

MODELLI NUMERICI PER LA STIMA DI PARAMETRI NON DIRETTAMENTE MISURABILI: SIMULAZIONE E TELECARDIOLOGIA

C. De Lazzari

INTRODUZIONE

I modelli numerici del sistema cardiovascolare sono un valido modo per rappresentare l'interazione tra cuore e sistema circolatorio e per riprodurre i fenomeni fisiopatologici propri di un paziente. Questi modelli, nati come strumenti di ricerca, si sono evoluti verso l'utilizzo in ambiente clinico ed educativo.

In ambiente clinico sono utilizzati per riprodurre le condizioni patologiche di un paziente a partire da parametri misurabili facilmente in modo non invasivo. La realizzazione di modelli numerici personalizzati di tipo modulare permette:

- di implementare con accuratezza i distretti cardiocircolatori interessati dalla patologia che affligge il paziente sotto osservazione,
- di utilizzare per i distretti “non patologici” modelli di facile implementazione numerica.

Ne consegue che i parametri misurabili sul paziente possono variare al variare del tipo di patologia. I parametri misurati possono essere usati per stimare, attraverso l'ausilio dei modelli numerici descritti nel capitolo, quelle grandezze d'interesse clinico che non sono facilmente e direttamente misurabili.

L'utilizzo di appropriati sensori disposti in opportune regioni del corpo umano permette di misurare alcuni parametri vitali (exp.: pH cutaneo, monitoraggio pressione arteriosa, tracciato ECG, saturazione dell'ossigeno nel sangue (SPO2), frequenza respiratoria, temperatura corporea, etc.) che sono essenziali nel monitoraggio e nello studio del paziente scompensato. Questi segnali misurati possono essere inviati (utilizzando sistemi UMTS, GPRS, GPS etc.) a una stazione ricevente dove possono essere direttamente analizzati da personale medico e/o utilizzati come input di modelli numerici che permetteranno la stima di altri parametri.

Modelli numerici personalizzati e di dimensioni ridotte possono essere implementati su microprocessori indossabili da pazienti. In questo secondo caso alla stazione ricevente possono essere inviati simultaneamente parametri misurati e parametri stimati a partire da quelli misurati.

L'idea di utilizzare modelli numerici del sistema cardiovascolare nella telecardiologia al fine di migliorare il monitoraggio a distanza di pazienti affetti da patologie cardiocircolatorie, può essere applicata anche a pazienti affetti da altre patologie.

Alcune considerazioni sulla Telecardiologia

In questi ultimi anni i nostri amministratori hanno pensato di poter utilizzare la telemedicina per ridurre alcuni costi del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Si è pensato di ridurre,

attraverso l'utilizzo di queste nuove tecnologie, il numero di ospedalizzazioni per pazienti affetti da patologie croniche. In realtà, penso che questi obiettivi si potranno raggiungere solo una volta assestato l'intero meccanismo che ruota attorno a questo tipo di applicazioni. Nel caso della telecardiologia si dà, giustamente, grande risalto alla possibilità di monitorare a distanza lo stato di salute dei pazienti che soffrono di patologie cardiache. Il monitoraggio domiciliare di questi pazienti risulta determinante nella precoce identificazione di eventi clinici e tecnici^{1,2} e nell'ottimizzazione del trattamento farmacologico e della programmazione del *device* aiutando nel contempo a ridurre il verificarsi di eventi non opportuni³. Altro aspetto importante è legato al miglioramento della qualità della vita del paziente affetto da patologie che si traduce in benefici psicologici e sociali. Esistono però altri aspetti legati all'utilizzo di queste nuove tecnologie a cui non è stato dato un adeguato rilievo.

Dal punto di vista della ricerca, ad esempio, la possibilità di raccogliere una quantità enorme di dati secondo protocolli standardizzati e in condizioni di vita da "non ospedalizzato" aprirà nuove prospettive nell'interpretazione e nella cura di patologie cardiocircolatorie. La possibilità di monitorare l'effetto dei farmaci somministrati permetterà di variare (se necessario) i dosaggi degli stessi in funzione del tipo di paziente e del tipo di attività che egli svolge.

