

Scuola di Scienze
Corso di Laurea Magistrale in Fisica

Simulazione biomeccanica del sistema
ventricolo - arteria polmonare per lo
studio dell'ipertensione arteriosa
polmonare

Relatore:
Prof. Romano Zannoli

Presentata da:
Lorenzo Casadei

Correlatore:
Dott. Ivan Corazza

Sessione I

Anno Accademico 2014/2015

Abstract

L'ipertensione arteriosa polmonare è una malattia ad esito infausto, con un piccolo tasso di incidenza sulla popolazione (in Italia circa 700 nuovi casi all'anno), ma senza una cura medica o farmacologica che ne risolva adeguatamente le problematiche. Tutti gli individui che contraggono tale patologia vengono sottoposti a forti terapie farmacologiche che aumentano le aspettative di vita di alcuni mesi o, in casi più fortunati, di qualche anno, ma non garantiscono una vita regolare e duratura (attesa di sopravvivenza circa cinque anni). In questa situazione di evidente inadeguatezza, una analisi biomeccanica dell'evoluzione della malattia sembra individuare nel progressivo *disadattamento meccanico* tra pompa e carico una delle cause di deterioramento, e tra i diversi modi di arrestare o compensare questa evoluzione si possono individuare soluzioni per aumentare la sopravvivenza dell'individuo, con una qualità della vita addirittura migliore rispetto a quella che l'approccio farmacologico oggi consente.

Scopo di questo studio è la progettazione e la costruzione di un simulatore meccanico in grado di riprodurre l'accoppiamento e il trasferimento energetico tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare, in condizioni fisiologiche normali e in caso di ipertensione arteriosa.

La realizzazione di un simulatore che riproducesse dinamicamente valori fisiologici dei parametri di interesse (pressioni, volumi, resistenze, etc.) entro limiti accettabili non è stato facile; ciononostante, è stato ottenuto un risultato significativo, verificando la fattibilità di un intervento biomeccanico che modifichi l'evoluzione della malattia attraverso il recupero di un migliore adattamento tra pompa cardiaca e carico vascolare.

Indice

abstract	i
1 Modelli biomeccanici del Sistema Cardiovascolare	3
1.1 Il Sistema Cardiovascolare	3
1.2 La pompa cardiaca	6
1.2.1 Modello continuo	6
1.2.2 Modello pulsatile	9
1.3 Il sistema di trasporto	14
1.3.1 Carico arterioso	18
1.4 Accoppiamento ventricolo - arteria	22
1.4.1 Accoppiamento meccanico semplificato	22
1.4.2 Accoppiamento ad elastanza variabile	24
1.5 Il mismatching	28
2 L'ipertensione arteriosa polmonare	31
2.0.1 La circolazione polmonare	31
2.1 Arteria polmonare	32
2.2 Ipertensione arteriosa polmonare	34
3 Simulatore Biomeccanico	39
3.1 L'arteria polmonare	40
3.2 Il generatore di flusso pulsatile	44
3.3 Il sistema ventricolare	45
3.4 Le valvole	47

3.5	Il sistema di raccolta	48
3.6	Registrazione dei segnali	49
3.7	I° set up	52
3.8	II° set up	55
4	Analisi dei segnali	61
4.0.1	Analisi dei segnali: Pressioni	61
4.0.2	Analisi dei segnali: Flusso e Volume	63
4.0.3	Cicli Pressione - Volume	71
5	Discussione	75
5.1	Risultati	75
5.2	Considerazioni finali	79
	Bibliografia	81

Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare è una malattia ad esito infausto, con un piccolo tasso di incidenza sulla popolazione (in Italia circa 700 nuovi casi all'anno), ma senza una cura medica o farmacologica che ne risolva adeguatamente le problematiche. Tutti gli individui che contraggono tale patologia vengono sottoposti a forti terapie farmacologiche che aumentano le aspettative di vita di alcuni mesi o, in casi più fortunati, di qualche anno, ma non garantiscono una vita regolare e duratura (attesa di sopravvivenza circa cinque anni).

In questa situazione di evidente inadeguatezza, ogni approccio differente da quello farmacologico può essere una strada da sperimentare per la soluzione o il ridimensionamento delle problematiche legate a questa malattia e al suo esito. In particolare, una analisi biomeccanica dell'evoluzione della malattia sembra individuare nel progressivo *disadattamento meccanico* tra pompa e carico una delle cause di deterioramento, e tra i diversi modi di arrestare o compensare questa evoluzione si possono individuare soluzioni per aumentare la sopravvivenza dell'individuo, con una qualità della vita addirittura migliore rispetto a quella che l'approccio farmacologico oggi consente.

Per verificare questa ipotesi, il primo passo è stato quello di simulare in laboratorio le condizioni patologiche e verificare come sia possibile modificarle. Questo prevede la realizzazione di un sistema meccanico in grado di riprodurre l'accoppiamento e il trasferimento energetico tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare, in condizioni fisiologiche normali e in caso di

ipertensione arteriosa.

Scopo di questo studio è la progettazione e la costruzione di un tale sistema, finalizzato alla verifica della fattibilità di un intervento biomeccanico che modifichi l'evoluzione della malattia attraverso il recupero di un migliore adattamento tra pompa cardiaca e carico vascolare.

Al fine di raggiungere lo scopo preposto, il lavoro è stato suddiviso in tre fasi principali:

1. Analisi dei principi fisici, dei modelli biomeccanici e dei simulatori esistenti per la descrizione dell'accoppiamento tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare;
2. Progettazione e realizzazione di un sistema di simulazione in grado di riprodurre correttamente le dinamiche tra pompa cardiaca e carico arterioso, comprendendo sia situazioni fisiologiche sia patologiche.
3. Simulazione delle condizioni di Ipertensione Arteriosa Polmonare e verifica, mediante l'analisi dei segnali (pressioni e flussi), del recupero di condizioni migliori con interventi di tipo biomeccanico.

L'adattamento meccanico pompa-carico esprime l'efficienza di trasferimento energetico. Trattandosi sia per il ventricolo che per l'arteria di strutture a forte componente elastica, per valutare l'adattamento è necessario misurare istantaneamente il lavoro ventricolare (integrale pressione-volume), il valore di elastanza (rapporto tra variazione di pressione e variazione di volume) del ventricolo e dell'arteria, il flusso arterioso e il valore di resistenza idraulica.

La realizzazione di un simulatore che riproducesse dinamicamente valori fisiologici dei parametri indicati, entro limiti accettabili, non è stato facile; ciononostante, è stato ottenuto un risultato significativo.

Capitolo 1

Modelli biomeccanici del Sistema Cardiovascolare

1.1 Il Sistema Cardiovascolare

Il Sistema Cardiovascolare (SC) trasporta il sangue nel corpo umano. Esso è costituito dal cuore, il motore propulsore, e dai vasi sanguigni (arterie, arteriole, capillari, venule, vene), che distribuiscono la perfusione ematica ai tessuti.

Il cuore si divide in due cavità: quella sinistra, dove circola sangue arterioso ricco di ossigeno, e quella destra, dove circola sangue venoso e desaturato. Ogni cavità comprende una parte superiore e una inferiore: gli atri e i ventricoli. Gli atri hanno pareti sottili e ricevono il sangue dalle vene, mentre i ventricoli hanno pareti più spesse e sono deputati al pompaggio del sangue nelle arterie. Ogni atrio è diviso dal corrispondente ventricolo da una valvola, che direziona il flusso sanguigno.

Il Sistema Cardiovascolare si divide in due circolazioni: quella sistemica e quella polmonare. La circolazione sistemica ha origine dalla parte sinistra del cuore, dove il ventricolo pompa il sangue ossigenato nell'aorta, l'arteria principale del corpo. Essa poi si suddivide in arterie, arteriole e capillari, che trasportano il sangue fino ai tessuti. Dopo aver ceduto l'ossigeno, il sangue

viene raccolto dalle venule e dalle vene, fino ad arrivare nella parte destra del cuore. Da qui parte la circolazione polmonare: il sangue viene raccolto nell'atrio destro e pompato dal ventricolo destro in arteria polmonare, la quale si ramifica in capillari all'interno dei polmoni, dove avviene l'ossigenazione. Infine, tramite le vene polmonari, il sangue ritorna nella parte sinistra del cuore per essere nuovamente trasferito in tutto il corpo (1.1).

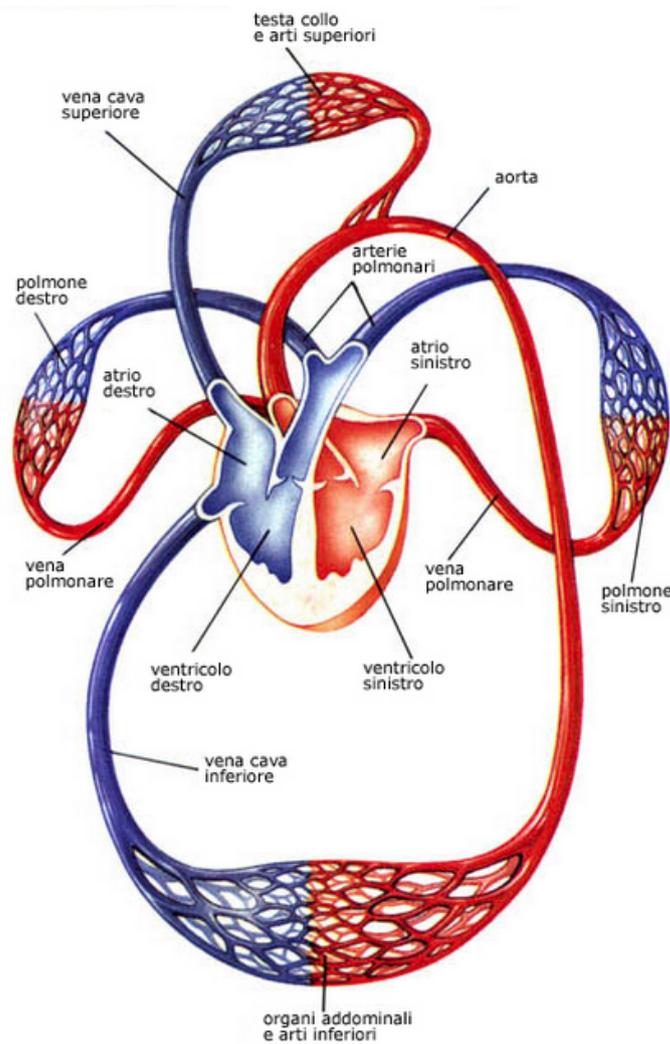
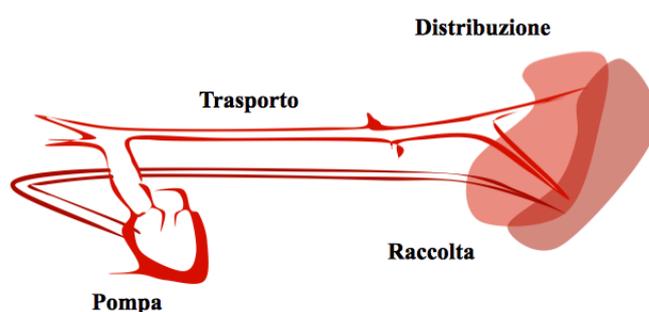


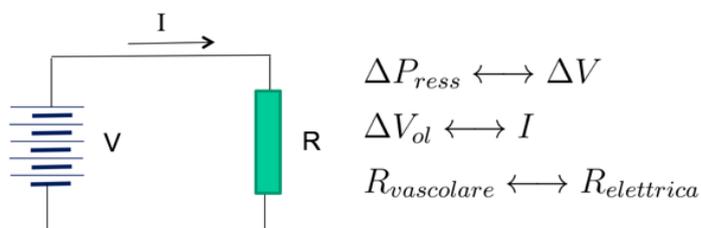
Figura 1.1: Schema del Sistema Cardiovascolare.

Ai fini di questo studio, il SC è schematizzabile come un sistema costituito da una pompa (il cuore), un sistema di trasporto (arterie), uno di

distribuzione (arteriole) e uno di raccolta (vene), come in fig.1.2a. Una semplice modellizzazione del SC può essere fatta tramite un circuito elettrico, composto da una batteria (pompa cardiaca) e una resistenza (carico). É possibile, infatti, instaurare un'analogia tra il comportamento idraulico del SC e il comportamento elettrico di un circuito: la variazione di pressione corrisponde alla differenza di potenziale, il flusso ematico alla intensità di corrente e la resistenza vascolare a quella elettrica (fig.1.2b).



(a) Schematizzazione del Sistema Cardiovascolare



(b) Analogia circuitale

Figura 1.2: Modellizzazione del Sistema Cardiovascolare

Nei prossimi capitoli verranno illustrati i modelli biomeccanici delle parti del Sistema Cardiovascolare che sono stati analizzati per la realizzazione del simulatore a banco.

1.2 La pompa cardiaca

1.2.1 Modello continuo

Una semplice modellizzazione meccanica del cuore consiste in una pompa rotatoria, con frequenza stabile e regolabile ω , cui è connesso un sistema di regolazione del flusso, S (fig.1.3). In questo modello, la portata cardiaca (cioè la quantità di sangue che viene espulsa al minuto) è costante e il flusso non è pulsatile.¹

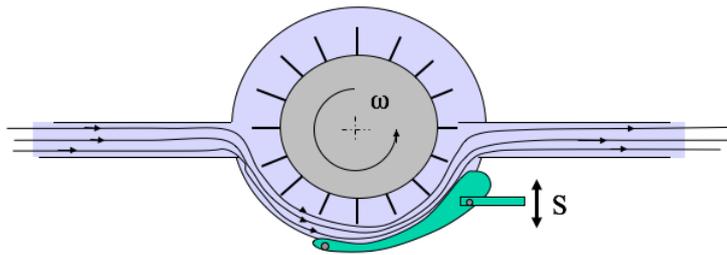


Figura 1.3: Modello di pompa a flusso costante.

Collegando questo “generatore idraulico” ad un tubo regolabile in altezza, si rileva come la portata si modifichi con l’altezza dell’uscita del tubo (fig.1.4a). Alle diverse quote corrisponde una diversa pressione idrostatica: $P_{idrostatica} = \rho gh$. Rappresentando in un grafico la relazione tra la portata e l’altezza del tubo, si ottiene la curva pressione-portata, che caratterizza il comportamento di ogni pompa (fig.1.4b).

¹In prima approssimazione, è possibile considerare un regime stazionario e non pulsatile.

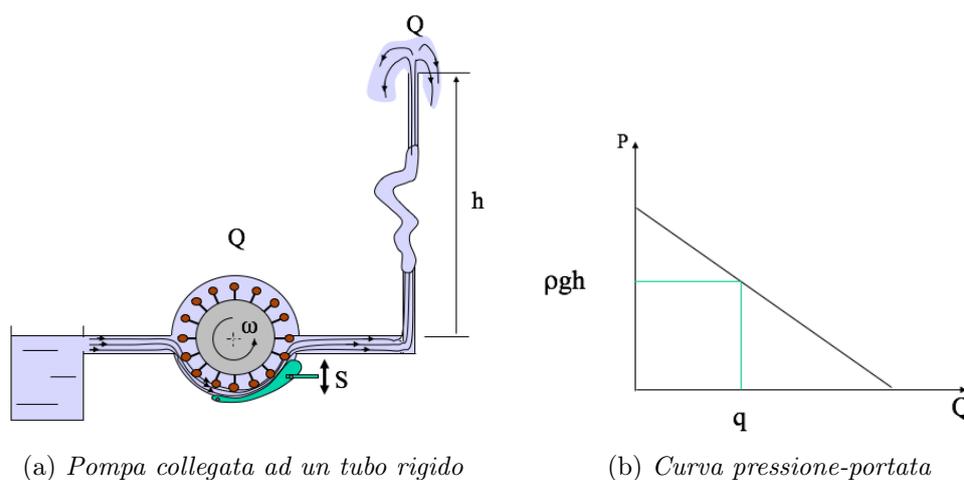


Figura 1.4: Analisi delle caratteristiche della pompa

Rilevata la curva e fissata l'altezza del tubo (e quindi la $P_{idrostatica}$) la pompa genera una portata relativa ad un punto di lavoro ben preciso. In questa condizione, è possibile calcolare l'energia fornita dal generatore al liquido come prodotto della portata per la pressione.

La pompa descritta ha due modi di variare il proprio funzionamento, e quindi, la sua curva P-Q; il primo è di variare la velocità di rotazione, il secondo di modificare la distanza tra le pale rotanti e il contenitore del rotore della pompa (S), fig.1.5. Aumentando la velocità angolare di rotazione ($\omega = 2\pi\nu$), la curva si sposta verso l'alto, parallelamente a se stessa: aumentano di conseguenza anche la pressione massima ($P=P_{max}$, $Q = 0$) e la portata massima ($Q = Q_{max}$, $P = 0$). Modificando, invece, lo spessore (S), per un valore costante di frequenza, la curva si inclina aumentando la pressione generata dalla pompa, ma mantenendo inalterata la portata massima.

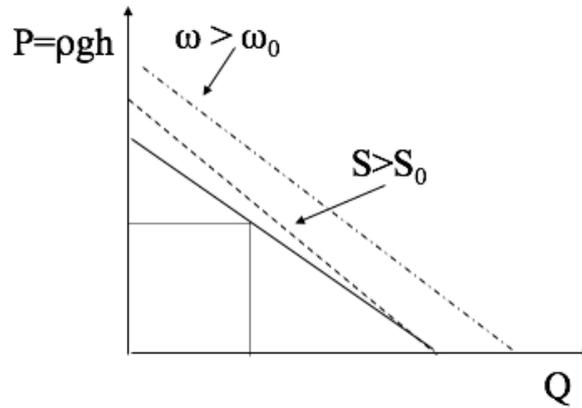


Figura 1.5: Curva P-Q della pompa al variare dei parametri ω ed S .

Calcolando la potenza generata per ogni punto di lavoro sulla retta caratteristica ($P_{potenza} = P \cdot Q$), si ottiene una curva parabolica con valori nulli agli estremi, come riportato in fig.1.6a. La massima potenza generata si raggiunge per un valore intermedio di pressione e portata, mentre quando la pompa si trova in condizioni di alta pressione e bassa portata, o viceversa, lavora in condizioni energeticamente non efficienti.

Applicando questo modello meccanico alla pompa cardiaca, possiamo associare ω alla frequenza cardiaca ed S alla funzione contrattile, e possiamo calcolare la potenza trasferita al sangue come prodotto della pressione e della portata generata.

Volendo ritornare ad una simulazione elettrica del sistema pompa-carico, per ottenere una curva tensione-corrente simile a quella caratteristica pressione-portata della pompa idraulica, dobbiamo considerare un generatore di tensione con una resistenza in serie R_s . Infatti, con questo inserimento, all'aumento di intensità di corrente corrisponde l'aumento della caduta di tensione su R_s e si riduce la tensione applicata al carico.

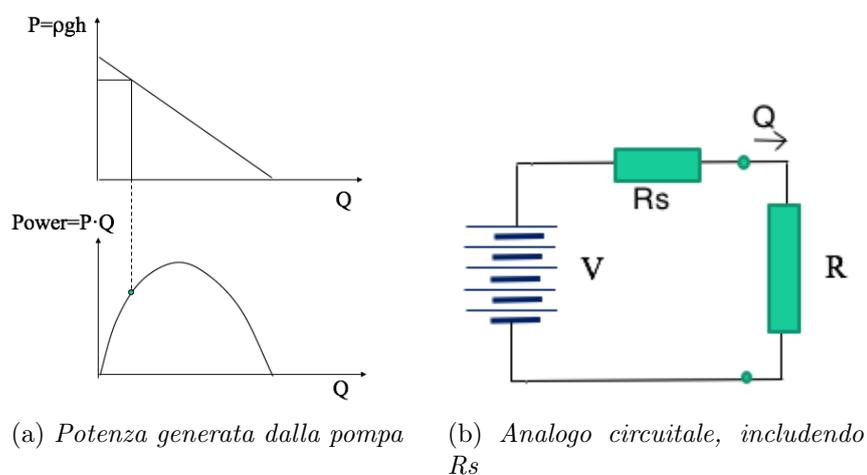


Figura 1.6: Analisi del modello di generatore continuo.

