ , mentre il modello  $DV^3$  è stato alimentato con gli andamenti di EOA misurati nel tempo di questi soggetti (mostrati in figura 5.1), i quali sono stati digitalizzati dalla figura 2 dell'articolo di Beauchesne et al. (2003).

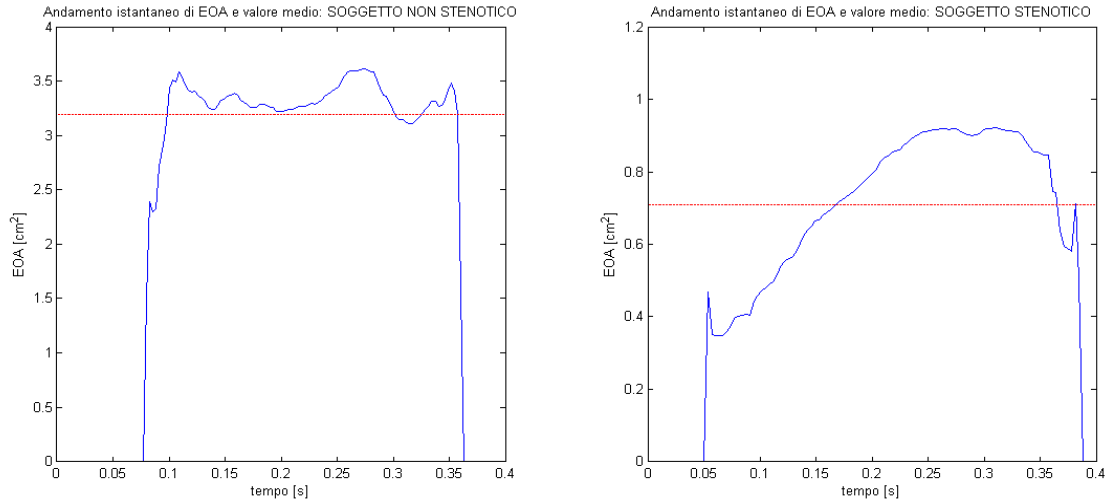


Figura 5.1: *Andamenti istantanei di EOA (curve blu) e rispettivi valori medi (linee rosse tratteggiate) per il soggetto non stenotico e stenotico di Beauchesne et al. (2003).*

Vediamo innanzitutto i risultati nel caso di un soggetto non stenotico con SV imposto in entrambi i modelli a 70 mL; si riportano in tabella 5.1 i valori di alcune grandezze calcolate nel modello  $V^3$  e  $DV^3$ .

	Te [ms]	$E_{\max}$ [mmHg/mL]	SW [J]	$p_v^{\text{peak}}$ [mmHg]	$p_a^{\text{peak}}$ [mmHg]	$Q^{\text{peak}}$ [mL/s]	$\overline{\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}}}$ [mmHg]
$V^3$	285	1.59	0.96	118.20	119.53	393.63	1.05
$DV^3$	286	1.67	1	122.80	120.28	396.32	4.98

Tabella 5.1: *Valori delle grandezze significative per il soggetto non stenotico (SV imposto a 70 mL).*

Di seguito sono riportati i risultati della sovrapposizione delle curve della pressione ventricolare e aortica (figura 5.2 riquadro sinistro) e i cicli pressione-volume

ventricolari (figura 5.2 riquadro destro) ottenute con i due modelli.

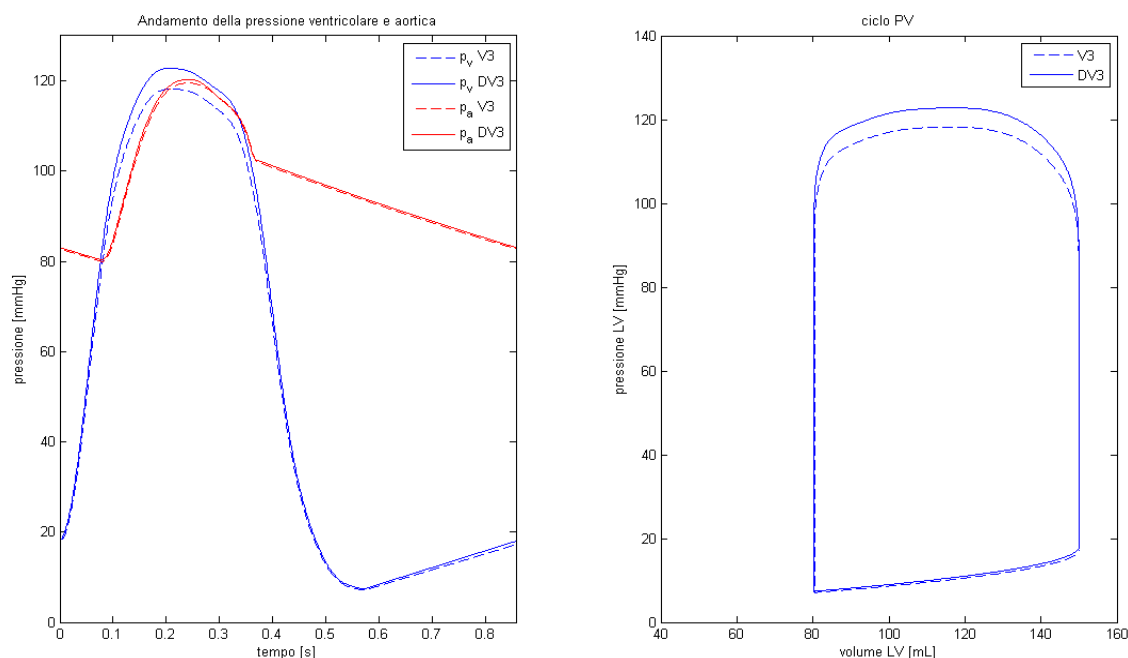


Figura 5.2: Andamenti della pressione ventricolare (curve blu) e aortica (curve rosse) e cicli pressione-volume per il soggetto non stenotico (SV imposto a 70 mL).

Per evidenza, la simulazione delle pressioni riproduce il caso fisiologico, con sole modeste differenze, come attendibile, tra il modello  $V^3$  e  $DV^3$  (ad esempio,  $p_v^{\text{peak}} \approx 118$  e 123 mmHg rispettivamente). Lo SW, in particolare, risulta in ogni caso nell'intorno di 1 J. Da notare, peraltro, che il salto di pressione transvalvolare medio risulta circa uguale a 5 mmHg con il modello  $DV^3$ , e a circa 1 mmHg con il  $V^3$ . La stima ottenuta tenendo conto della dinamica valvolare è pertanto maggiormente rappresentativa del caso reale, segno questo che gli effetti della dinamica stessa si sentono anche in assenza di stenosi. Nella simulazione per il caso di soggetto non stenotico con SV non imposto, ed  $E_{\text{max}}$  pari al valore tipico di condizioni fisiologiche ( $E_{\text{max}} = 1.56$  mmHg/mL), i risultati sono sostanzialmente gli stessi rispetto al caso con SV imposto come si può notare dai dati riportati in tabella 5.2 e dagli andamenti in figura 5.3. Tale circostanza era attesa, dal momento che il caso simulato corrisponde a condizioni di assenza di stenosi in cuore ben funzionante. Anche in questo caso, comunque, il modello  $DV^3$  fornisce risultati

decisamente più attendibili per quanto riguarda il salto di pressione transvalvolare.

	Te [ms]	SV [mL]	SW [J]	$p_v^{\text{peak}}$ [mmHg]	$p_a^{\text{peak}}$ [mmHg]	$Q^{\text{peak}}$ [mL/s]	$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}}$ [mmHg]
V <sup>3</sup>	285	69	0.94	116.64	118.61	388.82	0.43
DV <sup>3</sup>	283	67.43	0.94	118.74	117.08	381.10	4.28

Tabella 5.2: Valori delle grandezze significative per il soggetto non stenotico (SV non imposto).

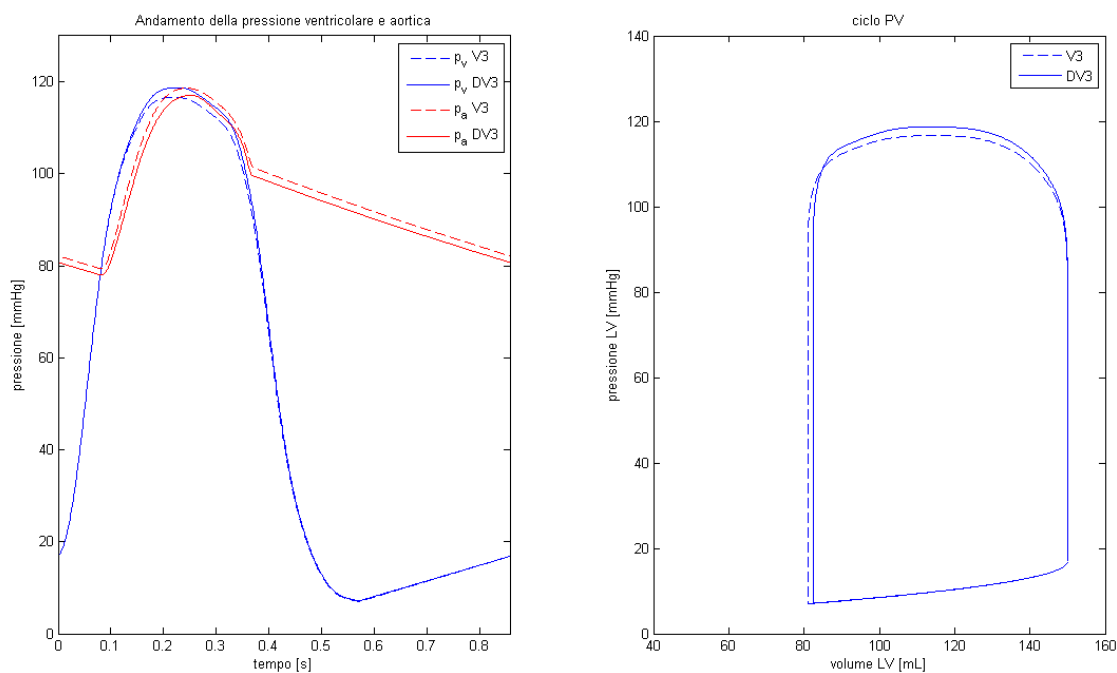


Figura 5.3: Andamenti della pressione ventricolare (curve blu) e aortica (curve rosse) e cicli pressione-volume per il soggetto non stenotico (SV non imposto).

Passando ora al caso del soggetto stenotico, le simulazioni con SV imposto a 70 mL in entrambi i modelli sono mostrate in figura 5.4 e i valori delle grandezze significative in tabella 5.3.

	Te [ms]	$E_{\max}$ [mmHg/mL]	SW [J]	$p_v^{\text{peak}}$ [mmHg]	$p_a^{\text{peak}}$ [mmHg]	$Q^{\text{peak}}$ [mL/s]	$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}}$ [mmHg]
$V^3$	340	1.93	1.25	161.97	117.59	284.63	30.03
$DV^3$	337	2.64	1.64	212.45	118.91	300.21	73.50

Tabella 5.3: Valori delle grandezze significative per il soggetto stenotico (SV imposto a 70 mL).

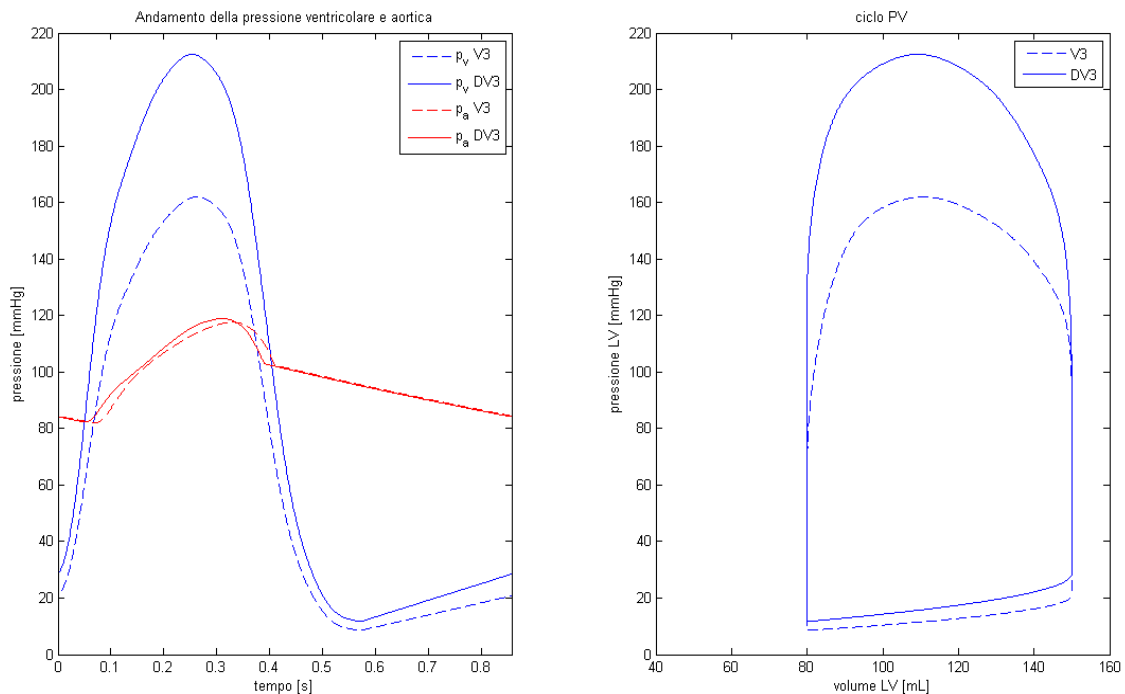


Figura 5.4: Andamenti della pressione ventricolare (curve blu) e aortica (curve rosse) e cicli pressione-volume per il soggetto stenotico (SV imposto a 70 mL).

