

ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

CAMPUS DI CESENA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA  
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**STUDIO DEI PARAMETRI CHE  
DETERMINANO LA GITTATA SISTOLICA E  
LA PRESSIONE AORTICA**

Elaborato in: Bioingegneria L

Relatore:  
Prof. Gianni Gnudi

Presentata da:  
Rossella Rocca

Sessione II  
Anno Accademico 2012/2013



*“A mio Padre, il mio angelo più bello,  
a mia Madre, che ha sempre creduto in me,  
ai miei nonni,  
a Ercole, a Fortunato,  
ai miei zii,  
a tutta la mia famiglia”*



*“Non dimenticare mai che l’amore che provo per te  
è come il vento: non potrai mai vederlo ma potrai  
sempre sentirlo... ovunque sarai”*



<b>INTRODUZIONE</b>	<b>9</b>
<b>1 FUNZIONALITÀ CARDIACA</b>	<b>11</b>
1.1 CONCETTO DI FUNZIONALITÀ CARDIACA . . . . .	11
1.2 CICLO CARDIACO . . . . .	13
1.3 CICLO PRESSIONE - VOLUME . . . . .	16
<b>2 MODELLI DI RIFERIMENTO</b>	<b>19</b>
2.1 ORIGINI DEL MODELLO WINDKESSEL . . . . .	19
2.2 MODELLO WINDKESSEL A TRE ELEMENTI . . . . .	21
2.3 ELASTANZA TEMPO - VARIANTE COME MODELLO DELLA CONTRAZIONE VENTRICOLARE . . . . .	23
<b>3 METODI</b>	<b>25</b>
3.1 MODELLO MATEMATICO PER CUORE E SISTEMA ARTERIOSO . . . . .	25
3.2 APPROSSIMAZIONE DI ELASTANZA MEDIANTE FUNZIONE PERIODICA “DOUBLE-HILL” . . . . .	29
3.3 PARAMETRI DEL MODELLO BASE . . . . .	29
3.4 ANALISI DIMENSIONALE . . . . .	30
3.5 TEOREMA DI BUCKINGHAM . . . . .	31
<b>4 RISULTATI</b>	<b>35</b>
4.1 VALIDAZIONE DEL MODELLO . . . . .	35
4.2 VALIDAZIONE DEL MODELLO AL CASO UMANO . . . . .	38
<b>5 DISCUSSIONE</b>	<b>47</b>
5.1 OBIETTIVI . . . . .	47
5.2 UNIVERSALITÀ DELL’APPROCCIO E APPLICABILITÀ DELLE FORMULE EMPIRICHE . . . . .	47
5.3 GENERALITÀ . . . . .	48
5.4 LIMITAZIONI . . . . .	48
5.5 IMPLICAZIONI . . . . .	51
<b>6 CONCLUSIONI</b>	<b>57</b>
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>61</b>



## INTRODUZIONE

La stesura di questo elaborato di tesi trova le basi sull'articolo di Stergiopoulos et al. "*Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure*" pubblicato sulla rivista americana *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* nel 1996.

Si cerca di investigare sull'importanza che ricoprono alcuni parametri che descrivono il muscolo cardiaco e l'albero arterioso e sulla loro rispettiva influenza sulla pressione sistolica, pressione diastolica e sul volume di sangue eiettato in un battito, ovvero la gittata sistolica.

Si procede con la descrizione in dettaglio della funzionalità cardiaca mediante il modello ad elastanza tempo variabile e il modello windkessel a tre elementi simulando così la contrazione ventricolare e l'albero arterioso sistemico.

In dettaglio per quanto riguarda la struttura dell'elaborato è bene specificare che l'analisi teorica affrontata nei primi due capitoli ha l'obiettivo primario di:

1) chiarire i principali e caratteristici meccanismi che si trovano alla base della funzionalità cardiaca e procedere quindi con i richiami relativi alla fisiologia del sistema cardio-circolatorio facendo particolare attenzione al concetto di ciclo cardiaco, ciclo pressione-volume e fattori che determinano la funzionalità cardiaca in dettaglio;

2) illustrare quelli che sono i principali modelli di riferimento presenti in letteratura che descrivono la contrazione del ventricolo sinistro in termini di analisi pressione-volume ventricolari istantanei.

Dal terzo capitolo in avanti si prosegue verso quello che è il vivo della trattazione dell'articolo di riferimento, nel capitolo appena citato si fa luce sui dettagli che caratterizzano il modello matematico utilizzato per approssimare al meglio il sistema cuore-sistema arterioso e sull'applicazione della teoria dell'analisi dimensionale mediante l'utilizzo del Teorema di Buckingham al fine di ricavare i parametri di interesse.

Nel quarto capitolo si riportano i risultati dello studio con annessa validazione del modello e la sua applicazione rispetto al caso umano.

Il quinto capitolo è sede della discussione dei risultati ottenuti cercando di far luce sull'universalità e applicabilità delle formule empiriche ottenute e su eventuali limitazioni e implicazioni riscontrabili.

Tale elaborato si chiude con alcune conclusioni in merito allo studio effettuato.

# Capitolo 1

## FUNZIONALITÀ CARDIACA

### 1.1 CONCETTO DI FUNZIONALITÀ CARDIACA

Il sistema circolatorio include una pompa, il cuore, una serie di condotti di distribuzione e di raccolta, i vasi sanguigni, e un esteso sistema di piccoli vasi che consentono un rapido scambio tra il sangue e i tessuti.

Possiamo quindi vedere il cuore come 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 specifiche funzioni vitali.

È importante considerare 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 sistolica, entrambe sono determinate dall'interazione tra il cuore, il sistema arterioso e il sistema venoso.

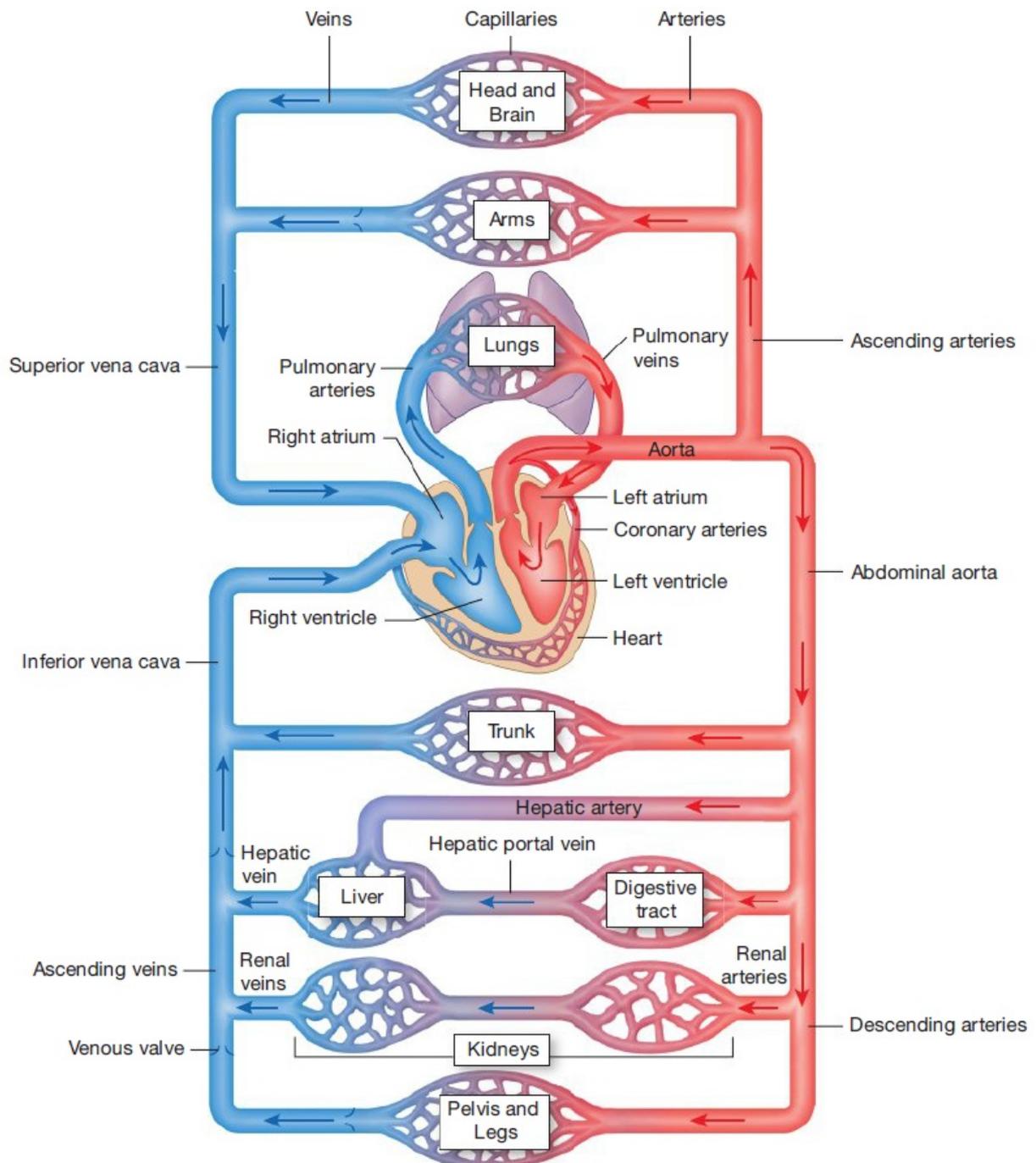
Nel caso del ventricolo sinistro:

> 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.



**Figura 1.1:** Rappresentazione schematica della disposizione in serie e in parallelo dei vasi che costituiscono il sistema circolatorio. I letti capillari sono rappresentati da sottili linee che connettono le arterie (lato destro) alle vene (lato sinistro). Gli ispessimenti delle porzioni prossimali ai capillari indicano le arteriole. Immagine riprodotta da [4].

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 essere ricavati parametri importanti che forniscono anche informazioni sulle proprietà del muscolo cardiaco, il miocardio.

## 1.2 CICLO CARDIACO

Si definisce ciclo cardiaco l'insieme di eventi che si verificano nell'arco di tempo necessario per un singolo battito cardiaco. Il ciclo cardiaco è visto quindi come il susseguirsi di due periodi caratteristici: sistole e diastole. Vediamo meglio in dettaglio quali sono le peculiarità che differenziano tali due periodi. La sistole, identificata anche con il termine di contrazione cardiaca, è il periodo di tempo durante il quale il muscolo si trasforma dal suo stato di totale rilassamento a quello 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, identificata anche con il termine di rilassamento cardiaco, invece è il periodo di tempo durante il quale il muscolo si rilassa, ossia dallo stato di massima attivazione (che si verifica verso la fine della sistole) torna al suo stato di riposo. E' possibile inoltre suddividere i due periodi caratteristici del ciclo cardiaco in fasi:

### SISTOLE VENTRICOLARE

*Contrazione isovolumetrica* Si ha un aumento della pressione intraventricolare per contrazione dei fasci muscolari, senza accorciamento, ciò comporta la chiusura della valvola mitrale e si identifica con la parte iniziale del primo dei toni cardiaci. Vi è un aumento della pressione intra-atriale e in questo momento la camera ventricolare è *chiusa*, poiché sia la

mitrale che l'aorta sono chiuse. Al termine di questa fase si raggiungono, all'incirca, 80 mmHg di pressione.

*Eiezione* L'inizio della fase di *eiezione rapida* è individuabile attraverso l'apertura della valvola aortica, l'aumento di pressione in aorta e la diminuzione del volume ventricolare; il picco di pressione si aggira intorno ai 125-130 mmHg. Il successivo periodo di *eiezione lenta*, più difficile da individuare, inizia quando la curva del *volume ventricolare* mostra un rallentamento della velocità di efflusso e termina alla fine dell'eiezione, con una pressione di circa 100 mmHg. Durante tutta la fase di efflusso i fasci muscolari si accorciano.

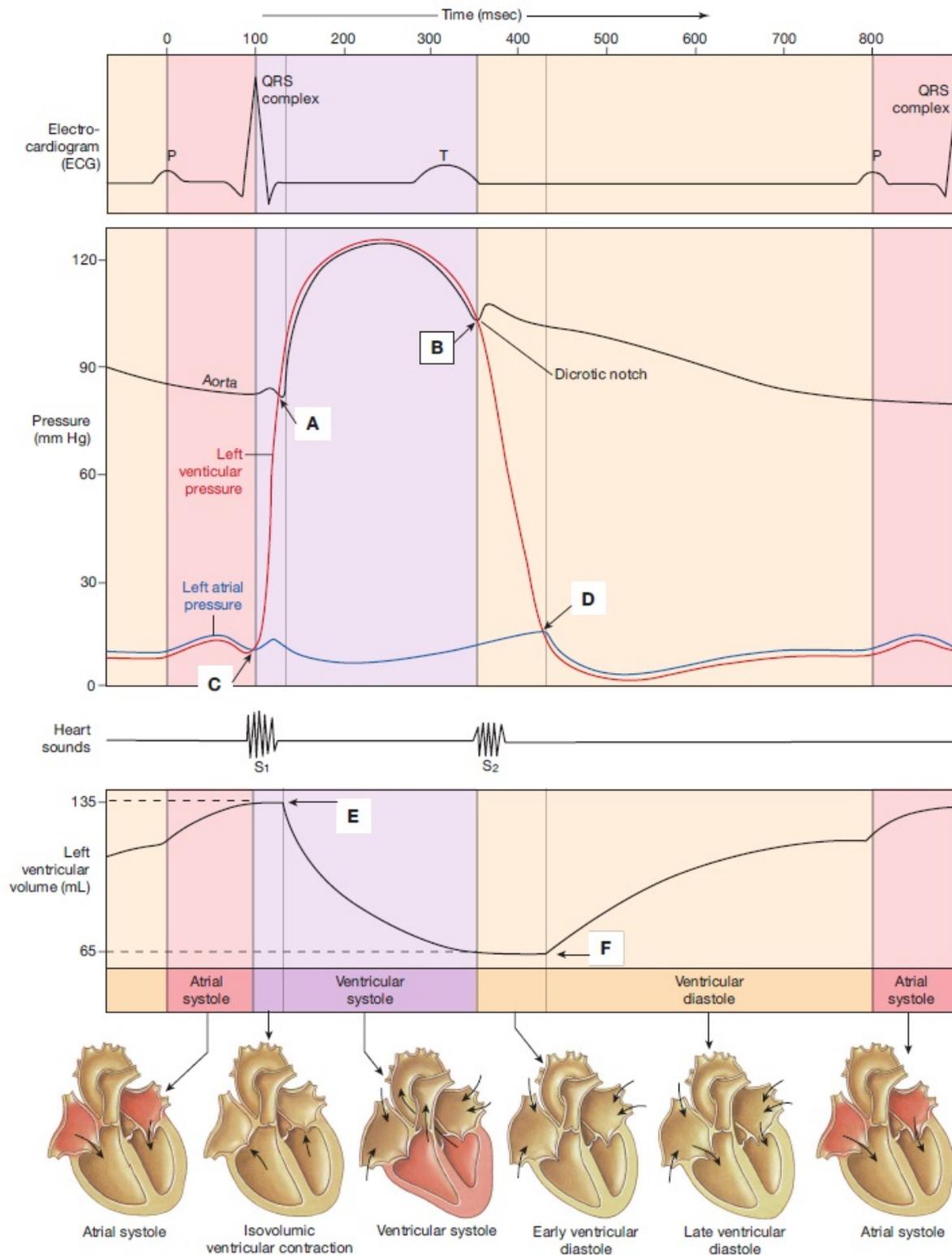
La seconda fase (che coincide con la *protodiastole*) è determinata dalla riduzione del gradiente ventricolo-aorta con caduta della pressione intraventricolare e dalla graduale inattivazione dei fasci muscolari che si sono attivati per primi. La fine di questa fase coincide con il termine della sistole e con l'*incisura aortica*, cioè la chiusura della valvola aortica, che determina la prima parte del secondo dei toni cardiaci.