Modificando i parametri della pompa si ottengono curve di potenza diverse, come mostrato in fig.1.7:

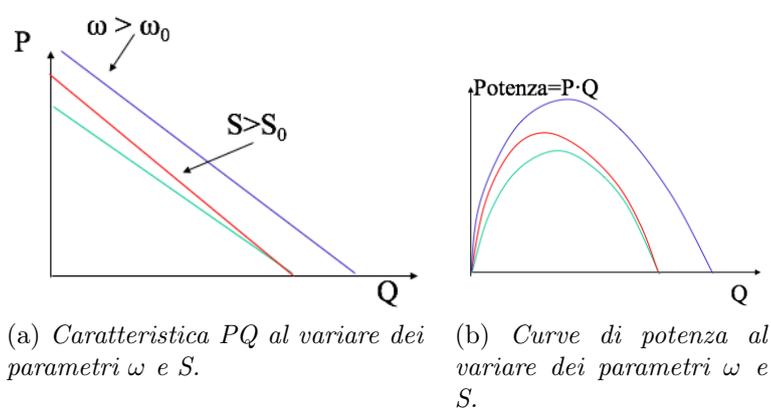


Figura 1.7: Tre curve di potenza generata dalla pompa in tre condizioni diverse, ottenute modificando la velocità di rotazione (blu) e la contrattilità (rosso)

1.2.2 Modello pulsatile

Un modello più realistico della pompa cardiaca comporta l'uso di un generatore in grado di produrre un flusso pulsatile, con anche una regolazione istantanea della distanza S , che simuli in qualche modo la *variazione di elasticità* delle pareti ventricolari durante il ciclo cardiaco (fig.1.8a). Questo ultimo

parametro, che si modifica istantaneamente durante il ciclo, viene indicato come *elastanza* ed è definito come rapporto tra la variazione di pressione di una camera elastica e la corrispondente variazione di volume:

$$E_{\text{elastanza}} = \frac{\Delta P}{\Delta V} \quad (1.1)$$

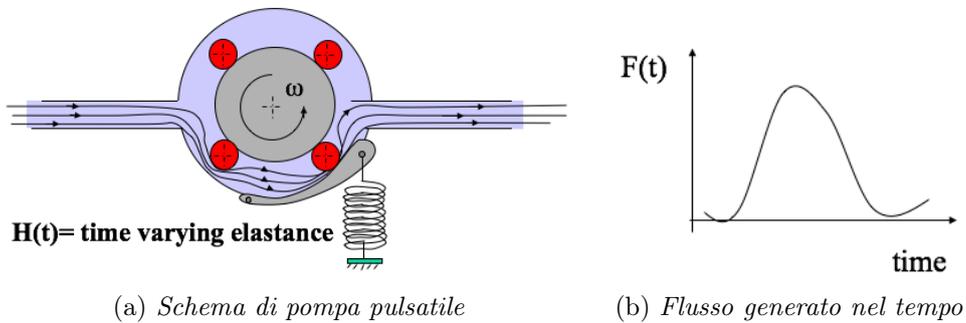


Figura 1.8: II° modello di pompa cardiaca: generatore di flusso pulsatile.

Così come una portata costante era associata ad una pressione costante, così un flusso pulsatile è associato ad una pressione pulsatile, che viene condizionata, nel suo andamento, dalla eventuale presenza di valvole e dalle caratteristiche meccaniche del carico (elastanza e resistenza idraulica).

Il comportamento di un ventricolo viene meccanicamente descritto dal ciclo pressione-volume (*PV loop*) rappresentato in fig.1.9a. Esso si suddivide principalmente in due fasi: diastole (riempimento del ventricolo), con parete molto deformabile, e sistole (svuotamento in arteria), con parete ventricolare molto rigida. Lungo il ciclo cambiano in modo sostanziale le pressioni necessarie a generare una stessa variazione di volume e l'elastanza viene modulata di conseguenza (fig.1.9b).

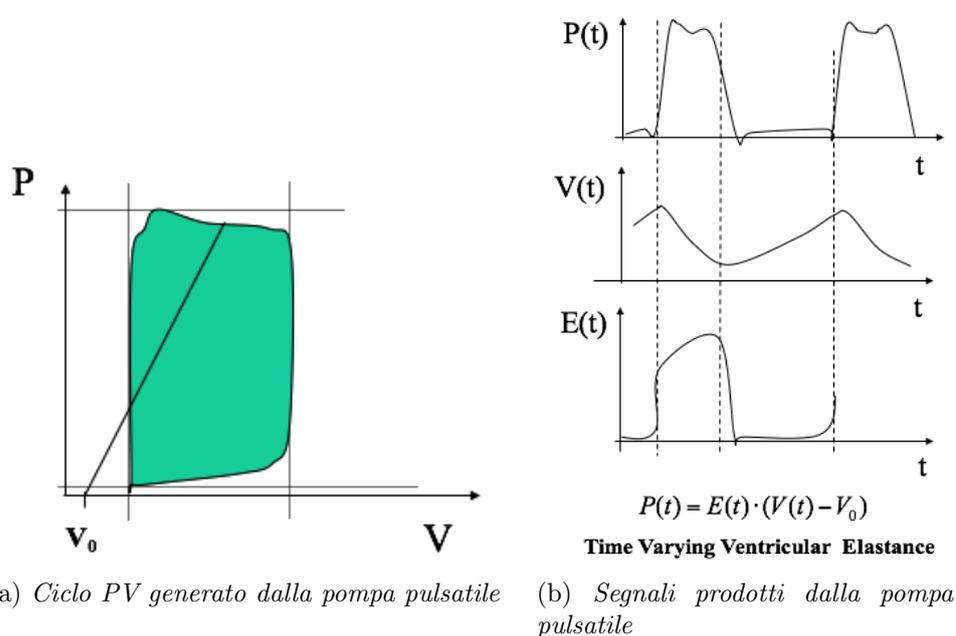


Figura 1.9: Pompa pulsatile: pressione, volume ed elastanza in un ciclo.

Precedenti studi hanno mostrato che l'elastanza è un parametro molto utile al fine di caratterizzare meccanicamente gli elementi del Sistema Cardiovascolare, sia in condizioni fisiologiche sia patologiche. Per questo, la determinazione dell'elastanza istantanea della pompa ventricolare e del carico arterioso diventa molto importante per gli scopi di questo studio.

È possibile calcolare l'elastanza istantanea del generatore cardiaco utilizzando il ciclo PV e considerando piccoli intervalli di tempo. Tuttavia, mentre durante la fase diastolica questo è molto facile, associando l'aumento di pressione passiva durante il riempimento alla corrispondente variazione di volume, in fase di contrazione il problema è più complesso. Se si considera, ad esempio, la fase isometrica, in cui il volume non subisce cambiamenti a fronte di un notevole aumento di pressione, l'elastanza risulta, per sua definizione matematica, di valore infinito. Lo stesso avviene, in termini ancora più complessi, nella fase di eiezione ventricolare, dove il volume si riduce e l'elastanza dovrebbe diventare negativa.

Per ovviare a questo problema e associare ad ogni punto del ciclo PV un

valore di elastanza ragionevole, si ricorre ad un artificio mentale: un punto particolare può essere raggiunto lungo la sequenza dei punti del ciclo, oppure muovendosi *idealmente* lungo la retta che lo congiunge a $[P = 0, V_0]$, il punto di completa rilassatezza della parete della camera ventricolare. Con questo stratagemma, l'elastanza relativa ad un determinato punto del ciclo è rappresentata dalla pendenza della retta che lo collega a $[P = 0, V_0]$. Questa descrizione si può applicare ad ogni punto del ciclo PV, per ottenere l'andamento temporale dell'elastanza ventricolare (fig.1.9b).

ESPVR Nella sequenza dei valori di elastanza del ciclo PV, assume particolare importanza quello che si ottiene a fine sistole. Si è infatti dimostrato (*Suga e Sagawa*) che, alterando il ciclo PV di un ventricolo modificando il riempimento o il carico (senza alterare la funzione contrattile), i valori di elastanza di fine sistole coincidono. Di fatto, tutti i diversi cicli PV hanno il punto di fine sistole su di una curva indicata come *End Systolic Pressure Volume Relationship* (fig.1.10,1.11).

La ESPVR è utilizzata come valutazione, indipendente dalle modalità di carico, della funzione contrattile del ventricolo.

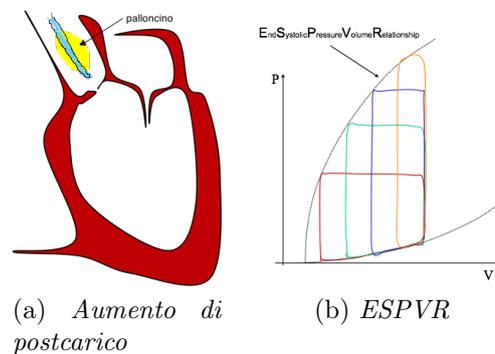


Figura 1.10: Precarico costante, postcarico variabile

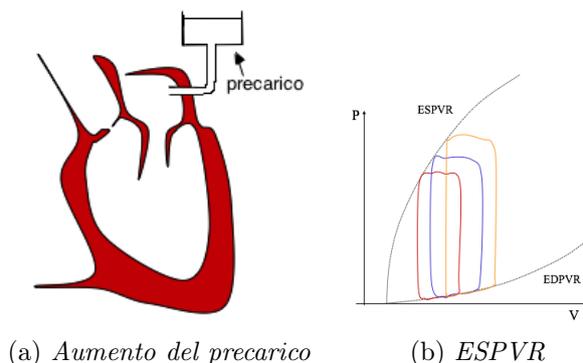


Figura 1.11: Precarico variabile, postcarico costante

La schematizzazione del ventricolo come generatore meccanico ad elastanza variabile nel tempo risulta molto importante sia per quanto riguarda la funzione contrattile, attraverso la ESPVR, sia per quanto riguarda l'efficienza di trasferimento energetico tra pompa e carico. Infatti, siccome la pompa e il carico hanno gli stessi valori istantanei di pressione durante la sistole (la valvola cardiaca è aperta), per avere un efficace trasferimento di volume, e quindi di potenza, è necessario che l'elastanza dei due elementi sia in rapporto ottimale (adattamento).

Il cuore può essere quindi descritto come un generatore di flusso pulsatile ad elastanza variabile. La sua curva di carico è modificabile agendo sul precarico, sulla contrattilità e sulla frequenza cardiaca (fig.1.12a,b,c). La descrizione completa di questo modello è stata illustrata da Frank e Starling (fig.1.13).

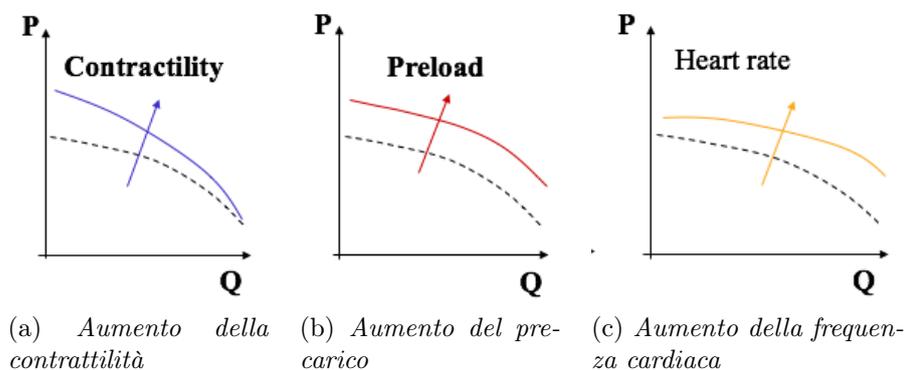


Figura 1.12: Relazione P-Q variando i parametri fisiologici.

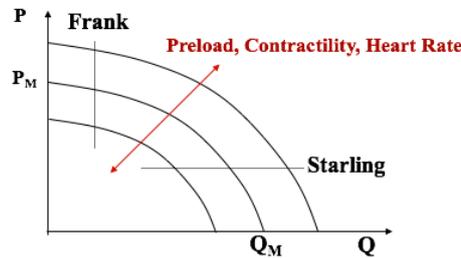


Figura 1.13: Relazione P-Q nel modello di Frank-Starling.

1.3 Il sistema di trasporto

Attraversata la pompa cardiaca, il sangue viene condotto nei vasi arteriosi, fino a giungere nei capillari, dove avviene lo scambio di ossigeno con i tessuti. Per trattare questo fenomeno, molto complesso, è necessario richiamare tre leggi che operano simultaneamente, ma sono riferite ad aspetti particolari:

- a) La legge di Hagen-Poiseuille, che descrive il controllo del flusso ematico e la distribuzione nei vari distretti;
- b) la legge di Bernoulli, che descrive gli aspetti energetici;
- c) la legge di Lapalce, che descrive il rapporto tra pressione interna e tensione elastica delle pareti dei vasi.

Legge di Hagen-Poiseuille La legge di Hagen-Poiseuille descrive il fenomeno della caduta di pressione lungo un condotto cilindrico percorso da un liquido reale. Il fenomeno ha una espressione macroscopica nella caduta di pressione lungo il condotto e una espressione microscopica nel profilo di velocità (parabolico) che si ha all'interno del tubo cilindrico. Il tutto è determinato dalla viscosità del liquido, cioè dalla tendenza delle particelle a rimanere collegate le une alle altre e dalla conseguente difficoltà di scorrimento dei filetti di fluido contigui. Una trattazione dettagliata di questa materia esula dagli obiettivi del presente lavoro, pertanto richiameremo qui solo i concetti più importanti.

Applicando, a una estremità del tubo, una forza su tutta la superficie (quindi una pressione), il fluido inizia a muoversi. La velocità di scorrimento del liquido su un piano trasversale non è costante, ma varia in relazione alla distanza dall'asse. La *viscosità*, infatti, tiene praticamente immobile lo strato di fluido aderente alla parete del condotto. Gli strati vicini hanno una velocità progressivamente maggiore, fino ad un valore massimo sull'asse del tubo. Lungo il condotto, le forze resistenti dovute alla viscosità si manifestano non con una riduzione della velocità delle particelle, ma con una riduzione della forza agente, che provoca una caduta di pressione.

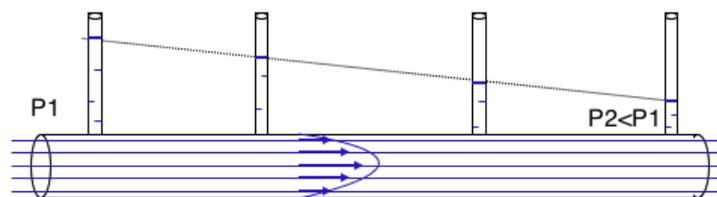


Figura 1.14: Fluido all'interno di un condotto cilindrico e profilo parabolico delle velocità di scorrimento.

La relazione che lega la portata nel condotto con la pressione applicata e le condizioni geometriche (lunghezza L , raggio r , viscosità η) è nota come *Legge di Poiseuille*:

$$Q = \frac{P_1 - P_2}{R} = \frac{\pi \cdot (P_1 - P_2) \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot L} \quad (1.2)$$

Da questa legge deriva il concetto di **resistenza idraulica**. Infatti, in una analogia con i circuiti elettrici, possiamo assimilare la portata alla intensità di corrente, la caduta di pressione tra gli estremi del condotto con la differenza di potenziale e la resistenza meccanica al flusso, con la resistenza elettrica. La resistenza idraulica risulta:

$$R = \frac{P_1 - P_2}{Q} = \frac{8\eta \cdot L}{\pi \cdot r^4} \quad (1.3)$$

Nel Sistema Cardiovascolare, la pressione media generata dal cuore, nelle diverse condizioni, varia di poco ed è di circa 100 mmHg. La pressione cardiaca diminuisce dal centro verso la periferia in ragione della resistenza idraulica dei condotti, che determinano anche la portata totale. L'aorta e le arterie principali hanno un raggio grande e la loro resistenza idraulica risulta trascurabile, come la caduta di pressione lungo di esse. Quindi, la pressione cardiaca media si ritrova, praticamente inalterata, all'ingresso del sistema delle arteriole, che regolano l'irrorazione ematica dei vari organi. Qui agisce la legge di Poiseuille: le arteriole hanno un raggio piccolo e presentano una resistenza idraulica tale da determinare, anche con un flusso limitato, una caduta di pressione elevata; inoltre, essendo la resistenza idraulica dipendente dall'inverso della quarta potenza del raggio, sono sufficienti piccolissime variazioni di raggio per determinare grandi variazioni di resistenza e di flusso (fig.1.15). Pertanto, il sistema vascolare distribuisce il sangue ai vari organi in modo proporzionale alle necessità, attraverso piccolissime variazioni dei raggi arteriolari. A monte, all'uscita della pompa cardiaca, non si considerano le resistenze delle singole arteriole, essendo il sistema di distribuzione composto da moltissimi piccoli vasi in parallelo, ma si apprezza la resistenza idraulica totale, che determina la portata cardiaca. Quando nei nostri modelli si parlerà di resistenza idraulica, si farà riferimento all'effetto di tutti i vasi arteriolari disposti in parallelo.

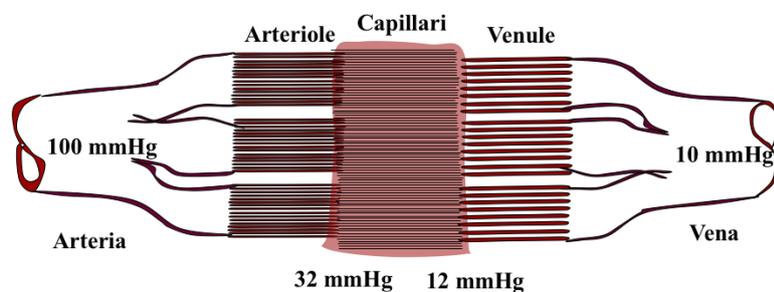
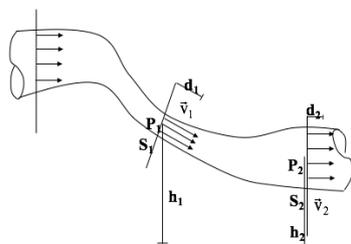


Figura 1.15: Ramificazione arterie, arteriole e capillari

Fluidi ideali e Legge di Bernoulli Come è stato descritto, la viscosità del liquido è la causa della caduta di pressione e del profilo parabolico della velocità lungo un condotto. Inoltre, la dipendenza dal raggio è alla quarta potenza, quindi in vasi corti e di raggio elevato (pochi mm) il profilo di velocità è quasi piatto e la caduta di pressione minima. È possibile, quindi, trascurare l'effetto dissipativo della viscosità e considerare il liquido *ideale*. Questo significa potere applicare la conservazione dell'energia meccanica per un elemento dV di liquido che si muove lungo il condotto. L'energia meccanica totale dell'elemento dV sarà la somma di quella cinetica ($m \frac{v^2}{2}$), di quella potenziale (mgh , siamo in campo gravitazionale) e di quella dovuta alla pressione (PdV). Se consideriamo l'energia potenziale costante (sistema orizzontale) e la velocità del fluido entro i limiti fisiologici (0.3 m/s), la componente più consistente dell'energia è quella “*di pressione*”². Pertanto, volendo stimare il trasporto di potenza da parte del liquido, utilizzeremo sempre come quantificazione il prodotto pressione · portata; la pressione indica infatti l'energia trasportata dall'elemento unitario di volume, e la portata indica il volume totale spostato nell'unità di tempo.



(a) Schema: fluido ideale in condotto

$$P_1 \cdot S_1 \cdot d_1 + m \cdot g \cdot h_1 + \frac{1}{2} m \cdot v_1^2 = P_2 \cdot S_2 \cdot d_2 + m \cdot g \cdot h_2 + \frac{1}{2} m \cdot v_2^2$$

$$P_1 \cdot V + \rho V g h_1 + \frac{1}{2} \rho V v_1^2 = P_2 \cdot V + \rho V g h_2 + \frac{1}{2} \rho V v_2^2$$

$$P_1 + \rho g h_1 + \frac{1}{2} \rho v_1^2 = P_2 + \rho g h_2 + \frac{1}{2} \rho v_2^2$$

(b) Conservazione dell'energia

Figura 1.16: Teorema di Bernoulli: conservazione dell'energia applicata ai fluidi.

Legge di Laplace La terza legge che dobbiamo richiamare è quella di Laplace. Essa mette in relazione la pressione interna ad una camera contenete

²Se consideriamo una pressione di 10 mmHg, per uno stesso volume (V) si ottiene un'energia *di pressione* di circa $(1333 \cdot V)$ J, mentre quella cinetica corrispondente è pari a $(1,2 \cdot 10^{-3} \cdot V)$ J.

un fluido con la tensione elastica della parete (τ) e i raggi di curvatura:

$$P_i - P_e = \Delta P = \tau \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \quad (1.4)$$

Conoscendo lo spessore del materiale elastico d , la legge di Laplace permette anche di calcolare lo sforzo σ o, viceversa, conoscendo lo sforzo, permette di dimensionare lo spessore della parete di contenimento: $\sigma = \frac{\tau}{d}$.

Questa relazione è interessante perché permette di definire le basi progettuali di camere con caratteristiche meccaniche particolari; nel nostro caso le arterie polmonari simulate. In genere, ci si riferisce ad una geometria sferica (i due raggi di curvatura uguali) o ad una geometria cilindrica (un raggio di curvatura infinito). Per la progettazione dei vasi ci riferiamo ad una geometria cilindrica, per la quale la Legge di Laplace diventa³:

$$P = \frac{\tau}{r} \quad (1.5)$$

1.3.1 Carico arterioso

Dall'eq.1.5 è possibile descrivere il comportamento dell'arteria durante il ciclo cardiaco. Considerando il vaso in condizioni di rilassamento, esso accoglie facilmente al suo interno il fluido durante la sistole, dilatandosi. In questa fase aumenta la tensione elastica e, come descritto dalla relazione di Laplace, aumenta anche la pressione interna.

Una volta chiusa la valvola cardiaca, che divide il ventricolo dall'arteria, inizia la diastole, in cui il ventricolo si riempie nuovamente e l'arteria svuota l'eccesso di sangue nelle arteriole, tornando allo stato iniziale di rilassamento: la tensione parietale e la pressione interna diminuiscono.

³Si assume trascurabile la pressione esterna rispetto a quella interna, e si utilizza la pressione interna, relativa alla pressione atmosferica.

