

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

**Simulazione della risposta cardiovascolare alla
contropulsazione esterna**

Elaborato in
Bioingegneria

Relatore
Prof. Gianni Gnudi

Presentata da
Jacopo Garutti

Sessione III
Anno Accademico 2014/2015

Indice

Introduzione.....	6
1. Le caratteristiche della contropulsazione esterna	8
2. Modello circolatorio in assenza di contropulsazione.....	11
2.1. Predisposizione del modello di Guyton al successivo inserimento dei dispositivi esterni.....	13
2.2. Studio dei componenti capacitivi e resistivi.....	14
2.2.1. Stima delle complianze	15
2.2.2. Stima delle resistenze	19
2.3. Curva di funzione cardiaca.....	20
2.4. Andamento della portata aortica e di ritorno all'atrio destro.....	21
3. Modello circolatorio in presenza di contropulsazione.....	23
3.1. Introduzione della contropulsazione nel modello circolatorio e modifiche all'analogo elettrico.....	25
3.2. La soluzione numerica del modello in presenza di contropulsazione esterna.....	26
3.2.1. Analisi della sezione arteriosa.....	27
3.2.2. Analisi della sezione venosa.....	29
3.3. La previsione del collasso arterioso e venoso.....	31
3.3.1. Aggiornamento delle complianze per pressioni trasmurali negative.....	32

3.3.2. Aggiornamento delle resistenze per pressioni transmurali negative.....	33
4. Valutazione delle grandezze di interesse e confronto con la letteratura.....	37
4.1. Condizioni iniziali.....	38
4.2. Risultati.....	39
5. Limiti del modello utilizzato.....	43
Conclusioni.....	47
Appendice.....	49
Riferimenti.....	57

Introduzione

La contropulsazione esterna (EECP, Enhanced External Counterpulsation) è un metodo non invasivo di assistenza cardiaca basato sulla applicazione di pressioni sincronizzate col ritmo cardiaco su determinate superfici corporee. Deve questa denominazione al fatto che le pressioni sono esercitate durante la diastole, quando il cuore si trova a ‘riposo’, producendo principalmente “un aumento della pressione diastolica e della portata sistolica”.

I benefici di questa terapia su pazienti con sofferenze cardiache sono confermati dalle tabelle cliniche; rimane pur tuttavia non chiaro il legame diretto fra questi risultati e la EECP. I numerosi parametri dai quali questa tecnica dipende, come il posizionamento dei dispositivi, il volume e la pressione alle quali questi vengono gonfiati, i tempi di compressione e di decompressione, sono responsabili della funzionalità finale della cura e la loro ottimizzazione può produrre un aumento significativo dei benefici.

Gli studi degli effetti della EECP sul sistema cardiovascolare sono divisi in due categorie: ‘in vivo’, condotti principalmente sui cani, e mediante simulazioni numeriche al computer. Usando soggetti viventi risulta difficoltoso il controllo istante per istante dei parametri di interesse e la riproducibilità stessa degli esperimenti ne è compromessa. Per di più la natura non invasiva della terapia rende difficoltosa la misurazione diretta delle variabili emodinamiche.

In questa situazione la simulazione numerica mediante elaborazione al computer offre un importante aiuto nello studio delle interazioni fra il comportamento del cuore e la contropulsazione esterna. In questo modo si è in condizione di aggiustare i parametri di controllo e stabilire i criteri per ottimizzare i risultati della terapia.

La base del lavoro delle pagine seguenti è un modello di Guyton della circolazione sanguigna adattato allo studio della situazione in esame e riprodotto successivamente mediante il software di calcolo Matlab; si è giunti a questo con l'intento di offrire uno strumento di studio della EECF di facile comprensione e che allo stesso tempo consenta di ottenere risultati attendibili. L'attenzione è stata focalizzata sulla circolazione sistemica, suddivisa in maniera multi - compartimentale in arteriosa e venosa, sui principali meccanismi resistivi e capacitivi che operano in risposta alla pressione esterna, e sulle variazioni delle pressioni e dei volumi fisiologici in seguito alla contropulsazione.

La suddivisione in più compartimenti ha permesso la locale applicazione dei dispositivi di assistenza alla circolazione e la visualizzazione istantanea delle modifiche che ciascuno di questi apporta al flusso e alla pressione sanguigna. Di seguito verranno delineati gli aspetti del modello e confrontati i risultati ottenuti con quelli disponibili in letteratura.

1. Le caratteristiche della contropulsazione esterna

L'EECP è un marchio registrato dall'azienda americana Vasomedical e sviluppato dal Dr. John Hui nel 1990 con l'intento di migliorare la prima terapia con contropulsazione esterna, denominata ECP. Quest'ultima si riferisce ad un dispositivo di assistenza alla circolazione introdotto per la prima volta nel 1960 dai dottori Harken, Birtwell e Soroff, che sfruttava un sistema idraulico (acqua) con un singolo serbatoio avvolto nelle estremità periferiche basse del corpo con l'intento di produrre un aumento della pressione diastolica e della gittata sistolica. Con questo dispositivo molti ricercatori clinici condussero studi nei campi delle patologie cardiache, quali l'angina, l'infarto del miocardio e lo shock cardiaco; alcuni di questi risultarono positivi, altri conseguirono risultati contrastanti legati alle limitazioni che l'utilizzo di quel tipo di apparecchiatura avrebbe procurato nel tempo. Quando fra il 1970 e il 1980 l'ECP arrivò sul mercato, già in quel momento le sue performance non erano soddisfacenti.

Sfruttando l'esperienza degli inventori della ECP, l'azienda Vasomedical sviluppò l'EECP, migliorando il primo metodo di contropulsazione esterna con l'introduzione di un sistema di pressioni sequenziali applicate in determinate zone corporee mediante l'utilizzo di bracciali assimilabili a vere e proprie camere d'aria. Essa consiste in una rapida e sequenziale compressione dei dispositivi pressori durante la diastole, seguita da una rapida ma simultanea decompressione degli stessi durante la sistole. Questo meccanismo produce effetti emodinamici simili a quelli che seguono l'applicazione del contro pulsatore aortico (o IABP, Intra Aortic Balloon

Pump), ma, a differenza dell'IABP, l'EECP favorisce anche l'incremento del ritorno venoso.

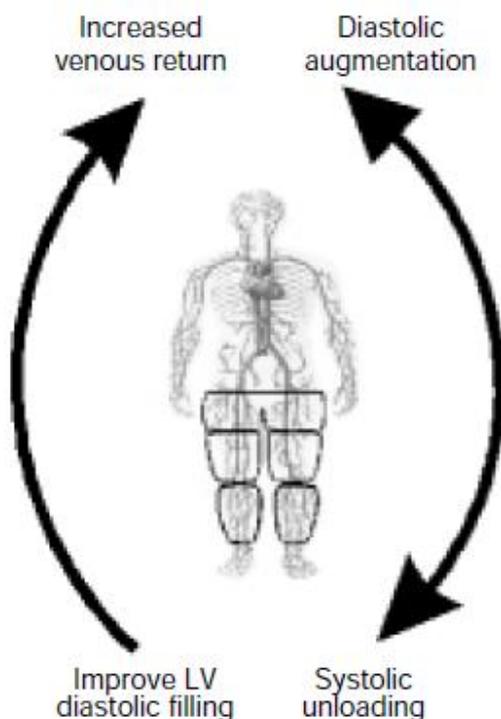


Fig. 1.1 Principali effetti emodinamici della EECP (LV=left ventricular). Riprodotta da [4]

Attraverso un'interpretazione computerizzata del segnale elettrocardiografico le camere d'aria vengono compresse in maniera sequenziale a diversi livelli di pressione decrescenti a partire dalle estremità. Questo provoca l'effetto di forzare il sangue ossigenato attraverso le arterie coronariche e il muscolo cardiaco, e di aumentare il volume del ritorno venoso e della pressione diastolica. Solo prima della successiva sistole, le apparecchiature vengono decompresse andando a ridurre successivamente il carico di lavoro che il cuore deve compiere per espellere il sangue. L'attività di compressione e decompressione viene monitorata (per esempio con l'uso di pulsiossimetri da dito) e coordinata con un microprocessore che istante per istante interpreta l'elettrocardiogramma e modifica di conseguenza i cicli di contropulsazione.

Le posizioni dei dispositivi adottate nella presente simulazione fanno riferimento al protocollo sviluppato dall'azienda Vasomedical. Essi vengono posizionati intorno al basso addome (LA), cosce (TH) e polpacci (CA), ovvero nella metà bassa del corpo del paziente.

Al giorno d'oggi l'EECP appare come l'ultimo approdo di una tecnica non invasiva che permette di ridurre i sintomi di patologie cardiologiche come l'angina pectoris e l'insufficienza cardiaca (o scompenso cardiaco), sindromi legate alla temporanea e transitoria diminuzione dell'apporto di ossigeno al muscolo cardiaco, la prima, e alla difficoltà del cuore a pompare la quantità di sangue richiesto dall'organismo, la seconda.

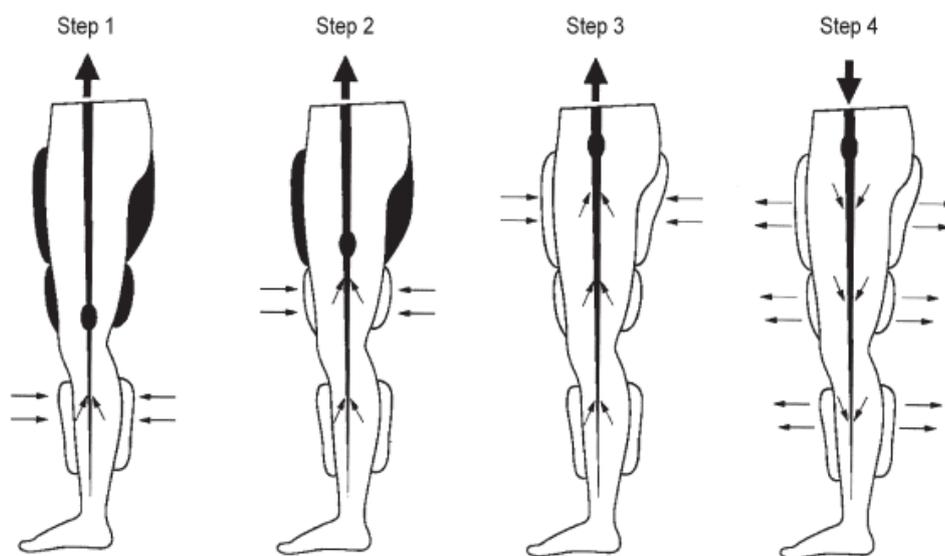


Fig. 1.2 *Tecnica di svolgimento della EECP. Tre paia di bracciali pneumatici sono applicati ai polpacci, alle cosce e al basso addome. A partire dagli istanti finali del periodo di sistole questi vengono gonfiati sequenzialmente dai polpacci al basso addome (Step 1,2,3). Al termine del periodo di diastole i bracciali vengono istantaneamente sgonfiati e non offrono ostruzione alla gittata sistolica (Step 4). Riprodotta da [7].*

2. Modello circolatorio in assenza di contropulsazione

La base del lavoro qui esposto è il modello di Guyton riprodotto nella sua più semplice configurazione in fig. 2.1.