## DIASTOLE VENTRICOLARE

*Rilasciamento isovolumetrico* Identifica il periodo tra la chiusura delle valvole semilunari e l'apertura delle valvole AV. E' caratterizzato da una rapidissima caduta della pressione ventricolare senza però variazioni del volume.

*Fase di riempimento rapido* Gran parte del riempimento ventricolare avviene immediatamente dopo l'apertura delle valvole AV, quando il sangue ritornato agli atri nel corso della sistole ventricolare precedente è improvvisamente immesso nei ventricoli che si stanno rilasciando. L'inizio della fase di riempimento rapido è indicato con dalla riduzione della pressione nel ventricolo sinistro che scende a valori inferiori rispetto a quella dell'atrio sinistro e che di conseguenza provoca l'apertura della valvola mitrale.

*Diastasi* E' la fase di riempimento lento e segue quella di riempimento rapido. Durante la diastasi il sangue che ritorna dalla periferia defluisce nel ventricolo destro e il sangue refluo dai polmoni in quello sinistro.



**Figura 1.1:** Diagramma di Wiggers del ciclo cardiaco, andamenti istantanei della pressione ventricolare sinistra, della pressione atriale sinistra, della pressione aortica e del volume ventricolare sinistro in funzione del tempo, elettrocardiogramma, fonogramma e fasi del ciclo cardiaco. Riprodotta da [4].

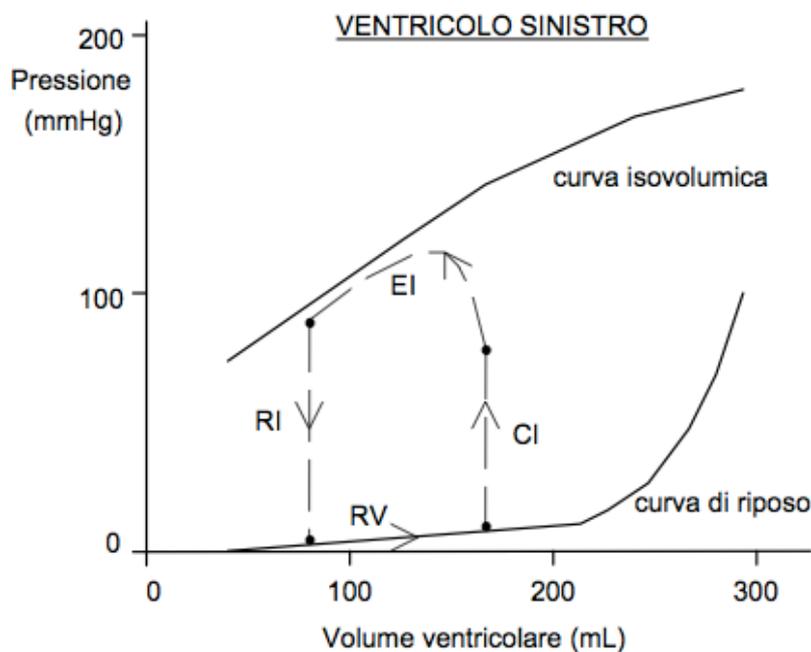
Quindi gli eventi meccanici, che si verificano durante il ciclo cardiaco, consistono nel cambiamento della pressione intraventricolare che, di

conseguenza, comporta il passaggio di sangue sia all'interno che all'esterno del ventricolo. Allora è possibile caratterizzare il ciclo cardiaco analizzando i cambiamenti della pressione e del volume ventricolari.

### 1.3 CICLO PRESSIONE-VOLUME

Un ulteriore modo di descrivere il ciclo cardiaco è quello di rappresentarlo mediante un grafico pressione-volume. Tale grafico rappresenta le variazioni di volume (asse x) e di pressione (asse y) che hanno luogo durante un ciclo cardiaco.

La figura che segue mostra appunto ciò che viene definito ciclo pressione-volume con riferimento al ventricolo sinistro umano.



**Figura 1.2:** *Tipico Ciclo Pressione-Volume ventricolo sinistro umano. Immagine riprodotta da [5].*

Il flusso di sangue nel cuore è regolato dallo stesso principio che regola il flusso di tutti i liquidi e dei gas: il flusso si sposta da zone a pressione più elevata a zone a pressione più bassa. Quando il cuore si contrae la pressione aumenta e di conseguenza il sangue esce dal cuore e si dirige verso zone a pressione minore. La figura sopra riportata rappresenta quindi

i cambiamenti di pressione e di volume nel ventricolo sinistro. Il cuore sinistro genera pressioni più elevate rispetto al destro, che spinge il sangue nel circuito polmonare più breve rispetto a quello sistemico.

La linea continua in basso identifica la curva di riposo o diastolica che il ventricolo seguirebbe in assenza di contrazione, quella continua in alto invece fornisce la pressione massima che raggiungerebbe il ventricolo sinistro in contrazione in condizioni isovolumetriche.

La curva tratteggiata descrive il susseguirsi degli eventi in un singolo battito cardiaco:

*RV=riempimento ventricolare*

*CI=contrazione isovolumetrica*

*EI=eiezione*

*RI=rilassamento isovolumetrico*

E' importante sottolineare che in questo grafico "pressione-volume" l'elemento tempo non viene preso in considerazione.

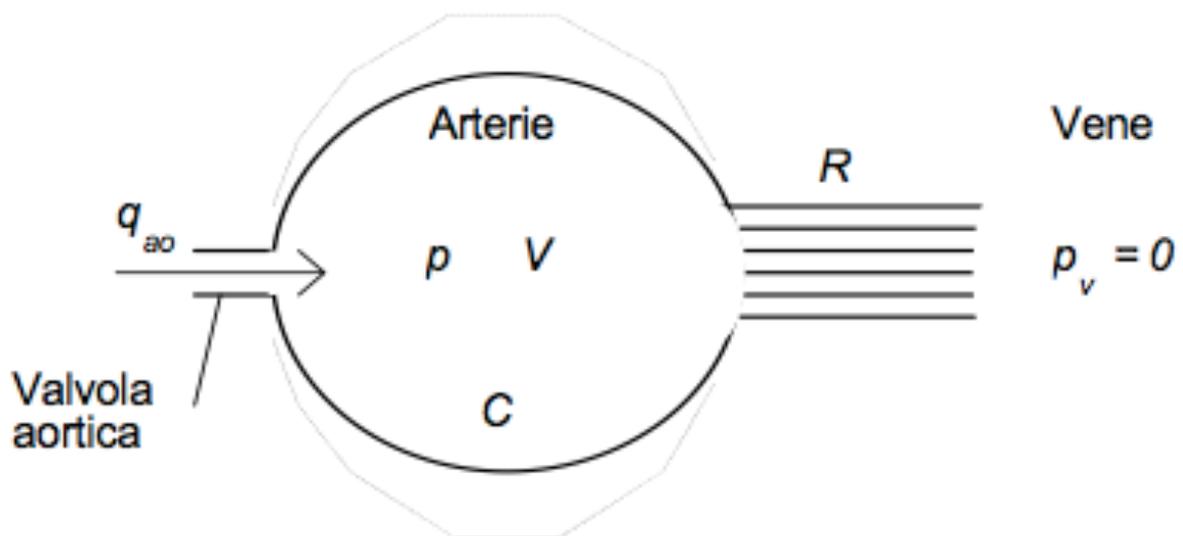


# Capitolo 2

## MODELLI DI RIFERIMENTO

### 2.1 ORIGINI DEL MODELLO WINDKESSEL

Tale modello di solito è utilizzato per descrivere le proprietà di base del letto vascolare e per studiare le relazioni tra le variabili emodinamiche in grossi vasi. Le origini risalgono al 1899 quando Otto Frank, fisiologo tedesco, tramite la pubblicazione di un articolo propose di rappresentare la circolazione sistemica in modo semplificato utilizzando il cosiddetto modello *windkessel* (in tedesco significa *serbatoio d'aria*). In base a tale rappresentazione modellistica, illustrata nella figura che segue, l'albero arterioso sistemico funziona come un serbatoio elastico che, tramite la valvola aortica, riceve sangue dal ventricolo sinistro in modo pulsatile e cede sangue alle arteriole e ai capillari, visti complessivamente come una resistenza vascolare equivalente. A valle dei capillari si ha la circolazione venosa sistemica, che si suppone a pressione nulla.



**Figura 2.1:** Rappresentazione dell'albero arterioso sistemico tramite il modello Windkessel. Immagine riprodotta da [5].

Ogni simbolo presente in figura ha un suo significato:

$q_{ao}(t)$ =portata aortica istantanea;

$p(t)$ =pressione nel serbatoio, la stessa in ogni punto, rappresentativa della pressione aortica;

$V(t)$ =volume del serbatoio, rappresentativo del volume di sangue contenuto nelle arterie;

$C$ =compliance del serbatoio =  $dV/dp$  , rappresentativa della compliance totale arteriosa;

$p_v(t)$ = pressione venosa;

$R$ =resistenza periferica, definita come rapporto fra la caduta di pressione artero-venosa  $p(t) - p_v(t)$  e la portata che fluisce attraverso le arteriole e i capillari.

Se si suppone, in accordo con Frank, che il volume  $V$  sia una funzione lineare della pressione allora risulta  $V = V_0 + C p$  , dove  $V_0$  è una costante pari al volume del serbatoio a pressione nulla e quindi:

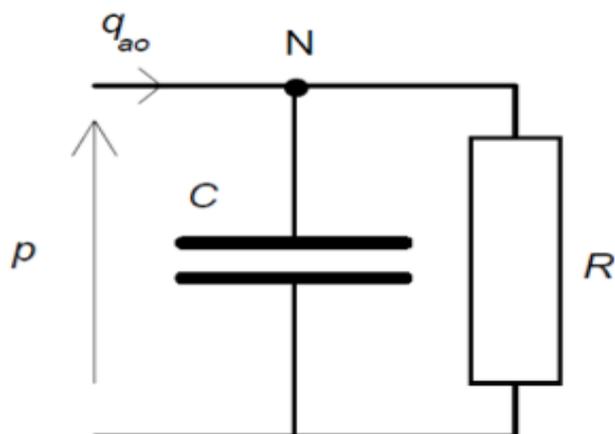
$$\frac{dV}{dt} = C \frac{dp}{dt}$$

pertanto il bilancio di volume applicato al serbatoio, con riferimento all'unità di tempo, risulta fornito dall'equazione che segue:

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

essa costituisce un'equazione differenziale in cui  $p(t)$  è la funzione incognita e  $q_{ao}(t)$  è il termine noto.

E' di facile comprensione ricavare un'analogia del modello citato con un circuito elettrico in cui vi è una capacità  $C$  che sta a rappresentare la compliance del serbatoio elastico e una resistenza  $R$  che sta a rappresentare la microcircolazione periferica, cioè quella dalle arteriole alle venule. Capacità e Resistenza nell'analogo elettrico sono in parallelo tra loro. In tale circuito elettrico  $q_{ao}(t)$  è la portata aortica istantanea mentre  $p(t)$  è la pressione aortica.



**Figura 2.3:** *Analogo elettrico del Modello Windkessel a 2 elementi.*

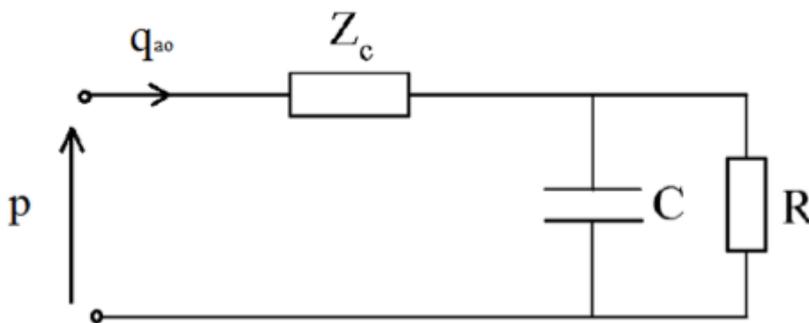
Questo semplice modello di letto arterioso però consente solo un'approssimazione di quello che è il sistema nella realtà. Infatti tale semplice modello proposto da Frank, essendo stato il primo tentativo di descrivere il comportamento dinamico della circolazione sistemica in regime pulsatile, è dunque caratterizzato da varie semplificazioni e approssimazioni che ne limitano la validità.