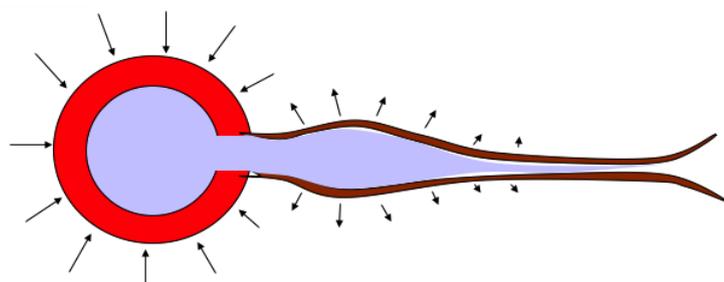


Figura 1.17: Schematizzazione del un condotto elastico arterioso connesso al ventricolo.

Un modo per rappresentare il carico arterioso può quindi essere con un condotto elastico in grado di deformarsi e modificare il proprio volume durante il passaggio del sangue al suo interno. Lo scorrimento del fluido ematico è provocato dalla pressione esercitata dalla pompa cardiaca connessa al carico, il quale si dilata fino a che le forze di richiamo delle pareti compensano la pressione interna. In questo modo, la pompa trasferisce una certa quantità di energia al carico, che viene spesa in parte nella dilatazione delle pareti vascolari (PdV), in parte per far fluire il sangue ($\frac{1}{2}mv^2$). In sistole, dunque, l'arteria accumula energia dilatandosi, restituendola poi durante la diastole: pertanto, la pressione arteriosa non raggiunge mai valore zero, ma mantiene sempre una pressione più elevata, garantendo la perfusione coronarica. In condotti poco dilatabili, invece, l'immagazzinamento di energia è minore, e la conseguente caduta di pressione è maggiore. Se le pareti arteriose fossero rigide, l'energia fornita dalla pompa sarebbe utilizzata unicamente per mettere in movimento il fluido: quindi, a parità di condizioni geometriche, di tipologia di liquido e di pressione di spinta, il fluido si muove più velocemente in condotti rigidi rispetto a condotti elastici.

Il sistema arterioso è, dunque, modellizzabile come un *carico elastico di tipo passivo*, costituito da arterie (a resistenza nulla, come descritto in precedenza) e arteriole, caratterizzate da una resistenza idraulica fissa, ricavabile dal rapporto tra pressione e flusso.

Resistenza di carico Il valore della *resistenza* del carico vascolare è di notevole importanza nell'andamento della pressione arteriosa: durante la fase diastolica, infatti, le arterie svuotano il sangue raccolto in sistole nel sistema di arteriole, e di conseguenza, la pressione arteriosa cala; l'andamento di tale diminuzione e il ritorno delle pareti vascolari a una condizione non dilatata dipendono dal carico resistivo presente e dalle caratteristiche elastiche delle arterie (fig.1.18).

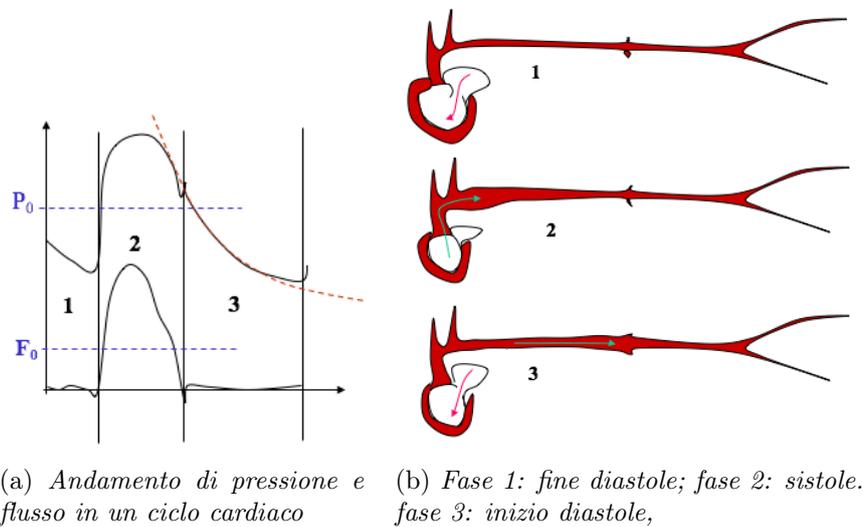


Figura 1.18: Ciclo cardiaco: durante la sistole il carico arterioso si dilata; da inizio diastole torna in una condizione non dilatata, secondo le sue proprietà elastiche.

Elastanza arteriosa Per descrivere la capacità del carico elastico di modificare il proprio volume al variare della pressione interna, viene comunemente utilizzata la *compliance*, grandezza definita come il rapporto tra la variazione di volume e quella di pressione che l'ha generata. Secondo tale determinazione, la compliance è la grandezza inversa all'elastanza, già introdotta nel par.1.2.2, ed è una misura della distensibilità elastica del vaso. D'ora in avanti, si farà riferimento all'elastanza arteriosa anziché alla compliance, per permettere un congruo paragone con le caratteristiche meccaniche della pompa cardiaca.

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}, \quad E = \frac{1}{C} = \frac{\Delta P}{\Delta Q} \quad (1.6)$$

Le arterie presentano una elastanza non lineare, ma con un andamento fortemente dipendente dalle pressioni considerate (fig.1.19a)⁴. Inoltre, la modifica strutturale dei vasi per cause fisiologiche o patologiche comporta alterazioni nella curva di elastanza. Consideriamo, ad esempio, un paziente sano e uno affetto da una patologia che provoca l'irrigidimento dei vasi, come l'ipertensione arteriosa: ammettendo una stessa resistenza periferica e una stessa portata (ΔV), quindi uguale pressione media, essi avranno un polso pressorio molto differente, come visibile in fig.1.19b. L'elastanza del carico arterioso, valutabile come tangente ad ogni punto della curva, sarà quindi più elevata nel paziente iperteso.

$$\operatorname{tg}\theta = \frac{\Delta P}{\Delta V} = \text{Elastanza} \quad (1.7)$$

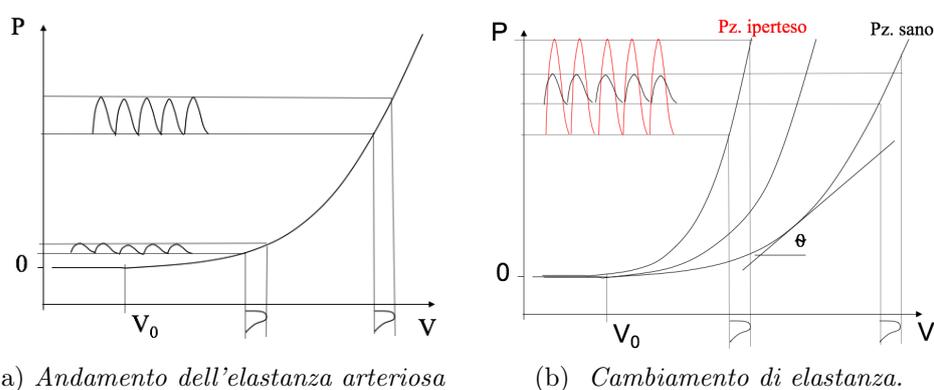


Figura 1.19: A sinistra: andamento dell'elastanza arteriosa, in cui si nota la forte dipendenza dalle pressioni considerate. A destra: cambiamento della curva di elastanza arteriosa per modifiche strutturali delle pareti vascolari dovute all'ipertensione.

⁴Le caratteristiche elastiche della parete si modificano con lo stiramento: aumentando la deformazione, la parete diventa sempre meno dilatabile ed il processo tende ad arrestarsi.

1.4 Accoppiamento ventricolo - arteria

Definiti i modelli di pompa cardiaca e carico vascolare utili alla descrizione del sistema circolatorio, il passaggio successivo consiste nel studiare il loro accoppiamento.

Lo stato di *matching* tra i due componenti è valutabile in termini di potenza trasferita: maggiore è la quantità di energia che la pompa riesce a trasferire al carico, migliore è l'accoppiamento meccanico.

1.4.1 Accoppiamento meccanico semplificato

Un primo e semplice modello di accoppiamento tra pompa e carico si ha considerando i due elementi puramente resistivi: il generatore continuo descritto nel par.1.2.1, e un carico a resistenza fissa (fig.1.20).

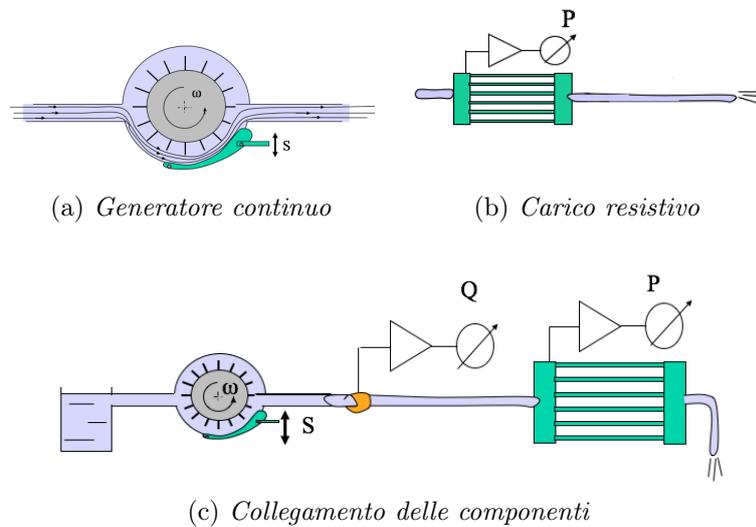
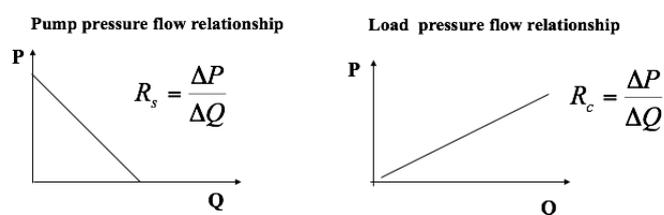
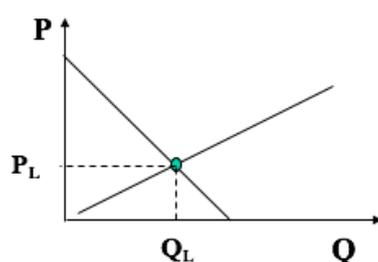


Figura 1.20: Accoppiamento meccanico semplificato.

I due componenti hanno diverse curve caratteristiche pressione-flusso, le quali, se messe su uno stesso piano cartesiano, determinano il punto di lavoro del sistema. Fissata tale condizione, la potenza trasferita dalla pompa al carico è data dal prodotto tra pressione e flusso: $P_{potenza} = P_L \cdot Q_L$. (fig.1.21).



(a) Curve pressione - flusso della pompa e del carico



(b) Punto di lavoro

Figura 1.21: Accoppiamento semplificato: punto di lavoro del sistema.

Supponiamo ora di poter variare le resistenze idrauliche del carico (fig. 1.22): per ogni condizione impostata, si modifica anche la potenza trasferita, che raggiunge il suo massimo valore quando la resistenza di carico eguaglia quella interna del generatore.

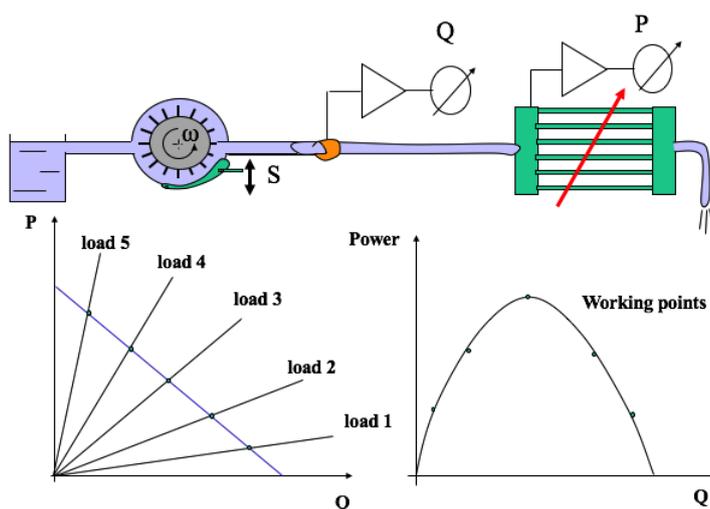


Figura 1.22: Modifica della resistenza di carico: la massima potenza trasferita si ha in caso di uguaglianza tra la resistenza del carico e del generatore.

Infine, consideriamo di poter modificare anche la velocità di rotazione del generatore, quindi di ottenere rette P-Q della pompa parallele tra loro a seconda della frequenza impostata. Da questa configurazione del sistema si ottengono diverse curve di trasferimento di potenza, che raggiungono valore massimo quando la resistenza del generatore e la resistenza del carico coincidono.

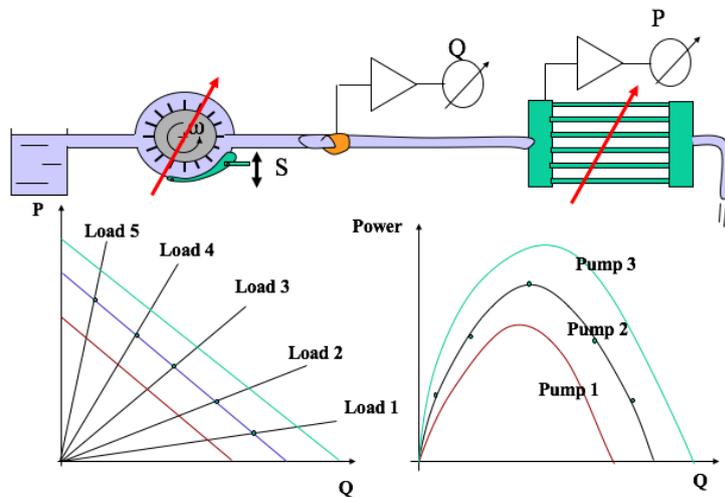


Figura 1.23: Modifica della velocità di rotazione: al variare della frequenza si ottengono curve di trasferimento di potenza differenti.

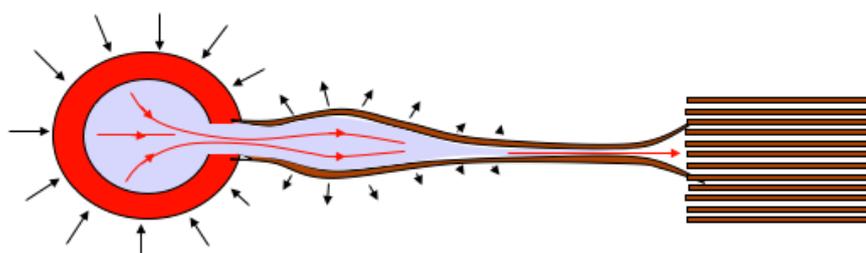
1.4.2 Accoppiamento ad elastanza variabile

In realtà, la situazione è più complessa rispetto al modello di accoppiamento precedente, in quanto la pompa ha un comportamento elastico non lineare (par.1.2.2) e il carico arterioso non è solo resistivo, ma ha una componente capacitiva variabile (par.1.3.1).

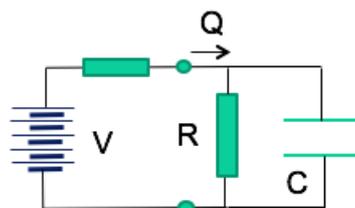
Per inserire all'interno della trattazione anche i fenomeni elastici, è necessario che il sistema passi da un regime a portata costante ad uno pulsatile, e considerare il ventricolo e l'arteria come elementi ad elastanza variabile (fig.1.24a).

Volendo continuare l'analogia circuitale del sistema, è sufficiente inserire un

condensatore in parallelo al carico, per ottenere il comportamento capacitivo richiesto (fig.1.24b).



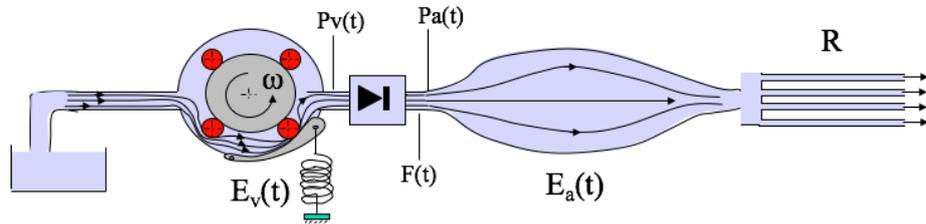
(a) Schema accoppiamento ventricolo - arteria ad elastanza variabile



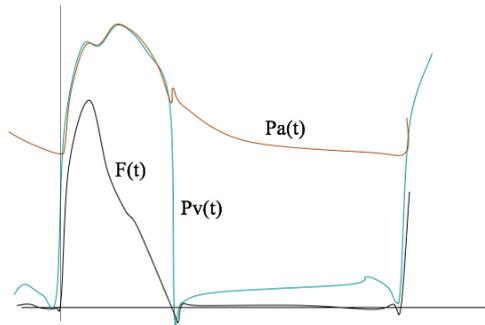
(b) analogia elettrica del sistema

Figura 1.24: Accoppiamento meccanico tra generatore pulsatile e carico elastico.

Per una simulazione meccanica più realistica, è necessario considerare anche la presenza della valvola cardiaca, posta tra ventricolo e arteria, che direziona il flusso sanguigno. Il sistema così composto è riportato in fig.1.25a, mentre in fig.1.25b sono illustrati gli andamenti delle curve di pressione e flusso a esso relative.



(a) Schema della connessione tra pompa e carico ad elastanza variabile



(b) Segnali: pressione ventricolare (verde), pressione arteriosa (giallo), flusso (nero).

Figura 1.25: Accoppiamento meccanico tra generatore pulsatile e carico elastico.

Questo modello è in grado di simulare il comportamento del sistema ventricolo-arteria durante l'intero ciclo cardiaco. Infatti:

- durante la sistole, la pressione arteriosa (Pa) e la pressione ventricolare (Pv) rimangono sovrapposte fino a quando la valvola si chiude.
- a inizio diastole, la Pv crolla rapidamente, mentre la Pa , grazie alle proprietà meccaniche delle pareti vascolari (che si dilatano in sistole e tornano a riposo in diastole), ha un andamento più smorzato e si mantiene sempre ad un valore positivo.
- il flusso in uscita dalla valvola cardiaca (F) cresce rapidamente in sistole, fino ad un massimo, per poi diminuire e tornare a zero a inizio diastole.

Trasferimento energetico Per valutare il trasferimento energetico dalla pompa al carico in questo sistema, è necessario trovare una relazione che colleghi i parametri di nostro interesse: l'elastanza ventricolare istantanea,

l'elastanza arteriosa istantanea e la resistenza vascolare.

Consideriamo quindi la fase sistolica, ovvero il periodo del ciclo cardiaco in cui la valvola è aperta e il ventricolo e l'arteria sono in comunicazione. Il flusso che si registra è dato da $F(t) = \frac{P(t)}{R}$, dove R è la resistenza periferica e P la pressione ($P_v = P_a$ in sistole). L'equazione di continuità tra pompa e carico è:

$$\Delta V_v = \Delta V_a + F(t)\Delta t \quad (1.8)$$

dove ΔV_v è la variazione di volume ventricolare e ΔV_a quella arteriosa. Dividendo entrambi i membri dell'eq.1.8 per ΔP si ricava:

$$\frac{\Delta V_v}{\Delta P_v} = \frac{\Delta V_a}{\Delta P_a} + F(t) \cdot \frac{\Delta t}{\Delta P} \quad (1.9)$$

Da cui:

$$\frac{1}{E(t)_v} = \frac{1}{E(t)_a} + \frac{P_a(t)}{R} \cdot \frac{1}{\frac{dp_a(t)}{dt}} \quad (1.10)$$

L'equazione 1.10 descrive la relazione istantanea che intercorre tra i parametri che governano il trasferimento di energia tra ventricolo e arteria in ogni condizione clinica. L'elastanza arteriosa e quella ventricolare devono mantenere questo rapporto: al variare di una, quindi, anche l'altra deve adattarsi. Inoltre, nell'eq.1.10 compaiono anche la pressione arteriosa, la resistenza periferica e la derivata temporale della pressione arteriosa: questo significa che l'elastanza ventricolare, variabile dipendente dell'equazione⁵, deve adattarsi non solo a causa di un'alterazione dell'elastanza arteriosa, ma anche a seguito di un cambiamento di una (o più) di queste grandezze. É dunque il ventricolo che, conseguentemente alle modifiche del carico, adatta la propria elastanza per mantenere valida questa relazione e massimizzare il trasferimento energetico.

Se questa condizione è verificata durante l'intera sistole, il sistema ha un

⁵Il carico arterioso è puramente passivo, quindi è il ventricolo che deve adattarsi alle condizioni del carico.

accoppiamento meccanico ottimale (*AVM - matching arterio-ventricolare*)⁶.

Se trascuriamo i termini P_a , R , e dP_a/dt , è possibile fare una semplificazione dell'eq.1.10, e rappresentare il matching tra pompa cardiaca e carico vascolare come la condizione in cui le elastanze di ventricolo e arteria hanno uguale valore (fig.1.26).