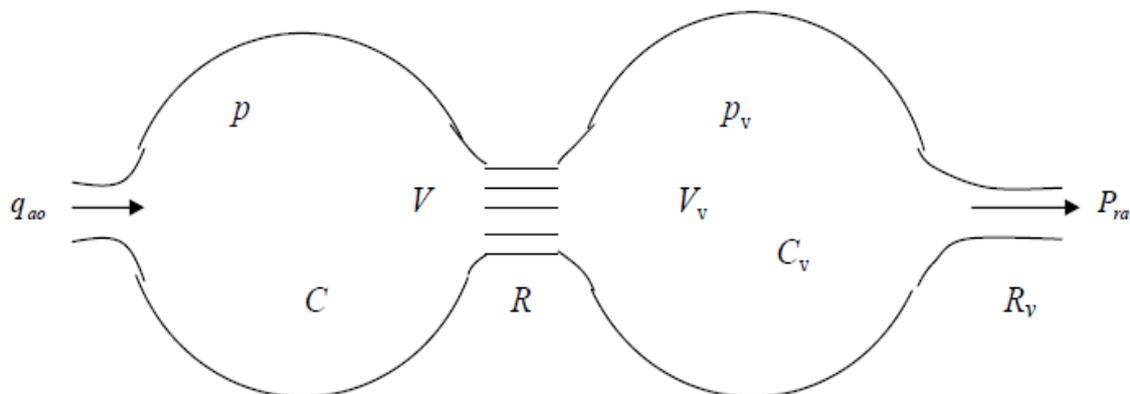


Fig. 2.1 Modello di Guyton.

Si tratta di una rappresentazione molto semplificata della circolazione nata per superare i limiti del modello Windkessel che non teneva conto della dinamica della circolazione venosa. I due serbatoi elastici arterioso e venoso sono caratterizzati ciascuno da un proprio volume V e V_v , da una propria complianza C e C_v , e da una propria resistenza a valle R e R_v rappresentanti il parallelo delle resistenze periferiche relative a ciascun tratto.

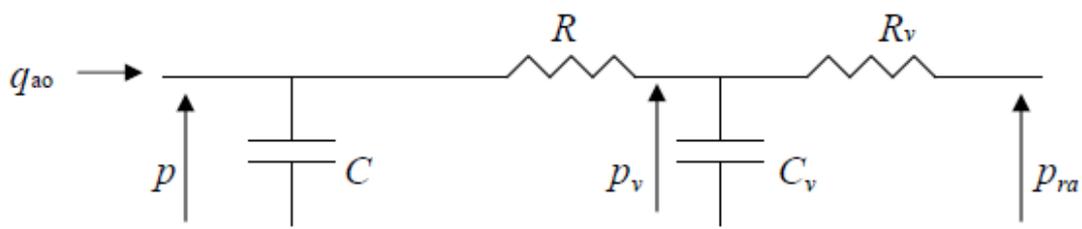


Fig. 2.2 Analogo elettrico del modello di Guyton.

A partire dal modello di fig. 2.1 si può sviluppare l'analogo elettrico dove si sono indicate con p e p_v rispettivamente la pressione arteriosa e venosa, con p_{ra} la pressione dell'atrio destro e con q_{ao} la portata aortica. L'analogia fra il modello fisiologico e quello elettrico è funzionale se si traducono le pressioni e i flussi sanguigni rispettivamente come differenze di tensione e correnti elettriche. Ricordando che la corrente elettrica circolante in un condensatore è data dal prodotto della capacità per la derivata della tensione ai suoi capi fatta rispetto al tempo, $i_c = C \frac{dv}{dt}$, si può scrivere il bilancio dei volumi dei due serbatoi che si traduce nelle due equazioni differenziali risolutive seguenti:

$$C \frac{dp}{dt} = q_{ao}(t) - \frac{p(t) - p_v(t)}{R} \quad (2.1)$$

$$C_v \frac{dp_v}{dt} = \frac{p(t) - p_v(t)}{R} - \frac{p_v(t) - p_{ra}(t)}{R_v} \quad (2.2)$$

Sviluppando le equazioni (2.1) e (2.2) si ottengono gli andamenti di p e p_v in condizioni fisiologiche; successivamente questi saranno confrontati con quelli in presenza di contropulsazione.

Nel paragrafo seguente, lavorando ancora in assenza della EECF, si opera la suddivisione in più compartimenti del modello visto fin qui con l'obiettivo di adattarlo ad 'ospitare' i dispositivi esterni.

2.1. Predisposizione del modello di Guyton al successivo inserimento dei dispositivi esterni

L'EECP, come già anticipato nel cap. 1, viene svolta mediante l'impiego di bracciali posizionati in maniera tale da avvolgere le zone del LA, TH e CA. Partendo da questa considerazione appare una scelta corretta quella di suddividere la circolazione arteriosa, e conseguentemente venosa, in quattro serbatoi ciascuna, tre dei quali corrispondenti alle aree sopra citate e un quarto relativo alle aree non sottoposte alla pressione esterna.

Il modello di Guyton modificato presenta perciò un totale di otto compartimenti, equamente suddivisi fra arteriosi e venosi.

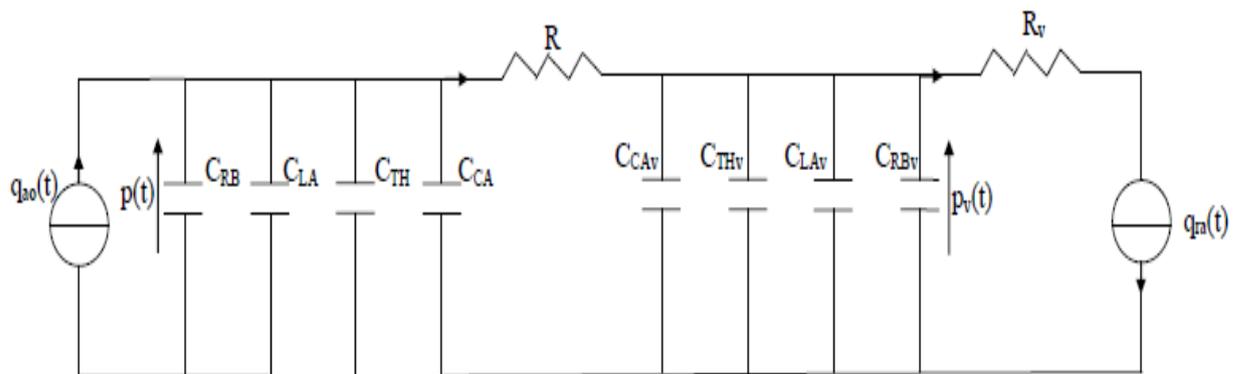


Fig. 2.3 Analogo elettrico del modello di Guyton modificato.

L'analogo elettrico di fig. 2.3 mostra la realizzazione circuitale delle modifiche apportate allo schema iniziale. Si è scelto di esplicitare la portata aortica q_{ao} con un generatore di corrente, mentre a valle dell'intero sistema è stato inserito un secondo generatore di corrente, q_{ra} , che riproduce il ritorno venoso (RV), ovvero il flusso di sangue che ritorna al cuore entrando dall'atrio destro. La corrente che circola in q_{ra} è idealmente la stessa che attraversa R_v e ai fini dei risultati è equivalente esprimerla come q_{ra} o con l'espressione utilizzata in 2.2:

$$q_{ra} = \frac{p_v(t) - p_{ra}(t)}{R_v},$$

infatti p_{ra} è proprio la pressione ai capi del generatore inserito.

Le resistenze R e R_v rappresentano ancora il parallelo delle resistenze periferiche a valle dei rispettivi sistemi arterioso e venoso, mentre per le complianze è stata operata una suddivisione secondo quanto affermato precedentemente. Le sigle C_{RB} , C_{LA} , C_{TH} , C_{CA} indicano le complianze arteriose delle aree non sottoposte alla contropulsazione, del basso addome, delle cosce e dei polpacci; per i rispettivi valori venosi è stato aggiunto il pedice 'v'.

Si nota che il circuito così ottenuto, ai fini della risoluzione numerica, si comporta allo stesso modo dell'analogo elettrico di fig. 2.2; infatti si è operato unicamente scomponendo C e C_v in quattro complianze ciascuna, in parallelo, con la medesima tensione p ai loro capi per quelle facenti parte dell'albero arterioso, p_v per quelle concernenti l'albero venoso.

A partire dal circuito di fig. 2.3, si passa ora all'analisi dei componenti circuitali in esso presenti definendone i valori utilizzati nella simulazione seguente.

2.2. Studio dei componenti capacitivi e resistivi

Prima di procedere al calcolo dei valori dei componenti capacitivi e resistivi è necessario introdurre il concetto di complianza e resistenza in fisiologia. Nell'analogo elettrico traduciamo con un condensatore la proprietà dei vasi sanguigni di dilatarsi e successivamente restringersi in funzione della pressione alla quale sono sottoposti: essa misura il grado di distensibilità delle pareti dei vasi ed è definita come il rapporto fra una variazione di volume e una variazione di pressione.

Per quanto riguarda le resistenze, esse riproducono l'ostruzione che i vasi sanguigni oppongono al passaggio del flusso sanguigno. In questo modello sono state prese in considerazione unicamente le resistenze periferiche R e R_v .

2.2.1. Stima delle complianze

I valori delle complianze arteriose sono stati dedotti da un articolo di Westerhof *et al.* (1969). L'albero della circolazione di Westerhof *et al.* si compone di molteplici segmenti rappresentanti ciascuno un tratto di vaso arterioso per il quale possono essere considerati costanti i parametri fisiologici.

Tabella 2.1 Corrispondenza fra la regioni del LA, TH e CA e i segmenti dell'albero della circolazione arteriosa di Westerhof et al.

Regione corporea	Notazione del segmento	Nome dell'arteria
Basso Addome (LA)	25BA	A. mesenterica inf.
	6 A	A. iliaca communis
	7 A	A. iliaca externa
	7 B	A. iliaca externa
Cosce (TH)	8 A	A. profundus
	8 B	A. profundus femoris
	9 A	A. femoralis
	9 B	A. femoralis
	9 C	A. femoralis
	9 D	A. femoralis
	9 E	A. femoralis
	10 A	A. poplitea
	10 B	A. poplitea
	10 C	A. poplitea
Polpacci (CA)	11 A	A. tibialis posterior
	11 B	A. tibialis posterior
	11 C	A. tibialis posterior
	11 D	A. tibialis posterior
	11 E	A. tibialis posterior
	12 A	A. tibialis anterior
	12 B	A. tibialis anterior
	12 C	A. tibialis anterior
	12 D	A. tibialis anterior
	12 E	A. tibialis anterior

Per quanto riguarda il quarto compartimento (RB), corrispondente alle zone corporee non soggette ai dispositivi esterni, si è partiti dall'assunzione di un valore totale della complianza arteriosa (C) di 1.5 mL/mmHg e a questo si sono sottratti i dati ricavati precedentemente.

Di seguito vengono riportati i valori delle complianze ricavati sfruttando la tabella presente nell'articolo di Westerhof *et al.* (1969).

$$C_{RB} = 1.4089 \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$$

$$C_{LA} = 0.0343 \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$$

$$C_{TH} = 0.0487 \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$$

$$C_{CA} = 0.0081 \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$$

A titolo di verifica gli stessi risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti sfruttando uno studio di Avolio (1980), che, in analogia con Westerhof *et al.*, divide l'albero circolatorio in segmenti, dove ciascun segmento è da considerarsi un tubo cilindrico uniforme con proprietà costanti. A partire dalla conoscenza del raggio a riposo (R_0), della lunghezza (l), del modulo elastico (E) e dello spessore delle pareti dei vasi sanguigni (h), in questo caso le complianze delle singole parti sono state calcolate mediante la formula:

$$C_i = \frac{3\pi R_0^3 l}{2Eh} \frac{\text{cm}^5}{\text{dyne}};$$

dove con C_i si è indicata la complianza del generico segmento i .

Si è proceduto poi al calcolo delle complianze totali di ciascun compartimento in maniera analoga a quanto visto precedentemente. A meno di errori trascurabili, i risultati ottenuti con l'uno o con l'altro metodo non si discostano.

Denotando ora con C_x e con C_{xV} la complianza rispettivamente arteriosa e venosa di un generico serbatoio x , si è scelto di prendere C_{xV} un certo numero di volte superiore alla corrispondente C_x e questo per ciascun compartimento in cui è stata divisa la circolazione:

$$C_{xV} = 15 C_x \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$$

Questa differenza tiene conto della maggiore deformabilità delle pareti venose rispetto a quelle arteriose, e in particolar modo del fatto che il volume totale delle vene è circa quattro volte quello delle arterie.