## 2.2 MODELLO WINDKESSEL A TRE ELEMENTI

Il modello Windkessel a tre elementi è un modello a parametri concentrati che simula, in maniera sufficientemente approssimata, le caratteristiche emodinamiche del circolo periferico sistemico. Questo modello include tre parametri vascolari indipendenti: l'impedenza caratteristica dell'aorta prossimale  $Z_c$ , la complianza arteriosa  $C$  e la resistenza vascolare  $R$ . L'impedenza caratteristica  $Z_c$ , che tiene conto del comportamento alle alte frequenze, mette in relazione la portata aortica  $q_{ao}$  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 complianza arteriosa  $C$  riflette l'abilità delle grandi arterie di distendersi all'aumentare della pressione interna rispetto a quella esterna ed è quindi determinata dall'elasticità delle grandi arterie e dei vasi sanguigni. Ciò che conta in maniera particolare è quindi la pressione transmurale. La complianza viene definita come il rapporto tra la variazione di volume e la variazione di pressione transmurale (differenza

tra pressione interna ed esterna) che la genera ( $C = dV/dp$ ). In altre parole la complianza esprime la capacità che hanno i vasi sanguigni di dilatarsi elasticamente sotto l'effetto di una pressione crescente, per poi restringersi, sempre elasticamente, restituendo il volume di sangue accumulato sotto l'effetto di una pressione sanguigna decrescente. 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. Calcolando la resistenza equivalente, si ottiene quindi la resistenza dell'intero sistema vascolare che viene anche chiamata resistenza periferica  $R$ .

Nella figura che segue viene riportata la rappresentazione elettrica del modello Windkessel a tre elementi del sistema periferico.



**Figura 2.4 :** *Analogo elettrico del Modello Windkessel a tre elementi.*

Per tale modello possiamo scrivere che l'impedenza di ingresso  $Z_{w3}$  è data da:

$$Z_{w3} = Z_c + \frac{R}{1 + i2\pi fRC}$$

in cui  $f$  è la frequenza,  $i$  è la costante immaginaria,  $R$  è la resistenza periferica,  $C$  è la complianza arteriosa totale, e  $Z_c$  è l'impedenza caratteristica dell'aorta prossimale.

## 2.3 ELASTANZA TEMPO-VARIANTE COME MODELLO DELLA CONTRAZIONE VENTRICOLARE

Sappiamo che ad ogni battito cardiaco i muscoli della parete ventricolare si contraggono e si rilassano causando di conseguenza l'irrigidimento della camera ventricolare, durante la sistole, e il rilasciamento, durante la diastole. Da quanto appena detto è possibile quindi facilmente dedurre che le proprietà meccaniche del ventricolo sono tempo-varianti, ossia variano ciclicamente e l'intervallo di tempo in cui variano è scandito dalla durata del periodo del ciclo cardiaco stesso. Tenendo conto della funzione specifica del cuore, la caratterizzazione della meccanica cardiaca per mezzo dell'andamento nel tempo di pressione e volume ventricolari rappresenta un utile strumento tanto che infatti su di esso trovano le fondamenta numerosi studi. E' possibile citare i primi studi di Suga et al. risalenti al 1973 secondo cui è possibile caratterizzare l'andamento temporale della variazione delle proprietà meccaniche ventricolari tramite l'elastanza tempo-variante  $E(t)$ . Tale grandezza viene di solito utilizzata come indice della rigidità della parete di un corpo cavo o di un viscere, nel caso in esame è indice della rigidità della parete ventricolare ed è definita come rapporto della pressione sul volume ventricolare istantanei, secondo la relazione che segue:

$$E(t) = \frac{P(t)}{V(t) - V_d} \quad (1)$$

in cui  $P(t)$  indica la pressione ventricolare,  $V(t)$  indica il volume ventricolare e  $V_d$  indica il volume a riposo, ossia quando la pressione trasmurale (differenza tra pressione interna ed esterna) è nulla.



# Capitolo 3

## METODI

### 3.1 MODELLO MATEMATICO PER CUORE E SISTEMA ARTERIOSO

In base a diversi studi, di cui si trova riscontro in letteratura, sappiamo come parametri che descrivono il cuore e il sistema arterioso contribuiscono alla pressione aortica sistolica  $P_s$ , alla pressione diastolica  $P_d$  e al contempo anche al volume di eiezione o gittata sistolica  $SV$ .

Facendo particolare riferimento all'articolo [1] il cuore viene descritto mediante il Modello ad Elastanza Tempo-Variabile con sei parametri mentre l'albero arterioso sistemico viene descritto mediante il Modello Windkessel a tre elementi, arrivando quindi ad un totale di nove parametri. Procedendo con l'applicazione dell'analisi dimensionale si è raggiunto un totale di sei parametri adimensionali che provvedono a descrivere in maniera adimensionale la pressione sistolica  $P_s$  e diastolica  $P_d$  rispetto alla pressione venosa ( $P_s/P_v$  e  $P_d/P_v$ ). Al contempo la gittata sistolica  $SV$  è normalizzata rispetto al volume ventricolare di scarica ( $SV/V_d$ ). Successivamente gli autori hanno applicato l'analisi di sensibilità ed è stato poi possibile dimostrare che i rapporti, sopra citati, potrebbero essere descritti con precisione da un numero limitato di parametri.

Grazie a tale numero limitato è stato quindi possibile ottenere delle espressioni analitiche empiriche per ciascun rapporto.

Sappiamo, dal funzionamento fisiologico del sistema cardiocircolatorio, che la pressione e il flusso nell'aorta ascendente hanno diretta dipendenza dall'interazione tra cuore e sistema arterioso, quindi è facile concludere che cuore e carico arterioso contribuiscono alla determinazione della pressione aortica (sistolica e diastolica) e della gittata sistolica.

Però c'è da sottolineare che le relazioni fra i parametri adimensionali indipendenti e la pressione aortica e  $SV$  non sono quantitativamente note.

Numerosi studi sono stati condotti al fine di comprendere gli effetti della variazione di specifici parametri quali resistenza periferica ( $R_p$ ) e complianza totale arteriosa ( $C$ ) sulla pressione aortica e sul flusso.

Un approccio generale e quantitativo per ottenere tutti i parametri e le funzioni determinanti  $P_s$ ,  $P_d$ ,  $SV$  non è ancora stato effettuato. Quanto appena detto è dovuto in parte al fatto che un modello che rappresenti al contempo cuore e sistema arterioso, come quello proposto in [1], non potrebbe essere formulato in modo quantitativo con un numero limitato di parametri.

Tale descrizione quantitativa è ottenibile mediante l'uso del modello ad Elastanza Tempo-Variabile per il cuore e del modello Windkessel a tre elementi per il sistema arterioso, entrambi con un numero minimo di parametri essenziali.

La scelta ricade sull'unione di queste due tipologie di modelli in quanto:

- *il modello windkessel a tre elementi* è considerato una descrizione accettata e alquanto accurata del sistema arterioso;
- *il modello elastanza tempo-variante* si è rivelato un modello a parametri limitati accettabile.

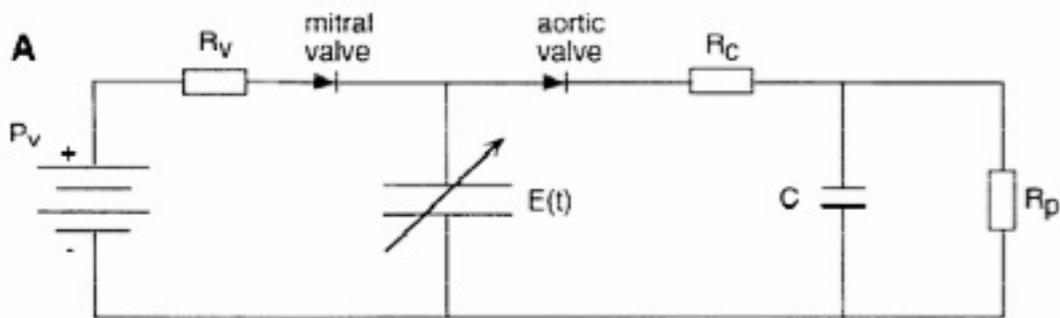
Così facendo è possibile procedere con la descrizione di cuore e sistema arterioso con un numero limitato di parametri indipendenti e ad accoppiare cuore e carico per produrre pressione aortica e flusso.

Vengono quindi determinati  $P_s$ ,  $P_d$  e  $SV$  al fine di quantificare la loro sensibilità ai parametri cardiaci. Il numero dei parametri indipendenti viene ulteriormente ridotto, mediante l'analisi dimensionale, combinandoli in gruppi adimensionali.

In un secondo momento studiando gli effetti di questi gruppi adimensionali di variabili sulle pressioni e sul volume di sangue eiettato in un battito si ha la facoltà di decidere quali siano i parametri di particolare importanza e quali siano in grado di determinare  $P_s$ ,  $P_d$  e  $SV$ .

E' proprio in base all'utilizzo di queste informazioni che si ha la possibilità di ricavare le formule empiriche per la pressione aortica (sistolica e diastolica) e per la gittata sistolica (o volume di eiezione).

L'analogo elettrico del modello cuore-sistema arterioso è mostrato nella figura che segue:



**Figura 3.1:** Rappresentazione elettrica del modello cuore-sistema arterioso.  $P_v$  indica la pressione venosa,  $R_v$  resistenza ventricolare,  $E(t)$  elastanza tempo-variante,  $C$  complianza arteriosa totale,  $R_c$  resistenza caratteristica,  $R_p$  resistenza periferica. Immagine riprodotta da [1].

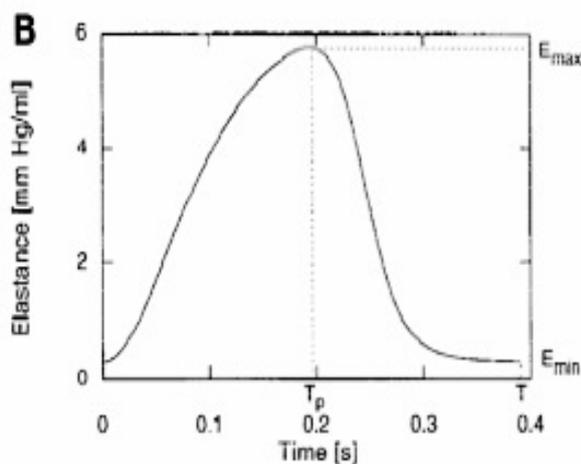
Dalla rappresentazione circuitale possiamo vedere che il modello ad elastanza tempo-variabile per il cuore è costituito da una sorgente di pressione venosa  $P_v$ , che spinge il sangue nel ventricolo sinistro, e dallo svuotamento nel ventricolo sinistro con elastanza variabile nel tempo  $E(t)$ . Le variazioni dei valori assunti dall'elastanza sono dovute alla contrazione del miocardio. Da quanto detto in precedenza sappiamo che l'elastanza, come indice della rigidità di un corpo cavo, è espressa matematicamente dal rapporto  $dP/dV$ .

Da studi sperimentali effettuati da Suga et al. [2] il rapporto pressione-volume ventricolare può appunto essere usato per caratterizzare la contrattilità ventricolare. Tali studi 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 normalizzate rispetto al loro valore massimo  $E_{max}$  e al tempo  $T_{max}$  a cui si verifica il valore massimo stesso. Dai risultati finali si concluse che  $E_{max}$  e  $T_{max}$  erano indipendenti, sotto un determinato stato contrattile, da variazioni nelle condizioni di carico del cuore (precarico e postcarico) anche importanti, mentre variavano in maniera particolarmente sensibile in relazione agli interventi sulla contrattilità. Variando la frequenza cardiaca si trovarono piccole variazioni in  $T_{max}$  e nessuna in  $E_{max}$ . In dettaglio si notò che aumentando la frequenza cardiaca  $T_{max}$  diminuiva.

In sintesi il risultato fondamentale degli studi citati è che la curva relativa al rapporto pressione-volume ventricolari istantanei  $E(t)$  può essere

rappresentata tramite i parametri  $E_{max}$  e  $T_{E_{max}}$ , e che i cambiamenti in questi parametri riflettono la variazione dello stato di contrazione ventricolare.

Nella figura che segue è possibile prendere visione del classico andamento dell'elastanza in riferimento ad un ciclo cardiaco tipico:



**Figura 3.2 :** Forma d'onda Tempo-Elastanza riferita a un singolo battito cardiaco di cuore di gatto, con valore minimo  $E_{min}$  e valore massimo  $E_{max}$ . Immagine riprodotta da [1].

Osservando il grafico è bene esplicitare che la forma d'onda parte da zero inteso come istante di riempimento, il valore minimo dell'elastanza  $E_{min}$ , unito al valore della pressione venosa  $P_v$ , determinano il riempimento e ovviamente il volume presente a fine diastole mentre il valore massimo dell'elastanza  $E_{max}$ , ossia la relazione pressione-volume di fine sistole, è considerata appunto una misura della contrattilità del muscolo cardiaco.

In relazione quindi alle conclusioni relative agli studi effettuati [2] è possibile affermare che per un dato stato cardiaco la curva Elastanza-Tempo dovrebbe rimanere invariata e indipendente dalle variazioni che si possono verificare sul carico.

### 3.2 APPROSSIMAZIONE DI ELASTANZA MEDIANTE FUNZIONE PERIODICA “DOUBLE-HILL”

La forma d'onda rappresentante l'andamento dell'elastanza nel tempo relativo ad un singolo battito cardiaco (figura 3.2), in base alla scelta effettuata dagli autori, può essere approssimata in maniera adeguata analiticamente mediante la funzione periodica “double-Hill” espressa dalla formula:

$$E(t)=E_{max} \left\{ a \left[ \frac{\left(\frac{t}{\alpha_1 T}\right)^{n_1}}{1+\left(\frac{t}{\alpha_1 T}\right)^{n_1}} \right] \times \left[ \frac{1}{1+\left(\frac{t}{\alpha_2 T}\right)^{n_2}} \right] \right\} + E_{min} \quad (2)$$

Osservando la figura 3.2 in relazione alla formula appena citata, il primo termine della parentesi descrive la parte ascendente della curva mentre il secondo descrive la parte discendente.

I parametri adimensionali  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , che compaiono nella formula, definiscono il tempo di comparsa di ogni curva in relazione al periodo cardiaco T mentre gli esponenti  $n_1$  e  $n_2$  determinano la pendenza della forma d'onda, rispettivamente della parte ascendente e di quella discendente.