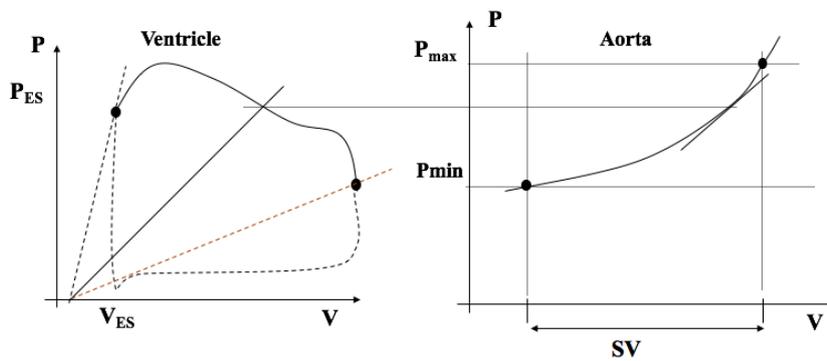


Figura 1.26: AVM - accoppiamento tra ventricolo e arteria

1.5 Il mismatching

A seguito di particolari condizioni fisiologiche o di determinate patologie (avanzamento dell'età, ipertensione, dissezione aortica, ecc...), il sistema arterioso può subire alterazioni che portano ad un disaccoppiamento tra il generatore e il carico, che causa la fine del massimo trasferimento di energia. A seguito di questo cambiamento, il sistema cardiaco tenta di riadattarsi alla nuova condizione biomeccanica, per ristabilire un accoppiamento ottimale.

Ad esempio, un aumento di resistenze periferiche del carico arterioso provoca un aumento di pressione arteriosa (e quindi di elastanza arteriosa). Que-

⁶A livello biologico viene minimizzato anche il consumo di ossigeno da parte del ventricolo, poiché si rende minimo lo sforzo di contrazione delle pareti per il pompaggio del sangue al carico.

sto porta il ventricolo ad ipertrofizzarsi⁷, per aumentare il polso pressorio e la tensione di parete τ . In questo modo, mantenendo costante la portata, il ventricolo aumenta la potenza di pompaggio senza aumentare la sforzo ventricolare ($\sigma = \tau/d$). Il risultato è il mantenimento dell'accoppiamento meccanico tramite un riassetto delle condizioni elastiche ventricolari (fig.1.27 e 1.28).

Esiste, dunque, un meccanismo di feedback (arteria \rightarrow ventricolo) che garantisce la migliore efficienza di trasferimento energetico possibile.

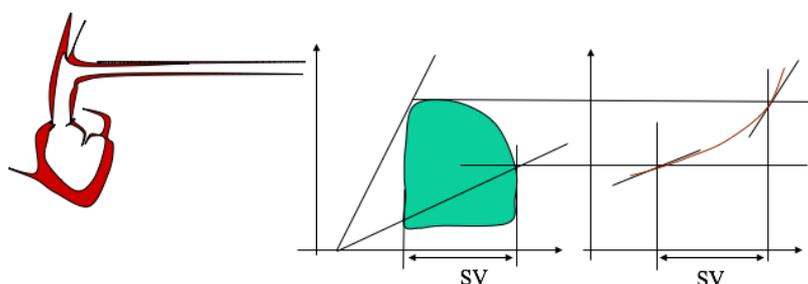


Figura 1.27: AVM in condizioni fisiologiche

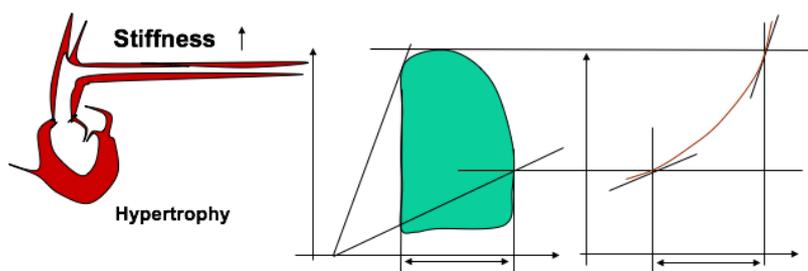


Figura 1.28: Adattamento ventricolare alle condizioni elastiche del carico.

In alcuni casi, l'evoluzione delle patologie portano ad un disaccoppiamento irreversibile tra ventricolo e arteria. Ciò significa che il ventricolo non riesce più ad adattarsi alle condizioni del carico, quindi la relazione che lega le elastanze diventa:

⁷All'interno del ventricolo si innestano i processi biologici che portano all'ipertrofia, ovvero ad un ispessimento della parete ventricolare (d).

$$\frac{1}{E(t)_v} > \frac{1}{E(t)_a} + \frac{P_a(t)}{R} \cdot \frac{1}{\frac{dp_a(t)}{dt}} \quad (1.11)$$

In questa situazione, per ritornare a rendere valida l'eq.1.10, il sistema è costretto a cambiare le proprie condizioni di accoppiamento: il ventricolo e l'arteria modificano il loro punto di lavoro spostandosi sulle rispettive curve PV fino a raggiungere una condizione ad elastanza ridotta, con conseguente diminuzione della pressione media, del polso pressorio e importanti ripercussioni fisiologiche (fino anche ad arrivare al collasso ventricolare).

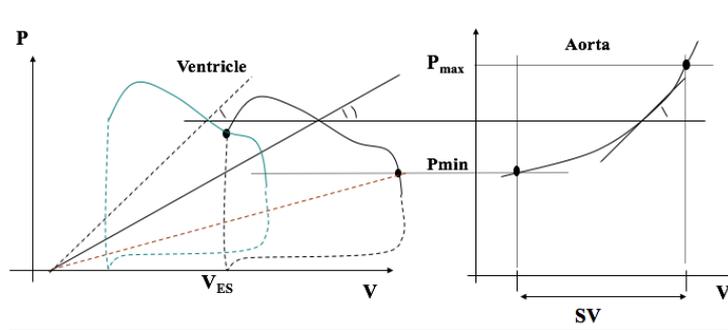


Figura 1.29: Mismatching: il ventricolo non ha un'elastanza sufficiente a mantenere la relazione 1.10.

Capitolo 2

L'ipertensione arteriosa polmonare

L'ipertensione arteriosa polmonare è una patologia che riguarda la circolazione polmonare. Prima di descriverla in dettaglio, introduciamo alcune nozioni utili sui vasi polmonari.

2.0.1 La circolazione polmonare

La circolazione polmonare è il circuito di vasi in cui il sangue venoso parte dall'atrio destro del cuore, viene spinto nel ventricolo destro e di qui nell'arteria polmonare che lo porta nei polmoni; una volta ossigenato, le vene polmonari trasportano il sangue dai polmoni all'atrio sinistro che lo pompa poi nel ventricolo sinistro, dove viene immesso nella circolazione sistemica (fig.2.1).

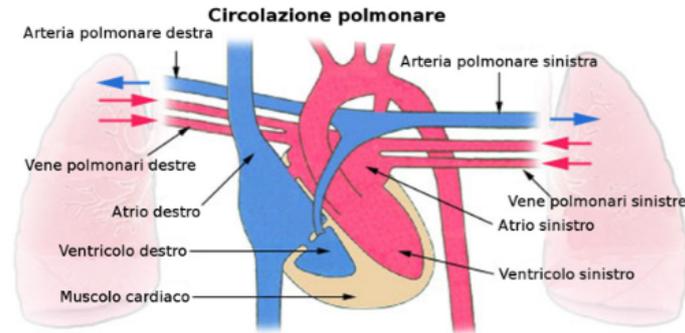


Figura 2.1: Schema della circolazione polmonare.

La circolazione polmonare è caratterizzata da resistenze vascolari molto minori rispetto a quelle della circolazione sistemica: questo è il motivo per cui, nonostante la portata dell'aorta sia uguale a quella dell'arteria polmonare, il cuore destro deve generare pressioni minori per pompare il sangue, quindi anche minori tensioni di parete rispetto al ventricolo sinistro ed è caratterizzato da pareti più sottili.

2.1 Arteria polmonare

L'arteria polmonare si sviluppa a partire dal tronco polmonare, che prende origine con il cono arterioso nel ventricolo destro, come una grossa arteria dal diametro medio di 3 cm (fig.2.2). L'arteria si porta verso l'alto, nel sacco pericardico anteriormente al ramo ascendente dell'aorta. Dopo aver girato a sinistra dell'aorta per 4 cm, si suddivide in due rami: l'arteria polmonare destra (lunga 5 cm) e l'arteria polmonare sinistra (lunga 3 cm), che giungono fino ai relativi polmoni. Una volta al loro interno, le arterie si ramificano in arteriole, seguendo l'andamento dei bronchi. Infine, si diramano ulteriormente, formando i capillari, a livello degli alveoli polmonari, le strutture in cui avvengono gli scambi gassosi responsabili dell'ossigenazione del sangue.

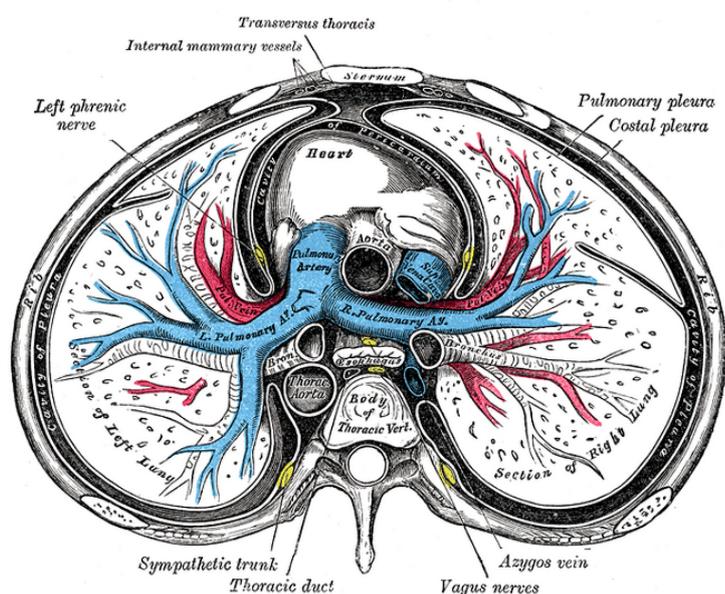


Figura 2.2: Anatomia dell'arteria polmonare

La pressione normale nell'arteria polmonare ha un picco sistolico di 18-25 mmHg, un valore telediastolico di 6-10 mmHg e un valore medio compreso tra 12 e 16 mmHg. La normale pressione venosa polmonare media varia tra i 6 e i 10 mmHg, quindi la pressione di scorrimento attraverso il letto vascolare polmonare oscilla tra 2 e 10 mmHg.

Benché di modesta entità, questo gradiente pressorio è sufficiente ad assicurare il passaggio della intera portata cardiaca attraverso il circolo polmonare, grazie alla bassa resistenza al flusso dei vasi polmonari, pari a circa un decimo di quella sistemica. In condizioni fisiologiche, aumenti del flusso sanguigno non modificano significativamente la pressione arteriosa polmonare, in quanto le resistenze vascolari possono ulteriormente ridursi in risposta ad aumenti della portata cardiaca, grazie all'elevata compliance del distretto capillare.

Possiamo considerare le arterie come dei materiali viscoelastici in un ambiente di flusso sanguigno pulsatile: l'elasticità arteriosa descrive la quantità di energia immagazzinata in ogni deformazione oscillatoria, mentre la viscosità arteriosa dà informazioni su quanta energia viene dissipata, quindi

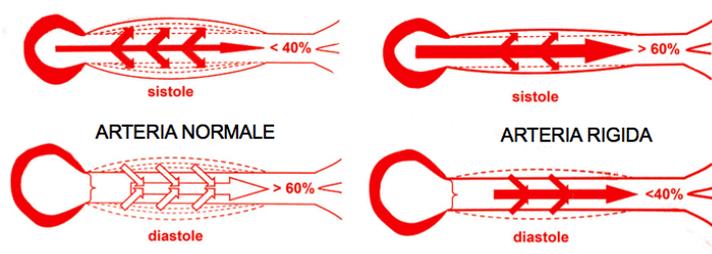
persa. Insieme, le proprietà viscoelastiche consentono alle arterie di essere sia condotti sia buffer per il flusso sanguigno pulsatile generato dal cuore.

2.2 Ipertensione arteriosa polmonare

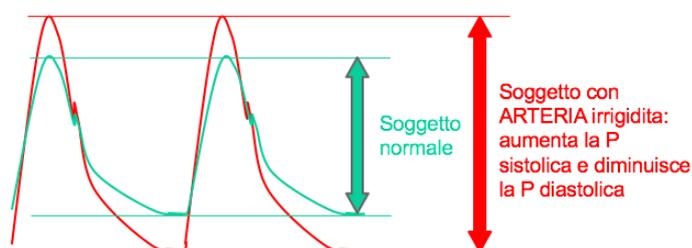
L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH - pulmonary artery hypertension) è una malattia ad esito infausto, con un piccolo tasso di incidenza sulla popolazione (in Italia circa 700 nuovi casi all'anno), ma senza una cura medica o farmacologica che ne risolva adeguatamente le problematiche.

Fisiologicamente, consiste in un aumento della pressione arteriosa polmonare dovuto a un incremento della resistenza idraulica vascolare, per alterazione strutturale della parete arteriolare (forma primitiva) o per vasocostrizione innescata dall'aumento della pressione venosa polmonare nell'atrio sinistro (forma reattiva). A livello clinico, l'ipertensione polmonare viene diagnosticata in pazienti in cui la pressione media in arteria polmonare supera i 25 mmHg a riposo e i 35 mmHg sotto sforzo.

Gli elementi che si combinano per produrre l'aumento di resistenza vascolare nei pazienti affetti da PAH sono principalmente tre: vasocostrizione, rimodellamento delle pareti vascolari e trombosi in situ. L'effetto totale è un ostacolo allo scorrimento, a causa del quale il ventricolo destro deve compiere uno sforzo maggiore per pompare sangue nel circolo polmonare. Aumentano le pressioni sistoliche e diminuiscono quelle diastoliche generate dalla distensione dell'arteria, con conseguente aumento di polso.



(a) Confronto tra arteria normale e arteria ipertesa



(b) Polso pressorio in arteria normale e ipertesa

Figura 2.3: PAH: confronto tra situazione normale e patologica

In condizioni di ipertensione, quindi, aumenta il polso arterioso, mentre la portata rimane costante: di conseguenza, aumenta anche l'elastanza del vaso ($E_a = \Delta P_a / \Delta Q$). Le pareti arteriose sono più rigide e hanno una minore capacità di dilatarsi e di accumulare energia durante la sistole (fig. 2.3).

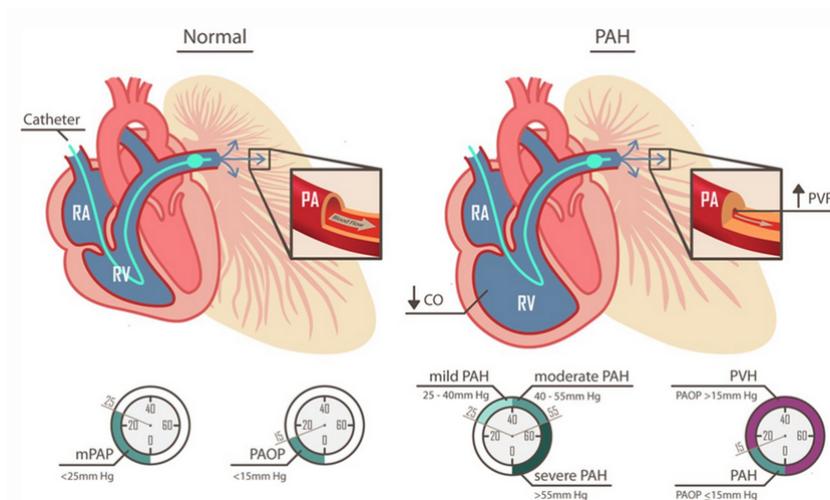


Figura 2.4: Rimodellamento dei vasi polmonari affetti da PAH.

Nella sua forma *primitiva* (cioè non dovuta ad altre patologie), l'alterazione strutturale dei vasi causa un aumento di resistenza arteriosa, che, se le portata rimane costante, provoca a sua volta un aumento di pressione: $\Delta P = Q \cdot R$. Il ventricolo aumenta quindi la pressione generata per pompare il sangue in arteria, e per farlo incrementa la tensione delle pareti ($\tau = \Delta P \cdot R$, Legge di Laplace).

In una prima fase, l'aumento della tensione τ viene compensato con un ispessimento delle pareti ventricolari (ipertrofia), in modo da mantenere costante lo sforzo durante il pompaggio ($\sigma = \tau/d$, fig.2.5a).

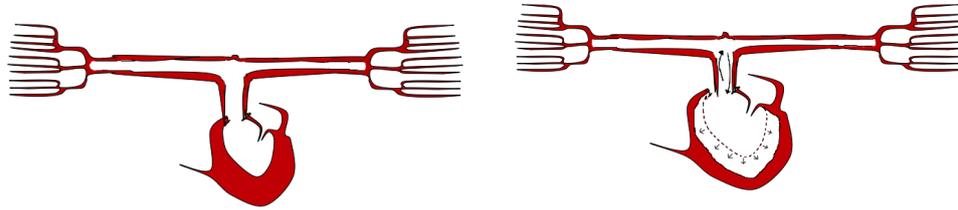
A fronte di un nuovo aumento di pressione (causato da un incremento ulteriore delle resistenze arteriose), il ventricolo tende ancora ad ipertrofizzarsi, ma la camera ventricolare diminuisce progressivamente il proprio volume (perché l'ispessimento delle pareti avviene verso l'interno del ventricolo) e la propria capacità di pompaggio.

Una volta raggiunto il massimo grado di ipertrofia possibile, il ventricolo mette in atto il meccanismo di Starling per recuperare la sua funzionalità contrattile: aumenta le proprie dimensioni per incamerare più sangue durante la diastole e riuscirne a pomparne in maggior quantità in sistole.

Questo, però, porta allo scompenso: l'aumento del raggio ventricolare provoca, da un lato, un aumento di tensione delle pareti (*Legge di Laplace*), dall'altro, una diminuzione dell'ispessimento, e quindi, complessivamente, causa un aumento dello sforzo ventricolare. Pertanto, il ventricolo, è portato ad un ulteriore aumento delle sue dimensioni e al conseguente peggioramento del suo stato funzionale, fino al collasso (fig.2.5b).

L'evoluzione della patologia non è quindi statica, ma dinamica: le condizioni del ventricolo peggiorano a causa del progressivo *mismatching* tra il cuore e l'arteria polmonare.

Quindi, *l'aumento di resistenza arteriosa polmonare rappresenta la causa originale della PAH primitiva, ma l'effetto sul ventricolo viene amplificato dal progressivo mismatching tra pompa cardiaca e carico arterioso.*



(a) *Ipertrofizzazione ventricolare per il mantenimento del matching arteria-ventricolo* (b) *Mismatching e collasso ventricolare*

Figura 2.5: PAH: ipertrofizzazione, scompenso e collasso ventricolare.

L'approccio terapeutico attuale alla PAH è esclusivamente farmacologico, mirato a ottenere una riduzione della resistenza vascolare tramite vasodilatazione arteriolare. Senza intervento farmacologico, l'intervallo di sopravvivenza dei pazienti è inferiore a cinque anni, e anche con un intensivo intervento farmacologico l'effetto si ha maggiormente sulla sintomatologia piuttosto che sulla prognosi.

In questa situazione di evidente inadeguatezza, ogni approccio differente da quello farmacologico può essere una strada da sperimentare per la soluzione o il ridimensionamento delle problematiche legate a questa malattia e al suo esito. In particolare, l'analisi biomeccanica dell'evoluzione della malattia individua nel progressivo *disadattamento meccanico* tra pompa e carico una delle cause di deterioramento, e tra i diversi modi di arrestare o compensare questa evoluzione si possono individuare soluzioni per aumentare la sopravvivenza dell'individuo, con una qualità della vita addirittura migliore rispetto a quella che l'approccio farmacologico oggi consente.

Per verificare questa ipotesi, il primo passo è di simulare in laboratorio le condizioni patologiche e verificare come sia possibile modificarle. Questo prevede la realizzazione di un sistema meccanico in grado di riprodurre l'accoppiamento e il trasferimento energetico tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare, in condizioni fisiologiche normali e in caso di ipertensione arteriosa.

Capitolo 3

Simulatore Biomeccanico

Sulla base dei modelli del Sistema Cardiovascolare analizzati nel cap.1, è stato realizzato un simulatore in grado di riprodurre le condizioni di accoppiamento meccanico tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare. Gli elementi che compongono l'intero sistema sono:

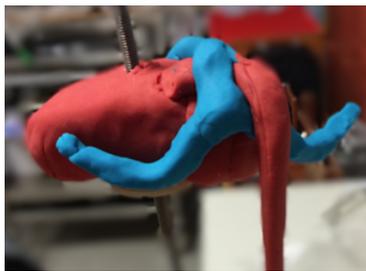
- l'arteria polmonare e il sistema di resistenze periferiche;
- il generatore pulsatile;
- il sistema ventricolare;
- le valvole;
- il sistema di raccolta;
- i dispositivi per la registrazione dei segnali;

Per la costruzione delle componenti elastiche del simulatore è stato necessario selezionare un materiale adatto a riprodurre le caratteristiche elastiche del tessuto arterioso. Da precedenti studi è noto che il silicone approssima il comportamento elastico di tale tessuto, pertanto è stato scelto come materiale per la realizzazione delle componenti ad elastanza variabile presenti nel sistema.