2.2.2. Stima delle resistenze

In condizioni normali di riposo, assumendo una pressione media aortica circa uguale a 100 mmHg e una portata aortica media di 100 mL/s, la resistenza totale periferica (R_{tot}) può essere approssimata come:

$$R_{tot} = \frac{100 \text{ mmHg}}{100 \text{ ml/s}} = 1 \text{ mmHg s mL}^{-1} = 1333 \text{ dyne s cm}^{-5}$$

Questa rappresenta la somma della resistenza periferica arteriosa (R) e venosa (R_v). In accordo con la letteratura, si è scelto per questa simulazione un valore di R pari a 0.975 mmHg s mL⁻¹ e di conseguenza si è ricavato R_v facendo la differenza dal valore totale:

$$R_v = R_{tot} - R = 0.025 \text{ mmHg s mL}^{-1}$$

Per la loro struttura e dimensioni le vene offrono una resistenza molto minore rispetto alle arterie.

Un aspetto che comporta una modificazione di R e R_v , e che interessa anche le complianze, è la variazione della pressione trasmurale. Nei vari distretti dell'organismo occorre prevedere la possibilità che la pressione esterna sia maggiore della pressione interna, o in altre parole, che la pressione trasmurale, intesa come la differenza fra pressione interna ed esterna, sia negativa. Questa considerazione, valida in condizioni fisiologiche, è a maggior ragione rilevante quando si applica un meccanismo di contropulsazione. La conseguenza di questa situazione è il collasso dei vasi sanguigni che comporta necessariamente anche una variazione dei

parametri capacitivi e resistivi fino a qui trattati in condizioni normali. Per quanto concerne questo aspetto si rimanda al capitolo 3.

2.3. Curva di funzione cardiaca

Con il termine Cardiac Output (CO) si intende il volume di sangue pompato dal cuore in un determinato periodo temporale. In condizioni fisiologiche il suo valore si attesta fra i 5 e i 6 litri per minuto, portata che si raggiunge con una pressione media atriale pari a 0 mmHg per l'atrio destro e leggermente più alta per il sinistro.

Nella presente simulazione si è scelto di esprimere CO in funzione della pressione media atriale destra (*pram*) relativa al periodo cardiaco immediatamente precedente a quello considerato. In accordo con le intenzioni iniziali, per quanto concerne questo modello si è approssimata la relazione fra le due grandezze con la curva di fig. 2.4.

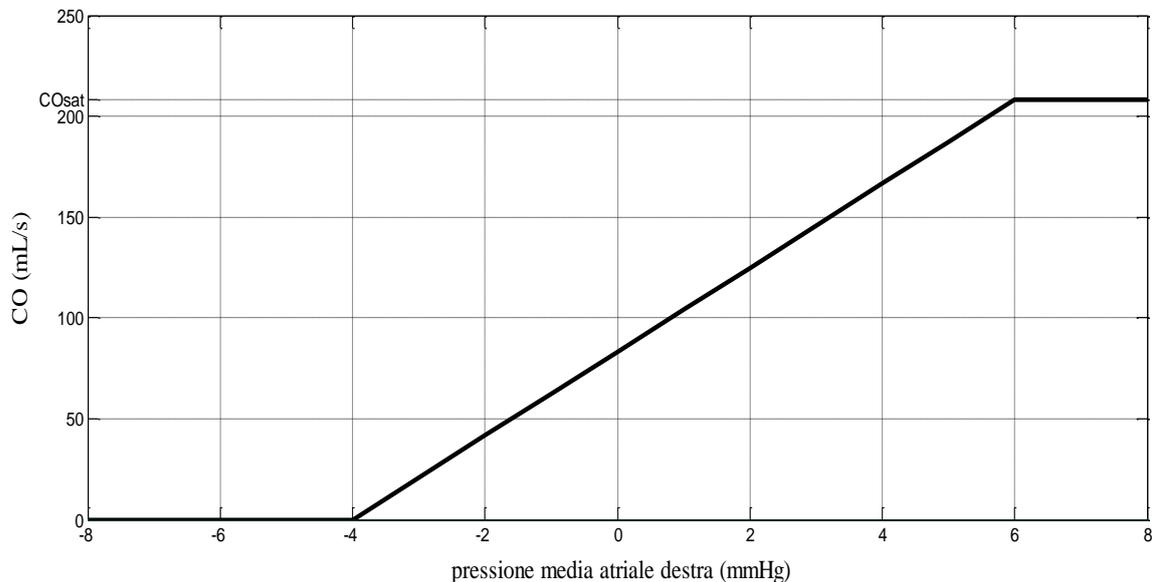


Fig. 2.5 Andamento della Cardiac Output (CO) in funzione della pressione media atriale destra.

Dalla letteratura si deriva una CO nulla per $pram$ minori di -4 mmHg, mentre per quanto riguarda il valore di saturazione di CO, CO_{sat} , lo si è preso pari a 12.5 litri per minuto equivalenti a $208.\bar{3}$ mL/s. Procedendo a ritroso, dal valore di CO_{sat} si può ricavare quello di saturazione della pressione media atriale destra ($pramsat$) utilizzando la formula:

$$pramsat = \left(\frac{CO_{sat} \cdot 4 \cdot 60}{5000} - 4 \right) \text{ mmHg} \approx 6 \text{ mmHg};$$

dove CO_{sat} è espressa in mL/s.

2.4. Andamento della portata aortica e di ritorno all'atrio destro

La forma d'onda della portata aortica (q_{ao}) utilizzata nel presente lavoro è l'impulso triangolare raffigurato per un periodo in condizioni normali a riposo, ovvero per una CO pari a 5 litri per minuto, in fig. 2.5.

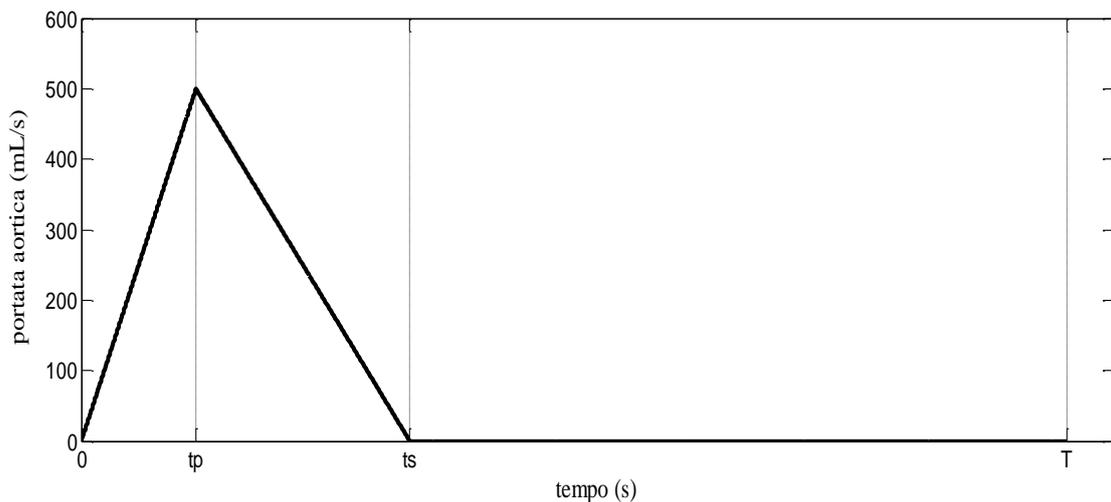


Fig. 2.6 Andamento della portata aortica per un periodo cardiaco in condizioni normali a riposo ($CO=5$ litri/minuto ≈ 83.33 mL/s).

Come si può notare dalla figura, q_{ao} presenta un tratto ascendente con elevata pendenza (eiezione rapida) seguito da un tratto discendente a

pendenza in valore assoluto minore (eiezione lenta). L'area sottesa la curva rappresenta lo stroke volume (SV), ovvero il volume di sangue eiettato da ciascun ventricolo in un battito cardiaco; il prodotto fra SV e la frequenza cardiaca (f_c) riconduce proprio al valore della CO:

$$CO = SV \times f_c$$

Le caratteristiche dell'impulso triangolare considerato fanno riferimento ad un periodo cardiaco (T) che, per la presente simulazione, è stato scelto di 0.86 s e a tempi di sistole (t_s) e diastole (t_d) rispettivamente pari a $\frac{1}{3}T$ e $\frac{2}{3}T$. L'ampiezza del picco, che coincide con l'istante $t_p = 0.1$ s, è pari a:

$$Q_p = 2 \frac{T}{t_s} CO$$

All'interno di un singolo periodo, la portata assume idealmente valori diversi da zero solo nell'intervallo di sistole, ovvero per $0 < t < t_s$, mentre si annulla nell'intervallo di diastole ($t_s < t < T$).

Per quanto concerne la q_{ra} , ovvero il flusso di sangue che entra nell'atrio destro, la si è assunta costante e pari al valore medio di q_{ao} nel periodo cardiaco considerato.

3. Modello circolatorio in presenza di contropulsazione

Si è affermato nelle pagine precedenti che il controllo della contropulsazione avviene mediante l'interpretazione del segnale elettrocardiografico. Per quanto concerne questa simulazione, si è assunta una frequenza cardiaca costante nel corso dell'esperimento pari a:

$$f_c = \frac{1}{T} = \frac{1}{0.86} \text{ s}^{-1} \approx 1.163 \text{ s}^{-1}$$

Le indicazioni provenienti dalla letteratura indicano una compressione rapida e sequenziale dei bracciali a partire dai polpacci fino al basso addome ad una determinata ampiezza propria delle regioni in cui si lavora, seguita da un plateau e da una successiva e altrettanto rapida e istantanea decompressione. Mentre i tempi di salita per passare dal livello di pressione zero al massimo e viceversa sono gli stessi per le 'camere d'aria' poste nelle tre diverse regioni corporee, così non è per gli istanti temporali in cui iniziano a gonfiarsi, e in particolar modo, facendo riferimento all'articolo di Ozawa *et al.* (2001), per quanto riguarda polpacci e cosce questi vengono a trovarsi nella regione di sistole, quando ancora la valvola aortica è aperta. Per evitare di interferire con il lavoro del cuore, nel presente modello si è scelto di far coincidere gli istanti temporali di compressione ad un tempo comune per le tre regioni preso pari a $T_{inf} = (t_s + 0.02) \text{ s}$ compreso nell'intervallo di diastole e in cui si è approssimativamente certi della chiusura totale della valvola aortica. Per i tempi di salita e di discesa (T_{ramp}) e per l'istante temporale in cui ha inizio la decompressione (T_{defl}) si sono seguite le indicazioni della letteratura. La tabella 3.1 mostra una

dettagliata descrizione dei parametri in ingresso che governano la contropulsazione nel presente modello.

Tabella 3.1 Parametri di controllo della contropulsazione esterna.