In questa simulazione, il confronto tra la curva di pressione ventricolare del modello  $V^3$  e quella del modello  $DV^3$  potrebbe far ritenere che la predizione migliore sia quella che trascura la dinamica ventricolare: il valore massimo di pressione dal modello  $V^3$ , pari a circa 162 mmHg, sembra infatti più in linea con i risultati attesi rispetto alla stima di circa 212 mmHg prodotta dal  $DV^3$ , che si attesta attorno ai massimi valori raggiungibili in ventricolo sinistro nel reale. Tuttavia, il modello  $V^3$  stima un salto di pressione transvalvolare netto

medio pari a circa 30 mmHg (contro i 73 mmHg forniti dal DV<sup>3</sup>; valore quest'ultimo ancora accettabile rispetto alle misure in vivo in caso di stenosi severa), del tutto modesto rispetto a quanto attendibile, in base alle linee guida ACC/AHA 2008 (Bonow et al. 2008), per il caso di stenosi severa qui simulato. Sembra dunque di poter affermare che il trascurare gli effetti della dinamica valvolare produca sottostime importanti della pressione ventricolare e del  $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$ .

Il confronto dei cicli pressione-volume tra i due modelli mette in luce differenze più marcate rispetto ai casi precedentemente visti di soggetto non stenotico. Con il modello DV<sup>3</sup> si osserva un leggero incremento della pressione ventricolare durante la fase di riempimento, l'atteso aumento della pressione ventricolare durante l'eiezione e complessivamente, una modificazione della forma del ciclo che in presenza di stenosi perde, nell'eiezione, l'andamento a plateau. Lo SW stimato con il modello DV<sup>3</sup>, pari a circa 1.64 J, è compreso tra l'1.5 J e l'1.75 J che sono stati individuati come valori di riferimento significativi per il massimo lavoro esprimibile dal cuore (svilupperemo meglio questo concetto a pag. 83). Sembra dunque di poter affermare che il caso riprodotto simula una condizione al limite di quelle effettivamente realizzabili. La solidità della capacità del modello DV<sup>3</sup> di simulare casi reali è fortemente avvalorata dal confronto illustrato in figura 5.5B. Nel grafico è riportato il ciclo pressione-volume misurato in un caso clinico di stenosi aortica severa (paziente #5 di Dekker et al. 2003) unitamente ai cicli pressione-volume che simulano il paziente stenotico di Beauchesne et al. (2003) con un cuore ancora in grado di svolgere la propria funzione (i.e., con le caratteristiche proprie della meccanica cardiaca adottate da Garcia et Durand (2006), con SV imposto a 70 mL). Si noti che i cicli relativi ai modelli V<sup>3</sup> e DV<sup>3</sup> sono i medesimi di figura 5.4, pannello destro, con la sola dei volumi telediastolico e, ovviamente, telesistolico. La figura 5.5B mostra che la simulazione del modello V<sup>3</sup> è sensibilmente lontana dal caso clinico. Viceversa, tenendo conto della dinamica valvolare (modello DV<sup>3</sup>) si ottiene un ciclo pressione volume che si accorda con il caso reale in modo più che soddisfacente.

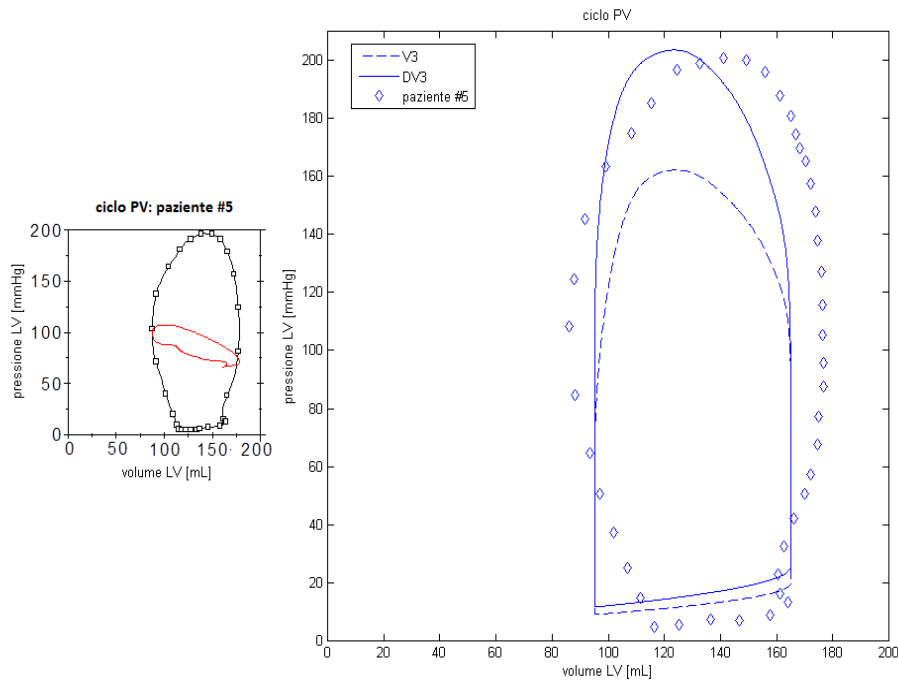


Figura 5.5: A) Ciclo pressione-volume pre-operatorio del paziente #5 (Dekker et al. 2003); B) sovrapposizione dei cicli pressione-volume ottenuti tramite simulazione numerica (SV imposto a 70 mL) utilizzando il modello  $V^3$  (con  $EOA = 0.71 \text{ cm}^2$ ), utilizzando il modello  $DV^3$  (con  $EOA$  istantanea del soggetto stenotico di Beauchesne et al., 2003) e ciclo del paziente #5 di Dekker et al. (2003).

Infine i risultati delle simulazioni per il caso di soggetto stenotico con SV non imposto, ed  $E_{\max}$  pari al valore tipico di condizioni fisiologiche ( $E_{\max} = 1.56 \text{ mmHg/mL}$ ), sono illustrati in tabella 5.4 e figura 5.6.

	$T_e$ [ms]	SV [mL]	SW [J]	$p_v^{\text{peak}}$ [mmHg]	$p_a^{\text{peak}}$ [mmHg]	$Q^{\text{peak}}$ [mL/s]	$\overline{\left(\frac{\Delta p}{Y}\right)_{\text{netto}}}$ [mmHg]
$V^3$	337	61.54	0.95	141.35	104.84	258.64	23.98
$DV^3$	332	54.51	0.88	146.94	95.40	248.03	38.47

Tabella 5.4: Valori delle grandezze significative per il soggetto stenotico (SV non imposto).

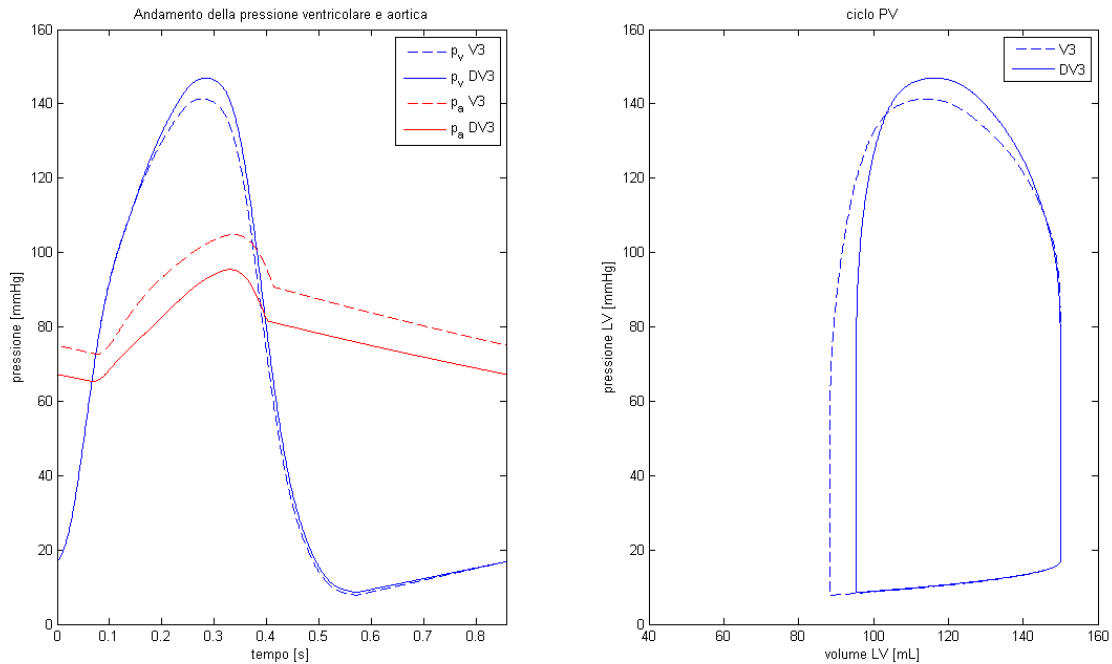


Figura 5.6: *Andamenti della pressione ventricolare (curve blu) e aortica (curve rosse) e cicli pressione-volume per il soggetto stenotico (SV non imposto).*

I risultati trovati con entrambi i modelli sono molto simili tra di loro, e suggeriscono che la simulazione riprodotta sia di condizione di cuore depresso, e di stenosi aortica ‘low-flow low-gradient’ (Chambers 2006). Si è infatti in presenza di bassi SV (minore quello da DV<sup>3</sup>) e bassi gradienti di pressione (dal modello V<sup>3</sup> addirittura soli 23 mmHg, al limite tra la stenosi moderata e quella lieve!). Si osserva che il minor gradiente di pressione nasce dal fatto che, a fronte di pressioni ventricolari del tutto simili, il modello V<sup>3</sup> predice una pressione aortica ancora sostanzialmente fisiologica, e non depressa come quella prevista dal DV<sup>3</sup>. Che la curva di  $p_a$  da modello DV<sup>3</sup> in figura 5.6 sia depressa è circostanza che può essere desunta dalle seguenti osservazioni. Si può notare che mentre la simulazione per il soggetto stenotico con SV imposto (mostrata in figura 5.4) fornisce una curva di pressione aortica normale, la simulazione con SV non imposto (mostrata in figura 5.6) fornisce una curva di pressione ventricolare di poco superiore alla curva ‘normale’ ( $p_v^{\text{peak}} \approx 146$  mmHg), ma una curva di pressione aortica depressa ( $p_a^{\text{min}} \approx 70$  mmHg e  $p_a^{\text{peak}} \approx 95$  mmHg), con salto di pressione transvalvolare



medio di circa 38 mmHg (si osservi che detto valore colloca la stenosi, secondo le linee guida, al limite tra la stenosi moderata e la stenosi severa). Lo SV con il modello DV<sup>3</sup> risulta pari ad appena 54.5 ml, e lo stroke work pari a 0.88 J. Tali risultati, confrontati con le evidenze sperimentali di Dekker et al. (2003), suggeriscono che la simulazione in questione rispecchi il caso di stenosi aortica severa in cuore scompensato.

Si vogliono ora riprodurre, almeno parzialmente (cioè solo per i pazienti #1, #2, #4, #6), le simulazioni che riguardano la validazione del modello V<sup>3</sup> mostrate in figura 6 da Garcia et al. (2005a). Lo scopo di questa simulazione è verificare la bontà dell'algoritmo numerico sviluppato per il modello V<sup>3</sup> nel predire le pressioni ventricolari e aortiche, le quali sono state anche direttamente misurate, tramite cateterismo cardiaco, in un numero ristretto di pazienti con stenosi aortica nello studio di Dekker et al. (2003). A tal proposito, per sovrapporre misure e stime delle pressioni, si è proceduto digitalizzando le curve della pressione ventricolare e aortica pre-operatorie misurate nei pazienti #1, #2, #4, #6 dalla figura 6 di Garcia et al. (2005a), si è inserito nel modello V<sup>3</sup> le curve dell'elastanza normalizzata pre-operatorie, specifiche di tali pazienti, digitalizzandole dalla figura 2 di Garcia et al. (2005a); si sono poi inseriti nel modello V<sup>3</sup> i parametri cardiovascolari ( $E_{max}$ ,  $V_0$ ,  $R$ ,  $C$ ,  $Z_0$ ,  $p_{ve}$ ,  $E_L C_0$ ) forniti da Garcia et al. (2005a), riportati in tabella 5.5, utilizzati per produrre i risultati di validazione del modello V<sup>3</sup>.