Sono state realizzate due versioni del simulatore, che verranno illustrate all'interno di questo capitolo.

3.1 L'arteria polmonare

Per studiare la forma e la disposizione dell'arteria all'interno del Sistema Cardiovascolare, è stato realizzato un modellino in materiale plastico della polmonare, dell'aorta e del cuore, riportato in fig.3.1a.



(a) *Modello in materiale plastico*



(b) *Calco dell'aorta*



(c) *Calco dell'arteria polmonare*

Figura 3.1: Studio preliminare dell'arteria polmonare e degli elementi del SC ad essa adiacenti.

Successivamente, per ciascuno degli elementi è stato fabbricato un calco, e si è utilizzato quello dell'arteria per realizzarne un primo prototipo in sili-

cone (fig.3.2).



Figura 3.2: Arteria polmonare: calco e primo prototipo.

Dal punto di vista biomeccanico, una caratteristica rilevante dell'arteria consiste nella sua forma a T , che divide il flusso proveniente dal tronco polmonare in due canali principali, prima della ramificazione in arteriole. Inoltre, per evitare moti vorticosi all'interno dei condotti, è necessario che le pareti interne ed esterne siano prive di rugosità, in modo da avere uno spessore costante¹. Un metodo di realizzazione adatto ad assolvere queste condizioni consiste nel comporre i tubi a partire da fogli di silicone fabbricati direttamente in laboratorio, selezionando dimensioni e spessori opportuni. Dopo alcune prove prototipali, è stata progettata un'arteria polmonare da fogli di silicone di spessore 1 mm, avente dimensioni leggermente più grandi di quelle anatomiche, ma stessa forma e stesso comportamento elastico².

¹In queste condizioni è possibile considerare il moto laminare del flusso all'interno dei condotti e quindi trattare il problema secondo le leggi descritte nel cap.1.3.

²Aumentando il volume dell'arteria di 50 ml è stata registrata una variazione pressione di 20 mmHg, in analogia a quanto avviene a livello anatomico.

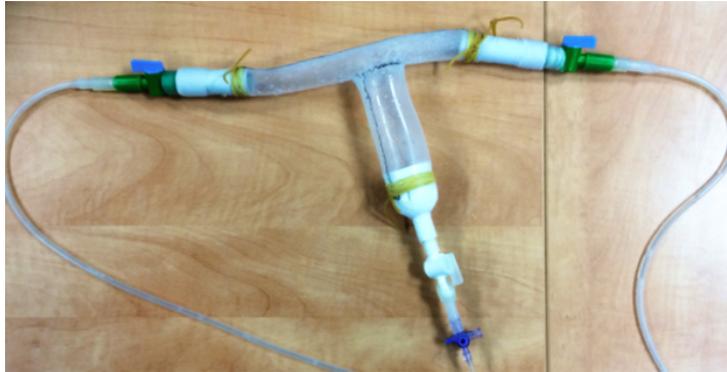


Figura 3.3: Modello in silicone dell'arteria polmonare

Per simulare la condizione di ipertensione, è necessario che l'arteria aumenti la propria elastanza, quindi che irrigidisca le proprie pareti. Per mantenere inalterato il prototipo e non fabbricare un modello per ogni condizione di ipertensione analizzata, è stato realizzato un sistema di irrigidimento esterno all'arteria stessa. Esso è composto da due cilindri in silicone rinforzato³ che avvolgono il tronco e i rami della polmonare, il cui diametro è regolabile tramite un sistema di strozzatura. In questo modo, è possibile cambiare le condizioni di elasticità dell'arteria: maggiore è la strozzatura, minore è la dilatazione possibile (fig.3.5).



Figura 3.4: Arteria polmonare con sistema per la variazione di elastanza

³Per irrigidire maggiormente il silicone, è stato interposto uno strato di tessuto sintetico tra due strati di silicone.



Figura 3.5: Sistema di strozzatura

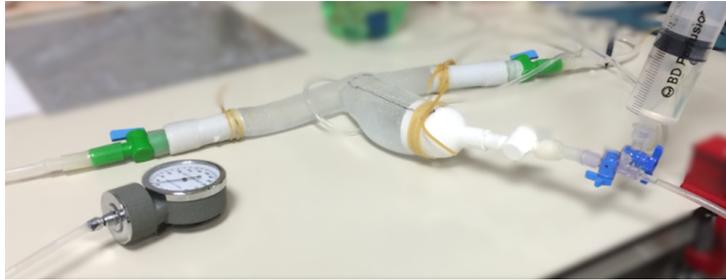
Le resistenze periferiche sono ottenute tramite tubi di silicone industriali, flessibili ma non deformabili⁴, di cui è stata calcolata la lunghezza in base alle condizioni di simulazione, secondo la legge di Poiseuille:

$$R = \frac{\Delta P}{\Delta Q} = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

dove R = resistenza idraulica, l = lunghezza del tubo, η = viscosità, r = raggio del tubo.

Dopo aver eseguito una prima prova sulle proprietà elastiche del sistema arterioso (fig.3.6a), esso è stato collegato al generatore pulsatile, per una verifica più precisa degli andamenti di pressione e flusso (fig.3.6b).

⁴In questo modo, l'unico elemento ad elastanza variabile di questa componente del simulatore è l'arteria polmonare.



(a) *Prima valutazione delle caratteristiche elastiche dell'arteria polmonare*



(b) *Valutazione delle caratteristiche elastiche dell'arteria collegata al generatore.*

Figura 3.6: Test delle caratteristiche elastiche dell'arteria polmonare in silicone.

3.2 Il generatore di flusso pulsatile

Per riprodurre l'andamento del sangue all'interno della circolazione polmonare è necessario avere una pompa che simuli l'azione cardiaca. Pertanto, è stato utilizzato un sistema di pompaggio pulsatile, formato da un motore circolare collegato ad uno stantuffo che pompa l'acqua da una siringa verso il resto del simulatore (fig.3.7). Lo stantuffo è stato progettato in modo da poter lavorare per lunghi periodi, senza deteriorarsi durante l'azione di pompaggio. Grazie a questo sistema, l'acqua viene prelevata dal sistema di raccolta e poi spinta verso il resto del simulatore. Inoltre, i circuiti che regolano il motore permettono la variazione della velocità angolare di rotazione, quindi ai fini della simulazione è possibile cambiare la frequenza cardiaca.



Figura 3.7: Generatore di flusso pulsatile

Dalla fig.3.7 si può notare una vite fissata lateralmente al disco rotante: essa attiva un dispositivo che registra il suo passaggio ad ogni ciclo. In questo modo viene prelevato un segnale di sincronizzazione, che corrisponde all'inizio dell'avanzamento dello stantuffo all'interno della siringa (fig.3.8).

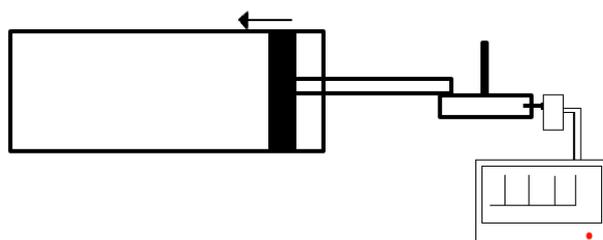


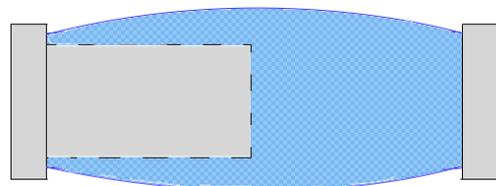
Figura 3.8: Il segnale di sincronizzazione viene prelevato all'inizio della fase di avanzamento dello stantuffo dentro la siringa, corrispondente a inizio sistole.

3.3 Il sistema ventricolare

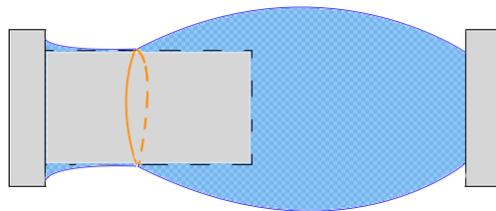
La siringa utilizzata per pompare il fluido all'interno del simulatore non simula di per sé un ventricolo, in quanto non è un sistema ad elastanza variabile, bensì ad elastanza infinita (ha pareti rigide). Pertanto, è stato necessario progettare un elemento che si connettesse alla siringa in modo da formare un sistema ventricolare con caratteristiche meccaniche modificabili. Per ottenere tale risultato, è stata realizzata una camera cilindrica in silicone, con la stessa tecnica utilizzata per l'arteria polmonare. All'interno di questa

camera, per metà della sua lunghezza, è fissato un cilindro di plastica rigida, come nello schema in fig.3.9a.

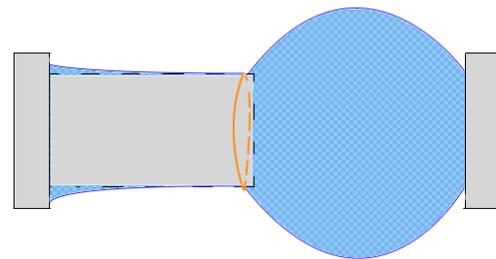
Variando la lunghezza della camera, si modificano anche le sue caratteristiche elastiche: a parità di gittata, minore è la lunghezza, maggiore è la pressione prodotta al suo interno (aumentano le tensioni di parete, Legge di Laplace), quindi maggiore è anche sua l'elastanza ($E = \frac{\Delta P}{\Delta V}$), come illustrato in fig.3.9b,c.



(a) *Schema della camera ventricolare*



(b) *Camera intermedia*



(c) *Camera piccola*

Figura 3.9: A uno stesso ΔV corrispondono differenti variazioni di pressione per le diverse lunghezze della camera ventricolare.

L'unione di siringa e camera elastica costituisce quindi il sistema ventricolare ad elastanza variabile del simulatore. Infatti, durante la fase di sistole, parte del fluido pompato dalla siringa viene raccolto dalla camera, che si dilata, mentre parte viene mandata direttamente in arteria. Complessivamente,

quindi, il ventricolo così composto riduce il proprio volume in sistole e aumenta in diastole (mentre la camera aumenta il volume in sistole e diminuisce in diastole).

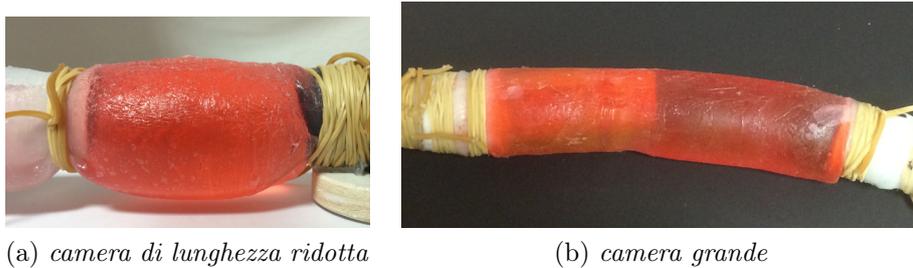


Figura 3.10: camera ventricolare.

3.4 Le valvole

Le valvole sono elementi di notevole importanza al fine di riprodurre il corretto andamento del fluido ematico all'interno dei vasi. Infatti, grazie ad esse il liquido scorre nel simulatore nello stesso modo in cui il sangue viene pompato dal ventricolo in arteria polmonare durante il ciclo cardiaco. Inizialmente, è stato condotto uno studio per la realizzazione di valvole tricuspidi in lattice, come quelle riportate in fig.3.11, per replicare una condizione anatomicamente più simile a quella reale.



Figura 3.11: Valvole prototipali tricuspidi in lattice e corrispettivi calchi.

Tuttavia, si è ottenuta una migliore performance (in termini di opposizione al flusso) da valvole realizzate interponendo, tra due tubi rigidi di diametro diverso, una lamina sagomata di silicone, fissata lungo il diametro della sezione dei condotti, come rappresentato in fig.3.12.

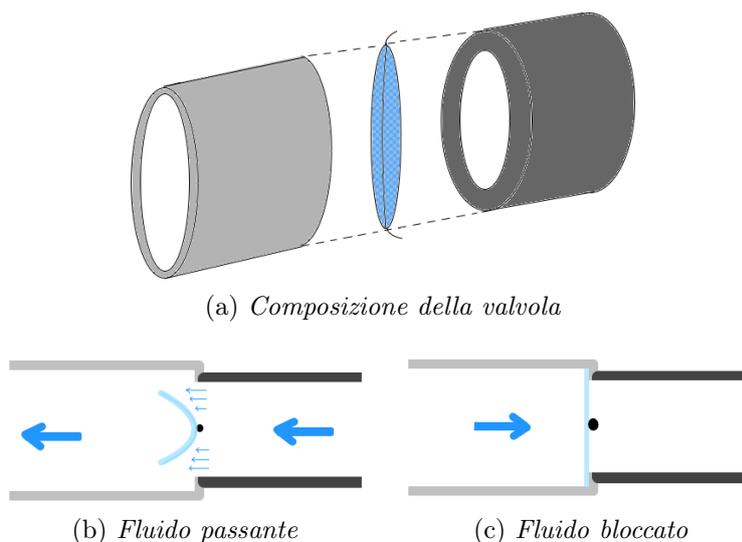


Figura 3.12: Schema di realizzazione e funzionamento valvole

Sono state realizzate e installate tre valvole: la prima riproduce la valvola polmonare, all'innesto dell'arteria con il ventricolo destro; la seconda è posta all'interno del sistema ventricolare, tra la siringa e la camera; l'ultima valvola è installata tra il sistema di raccolta e la siringa, in modo che il liquido venga prelevato dal sistema di raccolta durante la diastole, ma, una volta iniziata la fase sistolica, venga pompato solo nella camera elastica e nell'arteria polmonare.

3.5 Il sistema di raccolta

Per chiudere il ciclo cardiaco e fare in modo che il fluido pompato dalla siringa, una volta passato per la camera elastica e l'arteria polmonare, ritorni in circolo, è stato progettato un semplice sistema di raccolta e reimmissione

del fluido. Esso è costituito da un recipiente cui giungono i condotti dei rami polmonari e, sul suo fondo, è stato installato un raccordo per la connessione al sistema ventricolare del simulatore. Il raccordo è stato progettato al calcolatore e realizzato tramite stampante 3D (fig.3.13b). Da questo sistema, quindi, viene prelevato il liquido necessario al riempimento della siringa durante la diastole, che viene poi riportato al suo interno dai tubi collegati ai rami polmonari.

Il fluido utilizzato all'interno del simulatore è acqua colorata con una tintura rossa⁵.



(a) Connessione arteria - recipiente



(b) Raccordo 3D

Figura 3.13: Sistema di raccolta

3.6 Registrazione dei segnali

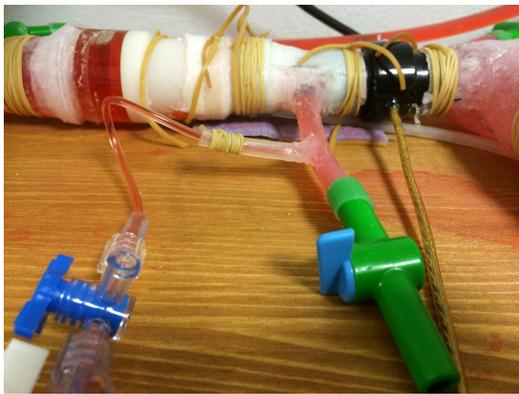
Le grandezze necessarie alla caratterizzazione meccanica del simulatore sono: la pressione ventricolare, la pressione arteriosa e il volume trasferito dal ventricolo all'arteria. È necessario conoscere l'andamento istantaneo di queste misure per poter analizzare le varie fasi del ciclo cardiaco e ottenere i grafici pressione-volume, che permettono di studiare le condizioni di lavoro del sistema.

Per tanto, sono stati utilizzati due trasduttori Baxter Edwards TrueWave per prelevare due segnali di pressione, uno nel ramo polmonare sinistro e uno

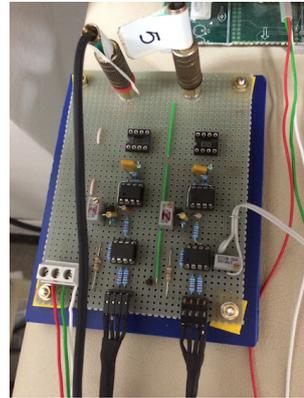
⁵L'utilizzo di acqua colorata verrà giustificato nel cap. 4.

nel ventricolo, in prossimità della valvola cardiaca. I trasduttori sono inseriti nel simulatore tramite dei cateteri, e sono collegati, all'altra estremità, a un circuito di amplificazione e modulazione del segnale, poi connesso al dispositivo di raccolta dati (fig.3.14b).

Il segnale di flusso è prelevato tramite flussimetro Biotrenex BL-610, posizionato tra il ventricolo e l'arteria, in modo da registrare la quantità di fluido che viene pompata direttamente nella polmonare durante la fase sistolica. Il flussimetro è poi collegato al dispositivo di registrazione dati.



(a) *Catetere per misura di pressione e flussimetro (nero)*



(b) *Circuito di modulazione del segnale*

Figura 3.14: Set up sperimentale per la misurazione di pressione ventricolare e flusso trasferito.

In aggiunta, come già descritto, viene registrato anche un segnale di sincronizzazione direttamente dal generatore pulsatile, che segnala l'inizio della fase sistolica del ciclo.

Tutti gli strumenti di misura sono stati interfacciati al sistema Light, un dispositivo di registrazione e analisi dei segnali. Light è un sistema di acquisizione e digitalizzazione dei segnali della SparkBio srl. È possibile convertire fino a otto segnali analogici nel range $[0,5]$ V, campionandoli ad una frequenza di 1000 Hz e risoluzione a 10 bit. I segnali vengono poi trasmessi su fibra ottica al computer per l'elaborazione.

In fig.3.14 sono riportati, come esempio, cinque cicli di misura dei segnali registrati tramite Light e visualizzati al computer⁶.

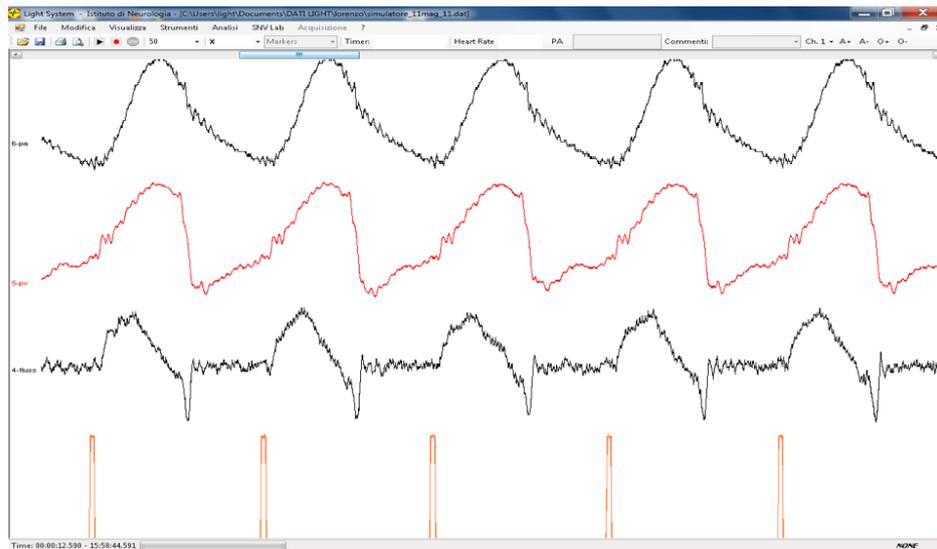


Figura 3.15: Esempio di registrazione di segnali. Dall'alto: pressione arteriosa, pressione ventricolare, flussimetro e sincronizzazione. I segnali riportati non sono in scala.

Infine, in contemporanea alla registrazione dei segnali descritti, è stato realizzato un video del profilo della camera ventricolare e utilizzato per stimarne il volume istantaneo, come verrà descritto nel capitolo seguente.

⁶Per ottenere dei segnali coerenti con quanto atteso dal set up sperimentale, è stato necessario assicurarsi, prima di ogni simulazione, che all'interno del simulatore non fossero presenti bolle d'aria, che avrebbero potuto alterare gli andamenti delle misure registrate.

3.7 I° set up

Un primo set up sperimentale è stato composto collegando in serie la siringa, la camera elastica e l'arteria. Uno schema di questa realizzazione è riportato in fig.3.16, dove sono indicate anche le valvole e i punti del simulatore in cui sono stati prelevati i segnali di pressione e flusso.