	Descrizione	Valori di base
T_{inf}	Tempo dall'inizio del periodo cardiaco al quale la pressione inizia a salire	0.3067 s
T_{defl}	Tempo in cui inizia la decompressione dei bracciali dal massimo della pressione esterna	0.72 s
T	Periodo del ciclo cardiaco	0.86 s
f_c	Frequenza cardiaca	1.163 s^{-1}
P_{E4}	Massima pressione esterna applicata ai vasi dei polpacci	200 mmHg
P_{E3}	Massima pressione esterna applicata ai vasi delle cosce	150 mmHg
P_{E2}	Massima pressione esterna applicata ai vasi del basso addome	100 mmHg
T_{ramp}	Tempo che impiega la pressione per passare dal valore minimo al valore massimo e viceversa	0.03 s
ΔP_{seg}	Differenza di pressione fra bracciali adiacenti (la pressione aumenta in direzione dei piedi)	50 mmHg
P_m	Pressione media applicata nelle tre regioni	150 mmHg

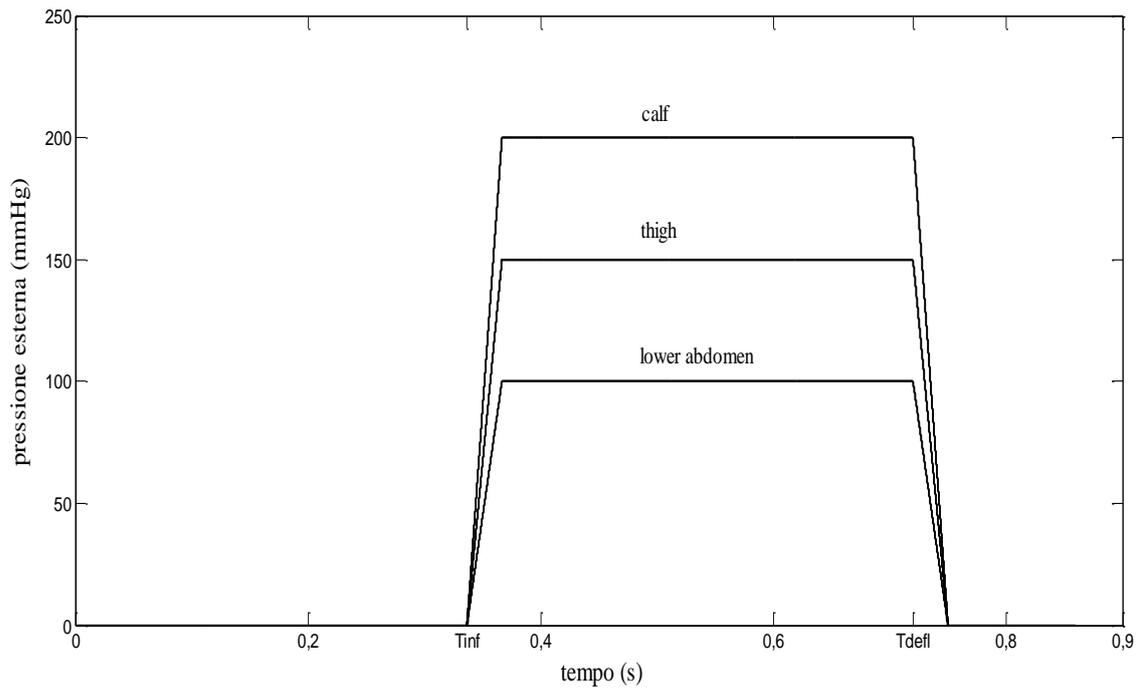


Fig. 3.1 Andamento delle curve di pressione esterna in funzione del tempo per un ciclo cardiaco (LA=lower abdomen, TH=thigh, CA=calf).

3.1. Introduzione della contropulsazione nel modello circolatorio e modifiche all'analogo elettrico

Nei capitoli precedenti il modello di Guyton a due serbatoi è stato modificato fino ad ottenere l'analogo elettrico di fig. 2.3. Su questo circuito si andranno ora ad inserire i componenti necessari per riprodurre l'effetto della contropulsazione. I bracciali si comportano come dei generatori di pressione il cui andamento all'interno del periodo cardiaco è noto. In analogia con quanto visto precedentemente per i componenti resistivi e capacitivi e per le portate cardiache, è opportuno definire l'analogo elettrico del generatore di pressione che consiste nel generatore di tensione. Avremo perciò tre generatori di tensione diversi che sarà necessario collocare negli opportuni rami del circuito.

La pressione esterna andrà ad influire sulla capacità dei vasi di espandersi e contrarsi, e quindi sulla loro complianza. Si collocano di conseguenza i generatori di tensione che riproducono l'attività svolta dai bracciali sui rami che rappresentano le aree corporee soggette alla contropulsazione. In totale si andranno a posizionare sei generatori poiché la stessa pressione esterna è vista sia dai vasi arteriosi che da quelli venosi, secondo lo schema di figura 3.2.

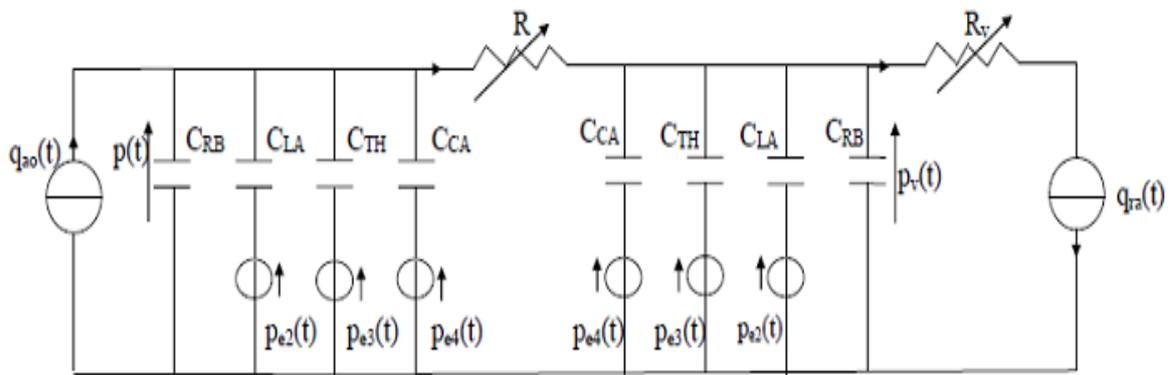


Fig. 3.2 Analogo elettrico in presenza di contropulsazione esterna. Sui rami rappresentanti i compartimenti del LA, TH e CA si sono inseriti dei generatori di tensione variabile, il cui andamento è noto nel tempo, che riproducono l'effetto fisiologico dei generatori di pressione.

In seguito alle modifiche apportate, oltre alla definizione di nuove equazioni differenziali risolutive, occorrerà anche prevedere, come affermato precedentemente, il collasso dei vasi sanguigni per tener conto della possibilità che la pressione trasmurale assuma valori negativi, e le conseguenze che questa considerazione comporta a livello di variazione dei parametri dei componenti circuitali.

3.2. La soluzione numerica del modello in presenza di contropulsazione esterna

In analogia con quanto visto per il modello in condizioni fisiologiche, un approccio alla risoluzione consiste nello scrivere il bilancio dei volumi dei

serbatoi. Si procede alla risoluzione per passi successivi, esaminando prima i compartimenti arteriosi e successivamente e in maniera analoga quelli venosi; l'obiettivo consiste nell'ottenere l'andamento nel tempo delle pressioni aortica (p), venosa (p_v) e nell'atrio destro (p_{ra}).

3.2.1. Analisi della sezione arteriosa

Si riporta di seguito lo stesso circuito di fig. 3.2 nel quale sono state evidenziate, mediante le linee tratteggiate rossa e blu, due parti che possono essere ricondotte a due nodi A e V che agevoleranno la comprensione della soluzione.

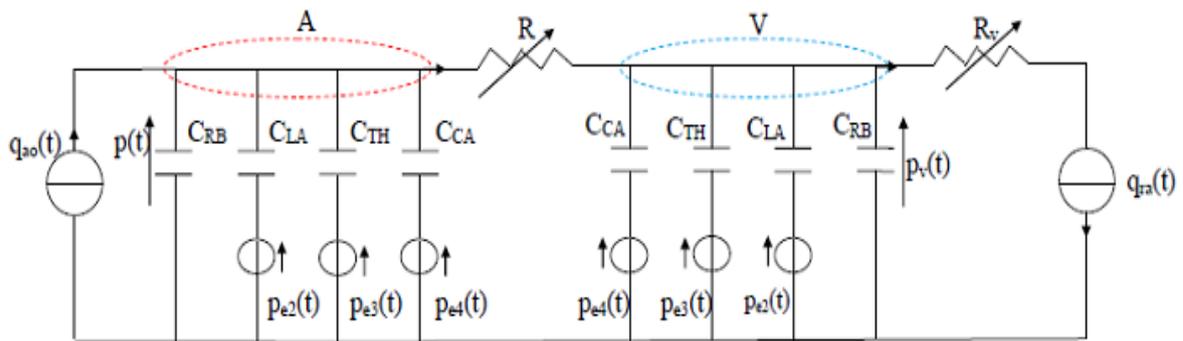


Fig. 3.3 Analogo elettrico in presenza di contropulsazione esterna. Le linee tratteggiate rossa e blu comprendono due parti di circuito che possono essere ricondotte a due nodi A e V.

L'unica corrente entrante in A è q_{ao} , mentre le correnti uscenti sono quelle che attraversano le quattro complianze dei serbatoi arteriosi alle quali si aggiunge quella che percorre il ramo con R (q_{per}). Scrivendone il bilancio si ottiene:

$$i_{C_{RB}} + i_{C_{LA}} + i_{C_{TH}} + i_{C_{CA}} = q_{ao} - q_{per} \quad (3.1)$$

Applicando opportunamente la regola delle maglie si ricava per q_{per} l'espressione:

$$q_{per} = \frac{p(t) - p_v(t)}{R} \quad (3.2)$$

Se si indicano con p_{la} , p_{th} e p_{ca} le tensioni su C_{LA} , C_{TH} e C_{CA} e si esplicitano le correnti sui condensatori, dalla (3.1) si giunge all'equazione:

$$C_{RB} \left(\frac{dp}{dt} \right) + C_{LA} \left(\frac{dp_{la}}{dt} \right) + C_{TH} \left(\frac{dp_{th}}{dt} \right) + C_{CA} \left(\frac{dp_{ca}}{dt} \right) = q_{ao}(t) - q_{per} \quad (3.3)$$

Le pressioni p_{la} , p_{th} e p_{ca} devono essere dichiarate in funzione dei termini noti, ovvero le pressioni esterne, e dell'incognita p , nella maniera seguente:

$$p_{la} = p - p_{e2}$$

$$p_{th} = p - p_{e3}$$

$$p_{ca} = p - p_{e4}$$

Sostituendo in (3.3) le tre equazioni scritte precedentemente, si consegue:

$$C_{RB} \frac{dp}{dt} + C_{LA} \left(\frac{dp}{dt} - \frac{dp_{e2}}{dt} \right) + C_{TH} \left(\frac{dp}{dt} - \frac{dp_{e3}}{dt} \right) + C_{CA} \left(\frac{dp}{dt} - \frac{dp_{e4}}{dt} \right) = q_{ao}(t) - q_{per}$$

E raccogliendo i termini simili:

$$C \frac{dp}{dt} = C_{LA} \left(\frac{dp_{e2}}{dt} \right) + C_{TH} \left(\frac{dp_{e3}}{dt} \right) + C_{CA} \left(\frac{dp_{e4}}{dt} \right) + q_{ao}(t) - q_{per} \quad (3.4)$$

Il contributo effettivo della EECF si realizza nei primi tre termini alla destra dell'uguale; essi sono l'unico fattore che differenzia l'equazione (3.4) dalla (2.1) formulata per il modello circolatorio in condizioni fisiologiche. Per evitare la scrittura di espressioni lunghe e laboriose, nei calcoli successivi verranno posti uguali ad una variabile dipendente dal tempo q_e :

$$q_e(t) = C_{LA} \left(\frac{dp_{e2}}{dt} \right) + C_{TH} \left(\frac{dp_{e3}}{dt} \right) + C_{CA} \left(\frac{dp_{e4}}{dt} \right)$$

Le derivate delle pressioni esterne sono note avendo definito l'andamento in un periodo cardiaco delle stesse, così come note sono anche le

compliance relative a LA, TH e CA; di conseguenza si conosce il valore di q_e per un dato istante temporale.