	$E_{max}$ [mmHg/mL]	$V_0$ [mL]	$R$ [mmHg·s/mL]	$C$ [mL/mmHg]	$Z_0$ [mmHg·s/mL]	$p_{ve}$ [mmHg]	$E_L C_0$ [cm <sup>2</sup> ]
Paziente #1	2.6	4	0.96	1.7	0.066	5.3	0.65
Paziente #2	1.1	-87	1.3	1.2	0.078	4.7	0.52
Paziente #4	3.1	49	0.81	1.6	0.085	5.2	0.55
Paziente #6	2.0	-29	0.67	1.2	0.085	5.6	0.45

Tabella 5.5: *Parametri cardiovascolari dei pazienti #1, #2, #4, #6 prima di effettuare l'intervento di sostituzione valvolare utilizzati per la validazione del modello V<sup>3</sup>.*

I risultati ottenuti in termini di pressione ventricolare, aortica e salto di pressione transvalvolare sono mostrati in figura 5.7:

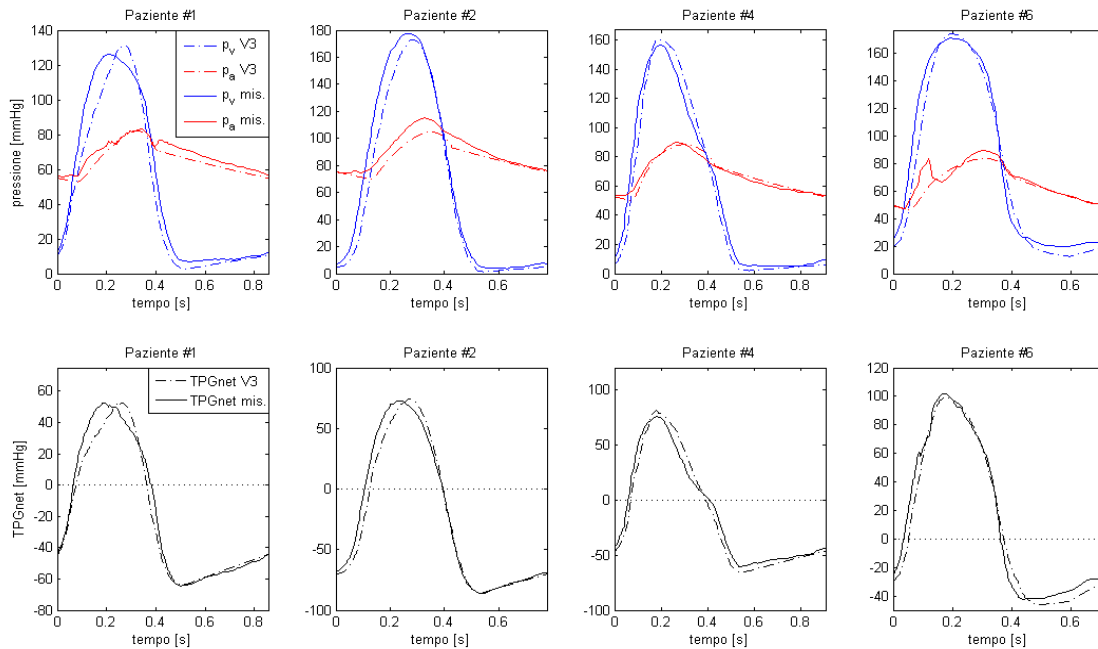


Figura 5.7: *Confronto tra gli andamenti della pressione ventricolare e aortica misurati, tramite cateterismo cardiaco, in quattro pazienti con stenosi aortica severa e simulati con il modello  $V^3$ ; confronto tra gli andamenti del salto di pressione transvalvolare netto misurati e simulati negli stessi pazienti.*

La riproduzione delle prove svolte da Garcia et al. (2005a) fornisce i medesimi risultati illustrati nel lavoro citato. L'algoritmo messo a punto può dunque dirsi affidabile. Sembra dunque che la dinamica valvolare non produca effetti sostanziali sul comportamento della pressione ventricolare e aortica. Tuttavia, i parametri utilizzati da Garcia ( $E_{\max}$ ,  $V_0$ ,  $R$ ,  $C$ ,  $Z_0$ ,  $p_{ve}$ ,  $E_L C_0$ ) sono stati ricavati per minimizzazione, cioè ottimizzando la differenza dell'errore tra stima e misura. Sarebbe necessario ripetere le prove disponendo dei valori di detti parametri che effettivamente competono ai pazienti osservati. In effetti, il valore di  $E_L C_0$ , o di 'qualcosa che ci assomiglia', lo si conosce: Dekker et al. (2003) forniscono infatti, per questi stessi pazienti, AVA (acronimo di 'aortic valve area') 'misurata' con la formula di Gorlin (tabella 5.6).

	Paziente #1	Paziente #2	Paziente #4	Paziente #6
AVA [cm <sup>2</sup> ]	0.7	0.6	0.6	0.4

Tabella 5.6: Valori di AVA per i pazienti #1, #2, #4, #6 forniti da Dekker et al. (2003).

La ripetizione delle prove di Garcia, con modello  $V^3$ , adottando quale  $E_{LC_0}$  i valori di AVA forniti da Dekker et al. (2003), produce risultati assai simili ai precedenti (mostrati in figura 5.8 per i pazienti #1, #4, #6), come attendibile data la vicinanza dei valori di  $E_{LC_0}$  di Garcia e di AVA di Dekker.

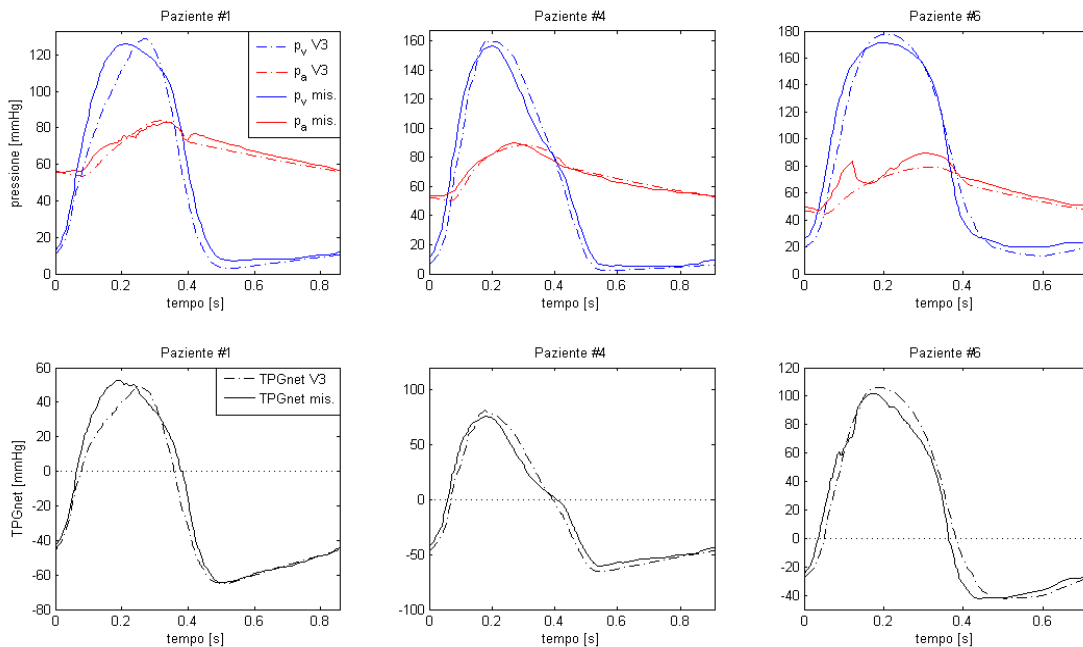


Figura 5.8: Confronto tra gli andamenti della pressione ventricolare e aortica misurati, tramite cateterismo cardiaco, in tre pazienti con stenosi aortica severa e simulati tramite il modello  $V^3$ ; confronto tra gli andamenti del salto di pressione transvalvolare misurati e simulati negli stessi pazienti (usando AVA di Dekker et al., 2003).

Il nostro obiettivo è ora quello di esaminare l'effetto di tenere conto (con il modello  $DV^3$ ), o non tenere conto (con il modello  $V^3$ ) della dinamica valvolare sul lavoro prodotto dal ventricolo sinistro per espellere la quantità di sangue in esso contenuto ad

ogni battito cardiaco, tale lavoro, come già espresso nel primo capitolo è detto 'stroke work' o 'SW'.

Il comportamento di SW al variare di EOA secondo quanto predetto dal modello  $V^3$  (Garcia et Durand, 2006) avvalorata, secondo gli autori, la validità del modello stesso poiché mostra che lo SW aumenta improvvisamente, per modeste variazioni di EOA, attorno al limite tra stenosi moderata e stenosi severa, lì dove clinicamente usualmente si manifestano i sintomi della patologia. Per esaminare l'effetto della dinamica valvolare sul comportamento dello SW si è proceduto eseguendo le simulazioni con il modello  $DV^3$  in cui è stato imposto  $SV = 70$  mL e si è adottata una dinamica con legge a trapezio (descritta nel paragrafo §4.4 del precedente capitolo) con un  $k$  di apertura pari rispettivamente a 5, 15, 30, 34% e valori di EOA pari a 2.5, 1.75, 1.25, 1, 0.75, 0.6, 0.4, 0.35, 0.3  $\text{cm}^2$ . In figura 5.9 è mostrata la rappresentazione di SW al variare di EOA per ognuno dei valori  $k$  suddetti (in figura è anche presente l'andamento per  $k = 0\%$  che rappresenta la simulazione ottenuta con il modello  $V^3$ , la stessa mostrata in figura 12 da Garcia et Durand, 2006).

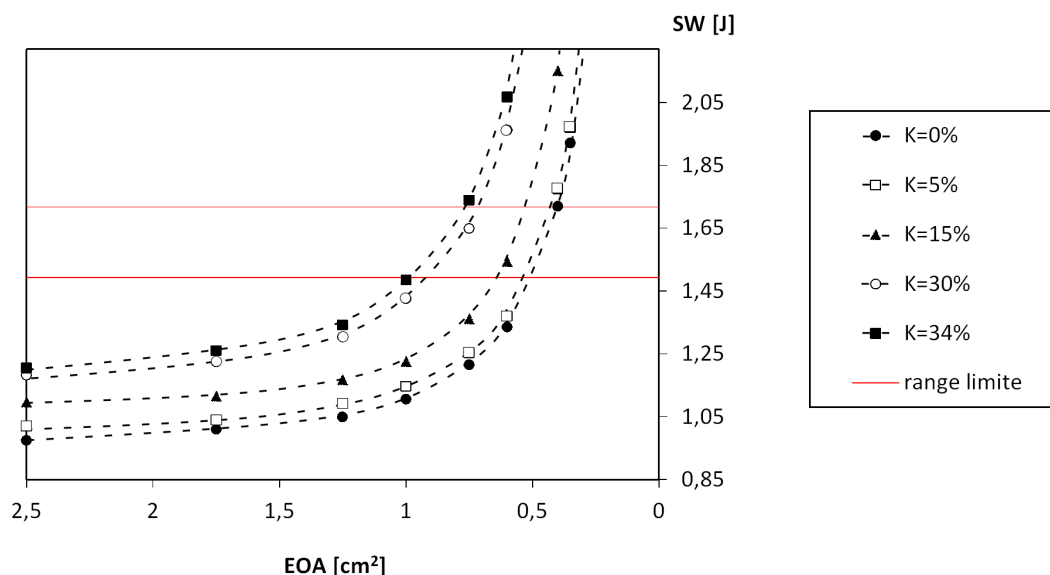


Figura 5.9: Comportamento dello SW in funzione di EOA al variare del  $k$  di apertura.

( $k = 0\%$  rappresenta l'andamento ottenuto con il modello  $V^3$ ;  $k = 5, 15, 30, 34\%$  sono gli andamenti ottenuti con il modello  $DV^3$ ).

Come ci si poteva aspettare all'aumentare di  $k$  le curve si spostano verso l'alto, mantenendo la stessa forma. Si osserva in particolare che quanto più lenta è la dinamica valvolare tanto maggiore è il valore di EOA limite attorno al quale lo SW comincia a crescere rapidamente; in particolare, si può affermare che passando da  $k = 0\%$  a  $k = 34\%$  detto limite si sposta da EOA attorno a  $1 \text{ cm}^2$  a EOA attorno  $1.25 \text{ cm}^2$ .

Ragioniamo ora in termine di limite massimo di SW che il ventricolo sinistro riesce a produrre. Lo SW è legato allo SV e alla pressione ventricolare di picco tramite la relazione:

$$SW = csi \cdot 10^{-6} \cdot 133.33 (SV \cdot p_v^{peak}) \quad (5.1)$$

dove SV e  $p_v^{peak}$  devono essere in mL e mmHg rispettivamente per avere lo SW in J;  $csi$  è un coefficiente che può essere stimato pari a circa  $0.8^1$ . In un cuore che conserva ancora la propria funzionalità, espellendo SV di 70 mL cioè, la pressione ventricolare di picco massima è di circa 200-230 mmHg (Garcia et Durand 2006, Rackley et Hood 1976). Lo SW limite si aggira quindi nel range 1.5-1.7 J come evidenziato nella figura 5.9. Affinché il ragionamento sul comportamento di SW al variare di EOA possa avere utilità clinica è però necessario associare ad un dato valore di EOA un ragionevole valore di  $k$ . L'idea è quella di individuare, per il prescelto EOA, il valore di  $k$  che, con funzionalità cardiaca conservata, restituisce un salto di pressione medio in linea con le evidenze cliniche. Allo scopo, si è effettuata una raccolta di dati di letteratura (Bittl et al. 1989, Gunther et Grossman 1979, Dekker et al. 2003, Foster et al. 1996, John et al. 2003, Peterson et al. 1978, Bermejo et al. 2000, Beauchesne et al. 2003) e da fonte ospedaliera di Padova (reparto di Clinica Medica 4°, dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale), di coppie (EOA,  $\overline{\Delta p/\gamma}$ ) ottenute da indagini ecocardiografiche e/o da cateterismo. Il grafico che ne risulta è illustrato in figura 5.10.

<sup>1</sup>  $csi$  è un coefficiente che tiene conto della forma a campana del ciclo PV. Viene stimato sperimentalmente tramite delle prove con il modello DV<sup>3</sup> adottando la dinamica valvolare a trapezio. Ad es. con  $k = 26\%$  e SV = 70 mL si ottiene  $p_v^{peak} = 235 \text{ mmHg}$  e  $SW_1 = 1.8\text{J}$ ; calcolando il valore di SW del rettangolo di lato SV=70 mL e  $p_v^{peak} = 235 \text{ J}$  si ha che questo è pari a  $SW_2 = 2.2 \text{ J}$ . Facendo il rapporto dei valori:  $SW_1/SW_2 = 0.8 = csi$ .