### 3.3 PARAMETRI DEL MODELLO BASE

Come già detto l'intero sistema arterioso è concepito come un carico di punti con impedenza caratteristica  $R_c$  che modella gli effetti inerziali dell'aorta ascendente, tale impedenza è collegata in serie con una combinazione parallela della resistenza periferica  $R_p$  e complianza arteriosa totale C. Mediante una scelta corretta dei parametri il modello Windkessel a tre elementi è in grado di modellare bene l'impedenza di ingresso arteriosa fornendo in questo modo un'accurata descrizione del carico del cuore.

Come modello di circolazione si considera quello umano anche se gli autori hanno comunque fatto la scelta di validare il modello sul gatto mediante sperimentazioni.

In riferimento alle quattro fasi del ciclo cardiaco:

*-contrazione isovolumetrica*

*-espulsione*  
*-rilassamento isovolumetrico*  
*-riempimento*

l'equazione che determina l'Elastanza (1) è accoppiata all'equazione del modello Windkessel a tre elementi solo nella fase di espulsione.

### 3.4 ANALISI DIMENSIONALE

Per una determinata forma della curva elastanza-tempo il sistema cuore-sistema arterioso ha ben otto parametri indipendenti di base.

Di questi otto parametri tre sono strettamente connessi all'albero arterioso ( $R_c, R_p, C$ ) mentre quattro parametri ( $T, E_{max}, E_{min}, V_d$ ) sono relativi al muscolo cardiaco. Fin qui abbiamo identificato sette parametri, l'ottavo parametro indipendente è la  $P_v$ , pressione venosa di riempimento.

Al fine di garantire una completa descrizione del cuore sarebbe bene comprendere al meglio i parametri che definiscono la curva dell'elastanza tempo variante, cioè  $\alpha_1, \alpha_2, n_1$  e  $n_2$ .

Inoltre per semplificazione gli autori hanno assunto che la curva di  $E(t)$  è approssimativamente triangolare e sufficientemente determinata specificando il tempo di picco  $T_p$ .

Comunque tale ipotesi presenta dei limiti di cui parleremo in seguito.

In tal modo, considerando l'ultimo parametro citato  $T_p$ , è possibile concludere che in definitiva i parametri di base indipendenti relativi al sistema cuore-sistema arterioso sono nove. Così facendo il sistema può essere considerato ben definito e qualsiasi altro fattore che determina la funzione cardiaca o arteriosa, tipo fattori umorali o neurali, vengono considerati essere esterni al sistema sopra definito, cuore-albero arterioso, e la loro eventuale influenza è semplicemente vista come indirizzata in particolar modo a modificare uno o più dei nove parametri indipendenti di base del modello in esame.

Quindi partendo da questa premessa possiamo dire che qualsiasi variabile risultante dell'interazione di cuore-sistema arterioso sarà allora funzione dei nove parametri indipendenti di base sopra citati.

Nello studio in esame l'attenzione è orientata a vedere come possono essere espresse in termini generali la pressione aortica sistolica, diastolica e la gittata sistolica.

$$P_s = f_1(R_c, R_p, C, T, E_{\max}, E_{\min}, P_v, V_d, T_p) \quad (3)$$

$$P_d = f_2(R_c, R_p, C, T, E_{\max}, E_{\min}, P_v, V_d, T_p) \quad (4)$$

$$SV = f_3(R_c, R_p, C, T, E_{\max}, E_{\min}, P_v, V_d, T_p) \quad (5)$$

Nelle formule appena scritte  $f_1, f_2, f_3$  sono funzioni incognite da definire. Idealmente sarebbe possibile procedere mediante studi parametrici in cui uno dei parametri indipendenti, presenti nella parte destra delle equazioni sopra scritte Eq. 3-5 varia mentre gli altri vengono mantenuti costanti. Questa procedura dovrebbe essere ripetuta otto volte per i parametri restanti, detto ciò è facile comprendere che non sarebbe solo un compito noioso da affrontare ma il risultato riempirebbe uno spazio parametrico nove-dimensionale dal quale sarebbe molto difficile estrarre un rapporto globale.

Pertanto il modo logico di affrontare questo tipo di problema è quello di applicare la teoria dell'analisi dimensionale.

### 3.5 TEOREMA DI BUCKINGHAM

L'analisi dimensionale è un tipico strumento applicato al fine di comprendere le situazioni fisiche che vedono coinvolte grandezze fisiche di differente natura.

Nella sua applicazione più semplice, l'analisi dimensionale può essere usata per controllare la plausibilità di calcoli o di equazioni fisiche. In tal caso le due parti di ogni equazione devono essere *commensurabili*, cioè avere le stesse dimensioni; in altre parole, l'equazione deve essere dimensionalmente omogenea.

Come corollario di questo requisito segue che, in un'espressione fisicamente significativa, solo quantità della stessa dimensione possono essere sommate o sottratte.

Il Teorema di Buckingham fornisce le basi per lo strumento principale dell'analisi dimensionale e può formalmente ricondursi al seguente enunciato [6]:

*Assegnato un processo fisico dipendente da  $n$  grandezze, è sempre possibile esprimerlo con una funzione di soli  $(n-k)$  gruppi adimensionali, dove  $k$  è il numero di grandezze fondamentali.*

I gruppi adimensionali si individuano quasi sempre tra quelli che hanno un significato fisico.

Allora applicando il Teorema di Buckingham [6], appena citato, è possibile riscrivere le equazioni 3-4-5 in forma adimensionale in cui i parametri adimensionali indipendenti, chiamati termini  $\Pi$ , sono costituiti da gruppi di parametri indipendenti originali.

L'utilizzo di questa tipologia di approccio presenta un principale vantaggio: il numero dei termini  $\Pi$  è uguale al numero dei parametri indipendenti originali meno il numero delle dimensioni di base del sistema (tempo, volume e pressione).

In questo modo quindi il numero di termini presenti nelle equazioni di nostro interesse si riduce a sei, mentre prima il numero era nove.

Pertanto, senza alcuna perdita di generalità, le equazioni 3-4-5 vengono così riscritte:

$$\frac{P_s}{P_v} = \Phi_1 \left( \frac{R_c}{R_p}, \frac{R_p C}{T}, \frac{1}{CE_{max}}, \frac{E_{max}}{E_{min}}, \frac{P_v}{E_{min} V_d}, \frac{T_p}{T} \right) \quad (6)$$

$$\frac{P_d}{P_v} = \Phi_2 \left( \frac{R_c}{R_p}, \frac{R_p C}{T}, \frac{1}{CE_{max}}, \frac{E_{max}}{E_{min}}, \frac{P_v}{E_{min} V_d}, \frac{T_p}{T} \right) \quad (7)$$

$$\frac{SV}{V_d} = \Phi_3 \left( \frac{R_c}{R_p}, \frac{R_p C}{T}, \frac{1}{CE_{max}}, \frac{E_{max}}{E_{min}}, \frac{P_v}{E_{min} V_d}, \frac{T_p}{T} \right) \quad (8)$$

Osservando le formule appena scritte si nota che ogni termine si riferisce a rapporti facilmente identificati di variabili indipendenti.

Identifichiamo meglio i parametri adimensionali:

$$\Pi_1 = \frac{R_c}{R_p} \text{ parametro arterioso puro}$$

$$\Pi_2 = \frac{R_p C}{T} \text{ parametro relativo a cuore e sistema arterioso}$$

$$\Pi_3 = \frac{1}{CE_{max}} \text{ parametro relativo a cuore e sistema arterioso}$$

Visto che  $\Pi_2$  e  $\Pi_3$  sono relativi sia al cuore che al sistema arterioso vengono considerati “parametri di accoppiamento”.

$$\Pi_4 = \frac{E_{max}}{E_{min}} \text{ parametro cardiaco}$$

$$\Pi_5 = \frac{P_v}{(E_{min} V_d)} \text{ parametro che accoppia cuore e sistema venoso}$$

$$\Pi_6 = \frac{T_p}{T} \text{ parametro cardiaco}$$

Vi è quindi una dipendenza dei rapporti  $P_s/P_v$ ,  $P_d/P_v$  e  $SV/V_d$  dai termini che abbiamo nominato  $\Pi$ . Mediante l’analisi di sensibilità si deduce quali termini  $\Pi$  sono di particolare importanza per la determinazione dei parametri di nostro interesse  $P_s$ ,  $P_d$  e  $SV$  e grazie ai soli termini importanti è possibile ricavare una descrizione analitica delle funzioni  $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ ,  $\Phi_3$  che compaiono nelle equazioni 6-7-8.



# Capitolo 4

## RISULTATI

### 4.1 VALIDAZIONE DEL MODELLO

Il modello esposto in letteratura per l'accoppiamento cuore-sistema arterioso è conseguenza di test effettuati in base a dati disponibili derivanti da prove sperimentali su cuore isolato di gatto caricato con modello Windkessel a tre elementi.

Per quanto riguarda i parametri del modello Windkessel, essi sono stati direttamente presi dall'articolo originale mentre i parametri relativi al muscolo cardiaco sono stati presi dallo stesso articolo di Stergiopoulos et al. [1].

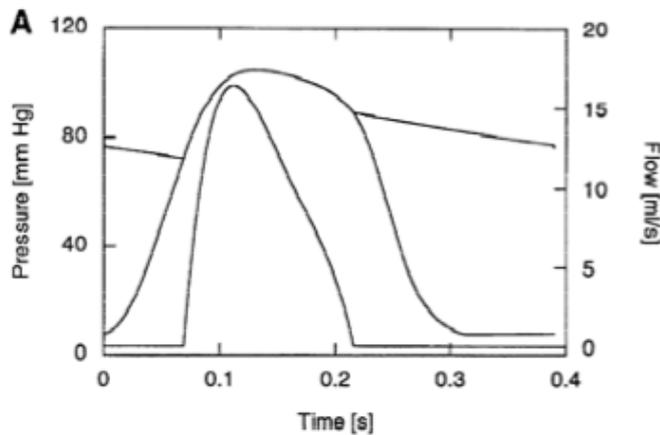
Tracciando la relazione tra la pressione ventricolare media e la gittata sistolica, e adattandola con una parabola, sono stati determinati la gittata sistolica massima e la pressione media isovolumetrica.

Conoscendo la gittata sistolica massima e  $P_v$  (pressione venosa) insieme ad un valore di volume a riposo  $V_d$  (quando la pressione trasmurale è nulla) presunto di 0,75ml si è ricavato il valore di  $E_{min}$ . La pressione isovolumetrica è invece stata utilizzata per stimare la  $E_{max}$ . I parametri delle funzioni di Hill sono stati scelti in modo tale che la forma d'onda relativa alla pressione ventricolare fosse simile a quella misurata. I parametri della curva risultante mostrata in figura 3.2 sono riportati nella tabella che segue:

Independent Cardiac and Arterial System Parameters	Human	Cat
Characteristic impedance ( $R_c$ ), mmHg·s·ml <sup>-1</sup>	0.51	1.50
Peripheral resistance ( $R_p$ ), mmHg·s·ml <sup>-1</sup>	1.05	21.5
Total arterial compliance (C), ml/mmHg	1.60	0.057
Heart period (T), s	1.00	0.39
Maximum elastance ( $E_{max}$ ), mmHg/ml	2.31	41.3
Minimum elastance ( $E_{min}$ ), mmHg/ml	0.06	2.00
Unloaded volume ( $V_d$ ), ml	20.0	0.75
Venous pressure ( $P_v$ ), mmHg	7.50	7.50
Time to peak elastance ( $T_p$ ), s	0.43	0.25
Shape factor $\alpha_1$	0.303	0.25
Shape factor $\alpha_2$	0.508	0.63
Exponent $n_1$	1.32	2.00
Exponent $n_2$	21.9	15.0

**Tabella 1:** Valori dei parametri del modello umano e del modello animale. Immagine riprodotta da [1].

Il modello cuore-sistema arterioso, relativo alle sperimentazioni in laboratorio su gatto, produce andamenti di pressione del ventricolo sinistro, pressione aortica e flusso aortico mostrati di seguito:

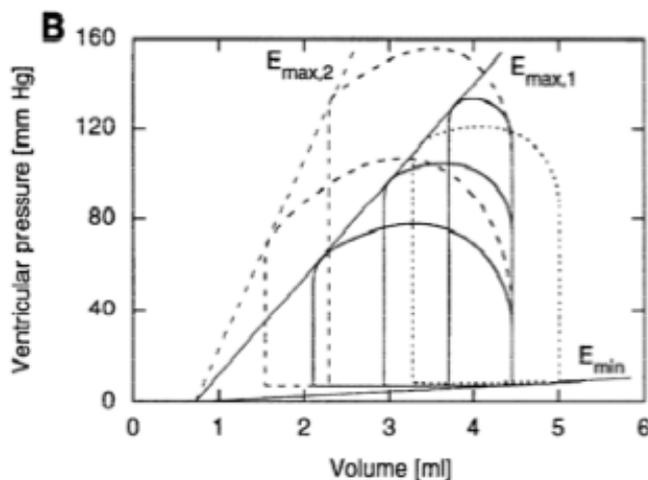


**Figura 4.1:** Andamento pressione ventricolo sinistro, pressione aortica e flusso aortico del modello cuore-sistema arterioso relativo a sperimentazioni su gatto. Immagine riprodotta da [1].

Nella figura successiva sono illustrati: il ciclo pressione-volume, l'aumento della contrattilità ventricolare e l'aumento della pressione ventricolare che varia da 7.5 mmHg a 8.5 mmHg.

Ovviamente i cicli pressione-volume sono ottenuti in base al modello in esame, le linee continue rappresentano i cicli indicati in relazione a cambiamenti di  $R_p = \text{resistenza periferica}$ .