Con il metodo di Eulero si risolve ora l'equazione (3.4) ottenendone una forma direttamente sfruttabile nel momento di cui si andrà ad implementare il modello con il software di calcolo Matlab:

$$C \frac{p^{(t+1)} - p^{(t)}}{dt} \cong q_e(t) + q_{ao}(t) - q_{per}$$

Esplicitando il valore della pressione all'istante temporale successivo rispetto a quello considerato:

$$p(t + 1) \cong p(t) + \frac{dt}{C} (q_e(t) + q_{ao}(t) - q_{per}) \quad (3.5)$$

3.2.2. Analisi della sezione venosa

Si procede in maniera analoga a quanto visto per il serbatoio arterioso. La linea blu tratteggiata in fig. 3.3 racchiude una parte di circuito che può essere sostituita con un unico nodo V. Utilizzando la regola dei nodi in V si consegue:

$$i_{C_{CAV}} + i_{C_{THV}} + i_{C_{LAV}} + i_{C_{RBV}} = q_{per} - q_{ra} \quad (3.6)$$

Da questa, indicando con p_{lav} , p_{thv} e p_{cav} le tensioni su C_{LAV} , C_{THV} e C_{CAV} e sfruttando l'eq. (3.2), si ha:

$$C_{CAV} \left(\frac{dp_{cav}}{dt} \right) + C_{THV} \left(\frac{dp_{thv}}{dt} \right) + C_{LAV} \left(\frac{dp_{lav}}{dt} \right) + C_{RBV} \left(\frac{dp_v}{dt} \right) = q_{per} - q_{ra} \quad (3.7)$$

Allo stesso modo di quanto svolto precedentemente, per sviluppare un'equazione che sia funzione dei termini noti e delle incognite p e p_v , si devono esprimere p_{lav} , p_{thv} e p_{cav} come:

$$p_{lav} = p_v - p_{e2}$$

$$p_{thv} = p_v - p_{e3}$$

$$p_{cav} = p_v - p_{e4}$$

Sostituendo queste ultime in (3.7), ne consegue l'espressione:

$$C_{CAv} \left(\frac{dp_v}{dt} - \frac{dp_{e4}}{dt} \right) + C_{THv} \left(\frac{dp_v}{dt} - \frac{dp_{e3}}{dt} \right) + C_{LAv} \left(\frac{dp_v}{dt} - \frac{dp_{e2}}{dt} \right) + C_{RBv} \left(\frac{dp_v}{dt} \right) = q_{per} - q_{ra}$$

E raccogliendo i termini simili:

$$C_v \frac{dp_v}{dt} = C_{LAv} \frac{dp_{e2}}{dt} + C_{THv} \frac{dp_{e3}}{dt} + C_{CAv} \frac{dp_{e4}}{dt} + q_{per} - q_{ra} \quad (3.8)$$

I primi tre termini nella parte destra dell'equazione sono il contributo della contropulsazione sui vasi venosi nonché l'unico fattore che differenzia questa equazione dalla (2.2) riferita al modello circolatorio in condizioni normali. Anche in questo caso li si pone uguali ad una variabile q_{eV} per aumentare la chiarezza dell'esposizione:

$$q_{eV}(t) = C_{LAv} \left(\frac{dp_{e2}}{dt} \right) + C_{THv} \left(\frac{dp_{e3}}{dt} \right) + C_{CAv} \left(\frac{dp_{e4}}{dt} \right)$$

Come per le arterie, allo stesso modo per le vene si giunge ad una espressione della p_v direttamente implementabile con il software Matlab, risolvendo la (3.8) e introducendo la variabile q_{eV} :

$$C_v \frac{p_v(t+1) - p_v(t)}{dt} \cong q_{eV}(t) + q_{per} - q_{ra}$$

E quindi esplicitando p_v in funzione dell'istante temporale successivo:

$$p_v(t+1) \cong p_v(t) + \frac{dt}{C_v} (q_{eV}(t) + q_{per} - q_{ra}) \quad (3.9)$$

Nel capitolo 2 si è visto come in questo modello si sia scelto di far variare il valore della CO in funzione della *pram*; per ottenere quest'ultima occorre, di conseguenza, monitorare l'andamento della pressione dell'atrio destro (p_{ra}) che a livello circuitale si trova ai capi del generatore di

pressione q_{ra} . Sfruttando la regola delle maglie, p_{ra} può essere scritta come:

$$p_{ra}(t) = p_v(t) - R_v q_{ra}$$

Alla stessa maniera l'avremmo formulata se avessimo fatto riferimento al modello di Guyton non modificato.

3.3. La previsione del collasso arterioso e venoso

La struttura delle pareti dei vasi sanguigni consente di spiegare il loro comportamento in termini di relazione fra pressione trasmurale e area interna. Le arterie sono costituite principalmente di elastina e collagene: la prima è una proteina fibrosa che ha un allungamento a rottura anche del 100% rispetto alla sua lunghezza iniziale, il collagene, d'altra parte, è formato da lunghe catene proteiche che lo rendono molto robusto ma poco estensibile. Ai due componenti descritti si aggiungono anche le fibre muscolari, disposte in senso circolare.

La percentuale di elastina nelle arterie è decrescente dal centro verso la periferia, in contrapposizione con l'aumento degli altri due costituenti. A variare dal centro verso la periferia è anche il rapporto spessore-diametro interno: in aorta vale circa 1/10, mentre nelle arteriole 1/1. Dalle precedenti considerazioni si deduce che le arterie, a partire dall'aorta per finire con quelle più estreme, aumentano progressivamente la loro robustezza a discapito dell'elasticità. Per le vene vale un discorso simile; tuttavia bisogna tenere conto che le loro pareti sono molto più sottili e con un minore contenuto di elastina e muscoli.

Al variare della pressione trasmurale, arterie e vene si comportano quindi in maniera analoga ma con le dovute considerazioni. Infatti, per la loro

struttura, le vene saranno soggette ad una diminuzione più rapida della loro area interna rispetto alle arterie se sottoposte a pressioni transmurali progressivamente più negative e quindi andranno più velocemente incontro al collasso.

3.3.1. Aggiornamento delle complianze per pressioni transmurali negative

In questo modello si è previsto unicamente il collasso di quei vasi sanguigni sottoposti alla contropulsazione esterna, che equivale ad assumere ipoteticamente l'impossibilità di avere pressioni transmurali negative in condizioni fisiologiche. La relazione fra le complianze e la pressione trasmurale è stata semplificata con una funzione a gradino di ampiezza diversa a seconda del compartimento considerato. Questo tipo di relazione prevede in maniera ideale che il lume dei vasi passi dal valore normale al valore zero, cioè all'impedimento completo del passaggio del sangue, per valori della pressione trasmurale che si sono presi minori di zero per le vene, minori di -10 mmHg per le arterie. Nel corso della simulazione, per ogni regione soggetta alla contropulsazione, occorrerà prevedere il monitoraggio istante per istante all'interno del periodo cardiaco della pressione trasmurale e l'aggiornamento dei valori delle rispettive complianze.

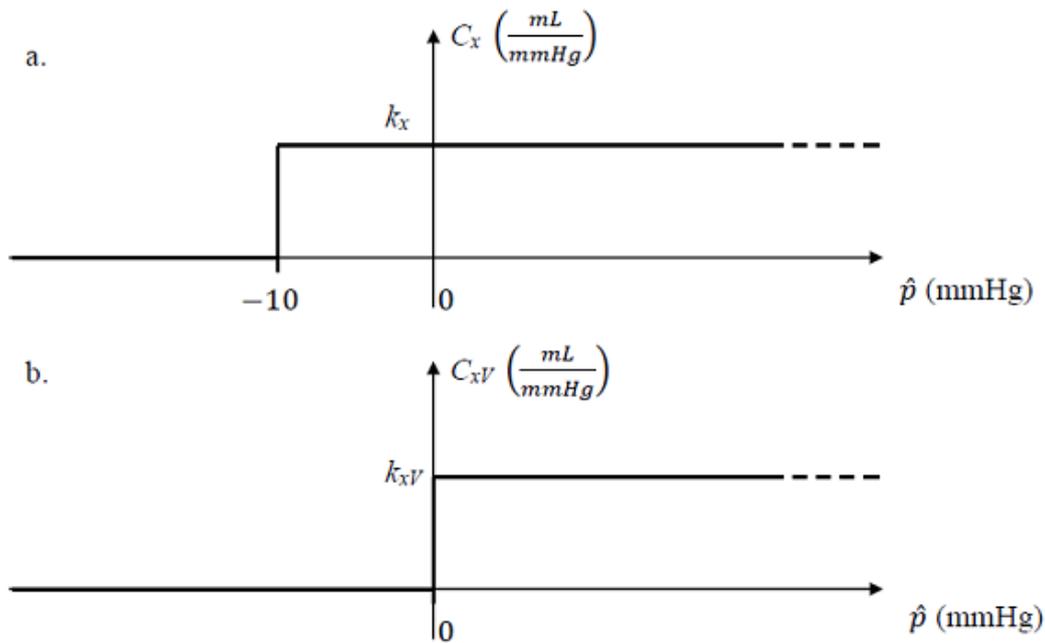


Fig. 3.4 Relazione fra le complianze e la pressione trasmurale (\hat{p}). a) Andamento di una generica complianza arteriosa C_x in funzione di \hat{p} intesa come la differenza fra p e la pressione esterna applicata al compartimento x considerato ($\hat{p} = p - p_x$). b) Andamento di una generica complianza venosa C_{xv} in funzione di \hat{p} intesa come la differenza fra p_v e la pressione esterna applicata al compartimento x considerato ($\hat{p} = p_v - p_x$).

3.3.2. Aggiornamento delle resistenze per pressioni trasmurali negative

Sulla base di quanto visto per le complianze, sarà necessario modificare opportunamente anche i valori di R e R_v ; infatti, quando avviene l'occlusione di un vaso sanguigno, necessariamente anche le resistenze a valle dello stesso devono essere trascurate, venendo meno il passaggio del sangue.

Le resistenze periferiche R e R_v rappresentano il parallelo delle resistenze periferiche di ciascun distretto corporeo; se, in seguito al collasso dei vasi di un compartimento, si porta al limite a infinito il valore di quelle resistenze coinvolte da questo fenomeno, nel computo totale ciò comporta un aumento della resistenza complessiva. Per determinare l'entità di questo

aumento si è proceduto in maniera più dettagliata per le arterie, che contribuiscono alla resistenza totale sistemica in misura decisamente maggiore rispetto alle vene, per le quali si è sfruttata un'approssimazione.

L'albero della circolazione di Westerhof *et al.* prevede la presenza, a valle dei rami più esterni, delle resistenze periferiche arteriose. Il valore di ciascuna di queste è espresso nel relativo articolo: se si va a calcolarne il parallelo si ottiene la resistenza totale periferica che risulta pari a $1 \frac{mmHg}{mL \times s^{-1}}$.

Per poter sfruttare questo dato nel presente modello occorre applicare un fattore riduttivo pari a $0.975 \frac{mmHg}{mL \times s^{-1}}$ che riconduca al valore di R fino a questo momento utilizzato. Quando la pressione trasmurale supera certi valori definiti precedentemente, le complianze relative a questi serbatoi si annullano e conseguentemente anche le resistenze a valle devono essere trascurate non essendo più interessate dal flusso ematico. Per ciascun valore di complianza che si azzerava si deve ricalcolare il valore di R sulla base delle resistenze rimanenti, tenendo presente che se si occludono le arterie a livello del LA, necessariamente il flusso ematico sarà impedito anche in quelle di TH e CA, così come se si occludono quelle a livello di TH, necessariamente il passaggio del sangue sarà interdetto anche attraverso quelle di CA. Di seguito si riporta in tabella 3.2 il valore di R in funzione della situazione in cui ci si trova.

Tabella 3.2 Valore della resistenza totale periferica arteriosa (R) in funzione della pressione trasmurale ($p_{tc}=-10$ mmHg).