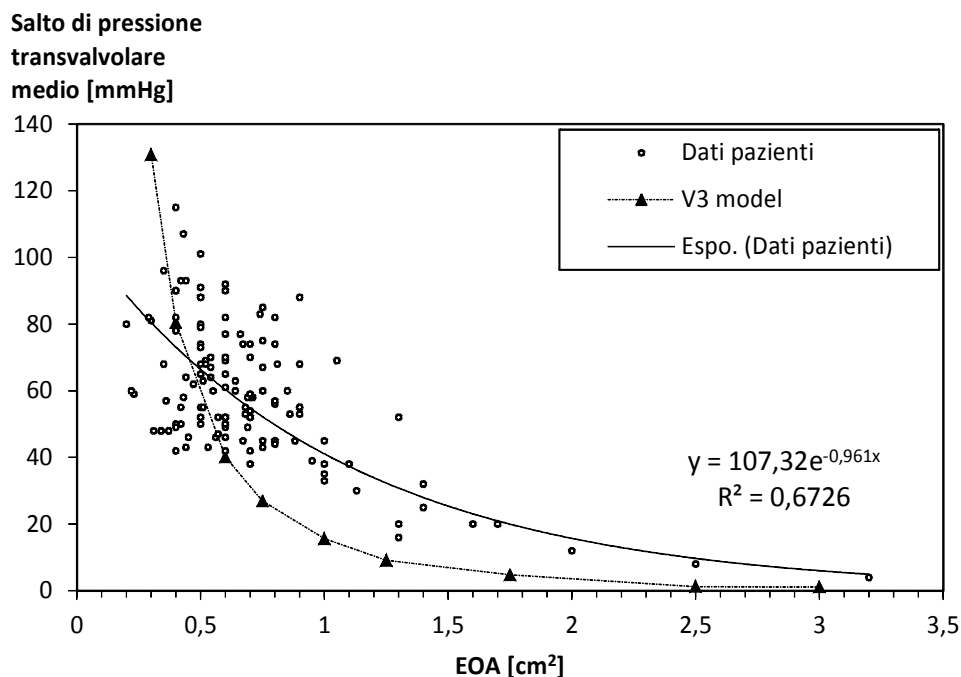


Figura 5.10: Sovrapposizione tra il salto di pressione transvalvolare medio in funzione di EOA ottenuto da dati di pazienti stenotici (è mostrata anche l'equazione della linea di tendenza esponenziale che interpola i dati) e i risultati forniti dal modello  $V^3$  con  $SV$  imposto a 70 mL per EOA compresa tra 3 e 0.4 cm<sup>2</sup>.

Si osserva che i dati dei pazienti sono, ovviamente, più numerosi nel range delle stenosi moderate e severe, e che la dispersione è notevole. Si osserva per altro che, collocando nel medesimo grafico i risultati delle simulazioni ottenute con il modello  $V^3$  per diversi valori di EOA, i punti (EOA,  $\overline{\Delta p/\gamma}$ ) ottenuti col modello  $V^3$  sono sensibilmente al di fuori del campo clinico, in particolare quelli che riguardano i valori di EOA compresi tra 3 e 0.75 cm<sup>2</sup>. Segno, questo, che il trascurare la dinamica valvolare comporta approssimazioni non indifferenti. Tornando al presente lavoro, i dati clinici di figura 5.10 vengono interpolati con una legge esponenziale, che consente di stimare il  $\overline{\Delta p/\gamma}$  attendibile per una data EOA. Fatto dunque riferimento alla curva esponenziale, si procede alla ricerca di  $k$  ed al calcolo dello SW per valori di EOA pari rispettivamente a 2.5, 1.75, 1.25, 1, 0.75, 0.5, 0.3 cm<sup>2</sup>. La figura 5.11 riporta SW in funzione di EOA così

calcolato, posto a confronto con la curva ottenuta da  $V^3$ .

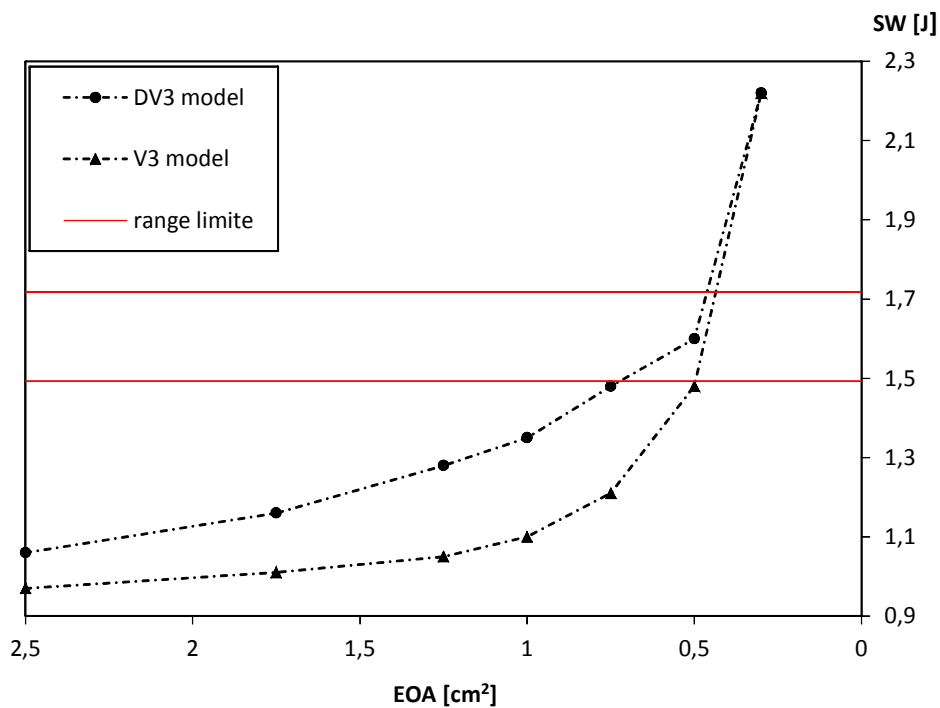


Figura 5.11: *Andamento dello SW con modello  $DV^3$  e  $V^3$ , adottando per il modello  $DV^3$  il  $k$  che produce un salto di pressione transvalvolare medio pari a quello predetto dalla curva di tendenza esponenziale di figura 5.10.*

Considerando il limite del lavoro cardiaco  $SW = 1.5-1.7$  J, si osserva che tener conto della dinamica valvolare sposta il valore di EOA limite da  $0.4-0.5$  cm<sup>2</sup> (previsione  $V^3$ ) a  $0.5-0.75$  cm<sup>2</sup> (previsione  $DV^3$ ). Peraltro, è opportuno esaminare il comportamento dei valori di  $k$  stimati come sopra esposto, e riportati al variare di EOA in figura 5.12

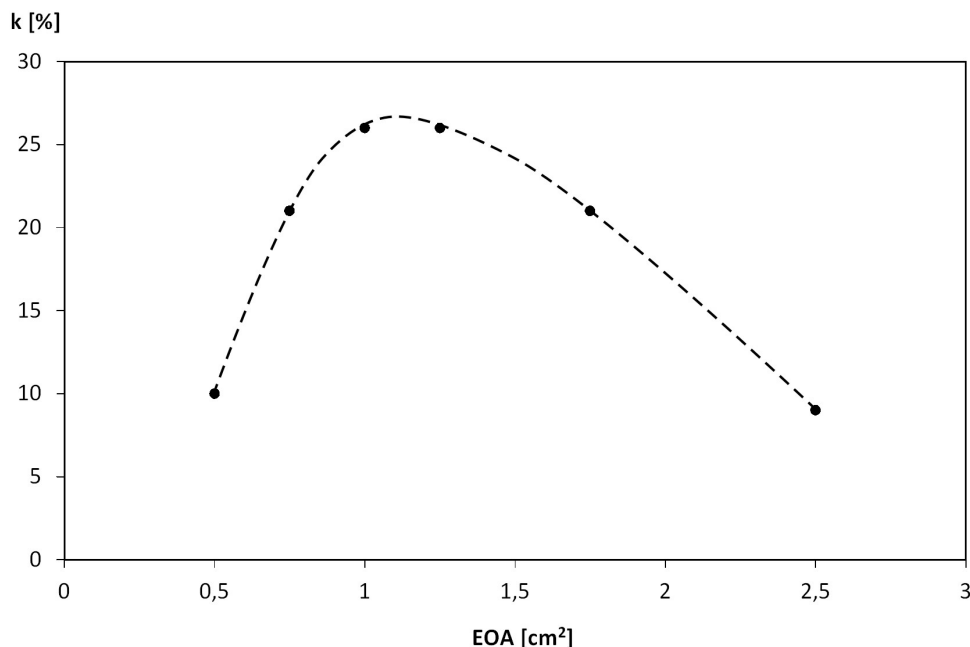


Figura 5.12: *Andamento dei valori di k stimati usando la linea di tendenza esponenziale di figura 5.10 al variare di EOA.*

Si osserva che in assenza di stenosi, ovvero fino a condizioni di stenosi moderata con  $EOA = 1.0 \text{ cm}^2$ ,  $k$  va via via aumentando così come ragionevolmente può essere atteso, con valori confrontabili alle evidenze di letteratura (Beauchesne et al., 2003). Viceversa, per  $EOA < 1 \text{ cm}^2$ ,  $k$  diminuisce. Si ha cioè a che fare con valvole via via maggiormente stenotiche e, inaspettatamente, dalla dinamica sempre più veloce. In sostanza, tale evidenza indica che le condizioni riprodotte in termini di EOA e di  $\overline{\Delta p/\gamma}$  potrebbero manifestarsi in un cuore con funzionalità conservata ( $SV = 70 \text{ mL}$ ) purché l'apertura valvolare fosse sufficientemente rapida. Sembra pertanto lecito affermare che, poiché l'aggravarsi della patologia ragionevolmente comporta un rallentamento nel movimento dei lembi valvolari, i casi riprodotti con  $EOA < 1.25-1 \text{ cm}^2$  non sono rappresentativi di condizioni reali. Tenendo conto di come e quali condizioni sono state imposte, dunque, ciò che non può realizzarsi è lo SV imposto pari a 70 mL. In altre parole, per  $EOA < 1.0$



cm<sup>2</sup> i dati clinici a partire dai quali sono state svolte le elaborazioni si riferiscono a condizioni di cuore con funzionalità depressa.

Per  $EOA \leq 1$  cm<sup>2</sup>, si svolgono pertanto le seguenti simulazioni, con SV libero (ed  $E_{\max}$  impostato a 1.56 mmHg/mL) ricercando lo SV e il k, per dato EOA, tali da verificare il  $\overline{\Delta p/\gamma}$  dato dalla linea di tendenza esponenziale di figura 5.10. I risultati sono mostrati in tabella 5.7:

EOA [cm <sup>2</sup> ]	k [%]	$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}}$ [mmHg]	$p_v^{\text{peak}}$ [mmHg]	SV [mL]	SW [J]	EF [%]
1	54	41.58	146.83	53.99	0.90	35.99
0.75	60	52.56	154.64	48.51	0.84	32.34
0.6	58	60.01	160.23	44.64	0.79	29.76

Tabella 5.7: Valori delle grandezze significative ottenute tramite il modello  $DV^3$ , applicando la legge a trapezio per la dinamica valvolare e trovando il valore di k per dato EOA che produce un salto di pressione medio in linea con quello fornito dalla curva di tendenza esponenziale (SV non imposto).

I risultati trovati sono in linea con quanto affermato da Beauchesne et al. (2003), in quanto mostrano che per valori di EOA classificabili, secondo le linee guida ACC/AHA 2008, come una stenosi severa, cioè in particolare per  $EOA = 1, 0.75, 0.6$  cm<sup>2</sup> e  $\overline{\Delta(p/\gamma)} > 40$  mmHg, i valori di k di apertura che producono tale salto di pressione transvalvolare medio si aggirano tra il 54 e il 60%. Come da previsione, lo SV calcolato dal modello risulta sempre inferiore ai 70 mL, assumendo valori compresi circa tra 45 e 54 mL; inoltre il calcolo della frazione di eiezione (EF), che rappresenta il volume di sangue che il cuore pompa dal ventricolo sinistro ad ogni battito cardiaco rispetto al volume telediastolico, esprimibile tramite la relazione:

$$EF = \frac{SV}{EDV} \cdot 100 \quad (5.2)$$

risulta in tutti i casi nettamente inferiore al 55% (il minimo valore per un cuore sano e normale); questa è una prova aggiuntiva del fatto che tali casi simulati rappresentano già

una situazione di cuore non ben funzionante e sicuramente in parte scompensato.

Si conclude la trattazione osservando che i dati della pressione ventricolare di picco e dello SW non sembrerebbero risultare all'interno dei range critici dei valori che attestano una situazione di possibile scompenso; questa considerazione, che erroneamente potrebbe sembrare contraddittoria e non in linea con quanto affermato precedentemente, è dovuta in realtà al fatto che il cuore ha già oltrepassato la propria condizione di massimo lavoro esprimibile. Pertanto la performance globale di un paziente stenotico non può essere valutata solo considerando il valore medio di EOA e il salto di pressione transvalvolare medio, né guardando singolarmente lo SW o il valore di picco della pressione ventricolare. Bensì è necessario valutare la severità della patologia dello specifico paziente considerando in modo globale l'insieme di tutti questi parametri emodinamici e la loro stretta correlazione.