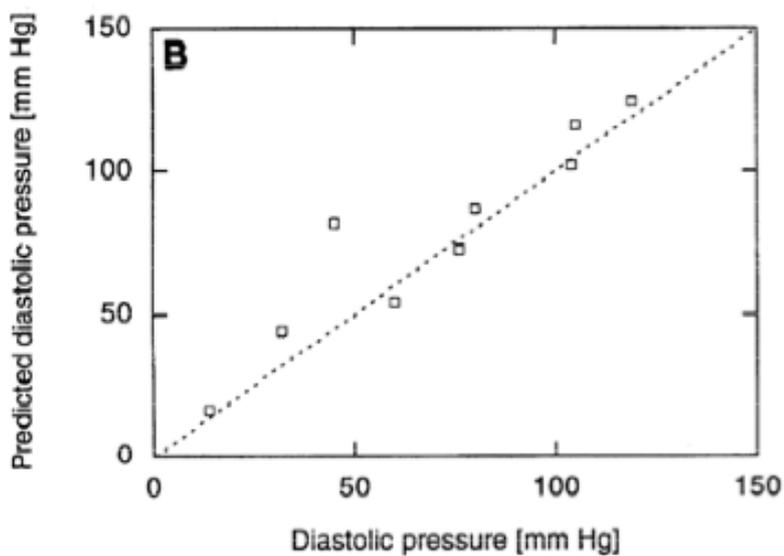
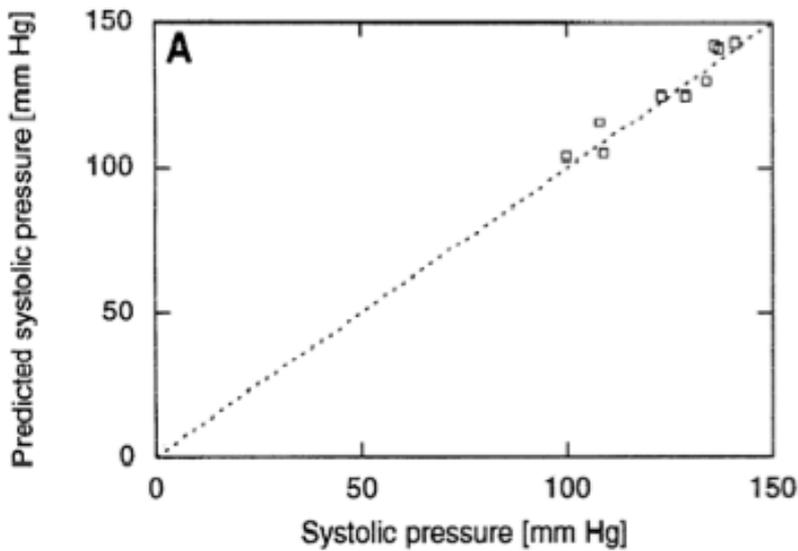
La linea punteggiata indica l'aumento del riempimento della camera ventricolare ed infine le linee tratteggiate mostrano graficamente due cicli pressione-volume relativi all'aumento della capacità di contrazione ventricolare.

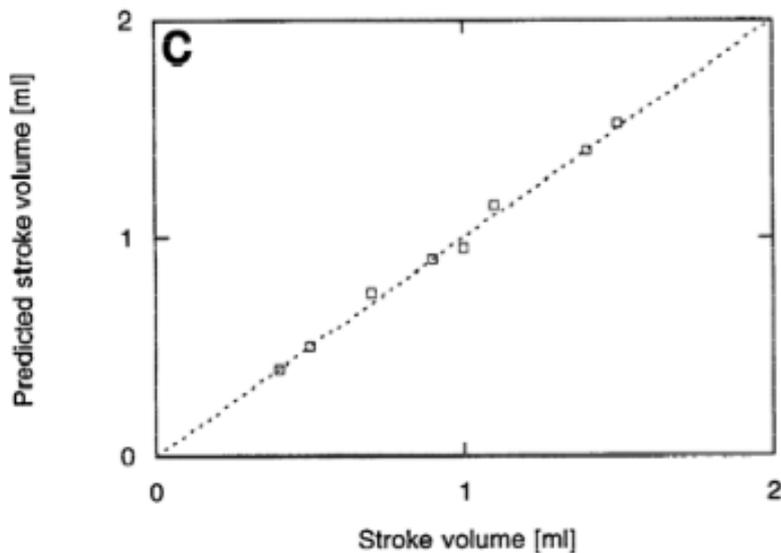


**Figura 4.3:** Cicli pressione-volume derivanti dal modello cuore-sistema arterioso in esame. Immagine riprodotta da [1].

Inoltre sono stati confrontati i dati relativi alla pressione sistolica, alla pressione diastolica e alla gittata sistolica forniti dal modello rispetto ai valori reali misurati in laboratorio.

Di seguito è possibile prendere visione di tale confronto mediante la rappresentazione:





**Figura 4.4:** *Rappresentazione grafica dei rapporti tra pressione aortica sistolica misurata in un cuore isolato di gatto caricato con modello windkessel a tre elementi e la pressione sistolica prevista dal modello, tra pressione diastolica misurata e quella prevista dal modello, tra la gittata sistolica misurata e quella prevista dal modello. Immagine riprodotta da [1].*

Al fine di effettuare le varie misurazioni per valutare il confronto tra il valore misurato e la previsione derivante dall'uso del modello in esame sono state effettuate modifiche ottenute grazie alla variazione della resistenza periferica, che viene aumentata da 2.14 a 4.81 [mmHg\*s\*ml<sup>-1</sup>], e alla variazione della complianza totale arteriosa, che invece viene diminuita da 0.326 a 0.084 [ml/mmHg].

Così facendo le conclusioni relative al confronto fra i dati forniti dalle previsioni del modello e i dati sperimentali ottenuti in laboratorio sono particolarmente positive sotto molti aspetti.

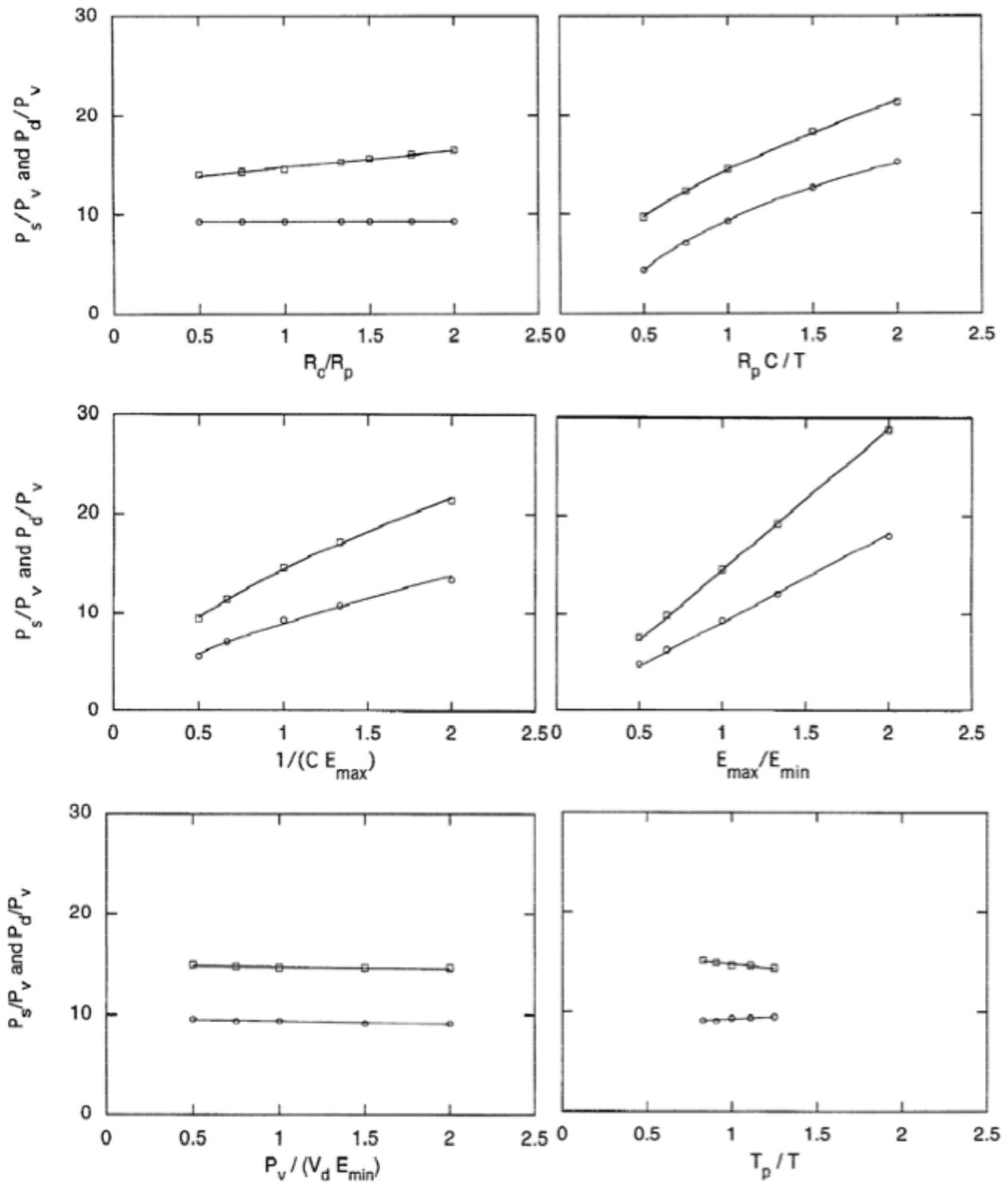
L'esito positivo del suddetto confronto è comunque di facile visione osservando la rappresentazione grafica riportata sopra.

## 4.2 VALIDAZIONE DEL MODELLO AL CASO UMANO

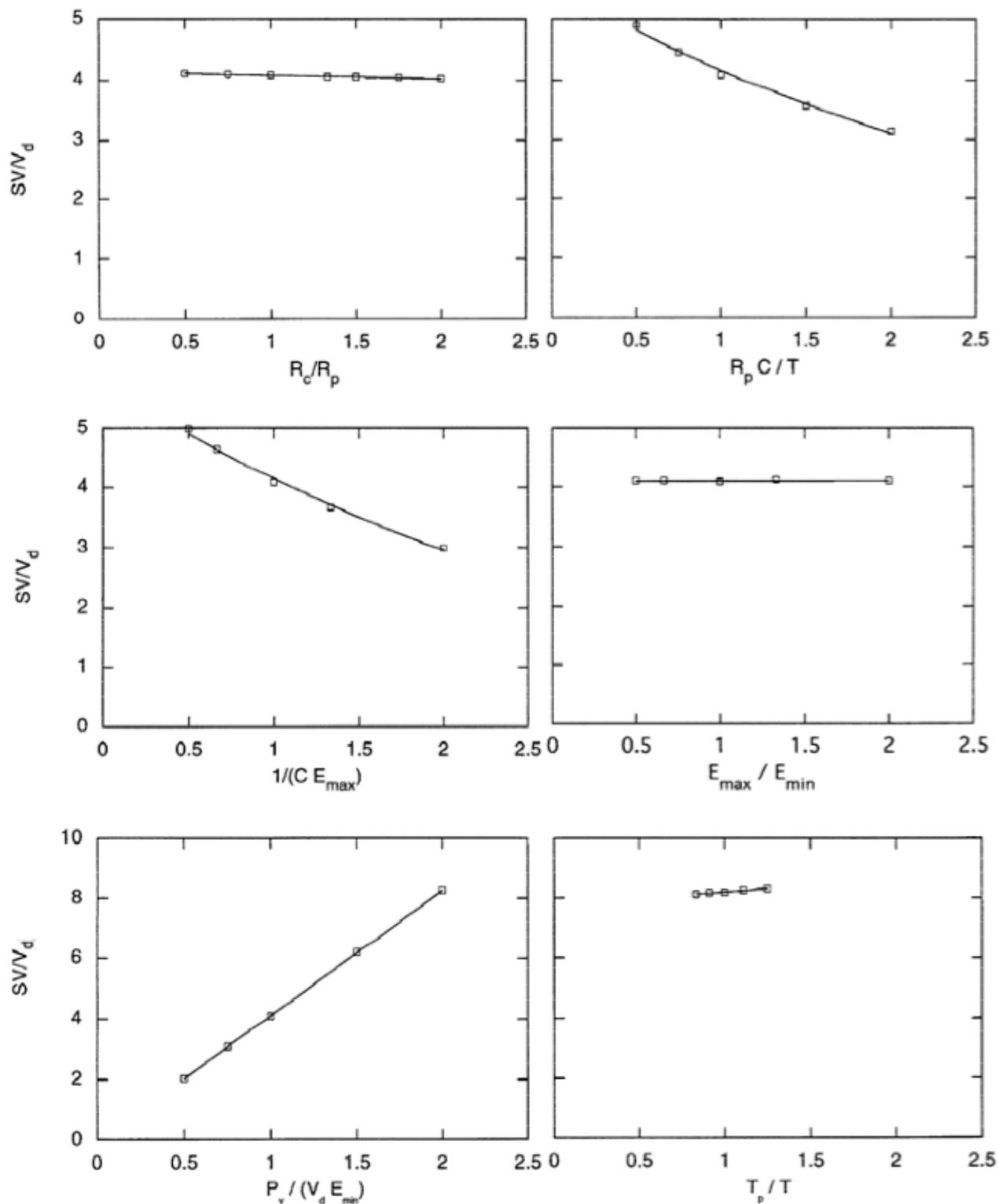
In un secondo momento il modello in esame è stato applicato anche al sistema cardiovascolare umano assegnando i valori riportati nella Tabella 1 vista in precedenza.

Procedendo con l'applicazione del modello al caso umano, la dipendenza delle variabili  $P_s/P_v$ ,  $P_d/P_v$  e  $SV/V_d$  dai termini  $\Pi$  è stata calcolata e

riportata nelle figure che seguono:



**Figura 4.5:** Rappresentazione grafica della relazione esistente tra i parametri  $P_s$  e  $P_d$  e i 6 termini  $\Pi$ .  $P_v$  pressione venosa di riempimento,  $V_d$  volume scarico,  $T$  periodo cardiaco. I quadratini indicano la pressione sistolica mentre i cerchi indicano la pressione diastolica. Immagine riprodotta da [1].



**Figura 4.6:** Rappresentazione grafica della relazione esistente tra  $SV$  e i 6 termini  $\Pi$ . Immagine riprodotta da [1].

In questi grafici l'ascissa è stata normalizzata, ossia i parametri adimensionali indipendenti sono stati normalizzati rispetto al valore di riferimento.

Al fine di calcolare e, successivamente, graficare la suddetta dipendenza delle variabili di interesse primario, pressione aortica e gittata sistolica, dai termini  $\Pi$  sono stati comunque calcolati solo un numero limitato di punti. Infatti è possibile vedere che sull'asse orizzontale abbiamo come punti relativi ai parametri adimensionali solo: 0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2.

Gli autori hanno per la scelta di un numero contenuto di punti per limitare l'onere computazionale.