Descrizione	Valore della pressione trasmurale (\hat{p})	Resistenza arteriosa
Assenza di collasso arterioso	$\hat{p} = p - p_{e4} \geq p_{tc}$	$R = 0.975 \frac{mmHg}{mL \times s^{-1}}$
Collasso arterioso a livello di CA	$\hat{p} = p - p_{e4} < p_{tc}$	$R = R_{CA} = 1.0961 \frac{mmHg}{mL \times s^{-1}}$
Collasso arterioso a livello di TH	$\hat{p} = p - p_{e3} < p_{tc}$	$R = R_{TH} = 1.1747 \frac{mmHg}{mL \times s^{-1}}$
Collasso arterioso a livello di LA	$\hat{p} = p - p_{e2} < p_{tc}$	$R = R_{LA} = 2.3945 \frac{mmHg}{mL \times s^{-1}}$

L'aggiornamento dei valori della resistenza venosa avviene, per una specifica situazione di occlusione delle vene, moltiplicando il corrispettivo arterioso utilizzato in caso di collasso delle arterie di quella regione, per un coefficiente moltiplicativo α supposto uguale a:

$$\alpha = \frac{R_v}{R} = 0.0256$$

Si deve notare che in questo caso la pressione trasmurale, intesa come differenza fra p_v e la pressione esterna, raggiunge più facilmente valori che comportano il collasso per le considerazioni riportate precedentemente.

Tabella 3.3 Valore della resistenza totale periferica venosa (R_v) in funzione della pressione trasmurale.

Descrizione	Valore della pressione trasmurale (\hat{p})	Resistenza venosa
Assenza di collasso venoso	$\hat{p} = p_v - p_{e4} \geq 0$	$R_v = 0.025 \frac{\text{mmHg}}{\text{mL} \times \text{s}^{-1}}$
Collasso venoso a livello di CA	$\hat{p} = p_v - p_{e4} < 0$	$R_v = R_{VCA} = \alpha R_{CA} = 0.0281 \frac{\text{mmHg}}{\text{mL} \times \text{s}^{-1}}$
Collasso venoso a livello di TH	$\hat{p} = p_v - p_{e3} < 0$	$R_v = R_{VTH} = \alpha R_{TH} = 0.0301 \frac{\text{mmHg}}{\text{mL} \times \text{s}^{-1}}$
Collasso venoso a livello di LA	$\hat{p} = p_v - p_{e2} < 0$	$R_v = R_{VLA} = \alpha R_{LA} = 0.0614 \frac{\text{mmHg}}{\text{mL} \times \text{s}^{-1}}$

4. Valutazione delle grandezze di interesse e confronto con la letteratura

Il modello è stato integrato numericamente mediante il software Matlab per un numero di cicli cardiaci sufficiente a dividere la simulazione in due parti:

- i. simulazione in assenza di pressioni esterne, usata per validare il modello e fornire un termine di paragone ai valori ottenuti con l'applicazione della EECP;
- ii. simulazione con EECP, applicata seguendo le indicazioni riportate precedentemente.

Per l'integrazione numerica si è utilizzato il metodo di Eulero in avanti con un passo di integrazione dt costante pari a 0.0000125 s. Ai fini del confronto fra i diversi risultati, è stata prevista la visualizzazione grafica delle grandezze di interesse nell'ultimo ciclo cardiaco di ciascuna delle due parti della simulazione.

In accordo con l'articolo di Ozawa *et al.* sono state calcolate le seguenti misure di merito:

- i. *Mean Diastolic Pressure* (MDP), che fornisce un'indicazione sulla variazione della pressione media diastolica in seguito alla applicazione della contropulsazione.

$$MDP = \frac{\left[\frac{1}{t_d - t_s} \int_{t_s}^{t_d} p(t) dt \right]_{compr} - \left[\frac{1}{t_d - t_s} \int_{t_s}^{t_d} p(t) dt \right]_0}{\left[\frac{1}{t_d - t_s} \int_{t_s}^{t_d} p(t) dt \right]_0}$$

Dove $p(t)$ è la pressione aortica, t_d è l'istante di fine diastole e t_s è l'istante di fine sistole. I pedici 'compr' e '0' indicano rispettivamente i casi con e senza pressione esterna. Tutti i valori utilizzati si riferiscono a situazioni di regime.

- ii. *Mean Systolic Pressure* (MSP), che quantifica l'effetto della EECF sulla pressione sistolica.

$$MSP = \frac{\left[\frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} p(t) dt \right]_0 - \left[\frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} p(t) dt \right]_{compr}}{\left[\frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} p(t) dt \right]_{compr}}$$

I coefficienti MDP e MSP verranno confrontati con quelli ottenuti nel medesimo modo con il modello più complesso di Ozawa *et al.* per valutare la bontà dei risultati qui conseguiti.

4.1. Condizioni iniziali

Per simulare il modello è necessario definire i valori assunti dalle grandezze all'istante 0, ovvero il primo elemento dei vettori ottenuti con Matlab. Esse sono riassunte nella tabella 4.1.

Tabella 4.1 Condizioni iniziali in input al modello (pms =pressione media di riempimento sistemico, pin =pressione arteriosa iniziale, $pvin$ =pressione venosa iniziale).

	Valore
CO	0 mL/s
q_{ra}	0 mL/s
pms	8 mmHg
pin	8 mmHg
$pvin$	8 mmHg

È stato supposto di partire da condizioni di cuore fermo, con una CO (=VR) nulla e una pressione media di riempimento sistemico (pms) di 8 mmHg. Essa è definita come:

$$pms = \frac{V_s - (V_0 - V_{V0})}{C + C_v};$$

dove V_s è il volume sistemico (pari alla somma del volume di sangue nelle arterie più il volume di sangue nelle vene), V_0 e V_{V0} sono i volumi arterioso e venoso in condizioni di riposo. Quando VR è pari a zero, le pressioni p e p_v assumono lo stesso valore della pms e quindi all'istante iniziale esse sono proprio uguali a 8 mmHg.

4.2. Risultati

Di seguito vengono riportati i risultati della simulazione con il confronto fra le condizioni fisiologiche in assenza di contropulsazione esterna e quelle in presenza dell'azione della contropulsazione.

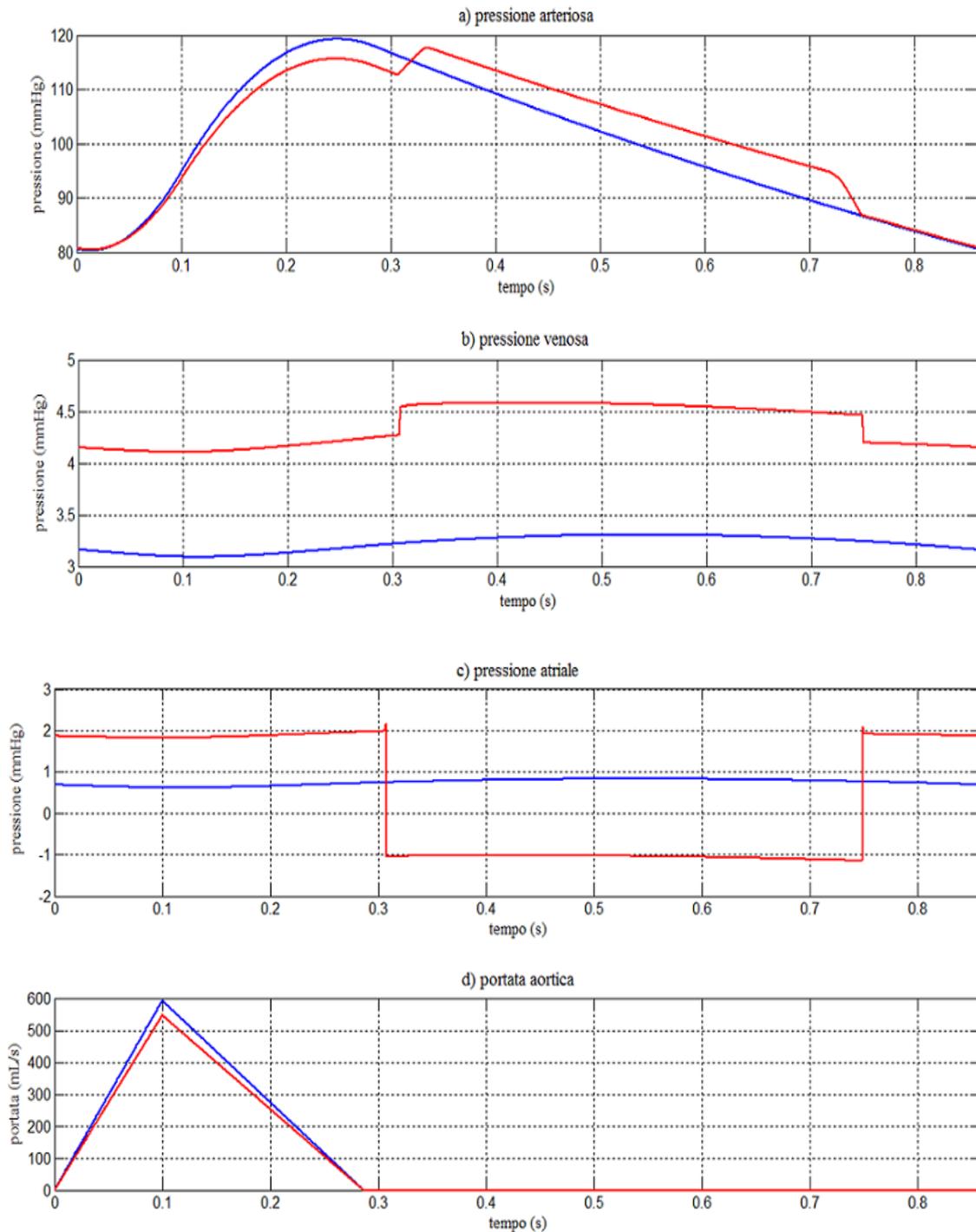


Fig. 4.1 Confronto fra le curve delle principali variabili emodinamiche in assenza di contropulsazione (blu) e in presenza di contropulsazione (rosso). a) andamento di p , b) andamento di p_v , c) andamento di p_{ra} , d) andamento di q_{ao} .

Sulla base dei parametri in ingresso definiti precedentemente, la fig. 4.1 riporta la risposta del modello in termini di grandezze emodinamiche. Per quanto riguarda le linee blu esse fanno riferimento al ciclo cardiaco numero 20 a partire dall'inizio della simulazione, nonché l'ultimo in condizioni

fisiologiche, mentre le linee rosse si rifanno al ciclo cardiaco numero 350, dopo il quale avviene la disattivazione della contropulsazione. Si osserva che la p subisce un aumento nell'intervallo di diastole, e in particolare per i tempi compresi fra T_{inf} e T_{defl} , e una diminuzione in quello di sistole a fronte di una pressione media che non si discosta in maniera considerevole dal valore in assenza di compressione. Per quanto riguarda p_v , rispetto alle condizioni normali la curva si sposta verso l'alto e, in particolare, è evidente il 'salto pressorio' corrispondente all'attivazione della EECP. Gli andamenti c) e d) fanno riferimento alla pressione nell'atrio destro e alla portata aortica. Riguardo quest'ultima si ottiene un risultato contrastante per quanto concerne la curva al termine della contropulsazione: infatti, tra gli effetti della EECP, si evince dalla letteratura anche un incremento della portata aortica, che non si riesce a rilevare con questa simulazione che fornisce in uscita dei valori leggermente inferiori rispetto a quelli in condizioni normali. Si nota, infine, che le curve ottenute in presenza di contropulsazione rappresentano solo una approssimazione di quello che sarebbe il loro reale andamento, al quale si potrebbe tendere mediante un modello più complesso.

In tab. 4.2 è riportato il confronto fra i principali indici emodinamici relativi alle curve di fig. 4.1.

Tabella 4.2 Confronto fra i principali indici emodinamici ottenuti in condizioni fisiologiche e con EECP.

	Simbolo	Condizioni fisiologiche	Con EECP
Pressione arteriosa media	pm	99.6073	102.0636
Pressione arteriosa massima	$pmax$	119.2296	118.4556
Pressione arteriosa minima	$pmin$	80.2714	81.0442
Pressione venosa media	pvm	3.2169	4.4185
Pressione atriale destra media	$pram$	0.7454	0.4096
Portata aortica media	qm	98.8615	91.8667

I coefficienti di merito MSP e MDP sono stati calcolati facendo riferimento alle pressioni arteriose relative all'ultimo ciclo cardiaco in condizioni fisiologiche e all'ultimo ciclo cardiaco con compressione. Il confronto fra gli indici ottenuti con questo modello e gli stessi ricavati con la simulazione della contropulsazione di Ozawa *et al.*, riportato in tab. 4.3, permette una stima della attendibilità dei risultati conseguiti precedentemente.