## 5.2 Effetti della meccanica cardiaca

Vogliamo in questo paragrafo esaminare l'effetto di condizioni di meccanica cardiaca diverse da quelle fin ora imposte nei modelli  $V^3$  e  $DV^3$ . Come spiegato nel capitolo 3 il sotto-modello che descrive la contrazione ventricolare si basa sulla curva media normalizzata dell'elastanza,  $E_N(t_N)$ , trovata sperimentalmente da Senzaki et al. (1996), e sui suoi parametri fondamentali  $E_{max}$ ,  $T_{Emax}$  e  $V_0$ . Il valore assunto da tali parametri varia a seconda dalle specifiche caratteristiche del gruppo di soggetti esaminati, in particolare essi assumono valori diversi a seconda della tipologia della patologia cardiaca. La curva dell'elastanza media normalizzata è stata ricavata dagli autori considerando singolarmente le curve  $E_N(t_N)$  che descrivono la contrazione ventricolare in diversi gruppi di soggetti, i quali presentavano differenti patologie cardiache (come descritto nel paragrafo §1.6); tra le diverse patologie cardiache non era però presente la stenosi della valvola aortica. Inoltre, secondo gli autori, la curva di elastanza media  $E_N(t_N)$  trovata è una curva “universale”, ovvero è capace di descrivere la contrazione ventricolare in modo sostanzialmente indipendente sia dalla presenza/assenza di patologie che dal tipo di patologia cardiaca. Viceversa quello che differenzia il modo di lavorare del ventricolo sono i parametri cardiaci:  $E_{max}$ ,  $T_{Emax}$  e  $V_0$ . Quello che ci si domanda ora è: i) quanto pesa, nella predizione del modello  $DV^3$ , la variabilità di  $E_N(t_N)$ ?

ii) se si considerano curve di elastanza normalizzata specifiche di pazienti stenotici la predizione dei modelli è ancora in linea con la predizione che si ottiene considerando la curva di elastanza media normalizzata di Senzaki et al. (1996)? iii) Qual è l'effetto di variazioni nei parametri cardiaci assumendo una stessa forma, e quindi, una stessa curva  $E_N(t_N)$ ? A tal proposito, le simulazioni mostrate in questo paragrafo riguardano da una parte l'effetto di introdurre nel modello DV<sup>3</sup> le curve limite inferiore e superiore di elastanza normalizzata, rispetto a quella media, fornite da Senzaki et al. (1996); queste curve rappresentano la deviazione standard effettivamente trovata dagli autori considerando l'insieme delle curve di elastanza normalizzata derivate dai diversi sottogruppi patologici e normali analizzati. Dall'altra parte vogliamo anche vedere l'effetto di introdurre nel modello DV<sup>3</sup> le curve di elastanza normalizzate, con i rispettivi parametri ( $E_{max}$ ,  $T_{Emax}$ ,  $V_0$ ), paziente-specifiche; in particolare si considerano le caratteristiche della meccanica cardiaca dei pazienti con stenosi aortica dello studio di Dekker et al. (2003) e per la dinamica valvolare si adottano gli andamenti istantanei di EOA forniti da Beauchesne et al. (2003).

Prima di tutto si può osservare, in figura 5.13, la variabilità della sovrapposizione della curva di elastanza normalizzata media  $\pm$  SD di Senzaki et al. (1996) e delle curve di elastanza normalizzata dei pazienti stenotici di Dekker et al. (2003); quest'ultime utilizzate anche da Garcia et al. (2005a) per la validazione del modello V<sup>3</sup>. In particolare, le curve  $E_N(t_N)$  del paziente #2 e del paziente #6 sono quelle che si discostano maggiormente dalla curva  $E_N(t_N) \pm$  SD di Senzaki et al. (1996).

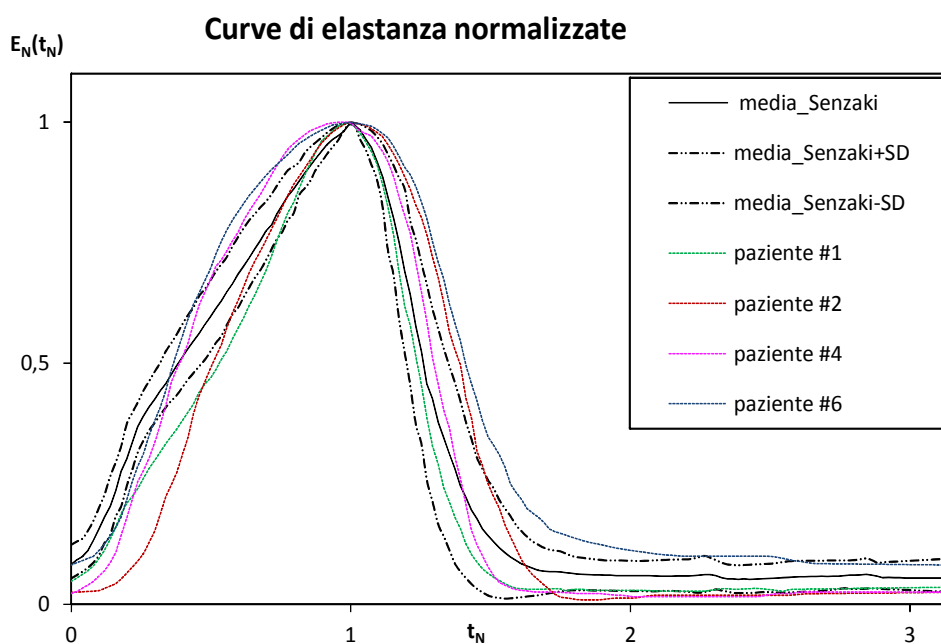


Figura 5.13: Sovrapposizione delle curve di elastanza normalizzata  $\pm$  SD di Senzaki et al. (1996) e delle curve di elastanza normalizzata dei pazienti #1, #2, #4, #6 di Dekker et al. (2003).

Pertanto, si procede a produrre i risultati delle simulazioni con il modello  $DV^3$ , utilizzando le curve  $E_N(t_N)$  media  $\pm$  SD di Senzaki et al. (1996) e quelle dei pazienti #2 e #6 di Dekker et al. (2003), con i rispettivi parametri che descrivono la meccanica cardiaca:  $E_{\max}$ ,  $T_{E_{\max}}$ ,  $V_0$  (riportati in tabella 5.8).

	Senzaki	Senzaki-SD	Senzaki+SD	Paziente #2	Paziente #6
$E_{\max}$ [mmHg/mL]	1.56	1.56	1.56	1.1	2.0
$T_{E_{\max}}$ [s]	0.3296	0.3296	0.3296	0.3004	0.2758
$V_0$ [mL]	15	15	15	-87	-29

Tabella 5.8: Parametri della meccanica cardiaca utilizzati nelle simulazioni con il modello  $DV^3$ .

Imponendo inizialmente nel modello lo SV a 70 mL (quindi  $E_{\max}$  viene calcolato nel modello) e adottando per la dinamica valvolare l'andamento istantaneo di EOA del

soggetto stenotico di Beauchesne et al. (2003) si sono ottenuti i cicli  $(p_v, V)$  e le portate sotto le diverse condizioni di meccanica cardiaca imposte (figura 5.14). Le grandezze significative sono poi riportate in tabella 5.9. Il confronto dei cicli  $(p_v, V)$  ottenuti considerando la curva media  $E_N(t_N)$  di Senzaki et al. (1996) e le curve  $E_N(t_N) \pm SD$  evidenziano che la precisione ottenuta nei tre casi è sostanzialmente la stessa. Questo confronto sembra dunque avvalorare la significatività dell'uso dell'elastanza media  $E_N(t_N)$  come curva univocamente rappresentativa della meccanica cardiaca. Tuttavia, quando si adottano curve  $E_N(t_N)$  di pazienti stenotici, come quelle del paziente #2 e #6 di Dekker et al. (2003), lo scenario cambia in modo non trascurabile e principalmente in fase sistolica.

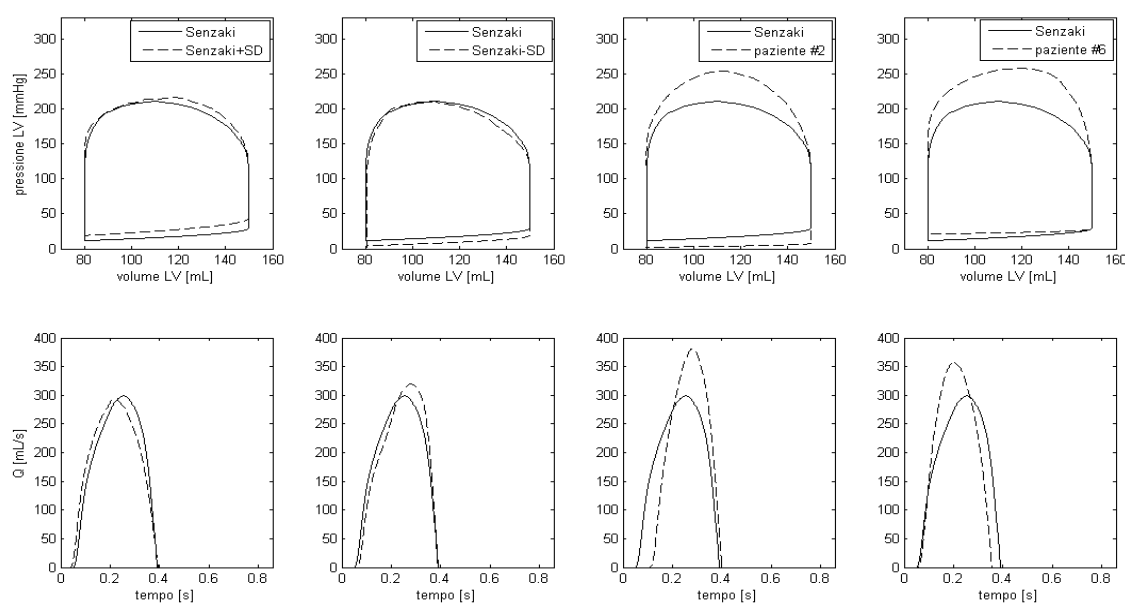


Figura 5.14: Confronto tra i cicli  $(p_v, V)$  e tra le portate ventricolari ottenuti imponendo nel modello  $DV^3$  condizioni di meccanica cardiaca diverse; assumendo  $SV = 70 \text{ mL}$  e, per  $EOA(t)$ , l'andamento istantaneo del soggetto stenotico di Beauchesne et al. (2003).

	$p_v^{\text{peak}}$ [mmHg]	$p_a^{\text{peak}}$ [mmHg]	$p_a^{\text{min}}$ [mmHg]	$\overline{\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}}}$ [mmHg]	SW [J]	$E_{\text{max}}$ [mmHg/mL]
Senzaki	211.08	118.44	82.04	72.74	1.62	2.64
Senzaki+SD	216.55	116.25	81.99	79.46	1.59	2.64
Senzaki-SD	211.33	120.75	81.70	67.13	1.65	2.65
Paziente#2	254.15	123.85	81.42	94.04	2.06	1.31
Paziente #6	258.30	120.27	80.98	105.87	1.96	1.93

Tabella 5.9: Grandezze significative ottenute imponendo nel modello  $DV^3$  condizioni di meccanica cardiaca diversa; assumendo  $SV = 70 \text{ mL}$  e per EOA l'andamento istantaneo del soggetto stenotico di Beauchesne et al. (2003).

Il confronto tra le pressioni ventricolari ottenute con la curva  $E_N(t_N)$  media di Senzaki e quelle ottenute con la curva, ad esempio, del paziente #2, mostra che nel primo caso il modello prevede che la condizione stenotica riprodotta si collochi ancora nella situazione di cuore compensato (la stenosi considerata, cioè, riesce ad essere sostenuta dalla meccanica cardiaca). Viceversa, con la curva  $E_N(t_N)$  del paziente #2 il risultato è ampiamente al di fuori delle effettive possibilità cardiache (e.g.  $p_v^{\text{peak}} \approx 254 \text{ mmHg}$  e  $SW \approx 2 \text{ J}$ ). La stenosi riprodotta, cioè, in realtà non può essere compensata. I commenti qui esposti mostrano perciò che il considerare l'effettiva elastanza, cioè l'effettiva risposta meccanica ventricolare, è di importanza non trascurabile quando si intende prevedere entro quale grado di stenosi il meccanismo compensatorio è efficace, ovvero se un dato paziente si trova in condizioni di cuore compensato o meno.

Lo svolgimento delle medesime simulazioni (figura 5.15) per il caso di soggetto non stenotico di Beauchesne et al. (2003) mostra che, in assenza di stenosi, il comportamento pressorio e volumetrico ventricolare è equivalentemente riprodotto anche quando si adotta la curva di elastanza paziente-specifica (i.e. del paziente #6) e i relativi parametri della meccanica cardiaca.

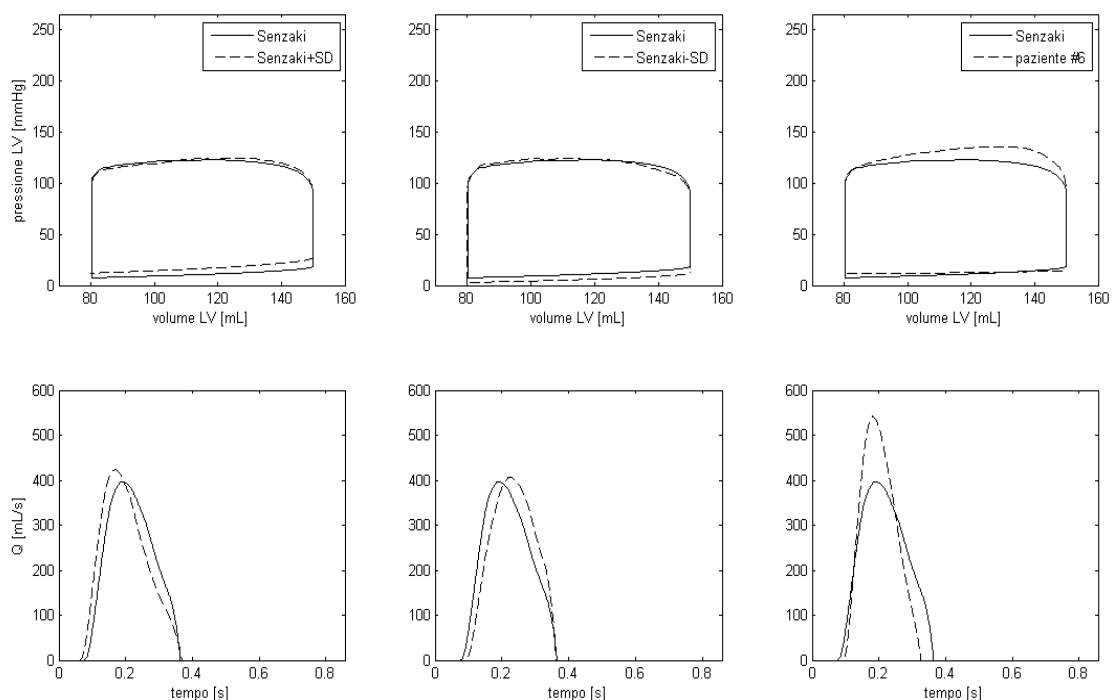


Figura 5.15: *Confronto tra i cicli ( $p_v$ ,  $V$ ) e tra le portate ventricolari ottenuti imponendo nel modello  $DV^3$  condizioni di meccanica cardiaca diverse; assumendo  $SV = 70$  mL e per EOA l'andamento istantaneo del soggetto non stenotico di Beauchesne et al. (2003).*

Da notare che un effetto non trascurabile della meccanica cardiaca si manifesta invece sul comportamento della portata ventricolare  $Q$ . In particolare, considerando la meccanica del paziente #6 la curva di portata che se ne ottiene è più alta e più stretta (quest'ultimo aspetto indica che è più breve la fase di eiezione ventricolare) di quella relativa alla meccanica cardiaca di Senszaki. Tale evidenza suggerisce che la curva  $E_N(t_N)$  del paziente #6, con i rispettivi parametri, rappresenti la massima performance meccanica del cuore (quella messa in atto durante il meccanismo di compenso), performance cioè tale da produrre, in assenza di stenosi, un flusso maggiore di quello fisiologico. La conferma di questa supposizione si ha dalla simulazione di quanto accade in assenza di stenosi ancora adottando la curva  $E_N(t_N)$  e i relativi parametri della meccanica cardiaca del paziente #6 (tabella 5.8), ma non imponendo alcun valore di  $SV$ .