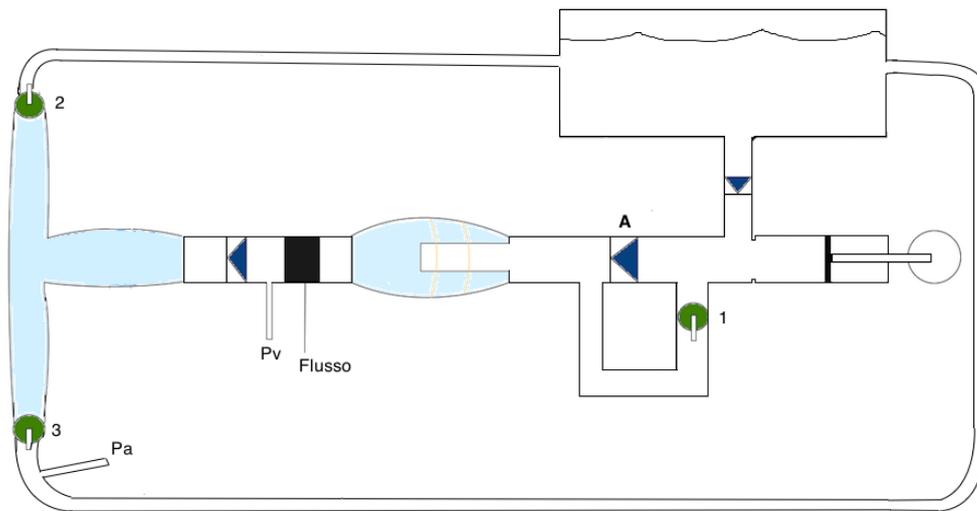


Figura 3.16: Schema del I° set up sperimentale del simulatore

In questo set up, è possibile cambiare la configurazione di funzionamento del simulatore agendo sui rubinetti 1, 2 e 3. In particolare:

- Se il rubinetto 1 è chiuso, tutto il fluido raccolto dalla camera (dilatata) in sistole viene condotto in arteria durante la diastole, e la siringa preleva dal recipiente un quantitativo di liquido pari all'intera gittata. Inoltre, per quanto riguarda le pressioni, in sistole si registra quella dell'intero sistema ventricolare, mentre in diastole solamente quella relativa alla camera elastica, perché la valvola **A**, chiusa, separa la siringa dalla camera.
- Se il rubinetto 1 è aperto, invece, parte del fluido raccolto dalla camera in sistole ritorna alla siringa in diastole. La siringa, di conseguenza, preleva meno liquido dal recipiente rispetto al caso precedente. In questa

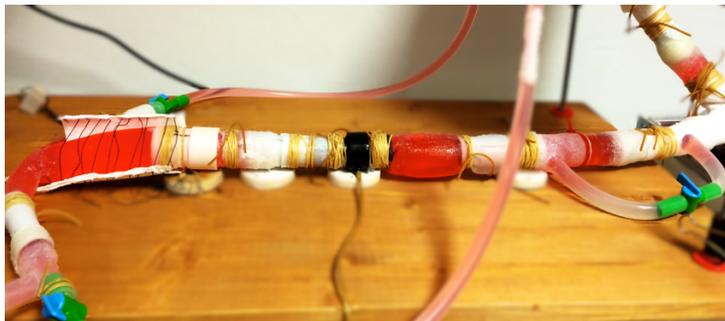
configurazione, si registrano le pressioni dell'intero sistema ventricolare (siringa-camera) sia in sistole sia in diastole.

- I rubinetti 2 e 3, posti al termine dei rami polmonari, regolano le resistenze periferiche: la loro progressiva chiusura ne causa l'aumento.

Il funzionamento del simulatore in questo set up è dunque il seguente: durante la fase sistolica, lo stantuffo spinge il liquido verso la camera ventricolare e l'arteria; la camera si dilata e raccoglie parte del fluido, mentre la restante parte attraversa la valvola cardiaca e giunge in arteria. Durante la fase diastolica, invece, l'acqua viene raccolta nella siringa dal recipiente di raccolta e, se il rubinetto 1 è aperto, anche dalla camera ventricolare.



(a) Connessione siringa - camera ventricolare.



(b) Connessione ventricolo - arteria nel I° set up.

Figura 3.17: Set up sperimentale del primo simulatore

Questo set up permette di ottenere una prima simulazione dell'accoppiamento ventricolo - arteria, ma sono presenti alcune problematiche:

- 1) Non è sempre possibile prelevare correttamente la pressione ventricolare; infatti, nel caso in cui il rubinetto 1 sia chiuso, durante la diastole si regi-

stra solamente la pressione della camera elastica, e non del sistema siringa-camera.

2) Non è possibile determinare il lavoro trasferito; infatti, non si conosce quanta parte del fluido, raccolto in sistole dalla camera, vada espulso in arteria, e quanto ritorni alla siringa durante la diastole (se il rubinetto 1 è aperto); pertanto, il volume istantaneo trasmesso dal ventricolo all'arteria non è quantificabile in tutte le condizioni di lavoro.

3) La variazione delle resistenze periferiche tramite la chiusura dei rubinetti posti alla fine dei rami polmonari risulta troppo grossolana.

Come esempio, riportiamo in fig.3.18 gli andamenti dei segnali registrati in questo primo set up, nella condizione di lavoro con rubinetto 1 chiuso. Si nota che la pressione ventricolare (in rosso) registrata non corrisponde all'andamento della pressione in un ventricolo reale⁷.



Figura 3.18: Segnali prelevati dal primo set-up. Dall'alto: pressione ventricolare, pressione arteriosa, flusso, sincronizzazione.

⁷In un ventricolo reale, la pressione raggiunge il massimo valore a fine sistole per poi diminuire quasi istantaneamente fino al suo valore minimo, a causa della chiusura della valvola cardiaca. L'andamento pressorio simulato dal primo set up non riporta, dunque, quello fisiologico.

3.8 II° set up

Una volta comprese le problematiche legate al primo set up sperimentale, le componenti del simulatore sono state riprogettate, in modo da ottenere un sistema in grado di risolvere le difficoltà presenti e rendere possibile la simulazione meccanica prevista. Il secondo set up prevede quindi che la camera ventricolare sia posta in parallelo all'arteria polmonare, come nello schema in fig. 3.19.

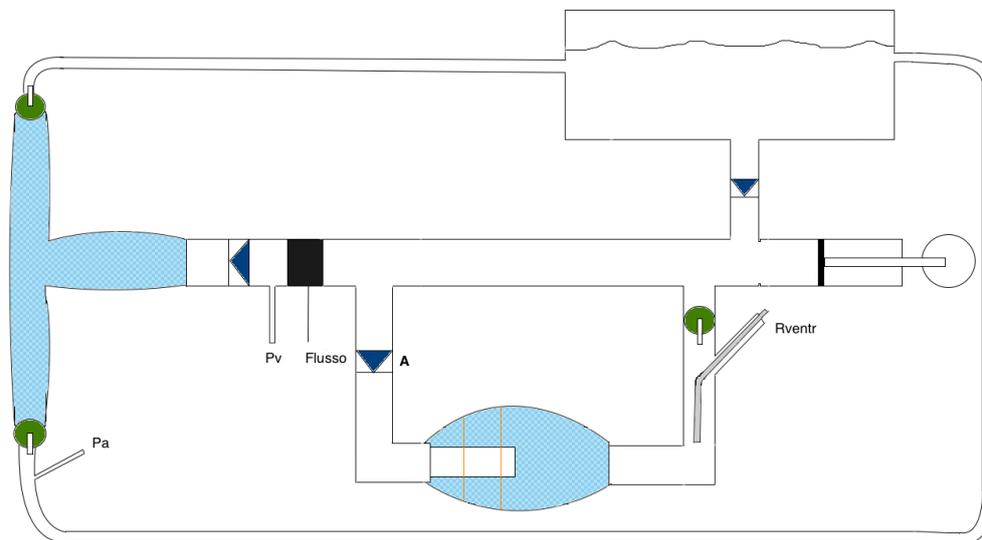


Figura 3.19: Secondo set up sperimentale del simulatore

Il ventricolo è ancora composto dalla siringa e dalla camera elastica, come nel primo set up, ma in questo caso sono stati creati due circoli: dalla siringa, il liquido viene mandato sia verso l'arteria sia verso la camera, che sono poste in parallelo rispetto allo stantuffo. La camera riceve il liquido, secondo le proprie caratteristiche elastiche, il quale viene ricondotto nella siringa durante la diastole, e non più in arteria. Lo schema seguente rappresenta il flusso dell'acqua all'interno del simulatore in sistole (rosso) e in diastole (blu).

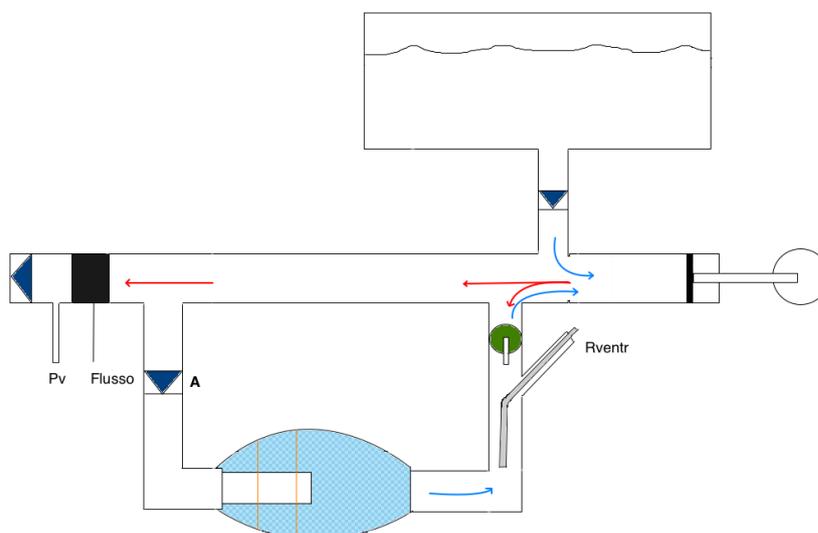


Figura 3.20: Schema della conduzione del fluido all'interno del sistema ventricolare in sistole (rosso) e diastole (blu).

Per comprendere l'andamento del fluido all'interno del simulatore è sufficiente ragionare in termini di elastanza. Durante la sistole, la siringa conduce il liquido sia nel circolo dell'arteria polmonare, sia in quello della camera ventricolare. Il fluido si divide nei due condotti a seconda delle elastanze dei due elementi elastici: se, infatti, $E_{arteria} < E_{camera}$ il liquido fluisce più facilmente in arteria, poiché essa è capace di raccoglierne in maggior quantità rispetto alla camera.

Una volta fissate le resistenze (periferiche e ventricolare), le elastanze $E_{arteria}$ e E_{camera} dipendono dalle condizioni elastiche relative ai due elementi: se l'arteria ha un'elastanza bassa, può raccogliere la maggior parte del fluido e, quindi, dilatarsi. Un ragionamento analogo vale per la camera: maggiore è la sua elastanza (quindi minori sono le sue dimensioni), minore è la sua possibilità di espansione.

Consideriamo ora il sistema ventricolare, composto da siringa e camera:
 - in sistole, il volume della siringa viene raccolto in parte dall'arteria e in parte dalla camera; il sistema ventricolare riduce globalmente il suo volume

di una quantità $\Delta V_{siringa} - \Delta V_{camera}$.

- in diastole, la siringa si riempie raccogliendo dalla camera il volume che l'ha espansa in sistole, ΔV_{camera} , e dal sistema di raccolta un quantitativo tale da ritornare al volume telediastolico di inizio ciclo.

La quantità di liquido pompato in arteria è, quindi, la stessa che viene prelevata in diastole dal recipiente di raccolta:

$$Diastole : V_s(t) = V_c(t) + V_r(t), \Delta V_s = \Delta V_c + \Delta V_r$$

$$Sistole : V_s(t) = V_c(t) + V_a(t), \Delta V_s = \Delta V_c + \Delta V_a$$

con V_s = vol. siringa, V_r = vol. recipiente, V_c = vol. camera, V_a = vol. arteria.

$$\Rightarrow \Delta V_a = \Delta V_r.$$

Questo complesso ventricolare è, quindi, un sistema pulsatile ad elastanza variabile, poiché la siringa pompa l'acqua nel simulatore, mentre la camera permette di modificare le caratteristiche elastiche e variare le condizioni di pompaggio.

Resistenze Il metodo di variazione delle resistenze periferiche è stato modificato e applicato anche tra la camera elastica e la siringa (R_{ventr} in fig.3.19). Per migliorare il sistema utilizzato nel primo set up, troppo grossolano, la variazione delle resistenze periferiche viene operata introducendo dei tubi all'interno dei due condotti che, dai rami polmonari, riportano il liquido al sistema di raccolta. I tubi inseriti hanno un'estremità occlusa e variano la resistenza polmonare, modificando sia il raggio sia la lunghezza del vaso, come in fig.3.21.

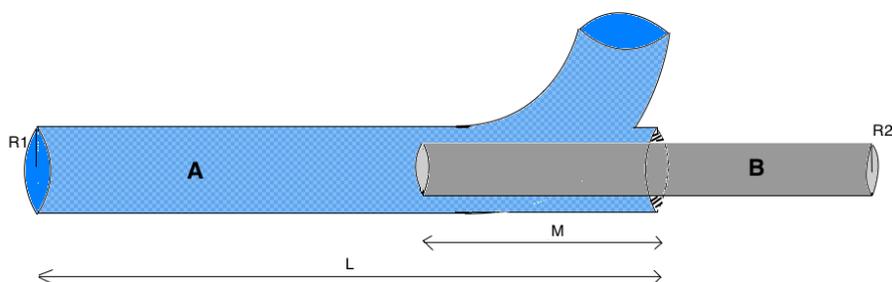


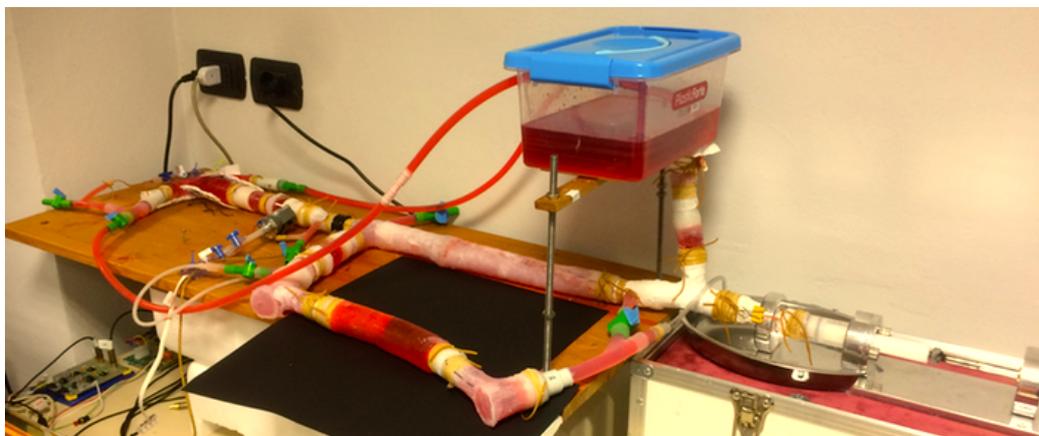
Figura 3.21: Sistema di modifica delle resistenze.

In questo modo la regolazione della resistenza avviene in maniera più precisa di quanto fosse possibile nel I° set up. Infatti:

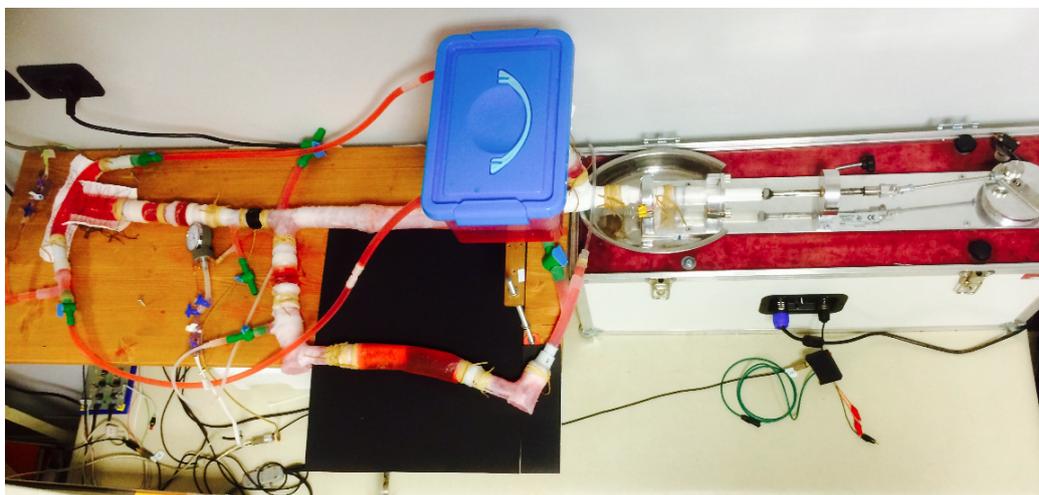
- L'inserimento dentro al tubo A (lunghezza L , raggio $R1$) di un tubo B (per una lunghezza M , raggio $R2 < R1$), porta il condotto ad aumentare la sua resistenza, secondo la legge di Hagen – Poiseuille⁸.
- Il liquido si trova pertanto a scorrere, per una lunghezza M , in un condotto che ha come sezione una corona circolare (raggio interno $R2$ ed esterno $R1$), equivalente ad un condotto cilindrico di raggio $\sqrt{R1^2 - R2^2}$. Inoltre, la lunghezza del condotto di raggio $R1$ viene diminuita di un valore M .
- L'aumento della resistenza (che varia in modo inversamente proporzionale a r^4 e in modo direttamente proporzionale alla lunghezza), è regolabile in modo più fine rispetto al I° set up, grazie al semplice cambiamento della porzione di tubo B inserito all'interno del tubo A.

Lo stesso metodo è applicato anche nel raccordo tra camera e siringa, in modo da poter modificare la resistenza ventricolare (R_{ventr}).

⁸Legge Hagen-Poiseuille: $R = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot r^4}$, cfr. cap.1.3



(a) II° set up.



(b) II° set up - vista dall'alto.

Figura 3.22: Secondo set up sperimentale.

Capitolo 4

Analisi dei segnali

I dati di pressione, flusso e sincronizzazione sono stati archiviati in formato .dat dal software associato al dispositivo Light ¹, per poi essere importati e analizzati in ambiente Matlab, attraverso codici prodotti autonomamente. Abbiamo preso in considerazione i segnali ottenuti dal secondo set up sperimentale, date le limitazioni della prima composizione del simulatore.

4.0.1 Analisi dei segnali: Pressioni

I due segnali di pressione (P_a e P_v) sono stati prelevati rispettivamente a livello del ramo polmonare sinistro e nel ventricolo (in prossimità della valvola cardiaca).

Il circuito elettrico, cui sono collegati i due trasduttori, amplifica e modula i due canali allo stesso modo, e permette di registrare un segnale di calibrazione che, dopo essere stato opportunamente tarato, è stato prelevato ad ogni misurazione.

La pressione ventricolare P_v fornisce informazioni sull'intero sistema siringa-camera, in qualsiasi modalità operativa si ponga il simulatore, ed è quindi necessaria per determinare le condizioni di lavoro del ventricolo; la pressione arteriosa è stata registrata per monitorare il comportamento dell'arteria e

¹L'incertezza su queste misure è quella del convertitore analogico digitale, quindi ± 1 digit.

verificarne i cambiamenti nelle varie condizioni simulate.

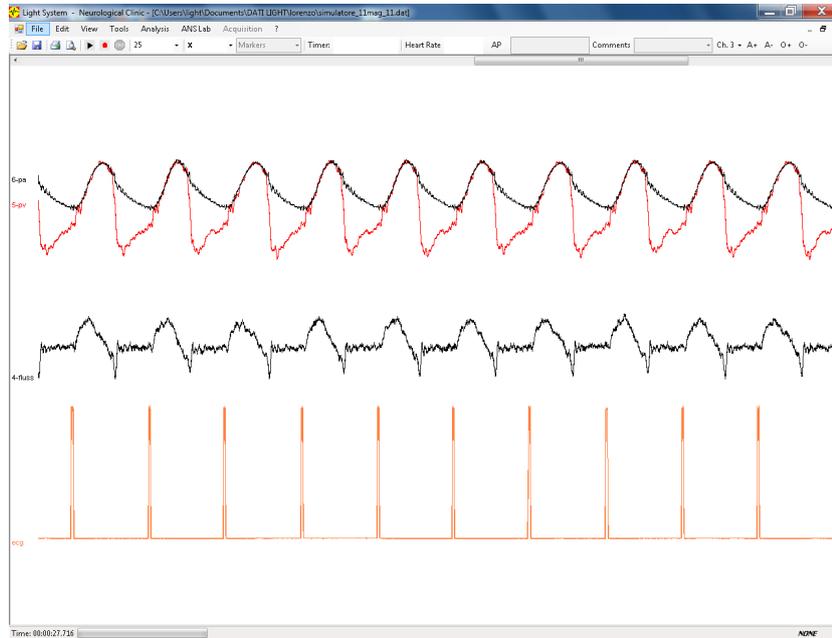


Figura 4.1: Registrazione dei segnali dal simulatore (II° set up). Dall'alto: pressione ventricolare (in rosso), pressione arteriosa (in nero), flusso e sincronizzazione.