Tabella 4.3 Confronto fra gli stessi indici MSP e MDP ottenuti con questo modello e con quello sviluppato da Ozawa *et al.*

	Valore ottenuto con questo modello	Valore ottenuto con il modello di Ozawa <i>et al.</i>
MSP	0.0123	0.0238
MDP	0.0441	0.0782

Si nota che sia MSP che MDP ottenuti con la presente simulazione sono positivi in accordo con la letteratura, e questo permette di confermare quanto era già stato anticipato osservando l'andamento della pressione arteriosa di fig. 4.1, ovvero che l'introduzione della contropulsazione comporta una diminuzione della pressione sistolica a fronte del desiderato aumento della pressione diastolica. Tuttavia sia MSP che MDP si discostano dagli stessi calcolati con il modello più articolato di Ozawa *et al.*; da questa osservazione si deduce che la reale diminuzione della pressione sistolica e il reale aumento di quella diastolica sono più accentuati di quanto si riesce a prevedere con questa simulazione e la motivazione risiede nei limiti di questo modello affrontati nel cap. 5.

5. Limiti del modello utilizzato

I risultati presentati nel cap. 4, pur interessanti, mettono in evidenza i limiti del modello utilizzato, inevitabili a fronte delle semplificazioni operate. Le cause degli errori hanno origine diversa e coinvolgono sia gli aspetti matematici e computazionali, sia le approssimazioni applicate alla dinamica della circolazione sanguigna. La risoluzione delle equazioni differenziali con il metodo di Eulero, a fronte della sua semplicità e facilità di implementazione, non è particolarmente precisa ed inoltre dipende dal passo di integrazione scelto che non è stato possibile diminuire ulteriormente rispetto a quello utilizzato. Oltre a questo si aggiungono tutte le considerazioni che implicitamente sono state fatte per giungere allo schema della circolazione riportato nell'analogo elettrico di fig. 3.2.

Il cuore e la dinamica della circolazione polmonare sono stati tradotti mediante due generatori di corrente, q_{ao} e q_{ra} , raffiguranti le portate che escono dal ventricolo sinistro e che entrano nell'atrio destro; questa scelta comporta di fatto l'impossibilità di considerare nel dettaglio tutti i meccanismi fisiologici propri del cuore e della circolazione polmonare. Inoltre non si è previsto in questo modo di includere nel modello il flusso coronarico, che risulta essere un parametro importante per quanto concerne gli effetti provocati dalla contropulsazione esterna.

Delle ipotesi importanti sono state assunte anche in relazione ai meccanismi regolatori dei vasi sanguigni; per svilupparle è necessario partire dalle proprietà che interessano un tratto infinitesimo dx di vaso con pareti deformabili.

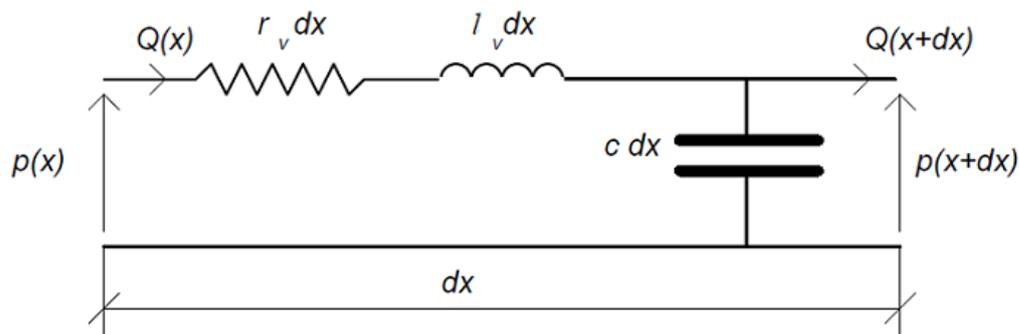


Fig. 5.1 Analogo elettrico di un tratto infinitesimo di vaso sanguigno.

In fig. 5.1 sono presenti, sotto forma di analogo circuitale, le principali proprietà delle pareti di un vaso sanguigno attraversato, per ipotesi, da un fluido incomprimibile. Con r_v , l_v e c_v si sono indicate rispettivamente resistenza, inertanza e complianza vascolare per unità di lunghezza. Si può pensare un vaso sanguigno costituito da tanti segmenti infinitesimi dx dove ciascuno contribuisce con una propria resistenza, inertanza e complianza. In questa simulazione di questi tre contributi si è considerato unicamente quello della complianza, il cui significato fisiologico è già stato delineato nelle pagine precedenti, mentre non si è tenuto conto della resistenza e della inertanza delle arterie e delle vene, proprietà legate alla viscosità e all'inertanza del fluido.

Per quanto riguarda le complianze, esse sono state approssimativamente ritenute costanti per i diversi compartimenti, ma questo è valido solo per limitati valori di escursione pressoria. In questo modello si è assunto idealmente che il flusso ematico passi al valore nullo per pressioni transmurali che superano determinate soglie invece di considerare la sua progressiva diminuzione in funzione dell'area vascolare.

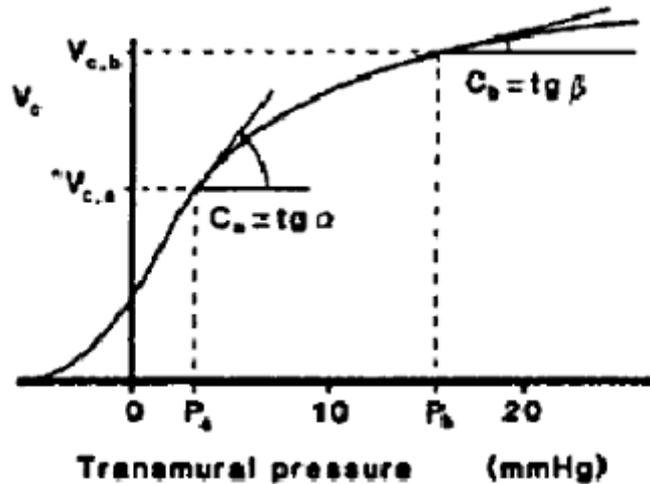


Fig. 5.2 Relazione naturale fra il volume vascolare (V_c) e la pressione trasmurale (transmural pressure) per un generico condotto. Per ogni punto sulla curva, la tangente rappresenta il valore della compliance. ($P_a, V_{c,a}$) e ($P_b, V_{c,b}$) sono due generici punti appartenenti alla curva. Riprodotta da [3].

Si nota dalla fig. 5.2, che riporta per un generico vaso l'andamento fisiologico del volume vascolare in funzione della pressione trasmurale (\hat{p}), quanto il valore della compliance ($dV/d\hat{p}$) sia soggetto a significative variazioni se cambia la pressione. Anche il valore calcolato per le resistenze periferiche, di conseguenza, è un'approssimazione che non tiene conto dell'andamento progressivo del volume vascolare al modificarsi della pressione trasmurale. Inoltre, per quanto riguarda R e R_v , si è supposto che non dipendano dalle condizioni metaboliche in cui ci si trova: si tratta di un'ipotesi di lavoro ideale, il loro valore infatti può variare moltissimo in funzione delle esigenze dell'organismo.

Anche le curve relative alla funzione cardiaca e alla portata aortica costituiscono delle approssimazioni: la linea 'spezzata' utilizzata in fig. 2.5 rappresenta un andamento al limite della prima, mentre per la seconda si è utilizzato l'impulso triangolare di fig. 2.6 che non tiene conto dell'incisura dicrota, ovvero del reflusso della massa ematica verso il ventricolo nell'intervallo di tempo che impiega la valvola aortica a chiudersi.

Per la pressione venosa è stato ricavato un unico dato concernente la pressione venosa centrale e quindi è stata assunta costante nei diversi distretti corporei. Se si considera l'effetto della compressione delle vene nelle estremità periferiche, queste si troveranno in uno stato di collasso dipendente dall'ampiezza e dalla frequenza con cui viene applicata la pressione esterna, stato che permane fino alla successiva decompressione. Perciò, quando i vasi sono schiacciati, la pressione venosa in quei compartimenti sarà maggiore di una certa quantità rispetto alla pressione venosa centrale e viceversa durante il rilassamento. Una seconda considerazione, meno rilevante rispetto alla precedente, consiste in un leggero aumento della pressione venosa centrale dovuto all'aumento del ritorno venoso in seguito alla EECP.

Conclusioni

Il modello sviluppato in questo lavoro di tesi è stato realizzato con l'intento di fornire uno strumento per lo studio della risposta cardiovascolare alla contropulsazione esterna. Nonostante i limiti legati alle approssimazioni che è stato necessario introdurre per semplificare la simulazione, l'analisi delle grandezze in output consente comunque di stimare l'efficacia della EECP. Nelle pagine precedenti la circolazione sistemica è stata riprodotta mediante un analogo elettrico che consente unicamente lo studio delle principali variabili emodinamiche; tuttavia si è tenuto conto che aggiungendo anche solo alcuni componenti, senza apportare modifiche alla struttura di base, sarebbe possibile ampliare il campo dell'analisi per esempio all'osservazione del flusso coronarico, il cui aumento sembra risultare uno dei benefici più importanti della terapia. Un altro elemento rilevante riguarda la possibilità di adattare i parametri in ingresso in funzione del tipo di analisi che si vuole realizzare. I risultati presentati sono riferiti a persone in condizioni normali ma, adattando i dati in input al sistema, è possibile, per esempio, simulare la risposta della EECP ad un cuore soggetto a disfunzioni piuttosto che ad uno particolarmente allenato. La definizione del migliore assetto parametrico rappresenta ancora oggi un punto fondamentale su cui lavorare per ottimizzare i risultati di questa terapia.

Concludendo, il modello sviluppato rappresenta un primo tentativo verso l'obiettivo di fornire allo studio della risposta cardiovascolare alla contropulsazione esterna uno strumento di facile implementazione, e, allo

stesso tempo, sufficientemente accurato per definire quantitativamente il legame fra i parametri della contropulsazione e gli andamenti delle variabili emodinamiche di interesse.

Appendice

Tabella A Analogia fra i simboli utilizzati nel testo e quelli presenti nello script di Matlab.