Il grafico di figura 5.16 riporta il ciclo  $(p_v, V)$  che se ne ottiene, posto a confronto con il ciclo  $(p_v, V)$  ottenuto adottando la curva di elastanza media normalizzata di Senzaki e i suoi parametri fondamentali (riportati in tabella 5.8). La meccanica cardiaca del paziente #6 'applicata' ad una valvola non stenotica mostra infatti un cuore molto più performante del caso realistico.

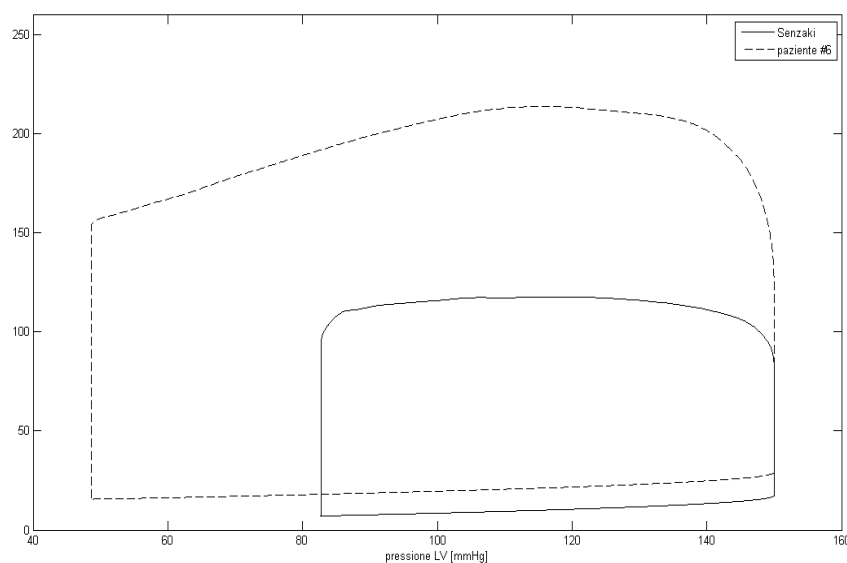


Figura 5.16: *Confronto del ciclo  $(p_v, V)$  ottenuto con il modello  $DV^3$  non imponendo lo  $SV$  e adottando, per descrivere la meccanica cardiaca, la curva media  $E_N(t_N)$  di Senzaki e del paziente #6 con i rispettivi parametri (tabella 5.8). Per  $EOA(t)$  si è adottato l'andamento istantaneo del soggetto non stenotico di Beauchesne et al. (2003).*

Le simulazioni di meccanica cardiaca fin ora esaminate consentono di affermare pertanto che: i) le curve di elastanza normalizzata risentono dello stato del muscolo cardiaco in termini di performance meccanica che il ventricolo sinistro è in grado di garantire; la quale, a sua volta, è verosimilmente influenzata dalla presenza/assenza di stenosi aortica più di quanto lo sia per effetto di altre patologie; ii) i risultati del modello  $DV^3$  dipendono dalla meccanica cardiaca considerata.

Per concludere si vuole esaminare l'effetto di singoli cambiamenti sia per quanto riguarda la forma della curva dell'elastanza  $E_N(t_N)$ , sia per quanto riguarda i parametri



---

fondamentali che descrivono la meccanica cardiaca  $E_{\max}$ ,  $T_{E_{\max}}$ ,  $V_0$ . A tal proposito si procede tramite il modello  $DV^3$ , senza imporre lo SV e adottando per la dinamica valvolare l'andamento istantaneo di EOA del soggetto non stenotico di Beauchesne et al. (2003), simulando i seguenti casi per la meccanica cardiaca:

- CASO 1:  $E_N(t_N)$ ,  $E_{\max}$ ,  $T_{E_{\max}}$ ,  $V_0$  di Senzaki.
- CASO 2:  $E_N(t_N)$ ,  $E_{\max}$ ,  $T_{E_{\max}}$ ,  $V_0$  del paziente #6.
- CASO 3:  $E_N(t_N)$  del paziente #6;  $E_{\max}$ ,  $T_{E_{\max}}$ ,  $V_0$  di Senzaki.
- CASO 4:  $E_N(t_N)$  e  $V_0$  del paziente #6;  $E_{\max}$ ,  $T_{E_{\max}}$  di Senzaki.
- CASO 5:  $E_N(t_N)$  e  $E_{\max}$  del paziente #6;  $T_{E_{\max}}$ ,  $V_0$  di Senzaki.
- CASO 6:  $E_N(t_N)$  e  $T_{E_{\max}}$  del paziente #6;  $E_{\max}$  e  $V_0$  di Senzaki.

Dal confronto dei cicli ( $p_v$ ,  $V$ ), mostrati in figura 5.17, si può osservare: i) l'effetto di adottare una meccanica cardiaca diversa, cioè quella “universale” di Senzaki et al. (1996) e quella di uno specifico paziente stenotico (paziente #6 di Dekker et al., 2003), dal confronto dei casi 1-2; ii) l'effetto solamente della forma della curva di elastanza normalizzata  $E_N(t_N)$  dal confronto dei casi 1-3; iii) l'effetto di  $V_0$  dal confronto dei casi 3-4; iv) l'effetto di  $E_{\max}$  dal confronto dei casi 3-5; v) l'effetto di  $T_{E_{\max}}$  dal confronto dei casi 3-6; vi) l'effetto combinato di variare sia  $V_0$  che  $E_{\max}$  dal confronto dei casi 2-6.

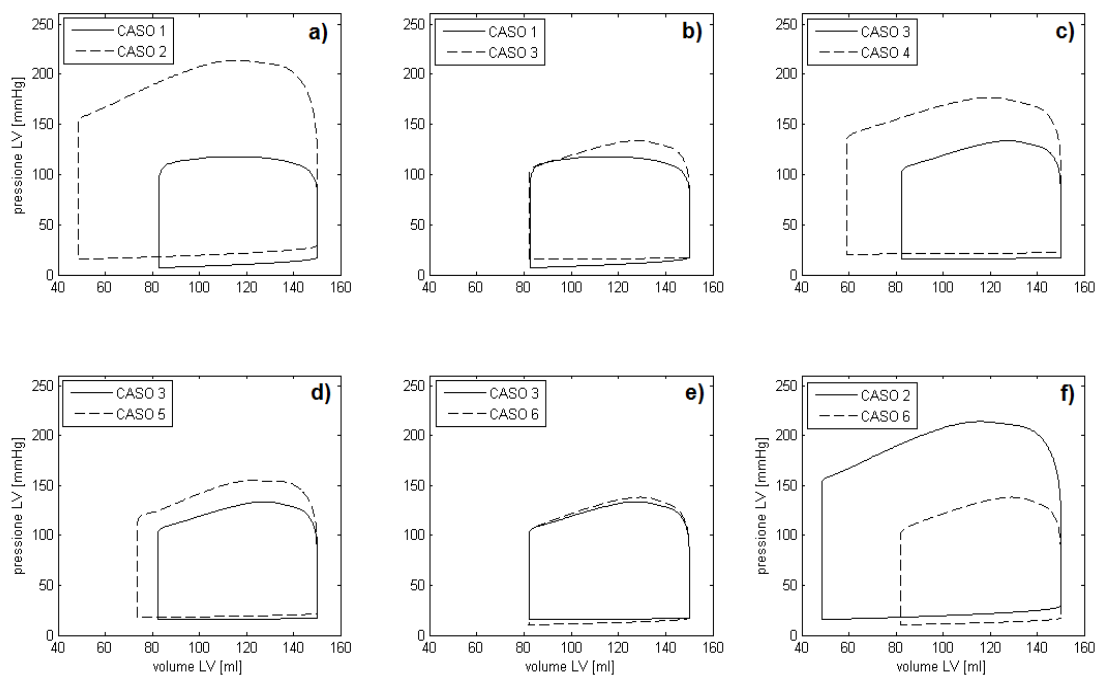


Figura 5.17: Confronto di cicli ( $p_v$ ,  $V$ ) ottenuti con il modello  $DV^3$ , sotto diverse condizioni di meccanica cardiaca, non imponendo lo  $SV$  e adottando per la dinamica valvolare l'andamento istantaneo di EOA del paziente sano di Beauchesne et al. (2003).

a) Effetto della meccanica cardiaca complessiva (forma e parametri);  
 b) effetto della forma di  $E_N(t_N)$ ; c) effetto di  $V_0$ ; d) effetto di  $E_{max}$ ; e) effetto di  $T_{Emax}$ ; f) effetto combinato di  $V_0$  ed  $E_{max}$ .

Ovviamente, come ci si aspettava, adottare una meccanica cardiaca diversa ha un effetto importante sia in termini di  $p_v^{peak}$  che in termini di massima performance espressa dal cuore come si nota dal confronto dei cicli ( $p_v, V$ ) dei casi 1-2; l'effetto di adottare una curva  $E_N(t_N)$  paziente specifica rispetto quella media di Senzaki, viceversa, sembra avere un effetto minore, dato dall'incremento del picco della pressione ventricolare di circa 20 mmHg (che, comunque, non è modesto).

Variazioni più importanti, sia in termini di pressione che di volume ventricolare, si hanno invece al variare dei parametri che descrivono la meccanica cardiaca, in

particolare al variare di  $E_{\max}$  e  $V_0$ , cosa che è lecito aspettarsi.

Si può concludere pertanto affermando che la meccanica cardiaca descritta tramite il modello dell'elastanza tempo-variante è fortemente dipendente dai parametri  $E_{\max}$ ,  $V_0$ ,  $T_{E_{\max}}$ , i quali sono paziente-specifici. Inoltre, a tutt'oggi non c'è ancora uno studio che attesti la bontà della curva media di elastanza di Senzaki nel predire la contrazione ventricolare di pazienti con stenosi aortica; questo aspetto resta quindi ancora aperto e necessita di maggiori approfondimenti a partire da misure cliniche.



## Conclusioni

L'utilizzo di un modello numerico permette di studiare e simulare l'interazione di diversi sistemi fisiologici superando il problema che si ha in ambito clinico di un'analisi spesso più complessa per la misurazione di numerose variabili fisiologiche (alcune delle quali non risultano sempre fattibili) ed in un gran numero di pazienti. Il modello  $V^3$  proposto da Garcia et al. (2005a) può essere utile in questo contesto perché permette di studiare l'interazione tra il ventricolo sinistro, la valvola aortica ed il sistema arterioso in differenti stati patologici utilizzando un numero limitato di parametri. L'aggiornamento del modello  $V^3$  tenendo conto della dinamica valvolare (modello  $DV^3$ ) ha dato dei risultati interessanti modificando di poco il numero dei parametri necessari al suo funzionamento, ma mantenendo la stessa struttura analitica del modello originario. Dal confronto dei due modelli, svolto utilizzando per il modello  $DV^3$  gli andamenti istantanei reali dell'area valvolare (EOA(t) di Beauchesne et al., 2003) e per il modello  $V^3$  il rispettivo valore medio (EOA) durante l'eiezione, sono emerse le seguenti considerazioni: 1) in assenza di stenosi l'inclusione della dinamica valvolare non sembra avere un effetto importante; 2) in presenza di stenosi la dinamica valvolare ha un effetto maggiore, in particolare in termini di massima pressione ventricolare; 3) la pressione e il volume ventricolare simulato tenendo conto della reale dinamica di una valvola stenotica predicono in modo più accurato rispetto al modello  $V^3$  la pressione ed il volume effettivamente misurati in un paziente stenotico.