In un futuro prossimo la telecardiologia potrebbe essere utilizzata non solo per curare pazienti affetti da patologie croniche o per migliorare la loro qualità di vita. Si potrebbero utilizzare gli stessi strumenti, opportunamente personalizzati, per monitorare atleti (e diletanti) durante la loro attività sportiva. Anche in questo caso dal punto di vista della ricerca si avrebbe la possibilità di raccogliere in modo sistematico elevate quantità di dati utili per lo studio del nostro apparato cardiocircolatorio.

Da ultimo si potrebbe utilizzare la stessa tecnologia per monitorare a distanza operatori che svolgono attività lavorative ad alto rischio per loro stessi e/o per le persone che sono utenti dell'attività lavorativa svolta dai primi.

MODELLI NUMERICI DELLA RETE VASCOLARE

Arterie, vene e capillari, aventi caratteristiche anatomiche e funzioni distinte, costituiscono la rete vascolare.

La modellistica numerica che studia il sistema circolatorio è vasta e va dalla descrizione del tratto di vaso e della sua interazione con il fluido che l'attraversa, alla rappresentazione di particolari sottosistemi o di interi sistemi (albero arterioso).

La scelta della complessità del modello numerico utilizzato per la rappresentazione di un determinato distretto dipende dal contesto in cui lo stesso modello deve essere utilizzato.

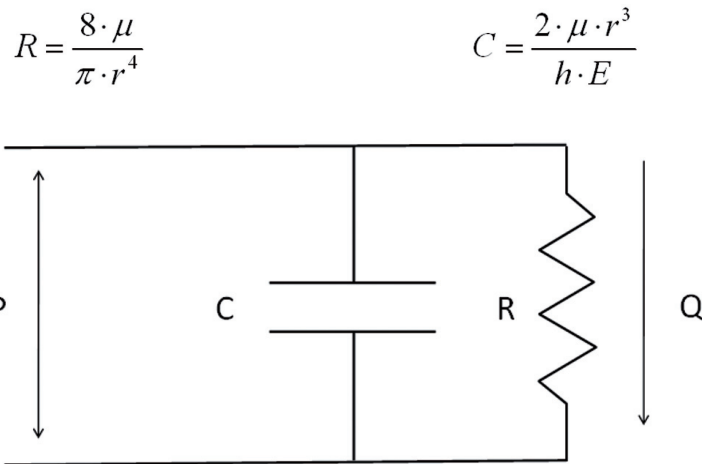
Un primo esempio è costituito dalla rappresentazione modellistica del moto del sangue all'interno dei capillari. In questo caso, a causa di un diametro ridotto del vaso preso in esame, è necessario rappresentare l'interazione tra la parete del capillare e i globuli rossi utilizzando un modello a "parametri distribuiti"^{*} nel quale si deve tenere conto della natura discontinua del contenuto del vaso⁴⁻⁸.

* I modelli a parametri distribuiti sono spesso troppo complessi da gestire per l'identificazione di singoli parametri emodinamici (anche se sono in grado di predire accuratamente le forme d'onda degli impulsi che si propagano lungo l'albero circolatorio).

Un secondo esempio è quello relativo a un modello numerico dell'intero circolo sistemico, in cui la rete di capillari che in esso deve essere rappresentata, può essere semplicemente riprodotta attraverso l'utilizzo di una sola resistenza⁹⁻¹¹.

Albero arterioso sistemico (Windkessel)

Alla fine del XIX secolo è stato sviluppato (Frank 1899) il primo modello dell'albero arterioso sistemico (e dell'albero arterioso polmonare)¹². Nel modello presentato da Frank (basato su considerazioni valide nel dominio del tempo) il tratto arterioso di cui si vogliono sintetizzare le caratteristiche viscoso, inerziali ed elastiche viene rappresentato con il modello elettrico a due elementi di Figura 1*. Nella figura R rappresenta la resistenza (di Poiseuille) per unità di lunghezza, C rappresenta la compliance per unità di lunghezza, μ è la viscosità del fluido, r è il raggio della sezione del vaso, h è lo spessore della parete, E è il modulo di Young. P e Q rappresentano rispettivamente la pressione e la portata.