Dalla fig.4.1 si notano i diversi andamenti dei due segnali pressori prelevati. Se, infatti, in fase sistolica i due andamenti sono praticamente coincidenti, durante la diastole (con la valvola cardiaca chiusa che separa il ventricolo dall'arteria), la pressione ventricolare cala in modo molto rapido, mentre quella arteriosa diminuisce più lentamente, e rimane sempre ad un valore positivo, poiché la polmonare svuota gradualmente in diastole il fluido raccolto durante la sistole, raggiungendo il suo minimo valore di pressione a fine diastole. Con questo set up, vengono quindi riprodotti in buona approssimazione i corretti andamenti fisiologici delle due pressioni.

Una volta importati e calibrati, i segnali relativi alla pressione ventricolare sono già utilizzabili per l'elaborazione dei cicli Pressione-Volume (*PV loops*).

4.0.2 Analisi dei segnali: Flusso e Volume

Per l'ottenimento delle misure di volume trasferito istantaneamente dal ventricolo alla polmonare è stata condotta una elaborazione più complessa di quanto sia stato fatto per le pressioni, poiché i dati prelevati dal simulatore sono relativi al flusso che attraversa la valvola cardiaca.

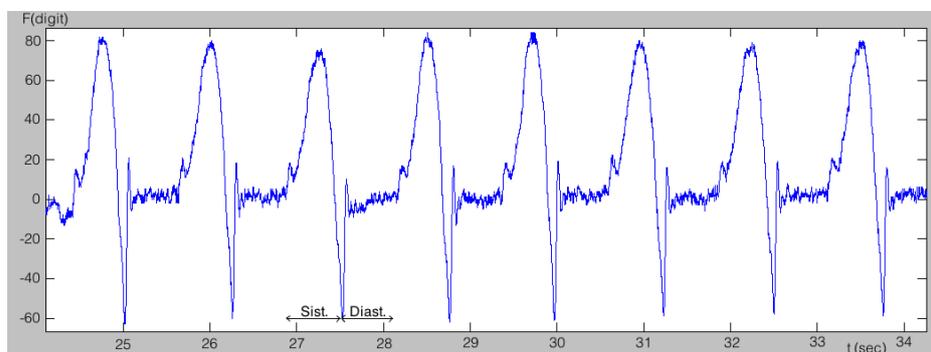


Figura 4.2: Analisi dei segnali: flusso registrato dal flussimetro

Come si nota dalla fig.4.2, il segnale registrato dal flussimetro fornisce informazioni sul fluido che, durante la fase sistolica, arriva in arteria polmonare. In diastole, invece, i valori rimangono prossimi allo zero, poiché la valvola cardiaca, che si chiude a fine sistole (causando un contraccolpo ben visibile dal segnale prelevato), impedisce il passaggio dall'arteria al ventricolo. Il flusso registrato non corrisponde, pertanto, a quello che entra ed esce dal ventricolo in un ciclo, perché non viene registrato il riempimento diastolico. Tuttavia, come descritto nel par.3.8, il volume espulso in arteria durante la sistole è equivalente a quello prelevato dal sistema di raccolta durante la diastole. Da questo segue che, il flusso totale del ventricolo in un ciclo ha, in sistole, l'andamento registrato dal flussimetro e, in diastole, quello opposto alla sistole (fig.4.3).

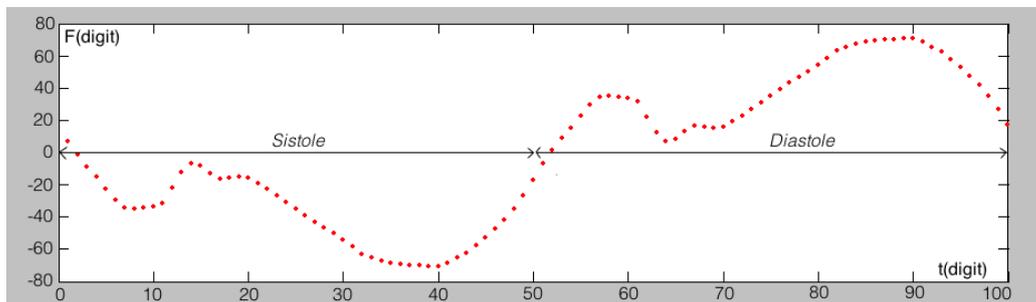


Figura 4.3: Analisi dei segnali: elaborazione del flusso ventricolare in un intero ciclo.

Volume Trasferito Il flusso totale (fig.4.3) è stato integrato nel tempo per calcolare il volume trasferito, ottenendo un andamento come in fig.4.4. A partire dal suo valore telediastolico, il volume diminuisce progressivamente fino al valore telesistolico, per poi aumentare in diastole e tornare alla condizione iniziale.

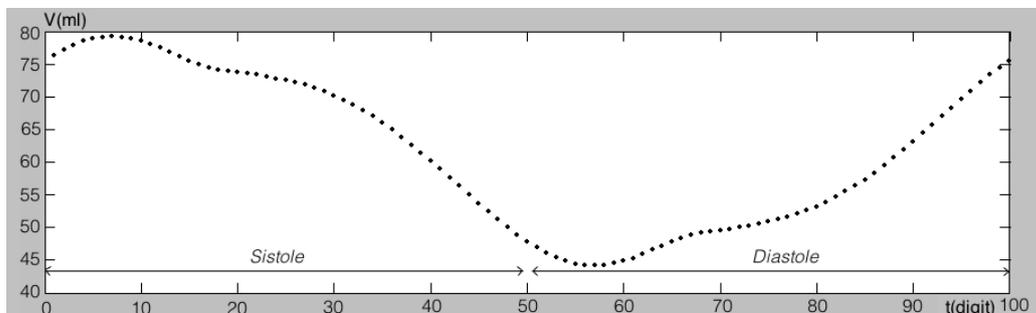


Figura 4.4: Analisi dei segnali: volume trasferito durante un ciclo cardiaco.

Di seguito riportiamo una porzione di codice Matlab relativa all'elaborazione del flusso a partire dal segnale registrato e alla successiva integrazione per l'ottenimento del volume trasferito dal ventricolo alla polmonare².

²I segnali relativi ad un ciclo sono stati mediati per una riduzione del rumore elettronico fino ad ottenere 100 punti tra l'inizio di una sistole e quella successiva.

```

1 %% elaborazione segnale di flusso
2 dim = 100; % numero di intervalli
3 passo = round((length(PressMed))/(dim+5));
4 inizio_int = 1;
5 fine_int = passo;
6 for i = 1:1:dim
7     PV_V(1,i) = trapz(VolMed(inizio_int:fine_int));
8     PV_P(1,i) = mean(PressMed(inizio_int:fine_int));
9     ...
10    inizio_int = (i)*passo;
11    fine_int = (i+1)*passo;
12 end
13 PV_V2 = - PV_V; servo = PV_V2(1,1:dim/2);
14 servo0 = PV_V2(1,(dim/2 +1):dim);
15 PV_V2 = cat(2,servo0,servo);
16 PV_Vtot = PV_V + PV_V2; % flusso totale
17 ...
18 PV_Volume = zeros(1,dim); %creazione variabili
19 for i=1:100
20     PV_Volume(1,i) = trapz(PV_Vtot(1,1:i)); % integrazione
21 end

```

Figura 4.5: Porzione di codice - elaborazione del segnale di flusso

Lavoro Trasferito e Ventricolare Dalle misure di pressione ventricolare e volume trasferito è stato calcolato il lavoro trasferito dal ventricolo all'arteria, come integrale della pressione per le variazioni di volume³:

$$L_T = \int_{ESV}^{EDV} P_{ventr} dV_T \quad (4.1)$$

Il lavoro trasferito indica la quantità di energia che la pompa cardiaca trasmette al carico arterioso, ed è un parametro utile ai fini della determinazione dello stato di accoppiamento meccanico tra ventricolo e arteria, ma non esaustivo. Esso, infatti, non dà informazioni sul lavoro compiuto dal

³ESV = end systolic volume; EDV = end diastolic volume.

ventricolo per trasferire una certa quantità di energia all'arteria.

È bene allora concentrarsi sul sistema ventricolare: tra le sue due componenti, quella più interessante per gli scopi della nostra analisi è la camera elastica, di cui possiamo modificare il volume e al cui interno possono essere prodotte tensioni di parete diverse e, quindi, diverse pressioni. Non avendo, però, informazioni dirette sullo sforzo delle pareti della camera elastica durante il pompaggio, un metodo per determinare lo sforzo ventricolare consiste nel calcolare il lavoro compiuto dal ventricolo durante un ciclo cardiaco.

Per fare questo, avendo già a disposizione le misure di pressione ventricolare istantanea, è necessario conoscere le variazioni di volume ventricolare durante un intero ciclo, per poi ottenere il lavoro compiuto dal ventricolo tramite integrazione:

$$L_V = \int_{ESV}^{EDV} P_{ventr} dV_{ventr} \quad (4.2)$$

Volume Ventricolare Il volume ventricolare è stato ottenuto come somma del volume di liquido all'interno della siringa e di quello contenuto nella camera: $V_{Ventricolo}(t) = V_{siringa}(t) + V_{camera}(t)$.

Per quanto riguarda il flusso all'interno della siringa, esso è stato modellizzato con un andamento sinusoidale, di cui sono noti tutti i parametri necessari, in quanto si conoscono la capienza della siringa (40 ml) e la velocità di rotazione del motore (e quindi la frequenza di pompaggio). Il volume della siringa è stato calcolato, di conseguenza, tramite integrazione del flusso. Di seguito è riportata una parte del codice sviluppato, e in fig.4.7 sono rappresentati il flusso e il volume ottenuti.

```

1 np = 100;
2 PV_F2 = zeros(1,np);
3 for i=1:np
4     j = i-1;
5     PV_F2(1,i) = A*sin(j*w);
6 end
7 ...
8 % da flusso a volume
9 PV_Volume = zeros(1,np);
10 for i=1:np
11     PV_Volume(1,i) = trapz(PV_F2(1,1:i));
12 end

```

Figura 4.6: Porzione di codice - flusso e volume siringa

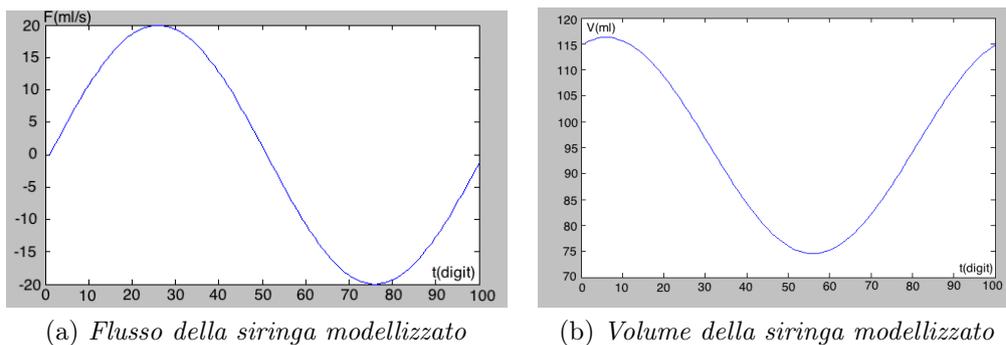


Figura 4.7: Analisi dei segnali: flusso e volume della siringa

Volume della camera elastica Un problema concettualmente semplice, ma non altrettanto facile da realizzare, riguarda la misura del volume all'interno della camera elastica durante l'azione di pompaggio. Questa tematica, benché si tratti di un problema specifico per il caso in esame, ha trovato come soluzione un metodo innovativo e adatto anche per essere utilizzato in casi simili e molto comuni nel campo della biomeccanica.

Per misurare il volume della camera, senza installare altri dispositivi nel simulatore, è stato utilizzato un metodo che prevede l'utilizzo dell'*image processing* applicato alla registrazione di un video della camera durante le varie condizioni di lavoro simulate.

Grazie ad una fotocamera (*CASIO EX-FH20*), è stato possibile realizzare filmati ad alto *frame rate* (210 fps), che sono stati elaborati in post-processing attraverso ad alcuni codici prodotti appositamente per questo scopo. Al termine del processing sui video registrati, è stato ottenuto l'andamento del volume della camera elastica durante il ciclo cardiaco simulato. In particolare, i software realizzati elaborano i dati come segue:

- innanzitutto viene caricato il video e suddiviso in frame. Ogni frame viene salvato in formato immagine e indicizzato;
- in fase di pre-processing, per ottimizzare i tempi di l'elaborazione, viene richiesto all'utente di selezionare una ROI sulla prima immagine, poi utilizzata per tutti i frame del video;
- ha inizio l'immagine processing: basandosi sulle caratteristiche cromatiche del liquido utilizzato nel simulatore (appositamente colorato di rosso grazie ad una tintura per alimenti) viene applicata una sogliatura sfruttando il canale rosso dell'immagine⁴. In più, vengono effettuate alcune operazione di imaging morfologico volte ad eliminare possibili spikes rilevati erroneamente durante la sogliatura;
- una volta ottenuta l'immagine b/n del profilo della camera, vengono conteggiati i pixel bianchi (relativi alla camera) per ogni colonna della ROI, in modo da ottenere una stima del diametro di ogni sezione.
- Dai diametri viene calcolata l'area di ogni sezione, che viene sommata a tutte le altre corrispondenti alla stessa ROI. Al termine del processing di un'immagine si ottiene, per tanto, il volume della camera. L'elaborazione viene quindi ripetuta per tutti i frame del video, in modo da ottenere l'andamento del volume durante le simulazioni.

⁴All'esterno della camera è stato predisposto uno sfondo nero, in modo da enfatizzare la differenza cromatica tra la camera e il resto del campo visibile nella ROI.

```

1 for ee=1:size(imageNames,1)
2 s1 = 'frames/img';
3 .....
4 imgr(:,:,2) = 0; imgr(:,:,3) = 0;
5 imgray = rgb2gray(imgr);
6 level = graythresh(imgray);
7 BW = im2bw(imgray,level);
8 se = strel('disk',2);
9 BW = imclose(BW,se);
10 ...
11     for c=1:size(BW,2)
12         d = sum(BW(:,c));
13         v_i = pi*(d/2)*(d/2); % slice
14         Vv_i(1,c) = v_i;
15     end
16     V_i = sum(Vv_i(:)); % volume
17 end

```

Figura 4.8: Porzione di codice - elaborazione frame

Di seguito è riportato un esempio della ROI considerata all'interno di un frame (fig.4.9a), dell'immagine ottenuta dopo la sogliatura (fig.4.9b), e dell'andamento del volume durante tre cicli del simulatore (fig.4.10).



(a) *frame video*



(b) *frame video dopo image processing*

Figura 4.9: Analisi dei segnali: elaborazione volume camera ventricolare

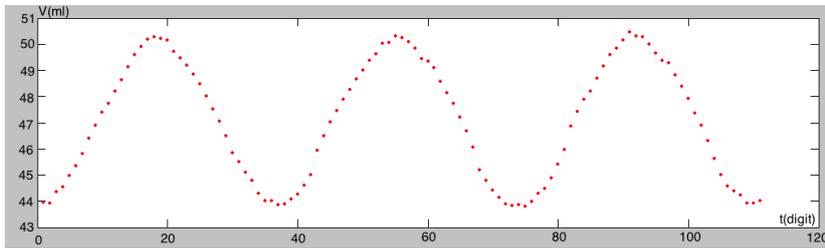


Figura 4.10: Analisi dei segnali: andamento del volume della camera elastica durante tre cicli.

I volumi di siringa e camera così ottenuti sono stati sommati per ottenere l'andamento del volume ventricolare totale. Per sincronizzare i dati presi tramite il sistema Light con il volume ventricolare elaborato in Matlab, è stato prelevato un segnale luminoso durante il filmato, che indica l'inizio di ogni fase sistolica, in concomitanza al segnale di sincronizzazione che viene prelevato dal sistema Light. Dal codice sviluppato in Matlab è poi possibile selezionare manualmente il frame iniziale per l'elaborazione, in modo che corrisponda a inizio sistole.

In fig.4.11 è riportato il confronto tra il segnale del volume ventricolare e quello della sola siringa.

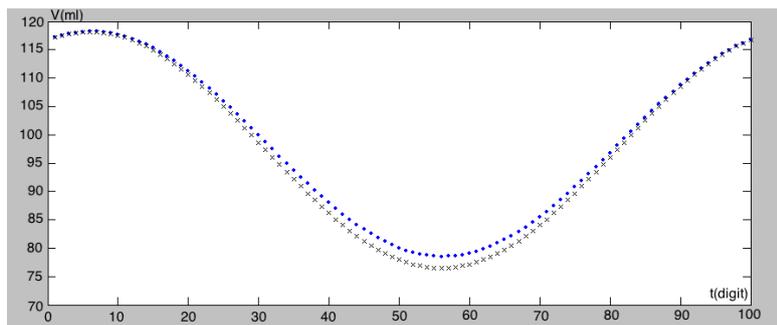
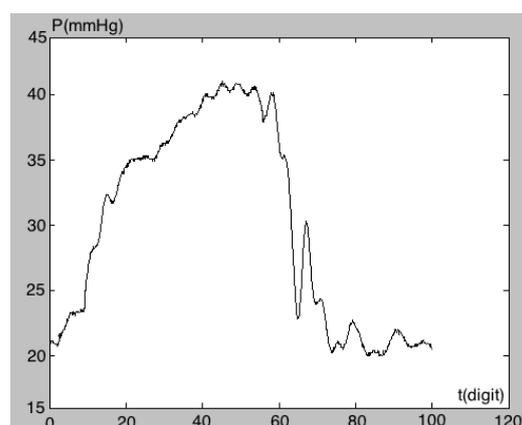


Figura 4.11: Analisi dei segnali: volume siringa (nero), volume ventricolare(blue).

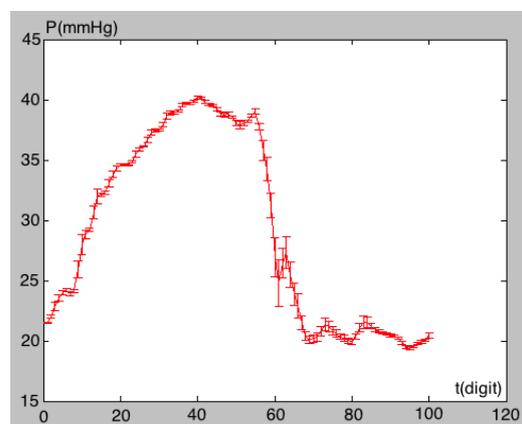
Il volume ventricolare così ottenuto è stato utilizzato nell'analisi pressione-volume per le diverse situazioni simulate.

4.0.3 Cicli Pressione - Volume

Le curve pressione - volume ventricolare sono state realizzate partendo da dieci cicli cardiaci e mediando gli andamenti, al fine di ridurre il rumore elettronico presente. In fig.4.12 è riportato un esempio del confronto tra un segnale di pressione prima e dopo la mediazione.



(a) *Segnale di pressione non mediato*



(b) *Segnale di pressione mediato*

Figura 4.12: Analisi dei segnali: media dei segnali. L'errore associato ad ogni valore mediato è la sua deviazione standard.

I segnali ottenuti in un ciclo cardiaco sono riportati in fig.4.13. Sono stati quindi realizzati i cicli PV, ponendo sull'asse delle ascisse il volume ventricolare e sull'asse delle ordinate le pressioni ventricolari. Un esempio è riportato

in fig.4.14.

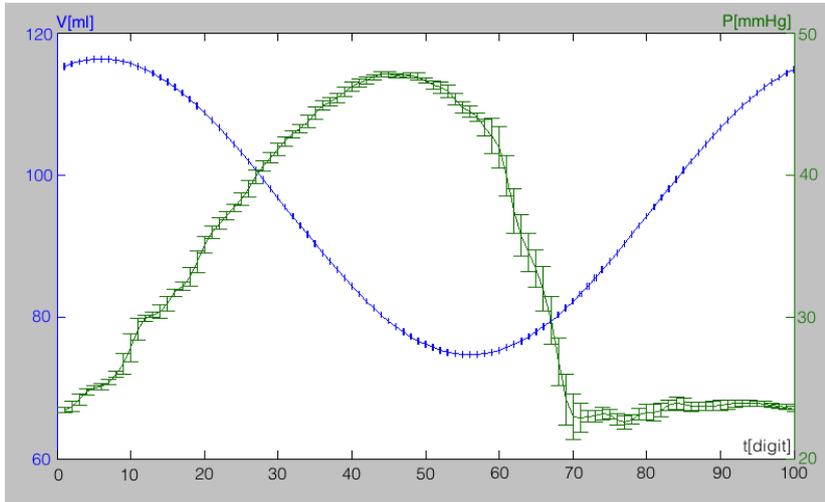


Figura 4.13: Andamento pressione - volume ventricolare in un ciclo cardiaco.

Dalla fig.4.13 notiamo come la pressione inizi a calare poco prima del termine della fase sistolica, per poi diminuire rapidamente e rimanere all'incirca costante per buona parte della diastole.