Si è stimato sperimentalmente che il lavoro ventricolare in un cuore non patologico è dell'ordine di 1J, mentre in presenza di stenosi questo lavoro può essere incrementato, mantenendo la gittata sistolica normale, fino al range limite di 1.5-1.7 J. Un parametro importante per la classificazione della stenosi aortica è il salto di pressione transvalvolare medio che si verifica tra il sistema arterioso e il ventricolo sinistro durante l'eiezione ventricolare a causa della presenza dell'ostruzione valvolare. Al fine di valutare la condizione critica di stenosi aortica sul cuore si è quindi proceduto mediante il modello  $DV^3$  (con dinamica valvolare assunta a trapezio) in modo da riprodurre il salto di pressione transvalvolare medio misurato in soggetti stenotici. Il

confronto tra i risultati del modello  $DV^3$  e quelli del modello  $V^3$  (imponendo la normale gittata sistolica) ha evidenziato che: 1) il salto di pressione transvalvolare medio stimato con il modello  $V^3$  è molto inferiore a quello ottenuto dai dati raccolti in ambito clinico; 2) L'andamento del lavoro (SW) del ventricolo sinistro per espellere il sangue in esso contenuto durante l'eiezione è maggiore quando si tiene conto della dinamica valvolare e sposta il grado di stenosi critica da  $EOA = 0.5-0.4 \text{ cm}^2$  (modello  $V^3$ ) a  $0.75-0.5 \text{ cm}^2$  (modello  $DV^3$ ). Inoltre, l'andamento di SW per il valore di  $EOA = 0.4 \text{ cm}^2$  tende al limite superiore fissato come massimo lavoro esprimibile dal cuore; 3) la fase di apertura valvolare, come è lecito aspettarsi, risulta lenta nel caso di stenosi lieve e moderata. Viceversa, per stenosi severa e quindi  $EOA < 1 \text{ cm}^2$ , la fase di apertura risulta inaspettatamente veloce quando si voglia riprodurre il valore di salto di pressione transvalvolare medio da paziente. Situazione, quest'ultima, del tutto inverosimile, dato che all'aggravarsi della patologia stenotica la velocità dei lembi valvolari e quindi la fase di apertura della valvola aortica è, nel reale, sempre più lenta. Si è dedotto, confrontando qualitativamente il trend numerico con l'evidenza clinica, che la situazione che non può verificarsi per valori di  $EOA < 1 \text{ cm}^2$  è il mantenimento di una gittata sistolica normale; i dati raccolti sul salto di pressione transvalvolare medio riflettono, verosimilmente, la condizione di 'low flow-low gradient' in cui il cuore è già scompensato. Le simulazioni svolte non impostando il valore della gittata sistolica (cioè "lasciando il cuore libero" di esprimere la propria risposta pressoria e di flusso) hanno dato la conferma di questa deduzione.

Infine, si sono svolte le simulazioni volte all'esame dell'effetto di condizioni di meccanica ventricolare diverse da quelle fin ora imposte nei modelli di letteratura. La meccanica ventricolare è descritta nel modello  $V^3$  tramite la curva di elastanza normalizzata  $E_N(t_N)$  di Senzaki et al. (1996), la quale dovrebbe essere una curva universale (cioè in grado di descrivere la contrazione ventricolare sia in un cuore sano che in un cuore patologico) e dai parametri ventricolari  $E_{max}$ ,  $T_{E_{max}}$  e  $V_0$ , che sono quelli che differenziano i diversi stati patologici. Tuttavia ad oggi non c'è uno studio che attesti la bontà della curva  $E_N(t_N)$  di Senzaki et al. (1996) nel predire la contrazione ventricolare di pazienti con stenosi aortica. L'introduzione nel modello  $DV^3$  di condizioni di meccanica ventricolare specifica di soggetti stenotici secondo i dati di

Dekker et al. (2003) ha messo in luce notevoli differenze nelle grandezze emodinamiche e nello SW sia quando si considera la meccanica cardiaca complessiva propria di tali soggetti, sia in termini di sola variazione della forma della curva  $E_N(t_N)$ . Questo aspetto resta quindi ancora aperto e necessita di maggiori approfondimenti a partire da misure cliniche su soggetti stenotici.





## Appendice

### A. Il teorema della quantità di moto

Consideriamo, in un generico campo di moto, una porzione di fluido racchiusa entro un volume  $\forall$  (volume di controllo) delimitato dalla superficie  $A_{\text{tot}}$ . Tale volume è soggetto ad un insieme di forze esterne, in particolare:

- forze di volume, che indichiamo con  $\vec{G}$  ;
- forze di superficie, cioè trasmesse al volume attraverso la superficie che lo racchiude; le indichiamo, per ora genericamente, con  $\vec{\Pi}$  ;
- forze legate allo stato cinematico del fluido, e cioè: forze dovute all'(eventuale) inerzia temporale del moto, che indichiamo con  $\vec{I}$  , e forze dovute all'inerzia convettiva, che indichiamo con  $\vec{D}$  .

Per l'equilibrio del fluido contenuto nel volume di controllo deve essere verificata la condizione:

$$\vec{G} + \vec{\Pi} + \vec{I} + \vec{D} = 0 \quad (\text{A1})$$

L'equazione (A1) esprime la forma generale del teorema della quantità di moto.

L'espressione diventa operativamente utile assumendo l'ipotesi di fluido omogeneo e incompressibile e purché, nel problema in esame, il volume di controllo venga scelto secondo criteri oculati. In particolare: la porzione di superficie  $A_i$  attraverso la quale si ha ingresso della corrente nel volume di controllo e la porzione di superficie  $A_u$  attraverso la quale si ha uscita della corrente dal volume di controllo devono essere piane e le correnti che le attraversano devono potersi dire monodimensionali. In tal caso si ha:

- $\vec{G}$  : assumendo che la sola forza di volume sia quella legata al campo gravitazionale,  $\vec{G}$  è la forza peso del volume fluido isolato. Sarà sempre, per definizione, una forza verticale diretta verso il basso, di modulo pari a  $G = \gamma \forall$ , essendo  $\forall$  il volume isolato e  $\gamma$  il peso specifico del fluido.
- $\vec{\Pi}$  : sono le forze legate allo stato di tensione agente sulla superficie del

volume di controllo. Usualmente possono essere trascurati gli effetti degli sforzi tangenziali sicché  $\vec{II}$  dipende dalla sola distribuzione delle pressioni su  $A_{\text{tot}}$ .

Data la scelta operata per il volume di controllo, le forze  $\vec{\Pi}$  sono:

- $\vec{P}_i$  : è la forza che agisce sul volume di controllo attraverso la superficie  $A_i$  in virtù dello stato di pressione agente su detta superficie. Poiché la corrente che attraversa  $A_i$  è monodimensionale, sulla superficie la pressione è distribuita idrostaticamente. Ricordando che  $A_i$  è piana, si ha dunque per il modulo:  $P_i = p_{G_i} A_i$ , dove  $p_{G_i}$  è la pressione baricentrica.  $\vec{P}_i$  inoltre è diretta normalmente ad  $A_i$ , ed il suo verso dipende dal segno di  $p_{G_i}$ .
  - $\vec{P}_u$  : è la forza che agisce sul volume di controllo attraverso la superficie  $A_u$  in virtù dello stato di pressione agente su detta superficie. Per essa valgono le medesime considerazioni espresse al punto precedente (naturalmente cambiando opportunamente il pedice alle grandezze significative).
  - $\vec{P}_r$  : è la forza che agisce sul volume di controllo attraverso la 'superficie rimanente'  $A_r$  ( $A_r$  cioè è tale che  $A_{\text{tot}} = A_i + A_u + A_r$ ) in virtù dello stato di pressione agente su detta superficie. Per la sua valutazione, si ragiona di volta in volta nello specifico caso applicativo. Si noti che in relazione allo specifico problema e alla scelta di conseguenza operata per la delimitazione di  $\forall$  la superficie  $A_r$  può essere in tutto o in parte formata da una superficie solida (per esempio, la superficie interna di un condotto).
- $\vec{I}$  e  $\vec{D}$  : sono le forze legate all'inerzia, rispettivamente temporale e convettiva, del fluido contenuto nel volume di controllo. Data la scelta operata per  $\forall$  si ha:
- $\vec{D}_i$  : è la spinta dinamica (o inerziale convettiva) che la corrente in ingresso esercita sul volume isolato attraverso la superficie  $A_i$ . Essa ha la direzione della velocità della corrente in ingresso, e verso tale da comprimere il volume di controllo. Il suo modulo è pari a  $D_i = \rho \beta Q_i V_i$ , dove  $\rho$  è la densità del fluido,  $Q_i$  è la portata in ingresso attraverso  $A_i$  e  $V_i$  è la

velocità media della corrente nella medesima sezione. Il coefficiente moltiplicativo  $\beta$  tiene conto dello scostamento della velocità media  $V$  dall'effettivo profilo delle velocità nella sezione, ed il suo valore dipende appunto, dalla forma del profilo di velocità (in particolare,  $\beta = 1$  per profilo uniforme).

- $\vec{D}_u$  : è la spinta dinamica (o inerziale convettiva) che la corrente in uscita esercita sul volume isolato attraverso la superficie  $A_u$ . Per essa valgono le medesime considerazioni espresse al punto precedente (naturalmente cambiando opportunamente il pedice alle grandezze significative).
- $\vec{I}$  : è la forza dovuta all'(eventuale) inerzia locale del fluido contenuto nel volume di controllo. Nel caso di corrente monodimensionale, detta forza

assume l'espressione  $\vec{I} = -\rho \int_{\mathcal{V}} \frac{\partial V}{\partial t} d\mathcal{V}$  .

L'equilibrio del volume di controllo, ovvero il teorema della quantità di moto applicato al volume di controllo, risulta pertanto espresso dalla relazione vettoriale:

$$\vec{G} + \vec{P}_i + \vec{P}_u + \vec{P}_r + \vec{D}_i + \vec{D}_u + \vec{I} = 0 \quad (\text{A2})$$

L'applicazione dell'equazione (A2) richiede naturalmente che l'equazione stessa venga proiettata lungo gli assi di un opportuno sistema di riferimento. Si osservi che le relazioni scalari che ne derivano esprimono l'equilibrio del volume di controllo nella direzione degli assi stessi.

## B.

Si consideri l'integrale che compare nell'equazione (3.9). Si ha, tenendo conto anche dell'equazione (3.10a)

$$\int_1^2 \frac{1}{A} ds = \int_1^2 \frac{1}{\pi r^2} ds = \int_1^{vc} \frac{1}{\pi r^2} ds + \int_{vc}^2 \frac{1}{\pi r^2} ds \quad (\text{B1})$$

Si sviluppa nel seguito l'integrale esteso tra la sezione 1 e la sezione  $vc$ . Osservando che, in base alla prima delle (3.10b),  $dr = -ds \cdot \tan \alpha_m$ , si può immediatamente scrivere

$$\int_1^{vc} \frac{1}{\pi r^2} ds = \int_R^{r_{EOA}} \frac{1}{\pi r^2} \frac{-dr}{\tan \alpha_m} = \frac{1}{\pi \tan \alpha_m} \left( \frac{1}{r_{EOA}} - \frac{1}{R} \right) \quad (B2)$$

essendo  $r_{EOA}$  il raggio del getto conico nella sezione di vena contratta. L'angolo  $\alpha_m$  è tale

che  $\tan \alpha_m = \frac{R - r_{EOA}}{L_m}$ . L'equazione (B2) può dunque essere riscritta come

$$\int_1^{vc} \frac{1}{\pi r^2} ds = \frac{L_m}{\pi R r_{EOA}} \quad (B3)$$

Seguendo il medesimo approccio per lo sviluppo dell'integrale esteso tra la sezione vc e la sezione 2 si ottiene

$$\int_{vc}^2 \frac{1}{\pi r^2} ds = \frac{L_V}{\pi R r_{EOA}} \quad (B4)$$

Si ha perciò, complessivamente

$$\int_1^2 \frac{1}{A} ds = \frac{L}{\pi R r_{EOA}} \quad (B5)$$

ovvero, in termini d'area piuttosto che di raggio

$$\int_1^2 \frac{1}{A} ds = \frac{L}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \quad (B6)$$

## C.

Il secondo integrale nell'equazione (4.2) può essere riscritto come

$$\int_1^2 \frac{1}{A^2} \frac{\partial A}{\partial t} ds = \int_1^2 \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds = \int_1^{vc} \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds + \int_{vc}^2 \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds \quad (C1)$$

Si sviluppa nel seguito l'integrale esteso tra la sezione 1 e la sezione vc. Ricordando l'espressione assunta per  $r$  tra la sezione 1 e la sezione vc (equazione (3.10a)), la relazione  $\tan \alpha_m = (R - r_{EOA})/L_m$  ed osservando che  $r_{EOA} = r_{EOA}(t)$  e  $L_m = L_m(t)$ , si ha

$$s = \frac{R - r}{\tan \alpha_m} = \frac{R - r}{R - r_{EOA}} L_m$$

$$ds = \frac{-dr}{\tan \alpha_m} = \frac{-L_m}{(R - r_{EOA})} dr$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial r}{\partial t} &= -s \frac{\partial \tan \alpha_m}{\partial t} = s \left[ \frac{1}{L_m} \frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m^2} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right] \\ &= \frac{R-r}{R-r_{EOA}} L_m \left[ \frac{1}{L_m} \frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m^2} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right] \end{aligned} \quad (C2)$$

L'integrale in (C1) tra 1 e vc diventa perciò

$$\begin{aligned} \int_1^{vc} \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds &= \int_R^{r_{EOA}} \frac{2}{\pi r^3} \frac{R-r}{R-r_{EOA}} L_m \left[ \frac{1}{L_m} \frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m^2} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right] \frac{-L_m}{(R-r_{EOA})} dr \\ &= \int_R^{r_{EOA}} -\frac{2 L_m}{\pi (R-r_{EOA})^2} \left( \frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right) \frac{(R-r)}{r^3} dr \\ &= \frac{2 L_m}{\pi (R-r_{EOA})^2} \left( \frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right) \int_R^{r_{EOA}} -\frac{(R-r)}{r^3} dr \\ &= \frac{2 L_m}{\pi (R-r_{EOA})^2} \left( \frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right) \frac{R(R-r_{EOA})^2}{2 R^2 r_{EOA}^2} \\ &= \frac{L_m}{\pi R r_{EOA}^2} \left( \frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right) \\ &= \frac{L_m}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \left[ \frac{1}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \left( \sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{1}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right] \\ &= \frac{1}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \left[ \frac{L_m}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \left( \sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{\partial L_m}{\partial t} \right] \end{aligned} \quad (C3)$$

Seguendo il medesimo approccio per lo sviluppo dell'integrale esteso tra la sezione vc e la sezione 2 si ottiene

$$\int_{vc}^2 \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds = \frac{1}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \left[ \frac{L_v}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \left( \sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{\partial L_v}{\partial t} \right] \quad (C4)$$

e dunque per l'integrale esteso tra 1 e 2

$$\int_1^2 \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds = \frac{1}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \left[ \frac{L}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \left( \sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{\partial L}{\partial t} \right] \quad (C5)$$

Ricordando ora l'equazione (3.13):

$$L = 2\pi\sqrt{A_2 - EOA}$$

la sua derivata nel tempo è

$$\partial L / \partial t = -\left(\pi / \sqrt{A_2 - EOA}\right) \partial EOA / \partial t \quad (C6)$$

Pertanto l'espressione (C5) può essere riscritta come

$$\begin{aligned} \int_1^2 \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds &= \frac{\pi}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \left( \frac{\sqrt{A_2 - EOA}}{EOA} - \frac{\sqrt{A_2} - \sqrt{EOA}}{\sqrt{EOA}} \frac{1}{\sqrt{A_2 - EOA}} \right) \frac{\partial EOA}{\partial t} \\ &= \frac{\pi}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \frac{1}{\sqrt{EOA}} \left( \frac{\sqrt{A_2 - EOA}}{\sqrt{EOA}} - \frac{\sqrt{A_2} - \sqrt{EOA}}{\sqrt{A_2 - \sqrt{EOA}}} \right) \frac{\partial EOA}{\partial t} \\ &= \frac{\pi}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \frac{1}{\sqrt{EOA}} \frac{A_2 - EOA - \sqrt{EOA} \sqrt{A_2} + EOA}{\sqrt{EOA} \sqrt{A_2} - \sqrt{EOA}} \frac{\partial EOA}{\partial t} \\ &= \frac{\pi}{EOA^{1.5}} \frac{1 - \sqrt{EOA/A_2}}{\sqrt{1 - EOA/A_2}} \frac{\partial EOA}{\partial t} \end{aligned} \quad (C7)$$

---

## Bibliografia

Antonini-Canterin F., Huang G., Cervesato E., Faggiano P., Pavan D., Piazza R., Nicolosi G.L., “Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role?”, *Hypertension*, 41:1268-1272, 2003.