Osservando le rappresentazioni grafiche, sopra riportate, è semplice concludere che  $P_s$  dipende in maniera particolare da  $\Pi_1, \Pi_2, \Pi_3$  e  $\Pi_4$  mentre  $P_d$  dipende principalmente da  $\Pi_2, \Pi_3$  e  $\Pi_4$  e infine lo SV mostra una più marcata dipendenza dai termini  $\Pi_2, \Pi_3$  e  $\Pi_5$ .

Inoltre, è possibile concludere che in particolare la pressione sistolica e la pressione diastolica hanno una dipendenza direttamente proporzionale dal termine  $\Pi_4 = E_{max}/E_{min}$  (parametro puramente cardiaco). La stessa osservazione vale per lo SV rispetto però al termine  $\Pi_5 = P_v/V_d E_{min}$  (parametro che accoppia il cuore al sistema venoso) rispetto al quale ha una dipendenza direttamente proporzionale.

Sulla base quindi dei risultati così ottenuti, le Eqs. 6-8 vengono riscritte nella forma semplificata che segue:

$$\frac{P_s}{P_v} = \Phi_1 \left( \frac{R_c}{R_p}, \frac{R_p C}{T}, \frac{1}{C E_{max}}, \frac{E_{max}}{E_{min}} \right) \quad (9)$$

$$\frac{P_d}{P_v} = \Phi_2 \left( \frac{R_p C}{T}, \frac{1}{C E_{max}}, \frac{E_{max}}{E_{min}} \right) \quad (10)$$

$$\frac{SV}{V_d} = \Phi_3 \left( \frac{R_p C}{T}, \frac{1}{C E_{max}}, \frac{P_v}{E_{min} V_d} \right) \quad (11)$$

Le Eq. 9-11 sono state usate per adattare i dati riportati graficamente nelle

rappresentazioni di figura 4.5 e figura 4.6, seguendo una procedura standard dettata dall'analisi dimensionale, questa è stata comunque limitata a valori dei termini  $\Pi$  appartenenti ad un determinato range. Di conseguenza le formula empiriche per  $P_s$ ,  $P_d$  e  $SV$  che ne risultano possono essere così scritte:

$$\frac{P_s}{P_v} = b_1 \frac{E_{max}}{E_{min}} \left(1 + b_2 \frac{R_c}{R_p}\right) (b_3 C E_{max})^{-b_4 + b_5 R_c / R_p} \left(b_6 \frac{R_p C}{T}\right)^{b_7 - b_8 / (C E_{max})} \quad (12)$$

$$\frac{P_d}{P_v} = c_1 \frac{E_{max}}{E_{min}} [1 - c_2 e^{-c_3 (R_p C) / T}] (c_4 C E_{max})^{-c_5 + c_6 (R_p C) / T} \quad (13)$$

$$\frac{SV}{V_d} = d_1 \frac{P_v}{E_{min}} e^{-[d_2 (R_p C) / T + d_3 / (C E_{max}) + d_4 R_p / (T E_{max})]} \quad (14)$$

Per essere precisi l'ultimo termine dell'esponente presente nell'equazione 14 rappresenta il prodotto tra i termini  $\Pi_2$  e  $\Pi_3$ .

Al contempo i valori dei coefficienti che appaiono nelle tre espressioni, ossia  $b_i$  (con  $i=1, \dots, 8$ ),  $c_i$  (con  $i=1, \dots, 6$ ) e  $d_i$  (con  $i=1, \dots, 4$ ) sono riportati nella seguente tabella:

Parameters																	
$b_1$	$b_2$	$b_3$	$b_4$	$b_5$	$b_6$	$b_7$	$b_8$	$c_1$	$c_2$	$c_3$	$c_4$	$c_5$	$c_6$	$d_1$	$d_2$	$d_3$	$d_4$
0.337	1.87	0.271	0.651	0.93	0.595	0.60	0.369	0.595	1.09	0.346	0.271	0.866	0.111	1.04	0.0589	0.568	0.389

**Tabella 2:** Valori dei coefficienti  $b, c, d$  che compaiono nelle equazioni 12-14 e che sono stati stimati mediante l'applicazione del metodo dei minimi quadrati. Immagine riprodotta da [1].

Vediamo meglio nello specifico come si è arrivati a scrivere le formule empiriche di  $P_s$ ,  $P_d$ ,  $SV$  espresse pocanzi, frutto dell'applicazione di una procedura standard.

L'analisi dimensionale (fig. 4.5) ha evidenziato che  $P_d/P_v$  è funzione solo dei termini  $\Pi_2$ ,  $\Pi_3$  e  $\Pi_4$ . Inoltre abbiamo in precedenza potuto vedere che  $P_d/P_v$  è direttamente proporzionale al termine  $\Pi_4$ , il che significa che la relazione può essere semplificata riscrivendola così:

sapendo che  $\frac{P_d}{P_v} = \Phi (\Pi_2, \Pi_3, \Pi_4)$

$$\text{allora diventa } \left(\frac{P_d}{P_v}\right)/\Pi_4 = \Phi (\Pi_2, \Pi_3) \quad (\text{A1})$$

E' stata utilizzata una specifica metodologia al fine di derivare una forma meglio appropriata di  $\Phi$ . Come prima cosa è stata determinata la relazione funzionale tra  $(P_d/P_v)/\Pi_4$  e  $\Pi_3$  facendo riferimento ad un intervallo di valori di  $\Pi_2$  compreso tra 0.5 e 2. I dati ottenuti sono stati poi meglio adattati mediante una legge di potenza portando a riscrivere l'equazione A1 come segue:

$$\left(\frac{P_d}{P_v}\right)/\Pi_4 = F_1(\Pi_2) \cdot (\Pi_3)^{F_2(\Pi_2)} \quad (\text{A2})$$

Le funzioni  $F_1$  e  $F_2$  sono stati graficati rispetto a  $\Pi_2$  e possono essere rispettivamente approssimati bene da una funzione esponenziale e da una lineare, in questo modo l'equazione scritta pocanzi, ossia la A2, può essere così riscritta:

$$\frac{P_d}{P_v} = \Pi_4 (a_1 - a_2 e^{-a_3 \Pi_2}) \cdot (\Pi_3)^{a_4 - a_5 \Pi_2} \quad (\text{A3})$$

espressione in cui:

$$\begin{aligned} a_1 &= 172 \\ a_2 &= 186 \\ a_3 &= 0.581 \\ a_4 &= 0.866 \\ a_5 &= 0.187 \end{aligned}$$

L'ultima espressione sopra scritta è stata ottenuta mediante regressione non lineare e lineare. Sostituendo  $\Pi_2 = R_p C/T$ ,  $\Pi_3 = 1/(CE_{max})$ ,  $\Pi_4 = E_{max}/E_{min}$  nell'equazione A3 e normalizzando rispetto ai valori di controllo  $\Pi$  (vedere Tabella 1) si ottiene l'equazione (13).

Ovviamente un simile approccio è stato seguito per ricavare in maniera analoga le altre due formule empiriche, le equazioni (12) e (14).

Le previsioni di queste espressioni analitiche per la *pressione sistolica*, *pressione diastolica* e *gittata sistolica* sono state testate rispetto ai loro rispettivi valori forniti dal modello (figura 4.5 e 4.6).

Pertanto in definitiva:

$$\rightarrow P_s \text{ predetta} = (1.0007 \pm 0.0062)$$

$$P_s \text{ reale} = (0.987)$$

$$\rightarrow P_d \text{ predetta} = (1.016 \pm 0.0085)$$

$$P_d \text{ reale} = (0.992)$$

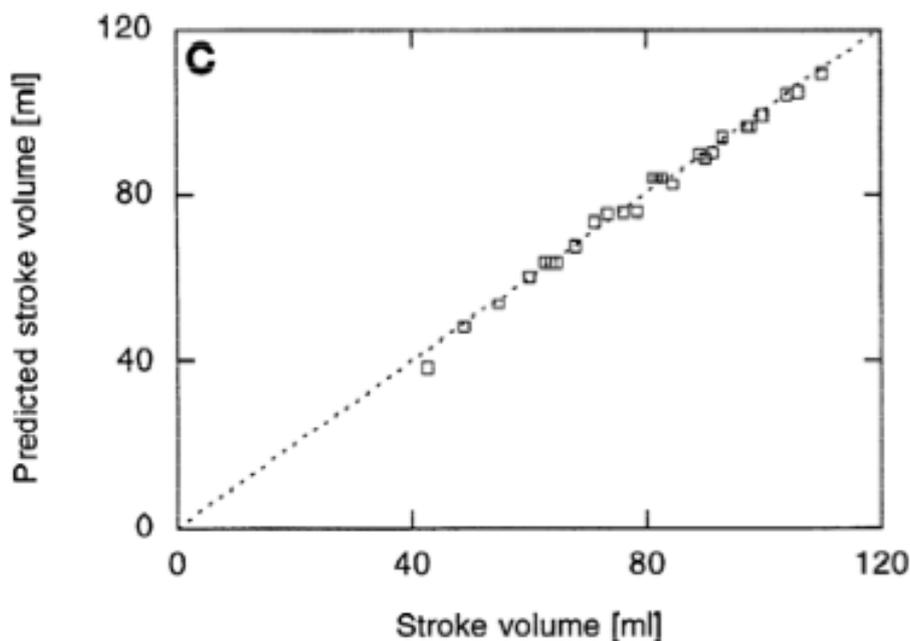
$$\rightarrow SV \text{ predetto} = (0.9987 \pm 0.0028)$$

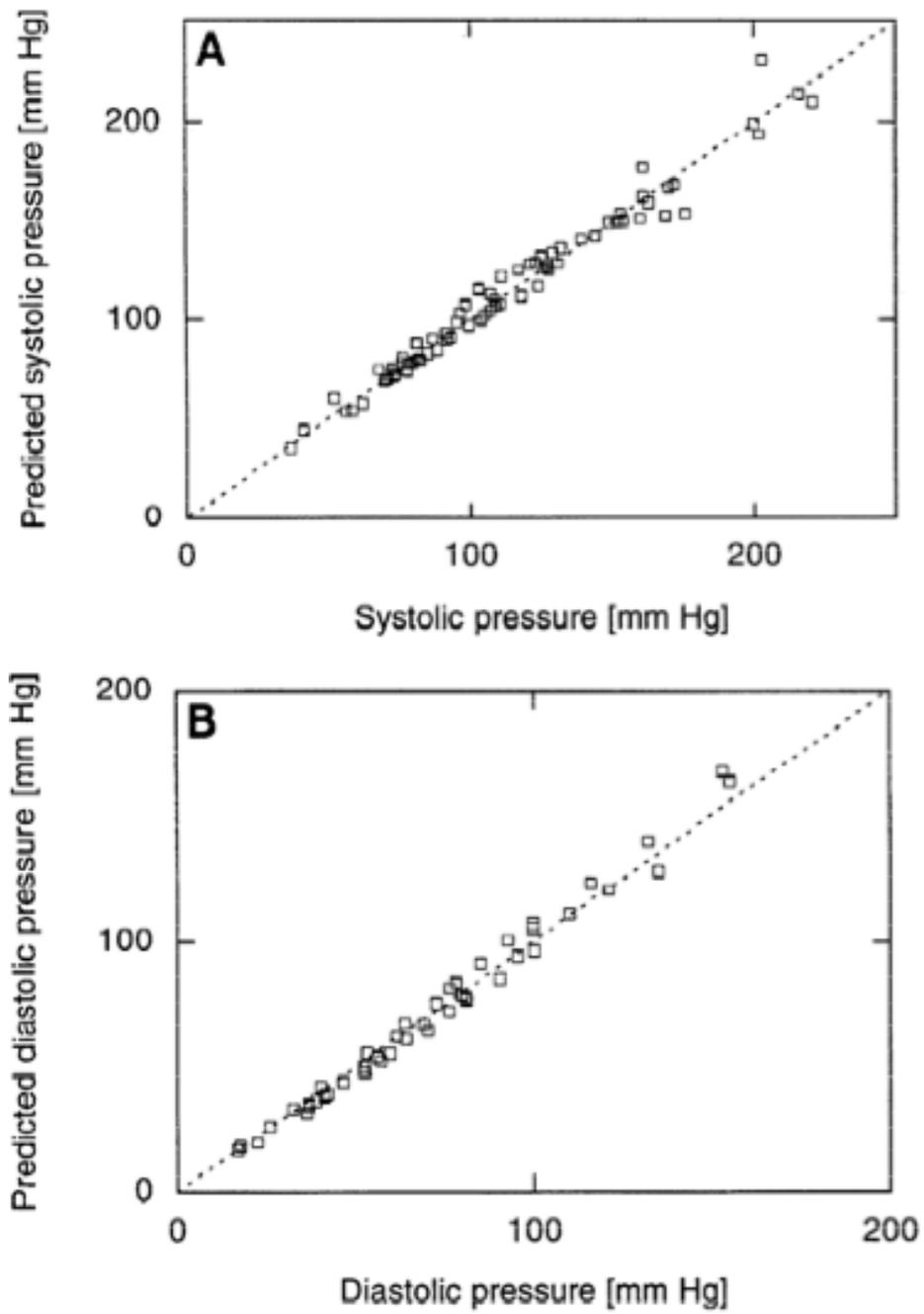
$$SV \text{ reale} = (0.996)$$

Nelle espressioni dei valori predetti compare un fattore di accuratezza.

E' lecito concludere che le formule ricavate sono particolarmente accurate su un ampio intervallo di valori di pressioni e di SV.

Grazie alle equazioni 12-14 è stato possibile derivare la sensibilità (derivata dell'ordinata rispetto a ciascuno dei parametri) di  $P_s$ ,  $P_d$  e SV dai parametri cardiaci e da quelli relativi all'albero arterioso.





**Figura 4.7:** Confronto tra le previsioni del modello e i valori derivanti dalle formule empiriche per  $SV$ ,  $P_s$  e  $P_d$ . Immagine riprodotta da [1].



# Capitolo 5

## DISCUSSIONE

### 5.1 OBIETTIVI

In primis gli obiettivi principali di questo studio sono stati:

- 1) studiare la dipendenza della *pressione sistolica, della pressione diastolica e della gittata sistolica* dai parametri indipendenti relativi al muscolo cardiaco e all'albero arterioso;
- 2) ricavare le espressioni matematiche per rappresentare le suddette relazioni in modo da ottenere una più accurata stima di  $P_s$ ,  $P_d$  e SV.