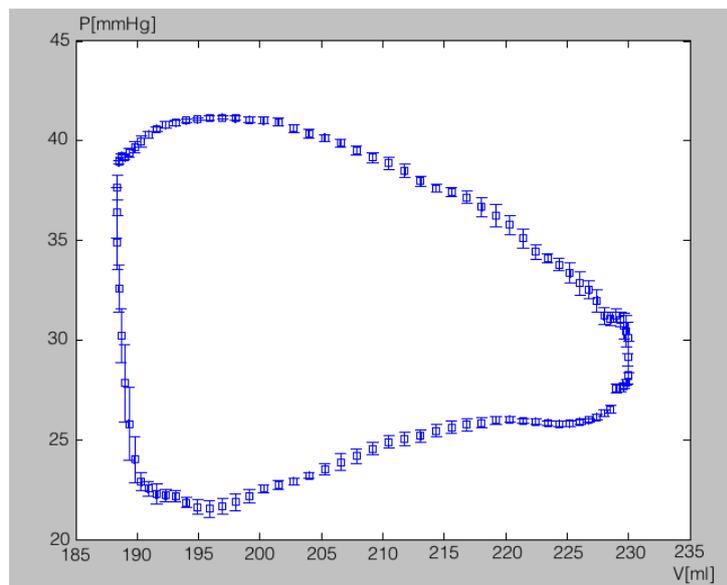


Figura 4.14: Esempio di ciclo pressione-volume ventricolare.

Dall'esempio riportato in fig.4.14 si osservano distintamente le varie parti del ciclo cardiaco: durante la fase diastolica si ha un aumento di volume e un leggero incremento di pressione; all'inizio della fase sistolica la pressione cresce e si ha prima una fase isovolumetrica, poi il volume inizia a diminuire, poiché il liquido viene mandato in arteria. A fine sistole, la valvola cardiaca si chiude e la pressione cala rapidamente (seconda fase isovolumetrica).

Efficienza ventricolare Infine, come parametro identificativo dello stato di accoppiamento meccanico tra ventricolo e arteria, è stata calcolata l'*efficienza ventricolare*, definita come il rapporto tra il lavoro trasferito e quello ventricolare relativa ad una determinata condizione di lavoro:

$$E_{efficienza} = \frac{L_{trasferito}}{L_{ventricolare}}$$

Questa grandezza descrive quanto lavoro deve compiere il ventricolo per trasferire una certa quantità di energia all'arteria, e dunque è un parametro molto importante per la descrizione meccanica del sistema.

Capitolo 5

Discussione

5.1 Risultati

Grazie al simulatore realizzato abbiamo riprodotto dodici diverse condizioni di accoppiamento tra ventricolo e arteria polmonare. In particolare, abbiamo ottenuto quattro diverse condizioni di elastanza arteriosa, modificando opportunamente il sistema di strozzatura. Per quanto riguarda il ventricolo, abbiamo considerato tre diversi volumi della camera ventricolare, quindi tre situazioni elastiche differenti.

Da queste simulazioni sono stati registrati i segnali di pressione e flusso necessari al calcolo del lavoro trasferito, del lavoro ventricolare, dell'efficienza di trasferimento e all'elaborazione dei cicli pressione-volume ventricolare, come descritto nel cap.4. I dodici cicli sono stati raggruppati a seconda della condizione ventricolare studiata (cioè secondo la dimensione della camera elastica) e riportati nei grafici 5.1, 5.2 e 5.3. In ognuno di essi sono riportati quattro cicli, corrispondenti a quattro livelli di elastanza arteriosa: dal valore più alto (curva rossa), poi i valori intermedi (curve magenta e azzurra) e il valore più basso (curva blu).

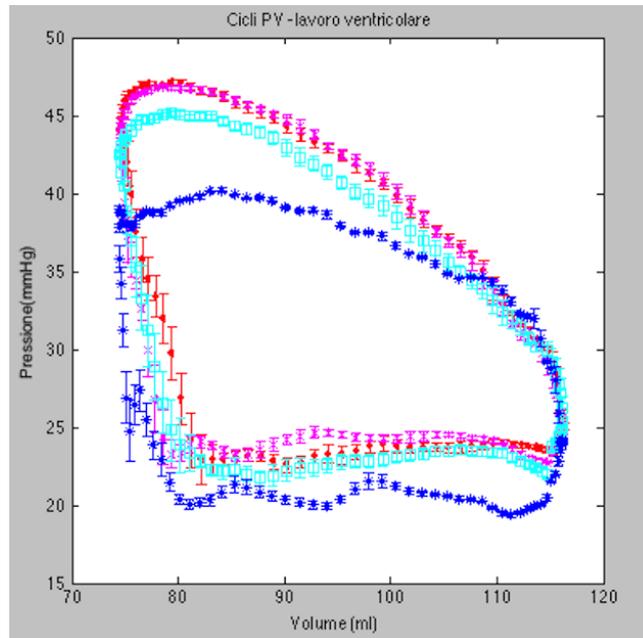


Figura 5.1: PV loops corrispondenti alle quattro condizioni con camera elastica piccola.

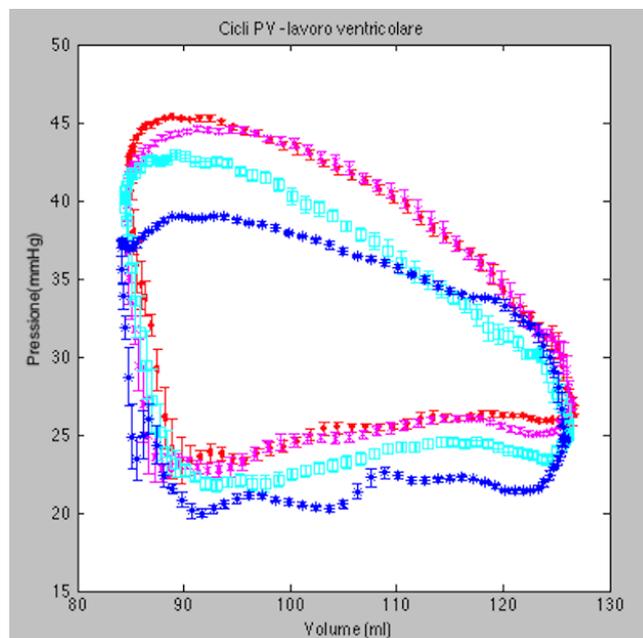


Figura 5.2: PV loops corrispondenti alle quattro condizioni con camera elastica intermedia.

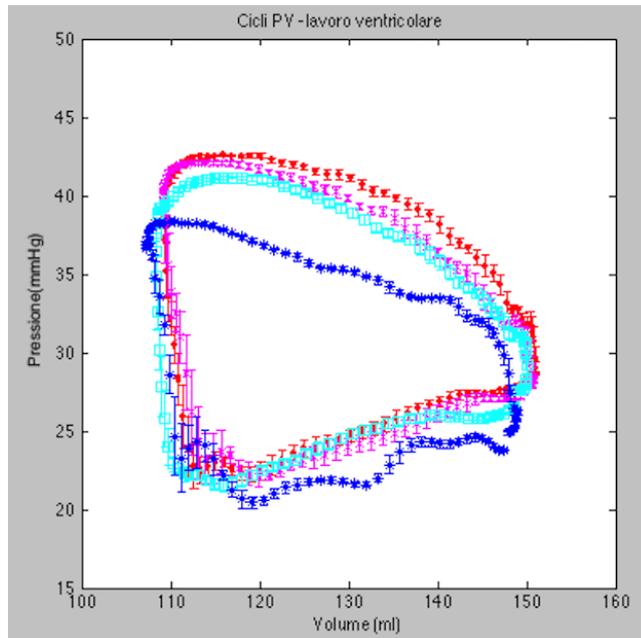


Figura 5.3: PV loops corrispondenti alle quattro condizioni con camera elastica grande.

I grafici ottenuti mostrano una buona approssimazione dei cicli cardiaci fisiologici. Infatti, come è già stato fatto notare, le fasi del ciclo sono ben distinguibili, dalla sistole alla diastole.

Inoltre, dall'analisi di ogni singolo grafico, ad una diminuzione dell'elastanza arteriosa corrisponde una diminuzione della pressione media.

Dalle pressioni e dei volumi ottenuti in ogni condizione simulata, sono stati calcolati il lavoro trasferito, il lavoro ventricolare e l'efficienza di trasferimento. In tab.5.1 sono riportati i valori ottenuti¹.

¹L'elastanza arteriosa è stata modificata manualmente agendo sul sistema di strozzatura, ottenendo quattro diverse condizioni di elastanza, dalla 4 (elastanza maggiore) alla 1 (elastanza minore).

Tabella 5.1

camera	$Elast_{art}$	L_{trasf} [mJ]	L_{ventr} [mJ]	Efficienza
piccola	liv.4	106.9 ± 0.7	140.7 ± 0.9	0.76 ± 0.01
piccola	liv.3	110 ± 1	139 ± 1	0.79 ± 0.02
piccola	liv.2	111.6 ± 0.8	134.0 ± 0.9	0.83 ± 0.01
piccola	liv.1	112.1 ± 0.9	130 ± 1	0.86 ± 0.01
media	liv.4	92.0 ± 0.6	124.3 ± 0.8	0.74 ± 0.01
media	liv.3	93.9 ± 0.8	121 ± 1	0.78 ± 0.01
media	liv.2	92.3 ± 0.8	110.9 ± 0.9	0.83 ± 0.01
media	liv.1	91.7 ± 0.7	102.5 ± 0.8	0.89 ± 0.01
grande	liv.4	88.6 ± 0.6	118.3 ± 0.8	0.75 ± 0.01
grande	liv.3	89.6 ± 0.6	114.2 ± 0.7	0.78 ± 0.01
grande	liv.2	86.5 ± 0.8	107 ± 1	0.81 ± 0.02
grande	liv.1	86.1 ± 0.7	96.2 ± 0.8	0.90 ± 0.02

Dai valori ottenuti si osserva, per ogni ventricolo considerato, un aumento dell'efficienza di trasferimento energetico a seguito di una diminuzione dell'elastanza arteriosa.

Infatti, mentre il lavoro trasferito nelle varie condizioni non segue un andamento ben preciso, il lavoro ventricolare diminuisce sempre al diminuire dell'elastanza arteriosa. Il risultato complessivo è il miglioramento delle condizioni di trasferimento energetico in situazioni in cui l'arteria polmonare passa dall'avere una elastanza elevata a una ridotta.

Questo risultato porta a un'importante considerazione per quanto riguarda l'ipertensione: *un intervento biomeccanico su un'arteria affetta da PAH volto alla diminuzione dell'elastanza della polmonare può recare un sostanziale beneficio alle condizioni di trasferimento energetico dalla pompa al carico.*

Riportiamo anche un grafico relativo ai tre ventricoli esaminati cui corrisponde un'unica condizione di elastanza arteriosa:

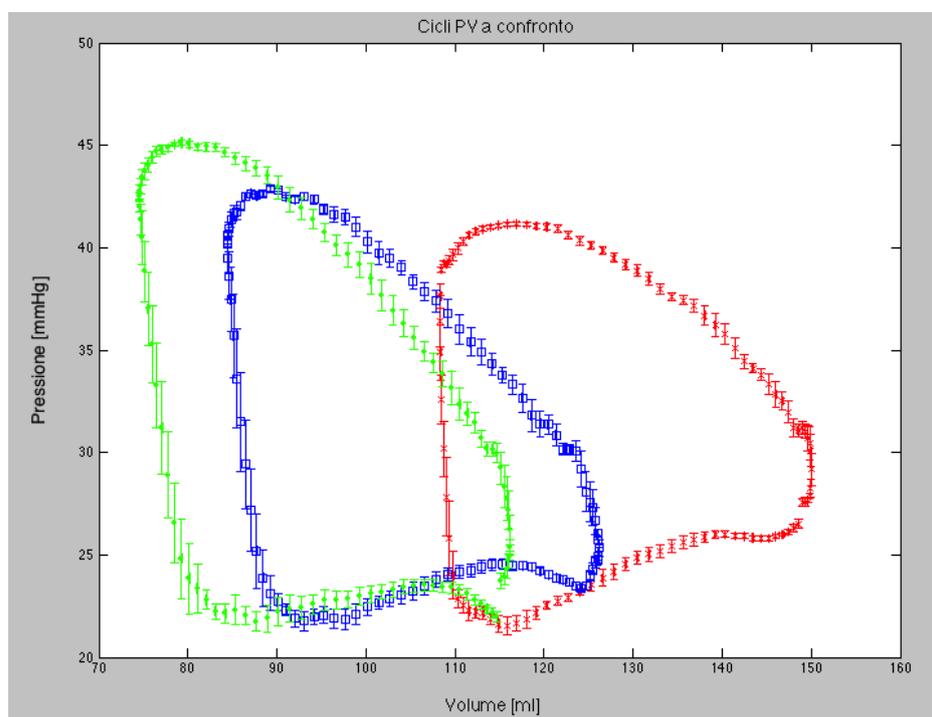


Figura 5.4: PV loops ventricolari corrispondenti ad una stessa condizione arteriosa dei tre ventricoli: camera piccola(verde), camera intermedia(blu), camera grande (rossa).

Sia dal grafico 5.4, sia dai valori riportati nella tabella 5.1, si nota la differenza tra le aree sottese dai tre cicli (L_{ventr} in tabella). I tre ventricoli realizzati mostrano un diverso comportamento elastico: minore è la lunghezza della camera, maggiore è il lavoro che il ventricolo deve spendere per trasferire la stessa quantità di energia al carico. Inoltre, i tre ventricoli non differiscono in termini solo elastici: i cicli PV hanno valori di volume telesistolico e telediastolico diversi a seconda della lunghezza della camera ventricolare.

5.2 Considerazioni finali

In questo lavoro di tesi abbiamo realizzato un simulatore che riproduce l'azione di pompaggio del sangue dal ventricolo destro all'arteria polmonare. In particolare, abbiamo studiato l'accoppiamento tra queste due componenti

al variare delle loro caratteristiche elastiche, al fine di simulare le condizioni fisiologiche e quelle di ipertensione arteriosa polmonare. Il sistema realizzato è infatti in grado di produrre segnali stabili e ripetibili, con una forma analoga a quella dei segnali emodinamici reali.

Inoltre, è stata verificata l'ipotesi secondo cui una diminuzione di elastanza arteriosa comporta un miglioramento dell'efficienza di trasferimento energetico dalla pompa al carico.

Pertanto, la verifica della fattibilità di un intervento biomeccanico volto a modificare l'evoluzione della ipertensione arteriosa, attraverso il recupero di un migliore adattamento tra ventricolo destro e arteria polmonare, è da considerarsi compiuta.

Inoltre, il simulatore prodotto ha un'importante valenza nel campo della ricerca biomedica: esso è stato realizzato in modo che possano essere modificate tutte le grandezze importanti al fine dello studio del sistema circolatorio dal punto di vista biomeccanico, limitatamente a quanto è possibile simulare con un tale apparato. Resta ancora da verificare quali siano tutte le potenzialità di questo simulatore, in termini di condizioni riproducibili, variando le resistenze periferiche, la resistenza ventricolare, la frequenza cardiaca, e gli altri parametri modificabili nel sistema.

Uno studio approfondito delle capacità e dei limiti di questo simulatore esula dagli scopi di questo lavoro, ma grazie al sistema realizzato saranno possibili diverse sperimentazioni in merito alla tematica del sistema "ventricolo-carico arterioso".

Durante il lavoro di tesi sono state progettate alcune componenti del simulatore che possono essere ulteriormente implementate per migliorare gli andamenti dei segnali riprodotti. In particolare:

1. il sistema di strozzatura utilizzato per variare l'elastanza arteriosa può essere considerato una fase prototipale, per quanto funzionale, di un sistema più sofisticato, che consenta di variare la rigidità delle pareti in

modo da poter riprodurre condizioni di elastanza arteriosa replicabili e ben caratterizzabili.

2. il sistema di variazione dell'elastanza della camera elastica, benché efficace, non descrive il reale funzionamento di un ventricolo. Infatti, ad ogni variazione della lunghezza della camera cambia anche il volume a riposo V_0 del ventricolo. Quindi, di fatto, una variazione dell'elastanza ventricolare porta a considerare un ventricolo sempre diverso e non confrontabile con altre condizioni. Per questo, una possibile soluzione consiste nell'installare lo stesso sistema di strozzatura utilizzato per l'arteria polmonare anche all'esterno della camera elastica, in modo da mantenere costante il volume a riposo e, quindi, poter verificare il comportamento del sistema ventricolare al variare del precarico e del postcarico. In questo modo sarà possibile verificare se il simulatore realizzato non solo permette lo studio dell'accoppiamento arterio-ventricolare, ma se lo stesso sistema ventricolare dell'apparato è in grado di simulare il comportamento di un reale ventricolo in condizioni fisiologiche e patologiche (es. studi sulla curva ESPVR).

Per quanto riguarda la natura dell'intervento chirurgico volto a migliorare le condizioni di adattamento biomeccanico tra ventricolo e arteria, un'ipotesi può essere l'applicazione di un *patch protesico* con particolari caratteristiche elastiche, che vada a ridurre il valore di elastanza arteriosa, in modo da riportare anche il ventricolo a lavorare in condizioni più vicine a quelle fisiologiche. Questa tematica sarà oggetto dei prossimi studi del gruppo di ricerca.

Bibliografia

- [1] Naomi C. Chesler, John Thompson-Figueroa e Ken Millburne. “Measurements of Mouse Pulmonary Artery Biomechanics”. In: *Journal of Biomechanical Engineering* 126 (2004), pp. 309–313.
- [2] Ivan Corazza et al. “Biomechanical approach to the clinical treatment of pulmonary arterial hypertension”. In: *Journal of Mechanics in Medicine and Biology* 13.05 (2013), p. 1340005.
- [3] Ivan Corazza et al. “Passive aortic counterpulsation: Biomechanical rationale and bench validation”. In: *Journal of Biomechanics* 47.7 (2014), pp. 1618 –1625. ISSN: 0021-9290.
- [4] Celso Luiz Felipini et al. “An Electro-Fluid-Dynamic Simulator for the Cardiovascular System”. In: *Artificial Organs* 32.4 (2008). ISSN: 1525-1594.
- [5] B.M. Hanson et al. “Hardware-in-the-loop-simulation of the cardiovascular system, with assist device testing application”. In: *Medical Engineering and Physics* 29.3 (2007), pp. 367 –374. ISSN: 1350-4533.
- [6] Diogo Lemos et al. “Mechanical simulation model of the systemic circulation”. In: *Measurement* 66.0 (2015), pp. 212 –221. ISSN: 0263-2241.
- [7] Peter B. Matthews et al. “Comparison of Porcine Pulmonary and Aortic Root Material Properties”. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 89.6 (2010), pp. 1981 –1988. ISSN: 0003-4975.

-
- [8] Frank Nestler et al. “A Hybrid Mock Circulation Loop for a Total Artificial Heart”. In: *Artificial Organs* 38.9 (2014), pp. 775–782. ISSN: 1525-1594.
- [9] T. Podnar et al. “Simulation of some short-term control mechanisms in cardiovascular physiology”. In: *Computers in Biology and Medicine* 34.1 (2004), pp. 35–49. ISSN: 0010-4825.
- [10] Oliver A. Shergold, Norman A. Fleck e Darren Radford. “The uniaxial stress versus strain response of pig skin and silicone rubber at low and high strain rates”. In: *International Journal of Impact Engineering* 32.9 (2006), pp. 1384–1402. ISSN: 0734-743X.
- [11] Hiroyuki Suga. “Global cardiac function: mechano-energetico-informatics”. In: *Journal of Biomechanics* 36.5 (2003). Cardiovascular Biomechanics, pp. 713–720. ISSN: 0021-9290.
- [12] Zhijie Wang et al. “Changes in Large Pulmonary Arterial Viscoelasticity in Chronic Pulmonary Hypertension”. In: *PLoS ONE* 8.11 (nov. 2013), e78569.
- [13] Romano Zannoli, Ivan Corazza e Angelo Branzi. “Mechanical simulator of the cardiovascular system”. In: *Physica Medica* 25.2 (2009), pp. 94–100. ISSN: 1120-1797.
- [14] Romano Zannoli et al. “A mechanical device for aortic compliance modulation: In vitro simulation of aortic dissection treatment”. In: *Journal of Biomechanics* 40.14 (2007), pp. 3089–3095. ISSN: 0021-9290.
- [15] Romano Zannoli et al. “Aortoventricular mechanical matching: simulation of normal and pathological conditions.” In: *Journal of Mechanics in Medicine and Biology* 08.01 (2008), pp. 109–120.

Ringraziamenti

Questo lavoro di tesi conclude il mio percorso da studente di Fisica Applicata e rappresenta un bellissimo traguardo, nonché una nuova partenza. La mia permanenza durante l'ultimo anno presso il Centro di Fisica Medica dell'Ospedale S.Orsola ha cambiato, sicuramente in meglio, me stesso e le mie prospettive future.

Anzitutto, voglio ringraziare il Prof. Zannoli, per essere stato un ottimo relatore e insegnante, nonché mentore alle volte. Grazie, perché di questa esperienza ho apprezzato tutti gli aspetti, dai più semplici ai più complessi. Grazie al Dott. Corazza, per avermi aiutato e assistito nelle varie fasi di questo lavoro, e per avermi fatto vivere una bellissima esperienza di vita all'interno del Centro di Fisica Medica.

Grazie al Dott. Rossi, al Dott. Lombi e all'Ing.Salimbeni, a Manami, Celeste, Elisa, Gianmarco, Cristiano e Valentina, per aver condiviso parte del mio lavoro durante la permanenza in laboratorio, e per avermi saputo dare sempre buoni consigli.

Infine, grazie a tutti coloro che hanno condiviso questo mio percorso di studi e di tesi, e che hanno saputo contribuire a raggiungere questo risultato.