Arsneault M., Masani N., Magni G., Yao J., Deras L., Pandian N., “Variation of anatomic valve area during ejection in patients with valvular aortic stenosis evaluated by two-dimensional echocardiographic planimetry: comparison with traditional doppler data”, *J Am Coll Cardiol*, 32(7):1931-1937, 1998.

Beauchesne L.M., DeKemp R., Chan K.L., Burwash I.G., “Temporal variation in effective orifice area during ejection in patients with valvular aortic stenosis”, *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16:958-964, 2003.

Bermejo J., Antoranz C., García-Fernández M.A., Moreno M.M., Delcán J.L., “Flow dynamics of stenotic aortic valves assessed by signal processing of doppler spectrograms”, *Am J Cardiol*, 85:611-617, 2000.

Bittl J.A., Bhatia J.S., Plappert T., Ganz P., Sutton M. J., Selwyn A.P., “Peak left ventricular pressure during percutaneous aortic balloon valvuloplasty: clinical and echocardiographic correlation”, *J Am Coll Cardiol*, 14:135-142, 1989.

Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K., De Leon A., Faxon D., Freed M., Gaasch W., Lytle B., Nishimura R., O’Gara P., O’Rourke R., Otto C., Shah P., Shanewise J., Carabello B., “2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1988 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and Society of Thoracic Surgeons”, *Circulation*, 52:e1-e142, 2008.

Briand M., Dumesnil J.G., Kadem L., Tongue A.G., Rieu R., Garcia D., Pibarot P.,

“Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment”, *J Am Coll Cardiol*, 46:291-298, 2005.

Burkhoff D., Mirsky I., Suga H., “Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers”, *Am J Physiol.*, 289:H501–H512, 2005.

Burkhoff D., “Mechanical properties of the heart and its interaction with the vascular system”, *Cardiac Physiology*, 1-23, 2002.

Burkhoff D., Sugiura S., Yue D.T., and Sagawa K., “Contractility-dependent curvilinearity of end-systolic pressure-volume relations”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 252:H1218–H1227, 1987.

Chambers John, “Low 'gradient', low flow aortic stenosis”, *Heart*, 92:554-558, 2006.

Dekker A.L., Barenbrug P.J., Van der Veen F.H., Roekaerts P., Mochtar B., Maessen J.G., “Pressure-volume loops in patients with aortic stenosis”, *J Heart Valve Dis*, 12:325-332, 2003.

Fiore G.B., Grigioni M., Daniele C., D'avenio G., Barbaro V., Fumero R., “Hydraulic functional characterisation of aortic mechanical heart valve prostheses through lumped-parameter modelling”, *J Biomech*, 35:1427-1432, 2002.

Foster G.P., Weissman N.J., Picard M.H., Fitzpatrick P.J., Shubrooks S.J., Zarich S.W., “Determination of aortic valve area in valvular aortic stenosis by direct measurement using intracardiac echocardiography: a comparison with the gorlin and continuity equations”, *J Am Coll Cardiol*, 27:392-398, 1996.

Garcia D., Durand L., “Aortic stenosis and systemic hypertension, modeling of”, *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*, 1-13, John Wiley & Sons, Inc., 2006.

Garcia D., Barenbrug P.J., Pibarot P., Dekker A.L., van der Veen F., Maessen J.G., Dumesnil J.G., Durant L., “A ventricular-vascular coupling model in presence of aortic stenosis”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288:H1874-H1884, 2005a.

Garcia D., Pibarot P., Durand L.G., “Analytical modeling of the instantaneous pressure



---

gradient across the aortic valve”, *JBiomech*, 38:1303-1311, 2005b.

Garcia D., Pibarot P., Landry C., Allard A., Chayer B., Dumesnil J.G., Durand L.G., “Estimation of aortic valve effective orifice area by doppler echocardiography: effects of valve inflow shape and flow rate”, *Journal of the American Society of Echocardiography*, 17(7):756-765, 2004.

Garcia D., Dumesnil J.G., Durand L.G., Kadem L., Pibarot P., “Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon. Practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity”, *J Am Coll Cardiol*, 41:435-442, 2003.

Garcia D., Pibarot P., Dumesnil J.G., Sakr F., Durand L.G., “Assessment of aortic valve stenosis severity: a new index based on the energy loss concept”, *Circulation*, 101:765-771, 2000.

Gunther S., Grossman W., “Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man”, *Circulation*, 59:679-688, 1979.

Handke M., Heinrichs G., Beyersdorf F., Olschewski M., Bode C., Geibel A., “In vivo analysis of aortic valve dynamics by transesophageal 3-dimensional echocardiography with high temporal resolution”, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 125(6):1412-1419, 2003.

John A.S., Dill T., Brandt R.R., Rau M., Ricken W., Bachmann G., Hamm C.W., “Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards?”, *J Am Coll Cardiol*, 42:519-526, 2003.

Kjorstand K.E., Korvald C., Myrmel T., “Pressure-volume-based single-beat estimations cannot predict left ventricular contractility in vivo”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282:H1739-H1750, 2002.

Kono A., Maughan W.L., Sunagawa K., Kallman C., Sagawa K., Weisfeldt M.L., “The use of left ventricular end-ejection pressure and peak pressure in the estimation of the end-systolic pressure-volume relationship”, *Circulation*, 70:1057-1065, 1984.

Korakianitis T., Shi Y., “Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy

and diseased heart valves”, *JBiomech.*, 39:1964-1982, 2005.

Li J.K., Zhu J.Y., Nanna M., “Computer modeling of the effects of aortic valve stenosis and arterial system afterload on left ventricular hypertrophy”, *Comput. Biol. Med.*, 27(6):477-485, 1997.

Peterson K.L., Tsuji J., Johnson A., DiDonna J., LeWinter M., “Diastolic left ventricular pressure-volume and stress-strain relations in patients with valvular aortic stenosis and left ventricular hypertrophy”, *Circulation*, 58:77-89, 1978.

Rackley C.E., Hood Jr. W.P., “Aortic Valve Disease, in Levin HJ (ed): Clinical cardiovascular physiology”, pag. 493, Grune & Stratton, New York, 1976.

Rackley C.E., “Value of ventriculography in cardiac function and diagnosis: diagnostic methods in cardiology”, in *Fowler N.O. (ed.)*, Cardiovascular Clinics, F.A. Davis Company, Philadelphia, 1975.

Senzaki H., Chen C.H., and Kass D.A., “Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application”, *Circulation*, 94:2497–2506, 1996.

Shavelle D.M., Otto C.M., “Aortic Valve Diseases: Aortic Stenosis”, in: Crawford MH, *Dimarco JP editors*, *Cardiology*, 9:9.1-9.10, 2000.

Smith B.W., Chase J.G., Nokes R.I., Shaw G.M., Wake G., “Minimal haemodynamic system model including ventricular interaction and valve dynamics”, *Med. Eng. Phys.*, 26(2):131-139, 2004.

Starling E.H., “The Linacre lecture on the law of the heart”, Longman, Green&co, London, 1918.

Suga H., Sagawa K., Shoukas A.A., “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*, 32:314-322, 1973.

Suga H., “Time course of left ventricular pressure-volume relationship under various end-diastolic volume”, *Jap Heart J*, 10:509-515, 1969.

Westerhof N., LankhaarJ., Westerhof B.E., “The arterial Windkessel”, *Med Biol Eng Comput*, 47:131–141, 2008.



## Ringraziamenti

Il bisogno di esprimere i miei ringraziamenti, più che da “buona prassi”, nasce dal fatto che voglio esprimere spontaneamente la mia gratitudine a tutti coloro che a vario titolo (professionale, amichevole, sentimentale) mi hanno aiutato in questo percorso di conclusione di studio universitario, generando in me un senso di vita che spazia dalla crescita di autostima, al sentirmi circondata di solidarietà, affetto, benevolenza ed amore. Sono convinta che questa mia esperienza personale ha segnato quindi una crescita personale importante e preziosa.

Il mio primo ringraziamento lo esprimo nei confronti della mia relatrice, la *Prof.ssa Francesca Maria Susin*, per avermi dato la possibilità di svolgere questo lavoro di tesi. Stimolo e provo ammirazione per la Sua elevata professionalità e passione che la caratterizza e distingue, sia nel ruolo di docente, che nel ruolo di ricercatrice nell'ambito cardiovascolare. Trasmette con autentica empatia tali doti agli studenti, generando in me, in particolare, forte interesse e passione per gli argomenti trattati nella tesi. Seguendo il suo esempio, infatti, ho cercato di impegnarmi con la stessa dedizione e cura per dare il massimo di me nel realizzare al meglio il presente lavoro. Voglio anche ringraziarLa per la Sua profonda umanità, per la pazienza e completa disponibilità nel seguirmi, per i consigli, per la Sua visione sempre ottimistica, positiva ed incoraggiante ed anche per la comprensione e il conforto che ha dimostrato nei miei momenti difficili.

Voglio dedicare questo lavoro di tesi alle persone a me più care:

- **A mia nonna Antonietta**, una persona straordinariamente unica, che mi ha trasmesso ed insegnato, insieme ai miei genitori, quali sono i valori esistenziali importanti: la famiglia, l'affetto, la bontà, la semplicità di piccoli gesti e la spontaneità. Lei è stata un punto di riferimento importantissimo della mia vita. Ha sempre creduto in me e mi ha sempre incoraggiato nello studio, aspettando con tanto entusiasmo questo giorno per festeggiarmi. La vita purtroppo non ha reso possibile ciò, ma la sua presenza lo stesso c'è, e ci sarà per sempre, nel mio cuore.
- **Ai miei Genitori** che hanno permesso la realizzazione dei miei studi, stimolandomi verso il miglioramento, facendomi trovare il coraggio e la grinta di mettermi in gioco per raggiungere i miei obiettivi. Vi ringrazio con tutto il cuore per avermi dato questi ed altri preziosi insegnamenti di vita e per tutto l'aiuto e il supporto in ogni circostanza. La persona che sono e i risultati che ho ottenuto li devo principalmente a voi: e sono fiera di questo!
- **A Mauro**, che mi è stato sempre molto vicino in questi tre anni insieme. Mi sento fortunatissima che la scelta di questo percorso universitario mi ha portato a trovare te, perché sei una persona davvero speciale, unica ed ineguagliabile! Ti ringrazio per l'infinita pazienza e il supporto rispetto a tutte le mie ansie e difficoltà di quest'ultimo periodo. Più volte mi hai aiutato concretamente a risolvere problemi che mi sembravano più grandi di me, mi hai consolato affettuosamente nei momenti tristi, mi sei venuto incontro in moltissime occasioni (es. Puglia). Apprezzo tantissimo tutto quanto, con amore, fai ogni giorno per me e ne sono

davvero felice!

Infine vorrei ringraziare una ad una tutte le persone e i miei amici che saranno presenti per condividere con me questo giorno importante che segna una fase di transizione nella mia vita.

Dagli amici più lontani nel tempo: *Irene, Elisa e Bob*, compagni dalle medie alle superiori, siamo cresciuti insieme, abbiamo vissuto tante belle esperienze e sono felice che in tutti questi anni il nostro rapporto non sia cambiato. Ogni volta che ho avuto bisogno di voi non siete mai mancati ed anche nei momenti importanti siete sempre in prima fila! Vi ringrazio con tutto il mio cuore!

Ringrazio anche la mia compagna di banco di liceo, *Eleonora*, per avermi incentivato all'epoca nella scelta di Ingegneria! Ne abbiamo combinate un sacco insieme, anche se dopo il liceo ci siamo un po' perse di vista sono contenta che ora ci siamo ritrovate!

Vorrei poi passare a ringraziare tutti i compagni di università, persone fantastiche che ho conosciuto durante questo percorso:

*Adriana, Sonia, Ivano e Matteo* con cui ho vissuto le prime esperienze al Paolotti, i corsi triennali e i divertimenti di una vita universitaria vissuta pienamente..in particolare non dimenticherò mai le feste più svariate a casa di Ivano:-)!

*Marta, Paola, Chiara e Giulio*, compagni più vicini durante lo studio intensivo dei corsi magistrali e, di conseguenza, degli innumerevoli caffè alle macchinette del DEI:-); *Federico e Alberto* con cui ho vissuto l'esperienza indimenticabile di studio a Bressanone! Per ognuno di voi ho il ricordo di qualche esperienza vissuta insieme che penso non dimenticherò mai!

GRAZIE!