Mediante l'applicazione dell'analisi dimensionale gli autori [1] hanno identificato i principali parametri del cuore e del sistema arterioso che contribuiscono alla pressione aortica e alla gittata sistolica.

Così facendo le tre variabili di primario interesse possono quindi essere descritte attraverso l'uso di un numero limitato di parametri. La possibilità di utilizzare solo tre o quattro parametri adimensionali ha favorito la descrizione delle variabili  $P_s$ ,  $P_d$  e SV mediante formule empiriche.

### 5.2 UNIVERSALITÀ DI APPROCCIO E APPLICABILITÀ DELLE FORMULE EMPIRICHE RICAVATE PER $P_s$ , $P_d$ E SV

L'applicazione dell'analisi dimensionale, al fine di ricavare le formule empiriche viste in precedenza, non rappresenta solo un metodo elegante per riuscire a ridurre il numero delle variabili indipendenti ma al contempo è in grado di fornire un vantaggio non indifferente: i termini che abbiamo identificato con  $\Pi$ , e che rappresentano i parametri indipendenti adimensionali, per quanto riguarda le condizioni di controllo hanno valori simili in riferimento a tutti i mammiferi.

A tal proposito in particolare è stato dimostrato in precedenti studi che un altro parametro simile in tutti i mammiferi è il parametro cardiaco  $E_{\max}/E_{\min}$ ; esso infatti non dipende dalla dimensione del muscolo cardiaco poiché ha il solo scopo di fornire un rapporto di pressione isovolumetrica e pressione diastolica. Anche il rapporto  $V_{ed} (P_v/E_{\min} + V_d)$  su  $V_d$  risulta

essere lo stesso per differenti mammiferi e discorso analogo può essere fatto per la pressione in aorta, la pressione ventricolare e per il rapporto fra SV e  $V_d$ .

Le formule empiriche ricavate e discusse in precedenza per la *pressione sistolica*, la *pressione diastolica* e la *gittata sistolica* (eq. 12-14) sono state derivate per il caso umano e si sono rivelate non necessariamente applicabili a tutti i mammiferi indistintamente.

Tale conclusione trova le sue basi scientifiche nei risultati ottenuti con l'applicazione delle formule empiriche al modello animale arrivando così a riscontrare una significativa differenza rispetto al caso umano.

Tale differenza è principalmente dovuta al fatto che la funzione elastanza per il modello umano è diversa dal modello di gatto preso in considerazione al fine di testarne i risultati in laboratorio per la validazione preliminare del modello.

E' possibile vedere la differenza in termini di valori nella tabella 1 riportata nel quarto capitolo.

Inoltre dalle figure 4.5 e 4.6 si riscontra una certa dipendenza da  $T_p$  anche se è stata esclusa in base all'analisi di sensibilità.

### **5.3 GENERALITÀ**

E' di particolare importanza mettere in evidenza che il modello adottato dagli autori per lo studio in esame può essere tranquillamente applicato a tutte le possibili condizioni cardiovascolari. Il controllo nervoso ed umorale può influenzare i parametri cardiaci e quelli relativi all'albero arterioso però una volta determinate le variazioni dei parametri indipendenti la valutazione della pressione aortica e della gittata sistolica risulterà comunque corretta.

### **5.4 LIMITAZIONI**

L'analisi è stata applicata considerando un modello che legasse muscolo cardiaco e albero arterioso.

Tale tipologia di approccio presenta una limitazione che bisogna considerare. Non si può applicare sull'animale intatto poichè risulta estremamente difficoltoso riuscire a variare in maniera adeguata alcuni

parametri lasciandone invariati degli altri. Basti pensare che un cambiamento della compliance nell'animale intatto può generalmente comportare variazioni dei valori di pressione portando così a conseguenti modifiche anche della frequenza cardiaca e del grado di contrattilità ventricolare dovute ad alterazioni del controllo baroriflesso.

Lo studio è in grado comunque di fornire la dipendenza funzionale della pressione sistolica, della pressione diastolica e della gittata sistolica dai parametri indipendenti e rappresenta le basi per ulteriori studi indirizzati non soltanto al modello animale ma anche al caso umano.

Per quanto riguarda il caso umano gli autori hanno deciso di approssimare la curva elastanza tempo-variante con una forma d'onda triangolare. Assumendo questo tipo di approssimazione per la forma d'onda di  $E(t)$  hanno ricavato comunque una simile dipendenza delle variabili di interesse dai parametri indipendenti, sebbene le relazioni variassero in termini quantitativi.

Procedendo con l'assunzione della forma d'onda triangolare di  $E(t)$  hanno così limitato i fattori di forma dell'elastanza tempo-variante ad un singolo parametro,  $T_p$  (tempo di picco).

Invece prendendo in considerazione le equazioni di Hill non si avrebbe solo un parametro ma tale scelta avrebbe implicato la presenza di quattro parametri, aumentandone cioè il numero di tre.

Così facendo, avendo di conseguenza un numero maggiore di parametri, il risultato finale sarebbe stato migliore permettendo di riuscire a calcolare con maggiore precisione le variazioni nella curva  $E(t)$ .

Le relazioni pressione-volume nella fase di diastole e in quella di sistole sono state approssimate mediante linee rette. E' evidente che questi rapporti sono rappresentati da curve con convessità verso l'asse del volume in diastole e concavità in sistole [11,12].

Questo effetto del secondo ordine però non è stato incluso dagli autori nel loro studio al fine di mantenere inalterata la semplicità dei rapporti ed il relativo basso numero di parametri coinvolti.

Di seguito cerchiamo di chiarire meglio il percorso seguito al fine di arrivare a ricavare le formule empiriche ricercate.

Hanno scelto uno solo dei parametri adimensionali e hanno studiato la sua relazione con la variabile di interesse. In un secondo momento sono stati studiati anche i contributi offerti dagli altri parametri e la loro relazione con la variabile.

I dati simulati sono stati approssimati con curve lineari, esponenziali o di potenza.

L'analisi effettuata è stata applicata su un intervallo limitato di valori dei parametri adimensionali (in particolare da metà al doppio del loro valore di controllo).

Anche in questo caso la scelta effettuata dagli autori è stata fatta al fine di limitare la quantità di lavoro senza andare ad intaccare la validità della procedura. Le variazioni dei parametri coprono quasi del tutto il campo di lavoro fisiologico.

Per meglio comprendere quest'ultima affermazione poniamo l'attenzione su alcuni esempi.

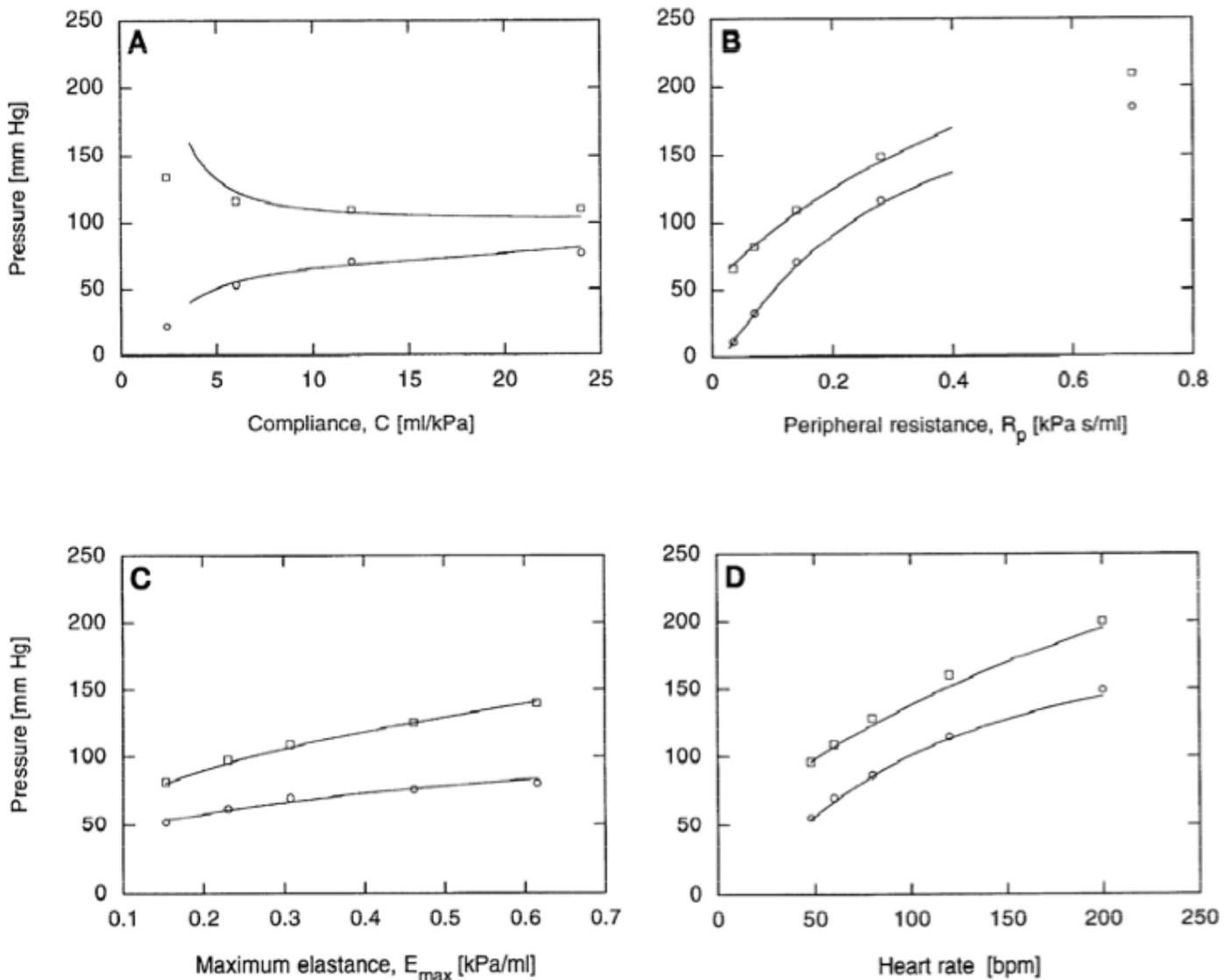
Ad esempio, durante l'esercizio fisico, la frequenza cardiaca aumenta in maniera considerevole (di circa tre o quattro volte) così che  $T$  (periodo cardiaco) diminuisce della medesima quantità e  $R_p$  (la resistenza periferica) diminuisce altrettanto notevolmente. In tali condizioni il parametro adimensionale  $R_p C/T$  invece non subisce grandi cambiamenti.

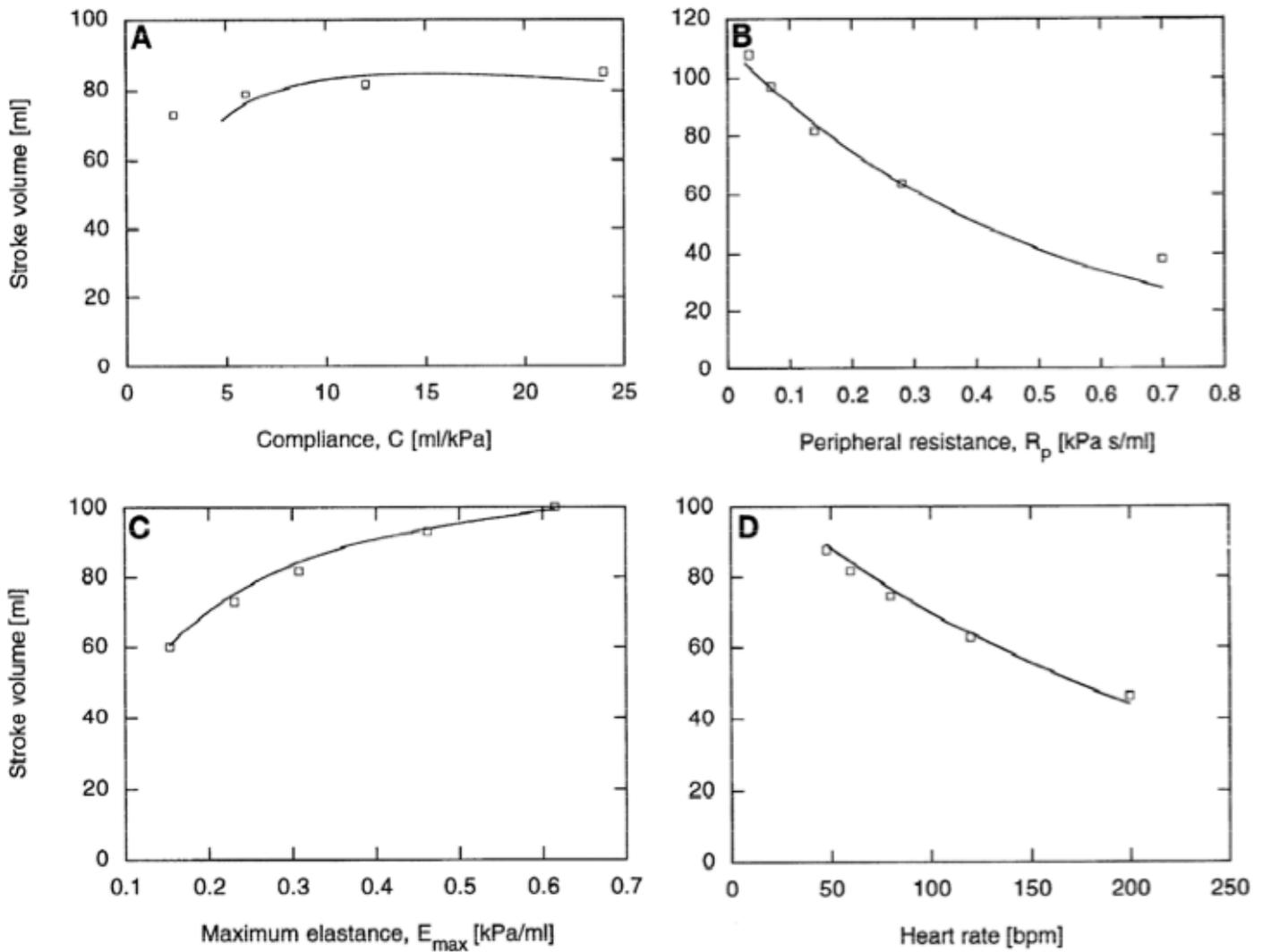
Tuttavia è necessario tenere presente che, per quanto riguarda le variazioni di un singolo parametro, le formule empiriche hanno comunque validità solo entro il range 0.5-2 del valore di controllo.