	Testo	Script di Matlab
Compliance delle arterie non sottoposte a pressione esterna	C_{RB}	C1
Compliance delle arterie del basso addome sottoposte a pressione esterna	C_{LA}	C2
Compliance delle arterie delle cosce sottoposte a pressione esterna	C_{TH}	C3
Compliance delle arterie dei polpacci sottoposte a pressione esterna	C_{CA}	C4
Compliance delle vene non sottoposte a pressione esterna	C_{RBv}	C1V
Compliance delle vene del basso addome sottoposte a pressione esterna	C_{LAv}	C2V
Compliance delle vene delle cosce sottoposte a pressione esterna	C_{THv}	C3V
Compliance delle vene dei polpacci sottoposte a pressione esterna	C_{CAv}	C4V
Portata aortica	$q_{ao}(t)$	q(t)
Picco della portata aortica	Q_p	Q

SCRIPT DI MATLAB

```
clear all, close all, format compact
```

```
% np = n. totale di periodi da simulare, npe1 = n.  
di periodi in cui inizia l'applicazione delle  
pressioni esterne, npe2 = ultimo n. di periodi in  
cui si applicano le pressioni esterne
```

```
np=350  
npe1=21  
npe2=np
```

```
% definizione delle complianze arteriose
```

```

C2=0.0343;
C3=0.0487;
C4=0.00813;
C=1.5;
C1=C-C2-C3-C4;

```

```

% definizione delle complianze venose

```

```

k=15;
C2V=C2*k;
C3V=C3*k;
C4V=C4*k;
CV=C*k;
C1V=CV-C2V-C3V-C4V;

```

```

% definizione delle resistenze totali periferiche

```

```

% Resistenze periferiche regionali

```

```

RR=[19.8021 133.4183 38.0593 16.3613 25.5601
8.0051 6.5656 48.4519 90.5840 18.9594 33.5652
33.5652 39.3233 68.1136 112.3522 593.3603]*.975;

```

```

% Conduttanza totale periferica quando collassano
le arterie del basso addome

```

```

Gla=4*(1/RR(9)+1/RR(2))+1/RR(3)+1/RR(1)+1/RR(4)+1/
RR(5)+2*(1/RR(14)+1/RR(15)+1/RR(16)+1/RR(10));

```

```

% Resistenza totale periferica in assenza di
pressione esterna

```

```

la=1; th=1; ca=1;

```

```

R=1/(Gla+la*(1/RR(7)+1/RR(8))+2*(la*(1/RR(6))+th*(
1/RR(11))+ca*(1/RR(12)+1/RR(13))))

```

```

% Resistenza totale periferica quando collassano
le arterie del basso addome

```

```

la=0; th=0; ca=0;

```

```

Rla=1/(Gla+la*(1/RR(7)+1/RR(8))+2*(la*(1/RR(6))+th
*(1/RR(11))+ca*(1/RR(12)+1/RR(13))))

```

```

% Resistenza totale periferica quando collassano
solo le arterie delle cosce

```

```

la=1; th=0; ca=0;

```

```

Rth=1/(Gla+la*(1/RR(7)+1/RR(8))+2*(la*(1/RR(6))+th
*(1/RR(11))+ca*(1/RR(12)+1/RR(13))))

```

```

% Resistenza totale periferica quando collassano
solo le arterie dei polpacci
la=1; th=1; ca=0;
Rca=1/(Gla+la*(1/RR(7)+1/RR(8))+2*(la*(1/RR(6))+th
*(1/RR(11))+ca*(1/RR(12)+1/RR(13)))

% resistenza (totale) venosa sistemica
Rv=1-R;
% Resistenze venose quando collassano le vene del
basso addome (RVla), solo le vene delle cosce
(RVth), solo le vene dei polpacci (RVca)
alfa=Rv/R;
RVla=Rla*alfa; RVth=Rth*alfa; RVca=Rca*alfa;

% definizione dei parametri relativi al ciclo
cardiaco
dt=0.0000125
T=0.86;
tp=0.1;
ts=T/3;
n=T/dt;           % n. di campioni in un periodo
t=(0:n-1)*dt;    % istanti di campionamento

% definizione dei parametri relativi alla curva di
funzione cardiaca e alla portata aortica
COsat=12.5*1000/60;
pramsat=COsat*4*60/5000-4;
% definizione dei parametri iniziali
CO=0;
q=zeros(1,n);
pms=8;
pin=pms;
pvin=pms;
gra=CO;

% definizione della pressione esterna al basso
addome
Tinf=ts+0.02, Tdefl=0.72, Tramp=0.03

```

```

pe2=zeros(1,n);
PE2=100;
te2a=Tinf;
te2b=Tinf+Tramp;
te2c=Tdefl;
te2d=Tdefl+Tramp;
pe2forma=[0 0 PE2 PE2 0 0];
te2forma=[0 te2a te2b te2c te2d T];
pe2=interp1(te2forma,pe2forma,t);

% definizione della pressione esterna alle cosce
pe3=zeros(1,n);
PE3=150;
te3a=te2a;
te3b=te2b;
te3c=te2c;
te3d=te2d;
pe3forma=[0 0 PE3 PE3 0 0];
te3forma=[0 te3a te3b te3c te3d T];
pe3=interp1(te3forma,pe3forma,t);

% definizione della pressione esterna ai polpacci
pe4=zeros(1,n);
PE4=200;
te4a=te2a;
te4b=te2b;
te4c=te2c;
te4d=te2d;
pe4forma=[0 0 PE4 PE4 0 0];
te4forma=[0 te4a te4b te4c te4d T];
pe4=interp1(te4forma,pe4forma,t);

qem=0; qeVm=0;
a=0; % flag di assenza (a=0) / presenza
(a=1) delle pressioni esterne
for nc=1:np % nc : contatore dei periodi
    if nc >= npe1 a=1; end
    if nc > npe2 a=0; end

```

```

    p(1)=pin;    pv(1)=pvin;
    for i=1:n-1  % i : contatore degli istanti di
campionamento all'interno dell'nc-esimo periodo
cardiaco

        Rp=R;    RVp=Rv;
        ptc=-10;    % pressione trasmurale a cui
si ha il collasso delle arterie

        C1p=C1;
        % collasso delle arterie dei polpacci
        C4p=C4;
        if a*pe4(i) > p(i)-ptc; C4p=0; Rp=Rca; end
        % collasso delle arterie delle cosce
        C3p=C3;
        if a*pe3(i) > p(i)-ptc  C3p=0; Rp=Rth; end
        % collasso delle arterie del basso addome
        C2p=C2;
        if a*pe2(i) > p(i)-ptc; C2p=0; Rp=Rla; end
        % aggiornamento della complianza totale
arteriosa
        Cp=C1p+C2p+C3p+C4p;

        C1Vp=C1V;
        % collasso delle vene dei polpacci
        C4Vp=C4V;
        if a*pe4(i) > pv(i); C4Vp=0; RVp=RVca; end
        % collasso delle vene delle cosce
        C3Vp=C3V;
        if a*pe3(i) > pv(i); C3Vp=0; RVp=RVth; end
        % collasso delle vene del basso addome
        C2Vp=C2V;
        if a*pe2(i) > pv(i); C2Vp=0; RVp=RVla; end
        % aggiornamento della complianza totale
venosa
        CVp=C1Vp+C2Vp+C3Vp+C4Vp;

```

```

        % calcolo della portata che attraversa la
resistenza periferica arteriosa
        qper=(p(i)-pv(i))/Rp;
        % calcolo delle derivate delle pressioni
esterne rispetto al tempo
        dpe2=a*(pe2(i+1)-pe2(i))/dt;
        dpe3=a*(pe3(i+1)-pe3(i))/dt;
        dpe4=a*(pe4(i+1)-pe4(i))/dt;
        qe(i)=C2p*dpe2+C3p*dpe3+C4p*dpe4;
        qeV(i)=C4Vp*dpe4+C3Vp*dpe3+C2Vp*dpe2;

        % calcolo del valore della pressione
arteriosa all'istante di campionamento (i+1)esimo
        p(i+1)=p(i)+(dt/Cp*(q(i)-qper+qe(i)));
        % calcolo del valore della pressione
venosa all'istante di campionamento (i+1)esimo
        pv(i+1)=pv(i)+(dt/CVp*(qper-qra+qeV(i)));
        % calcolo della pressione nell'atrio
destro
        pra(i)=pv(i)-RVp*qra;
    end

        % calcolo del valore della pressione
nell'atrio destro all'istante di campionamento n-
esimo
        pra(n)=pv(n)-RVp*qra;
        % salvataggio dei vettori e visualizzazione
dei principali indici emodinamici relativi
all'ultimo periodo in condizioni fisiologiche (nc
= npel-1)
        if nc == npel-1;
            p0=p; pv0=pv; pra0=pra; q0=q;
            CO0=CO,          pmin0=min(p0),          pmax0=max(p0),
            pm0=mean(p0),    pvm0=mean(pv0),          pram0=mean(pra0),
            qm0=mean(q0)
        end

```

```

    % calcolo della CO in funzione di pram per
l'(nc+1)-esimo periodo
    pram=mean(pra);
    if pram <= -4 CO=0; end
    if pram > -4 CO=5000/60/4*(pram+4); end
    if pram >= pramsat CO=COsat; end
    % vettore dei valori campionati di portata
aortica nel periodo (nc+1)-esimo
    Q=T/ts*CO*2;
    qforma=[0 Q 0 0];
    tforma=[0 tp ts T];
    q=interp1(tforma,qforma,t);
    % definizione dei valori della pressione
arteriosa, venosa e della portata nell'atrio
destro all'inizio del periodo (nc+1)-esimo
    pin=p(n);
    pvin=pv(n);
    qra=mean(q);
    % calcolo delle derivate delle pressioni
esterne rispetto al tempo relative all'istante n-
esimo
    dpe2=a*(pe2(1)-pe2(n))/dt;
    dpe3=a*(pe3(1)-pe3(n))/dt;
    dpe4=a*(pe4(1)-pe4(n))/dt;
    qe(n)=C2p*dpe2+C3p*dpe3+C4p*dpe4;
    qeV(n)=C4Vp*dpe4+C3Vp*dpe3+C2Vp*dpe2;
end

% figure (1): confronto fra gli andamenti in
assenza e in presenza di contropulsazione per la
pressione arteriosa e venosa
figure(1)
subplot(211)
plot(t,p0,'b',t,p,'r'), v=axis; v(2)=T; axis(v);
grid, title('pressione arteriosa')
ylabel('pressione (mmHg)')
subplot(212)

```

```

plot(t,pv0,'b',t,pv,'r'), v=axis; v(2)=T; axis(v);
grid, title('pressione venosa')
xlabel('tempo (s)'), ylabel('pressione (mmHg)')
% figure (2): confronto fra gli andamenti in
% assenza e in presenza di contropulsazione per la
% pressione nell'atrio destro e la portata aortica
figure(2)
subplot(211)
plot(t,pra0,'b',t,pra,'r'), v=axis; v(2)=T;
axis(v); title('pressione atriale'), grid
xlabel('tempo (s)'), ylabel('pressione (mmHg)')
subplot(212)
plot(t,q0,'b',[0 T],[CO0 CO0],'b',t,q,'r',[0
T],[CO CO],'r'), v=axis; v(2)=T; axis(v);
title('portata aortica'), grid
xlabel('tempo (s)'), ylabel('portata (mL/s)')
% visualizzazione dei principali indici delle
% variabili emodinamiche relativi all'ultimo periodo
% con contropulsazione
pvm=mean(pv), pram=mean(pra), qm=mean(q)
pmin=min(p), pmax=max(p), pm=mean(p)
% calcolo degli indici di efficacia MDP e MSP
n1=round(n/3);
pms0=mean(p0(1:n1));
pmsc=mean(p(1:n1));
MSP=(pms0-pmsc)/pms0
pmd0=mean(p0(n1+1:n));
pmdc=mean(p(n1+1:n));
MDP=(pmdc-pmd0)/pmd0

```

Riferimenti

1. A. P. Avolio. *Multi-branched model of the human arterial system*. Medical & Biological Engineering & Computing (1980), 18, 709-718.
2. J. Bai, K. Ying, D. Jaron. *Cardiovascular responses to external counterpulsation: a computer simulation*. Medical & Biological Engineering & Computing (1992), 30, 317-323.
3. P. Bruinsma, T. Arts, J. Dankelman, J. A. E. Spaan. *Model of the coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance*. Basic Research in Cardiology (1988), 83, 510-524
4. A. M. Feldman *et al.* *Enhanced External Counterpulsation: Mechanism of Action*. Clinical Cardiology (2002), 25, Suppl. 2: 11-15.
5. Dispense corso di Bioingegneria L 2014/2015, prof. Gianni Gnudi, corso di laurea in Ingegneria Biomedica, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna – sede di Cesena.

6. W. E. Lawson *et al.* *Efficacy of Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Angina Pectoris*. American Journal of Cardiology (1992), 70, 859-862.

7. A. Manchanda, O. Soran *et al.* *Enhanced External Counterpulsation and Future Directions*. Journal of the American College of Cardiology (2007), 50, 1523-1531.

8. E. T. Ozawa, K. E. Bottom, X. Xiao, R. D. Kamm. *Numerical Simulation of Enhanced External Counterpulsation*. Annals of Biomedical Engineering (2001), 29, 284-297.

9. N. Westerhof, F. Bosman, C. J. De Vries, A. Noordergraaf. *Analog studies of the human systemic arterial tree*. Journal of Biomechanics (1969), 2, 121-143.

10. <http://www.eecp.com/index.php>