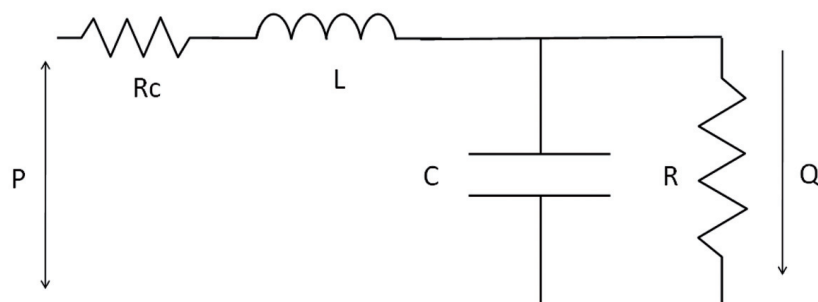
Impedenza d'ingresso $\Rightarrow Z(j\omega) = \frac{R}{1 + j\omega RC}$

Fig. 1. Rappresentazione elettrica del Windkessel semplice o classico. La resistenza (R) riproduce l'effetto viscoso e inerziale del vaso sanguigno e la compliance (C) l'effetto elastico. P e Q rappresentano rispettivamente pressione e portata.

* L'impedenza d'ingresso è di seguito definita: $Z_{in}(\omega) = \frac{P_{in}}{Q_{in}}$

dove P_{in} e Q_{in} sono le ampiezze complesse delle componenti armoniche di pressione e portata alla frequenza angolare ω , che si misurano in ingresso al sistema. La determinazione dell'impedenza d'ingresso è agevole in quanto richiede unicamente una misura simultanea delle forme d'onda di pressione e di flusso e l'analisi di Fourier di questi segnali. E' da notare che assumendo che il sistema vascolare si comporti come un sistema lineare, una misura di Z_{in} al livello del tratto ascendente dell'aorta caratterizza completamente la risposta dell'intero albero arterioso (tenendo conto delle interazioni di tutte le sezioni che lo compongono). Per questa ragione il confronto tra la Z_{in} sperimentale e quella ottenuta dalla simulazione dei modelli teorici permette di valutare direttamente la bontà dei modelli usati.

$$L = \frac{\rho}{\pi \cdot r^2}$$



Impedenza d'ingresso $\rightarrow Z(j\omega) = R_c + j\omega L + \frac{R}{1 + j\omega RC}$

Fig. 2. Rappresentazione elettrica del Windkessel modificato. Le proprietà viscoso ed inerziali del vaso sanguigno sono rappresentate dall'insieme resistenza (R) e inerzia (L). L'elemento resistivo R_c (resistenza caratteristica) ha un valore che ammonta al 5-10% della resistenza periferica totale. ρ rappresenta la densità del fluido.

La rappresentazione (Figura 1) definita *Windkessel semplice o classico* è caratterizzata dal fatto che la resistenza (R) riproduce l'effetto viscoso e inerziale del vaso e la *compliance* (C) l'effetto elastico⁹.

Un modello più complesso del ramo arterioso sistemico di quello rappresentato in Figura 1, è quello presentato (Westerhof 1971) in Figura 2 definito *Windkessel modificato*¹⁰. Quest'ultimo tipo di rappresentazione permette di rendere sufficientemente simili gli andamenti dell'impedenza d'ingresso ottenuti dal modello e dal sistema reale. In Figura 2 le proprietà viscoso ed inerziali sono rappresentate dall'insieme resistenza (R) più inerzia per unità di lunghezza (L). L'elemento resistivo R_c (resistenza caratteristica) ha un valore che ammonta al 5-10% della resistenza periferica totale.

Nel caso di modelli numerici (a parametri concentrati*) del sistema circolatorio, la combinazione di più "*Windkessel semplice*" e/o "*Windkessel modificato*" permette di riprodurre il comportamento di diversi distretti circolatori in modo più o meno accurato.

* I modelli a parametri concentrati (*lumped*) sono utilizzati per approssimare la relazione studiata sperimentalmente tra pressione e portata, rappresentando le proprietà del sistema per mezzo di un numero limitato di variabili.

RAPPRESENTAZIONE MATEMATICA DELLA FUNZIONE VENTRICOLARE

I lavori di Otto Frank (alla fine del XIX secolo) sulla dinamica del muscolo cardiaco hanno permesso di relazionare il volume e la pressione ventricolare alla gittata cardiaca, introducendo per la prima volta il concetto di ciclo di lavoro cardiaco nel piano pressione-volume¹². Questi studi sono alla base della legge di Frank-Starling sulla meccanica cardiaca.