## 5.5 IMPLICAZIONI

Prima di far luce sulle implicazioni del modello oggetto di studio, è necessario porre particolare attenzione alle figure di seguito riportate. Esse mostrano le variazioni di pressione sistolica, pressione diastolica e gittata sistolica conseguenti a variazioni di  $R_p$  (resistenza periferica), della compliance arteriosa  $C$ , della relazione pressione-volume di fine sistole e della frequenza cardiaca.

I valori che derivano dalla pressione e dal flusso nel tempo sono indicati dai simboli, i quadratini sono usati per la  $P_s$  mentre i cerchietti sono usati per la  $P_d$ , le linee invece derivano completamente dalle equazioni 12-14.





**Figura 5.1:** Effetti delle variazioni di  $C$ ,  $R_p$ ,  $E_{max}$  e frequenza cardiaca su  $P_s$ ,  $P_d$  e  $SV$ . I punti sono ottenuti dal modello, le linee continue invece sono rappresentazioni delle relazioni empiriche 12,13 e 14. Immagine riprodotta da [1]

Le formule empiriche ricavate, se applicate all'interno del range di valori consentito, forniscono buone previsioni delle variabili di interesse. Comunque la dipendenza della pressione sistolica, della pressione diastolica e della gittata sistolica dai parametri indipendenti relativi al cuore e al sistema arterioso è mostrata nella tabella che segue:

	Sensitivity at Control		
	$P_s$	$P_d$	SV
$R_c$	9	0	0
$R_p$	41	90	-28
$C$	-10	22	5
$T$	-50	-90	28
$E_{max}$	40	32	33
$E_{min}$	-100	-100	-100
$P_v$	100	100	100

**Tabella 3:** Sensibilità delle variabili di interesse ai parametri indipendenti del cuore e del sistema arterioso. Immagine riprodotta da [1].

La sensibilità è espressa come  $(\partial Y/\partial X)/(Y/X) \times 100$  dove  $Y$  rappresenta la pressione sistolica  $P_s$ , la pressione diastolica  $P_d$  e la gittata sistolica SV mentre  $X$  rappresenta un parametro indipendente.

L'aumento della resistenza periferica  $R_p$  causa la diminuzione della gittata sistolica e l'aumento della pressione aortica media.

Se la forma d'onda della pressione rimanesse inalterata allora l'aumento della pressione media comporterebbe il proporzionale aumento della  $P_s$  e  $P_d$ .

Tuttavia, con l'aumento della  $R_p$  la pressione arteriosa in diastole tenderà a diminuire più lentamente a causa di un aumento della costante di tempo di  $R_p C$ , così la  $P_d$  rimane alta più a lungo. Questo si traduce quindi in un incremento maggiore della pressione diastolica rispetto alla sistolica.

In particolare, facendo riferimento all'articolo di Elzinga et al. [8], è possibile sottolineare che con un aumento della resistenza periferica  $R_p$  (con un fattore  $\approx 2$ ) la  $P_d$  aumenta del 50% rispetto alla  $P_s$ .

Quanto appena detto si rivela in accordo con le previsioni teoriche riportate nella Tabella 3.

Se si verifica la diminuzione di  $C$  si ha la leggera diminuzione sia della gittata sistolica che della pressione media. Quando  $C$  diminuisce, il decadimento è più veloce.

Citando ancora l'articolo [8] è interessante sottolineare che gli autori hanno dimostrato che un decremento della complianza  $C$  (con fattore  $\approx 3$ ) comporta una diminuzione di  $P_d$  pari a circa il doppio dell'aumento di  $P_s$ .

Il confronto della sensibilità a  $R_p$  e  $C$  mostra che le pressioni sistolica e diastolica hanno una sensibilità circa quattro volte minore alle variazioni di  $C$  rispetto a quelle di  $R_p$ .

Anche per quanto riguarda la gittata sistolica la sensibilità a  $C$  è ancora minore rispetto a quella a  $R_p$ .

Inoltre quando diminuisce la frequenza cardiaca, e  $T$  quindi aumenta, si verifica un aumento della gittata sistolica e una diminuzione della pressione aortica. Questo è in accordo con i risultati sperimentali ottenuti su cuore isolato di gatto.

In particolare, con l'aumento di  $T$  la pressione diastolica diminuisce in un periodo di tempo più lungo. In questo modo si ha che  $P_d$  si riduce di più rispetto a  $P_s$ . Allora si ha che la sensibilità di  $P_d$  a  $T$  è maggiore rispetto a quella di  $P_s$ .

Un aumento del rapporto pressione-volume di fine sistole (telesistolico), che può essere interpretato come un aumento della contrattilità ventricolare, comporta un aumento sia della portata cardiaca (e quindi della gittata sistolica  $SV$ ) che della pressione media, in accordo con gli studi riportati in [10].

Dato che la durata della sistole e la velocità di decadimento della pressione diastolica non vengono influenzati allora sia  $P_s$  che  $P_d$  non subiscono variazioni.

Studi effettuati e riportati nell'articolo [2] di Suga et al. hanno dimostrato che un aumento della contrattilità provoca approssimativamente le stesse variazioni di  $SV$  e  $P_s$  in accordo quindi con le previsioni di Stergiopoulos et al. [1] relative alla sensibilità delle variabili di interesse rispetto ai parametri indipendenti del cuore e del sistema arterioso, riportate nella Tabella 3.

Una diminuzione di  $E_{min}$  comporta un maggiore  $V_{ed}$  (volume telediastolico) che causa cambiamenti simili a quelli dovuti all'aumento di  $P_v$  (vedi Tabella 3).

La forte dipendenza delle variabili di interesse da  $E_{min}$  comporta una riduzione della funzione di pompaggio del cuore in situazioni in cui si verifica uno scarso rilassamento del muscolo cardiaco, come per esempio nell'ischemia.

Anche la pressione venosa  $P_v$  ha un forte effetto sulla pressione aortica e sulla gittata sistolica, ciò è conseguenza del meccanismo intrinseco del cuore, la legge di Frank-Starling.

Secondo tale meccanismo il muscolo cardiaco regola la forza della sua contrazione, la sistole, in relazione alla quantità di sangue presente nel ventricolo a fine diastole, ossia più sangue sarà entrato più ne sarà eiettato, garantendo l'equilibrio tra precarico e postcarico. In altre parole il lavoro eseguito dal ventricolo è funzione della lunghezza delle sue fibre a fine diastole (telediastole).



## Capitolo 6

### CONCLUSIONI

In conclusione gli autori con questo studio hanno presentato un modello per determinare gli effetti che i principali parametri indipendenti che caratterizzano il cuore e il sistema arterioso esercitano sulla pressione aortica e sulla gittata sistolica.

La scelta di utilizzare un modello numerico permette di studiare e simulare l'interazione di differenti sistemi fisiologici superando il problema che si ha soprattutto in ambito clinico di un'analisi più complessa per la misurazione di importanti variabili fisiologiche.

In base a diversi studi, presenti in letteratura, sappiamo come parametri che caratterizzano la funzionalità cardiaca e il sistema arterioso contribuiscono alla pressione aortica, sistolica e diastolica, e alla gittata sistolica.

L'accoppiamento del modello ad Elastanza Tempo-Variabile per il cuore e del modello Windkessel a tre elementi per il sistema arterioso proposto da Stergiopoulos et al. [1] può essere particolarmente utile in questo contesto perché permette di studiare l'interazione tra il ventricolo sinistro ed il sistema arterioso utilizzando un numero minimo di parametri essenziali.

L'analisi dimensionale e la successiva analisi di sensibilità consentono di diminuire ulteriormente il numero dei parametri indipendenti combinandoli in gruppi adimensionali.

Successivamente studiando gli effetti di questi gruppi adimensionali sulla pressione aortica e sulla gittata sistolica sono individuati i parametri di particolare importanza in grado di determinare la pressione sistolica, la pressione diastolica e la gittata sistolica.

In base all'utilizzo delle informazioni così ottenute si ha allora la possibilità di ricavare delle espressioni matematiche per  $P_s$ ,  $P_d$  e  $SV$  applicabili nelle principali condizioni fisiopatologiche di interesse.

Questo studio dimostra come il riuscire a stabilire quali sono i parametri che determinano la pressione aortica e la gittata sistolica abbia una particolare importanza sia da un punto di vista dell'approfondimento delle conoscenze in generale del funzionamento del sistema cardiovascolare e sia da un punto di vista clinico.

Infatti questo studio da un punto di vista clinico fornisce delle importanti indicazioni su quale parametro agire per modificare una delle variabili di interesse a seconda della situazione critica da affrontare.

Ad esempio nel caso di una persona ipertesa è vantaggioso sapere su quale parametro agire al fine di cercare di diminuire la pressione sistolica.

In conclusione i risultati raggiunti hanno la caratteristica di poter essere applicati in condizioni sia di salute che di malattia, si tratta quindi di risultati promettenti utilizzabili anche in ambito clinico.

# RINGRAZIAMENTI

Un sentito grazie va al mio relatore, il Professore Gianni Gnudi, per la sua cortese e gentile disponibilità.

Ringrazio di cuore la donna più importante della mia vita, la mia amata mamma, la persona che più di chiunque altro al mondo ha sempre creduto in me, mi ha sempre sostenuto in ogni scelta e percorso intrapreso, mi ha sempre incoraggiato, nonostante le mille difficoltà della nostra vita, a non mollare mai e a raggiungere sempre con impegno e sacrifici gli obiettivi prefissati. La ringrazio per le ore passate al telefono, per i consigli e per le bellissime parole che mi ha sempre detto per dimostrarmi il suo amore incondizionato.

Ringrazio tantissimo mio fratello Ercole per essere sempre stato presente e per aver condiviso con me ogni tappa di questo percorso, lo ringrazio per gli in bocca al lupo prima degli esami e per la gioia dimostrata alla notizia dell'esito positivo di essi, per essere venuto spesso a trovarmi qui a Cesena anche mettendo da parte i suoi impegni pur di passare qualche giorno insieme, per avermi sempre fatto sentire importante.

Un ringraziamento più che speciale è rivolto al mio fidanzato Fortunato che ha condiviso con me ogni istante di questa bellissima esperienza, fin dal primo giorno in cui insieme siamo arrivati per la prima volta in Romagna ad oggi che è al mio fianco a vivere con me uno dei giorni più belli della mia vita. Non lo ringrazierò mai abbastanza per essermi sempre stato vicino, per avermi sempre incitato a continuare a credere in me e a mettercela tutta in ogni cosa, per le innumerevoli notti insonni passate insieme sui libri a sostenerci e a studiare prima degli esami, per farmi sentire giorno dopo giorno una persona speciale e per avermi sempre strappato un sorriso anche nei miei momenti no.

Ringrazio immensamente con tutto il mio cuore mia nonna Rosangela e mio nonno Cataldo per avermi sostenuto e in particolar modo aiutato negli ultimi anni a raggiungere questo bellissimo obiettivo per me davvero tanto importante.

Ringrazio zia Pina per esserci sempre stata nonostante la distanza, la ringrazio per i biglietti di compleanno mandati a sorpresa e per le telefonate quotidiane a fine giornata che mi hanno sempre fatto sentire un po' a casa.

Ringrazio Alessia per i suoi messaggini di auguri per gli esami, per le sue telefonate e per aver condiviso con me i giorni più salienti di questa avventura.

Ringrazio infinitamente tutti gli zii, i miei cugini, tutta la mia famiglia per condividere con me questo traguardo che mi rende così tanto felice.

Dulcis in fundo ringrazio davvero tanto la mia piccola e amatissima Lilly che dal primo giorno in cui è entrata a far parte della mia esistenza ha dato sempre di più vita e colore ad ogni momento trascorso insieme.

## Bibliografia

- [1] **Stergiopoulos, Nikos, Jean- Jacques Meister, and Nico Westerhof.** Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. *Am. J. Physiol.* 270 (*Heart Circ. Physiol.* 39): H2050-H2059, 1996.
- [2] **Suga, H., K. Sagawa, and A.A. Shoukas.** Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ. Res.* 32: 314-322, 1973.
- [3] **Robert M. Berne, Matthew N. Levy, Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton.** (2005) “Fisiologia” *Quinta edizione, Casa Editrice Ambrosiana.*
- [4] **Dee Unglaub Silverthorn.** (2010) “*Fisiologia Umana, un approccio integrato*” Quinta edizione, Casa Editrice Ambrosiana.
- [5] **Gnudi G.,** Dispense di Bioingegneria, II Facoltà di Ingegneria, Cesena.
- [6] **Sandro Longo.** (2011) “*Analisi Dimensionale e Modellistica Fisica, principi di applicazioni alle scienze ingegneristiche*”, Editore Springer.
- [7] **Langhaar H.L.** (1951) “*Dimensional Analysis and Theory of Models*”, John Wiley & Sons, Inc., New York.
- [8] **Elzinga, G., and N. Westerhof.** Pressure and flow generated by the left ventricle against different impedances. *Circ. Res.* 32:178-186,1973.
- [9] **Randall, O. S., G. C. Van Den Bos, and N. Westerhof.** Systemic compliance: does it play a role in the genesis of essential hypertension? *Cardiovasc. Res.* 18:455-462,1984.
- [10] **Elzinga G., and N. Westerhof.** How to quantify pump function of the heart. *Circ. Res.* 44:303-308,1979.
- [11] **Burkhoff, D., E. T. Van der Velde, D. A. kaas, J. Baan, W. L. Maughan and K. Sagawa.** Contractility-dependent curvilinearity of end-

systolic pressure-volume relations. *Am. J. Physiol.* 252 (*Heart Circ. Physiol.* 21): H1218-H1227, 1987.

[12] **Van der Velde, E. T., D. Burkhoff, P. Steendijk, J. Karsdon, K. Sagawa, and J. Baan.** Nonlinearity and afterload sensitivity of the end-systolic pressure-volume relation of the canine left ventricle in vivo. *Circulation* 83:315-327, 1991.