Sarnoff partendo dagli studi fatti da Frank ha dimostrato che la curva di funzione ventricolare (relazione tra pressione atriale e portata cardiaca) descrive lo stato contrattile del ventricolo¹³. Tale curva è influenzata da molti fattori quali le condizioni neuromorali e metaboliche. L'originale relazione di Frank è stata quindi trasformata in una famiglia di curve.

Il problema della relazione tra forza, velocità di contrazione e lunghezza della fibra muscolare è stato studiato da Sonnenblick¹⁴. Infine Sagawa ha esteso questi studi all'intero ventricolo¹⁵.

La legge di Frank-Starling relativa alla meccanica cardiaca è alla base dei modelli numerici che riproducono la funzione ventricolare. Tale legge, descrive la capacità del ventricolo (destra e/o sinistra) di variare battito per battito la portata ventricolare in funzione della pressione atriale, avvalendosi della variazione dei volumi di fine sistole e di fine diastole. Il riempimento del ventricolo dipende dall'entità del ritorno venoso, dalle perdite della valvola atrio-ventricolare e dalla *compliance* ventricolare*. Lo svuotamento del ventricolo dipende dalla sua contrattilità e dallo stato del letto vascolare a valle del ventricolo. Svuotamento e riempimento ventricolare sono inoltre regolati da meccanismi di controllo superiore (di cui in questo capitolo non si terrà conto).

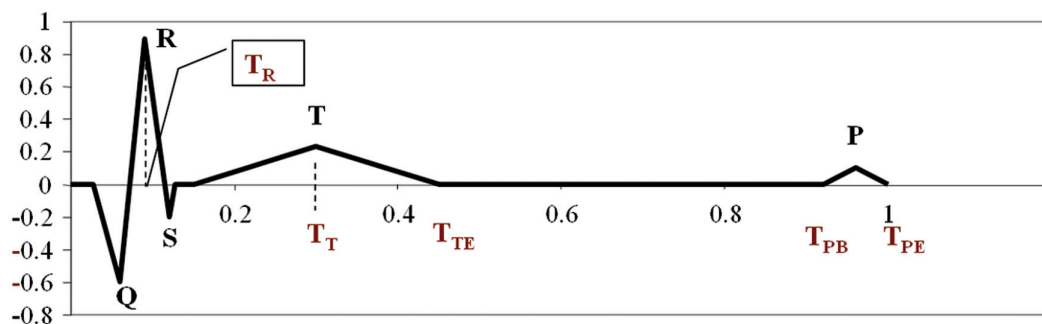
La rappresentazione della funzione ventricolare e quindi sostanzialmente della legge di Frank-Starling può essere riprodotta o attraverso la famiglia di curve funzionali cardiache (portata cardiaca in funzione della pressione atriale) o attraverso la rappresentazione sul piano pressione-volume del ciclo di lavoro ventricolare. Queste due rappresentazioni sono alla base dei due principali modelli relativi all'interazione cuore-rete vascolare sviluppati da Sagawa e Guyton^{15,16}.

Modello ventricolare a elastanza variabile (ECG-dipendente)

Alcuni modelli numerici della funzionalità ventricolare sono implementati senza alcuna correlazione con l'attività elettrica del segnale ECG. In questo paragrafo sarà descritto un modello numerico in cui l'attività ventricolare è simulata utilizzando un modello ventricolare a elastanza variabile in cui la meccanica cardiaca è correlata all'attività elettrica. Questo modello è stato implementato all'interno del software di simulazione CARDIOSIM^{®5 17-19}.

La funzione di eccitazione ventricolare è una funzione di periodo coincidente con il periodo del ciclo cardiaco e può essere scomposta in rami descritti matematicamente da funzioni periodiche aventi periodo dipendente dai tempi di sistole e diastole ventricolare. In Figura 3 viene rappresentata una schematizzazione del segnale elettrocardiografico implementato nel software CARDIOSIM[®]. La sistole ventricolare è caratterizzata da una durata pari all'intervallo ($T_T - T_{TE}$).

* La compliance ventricolare descrive la capacità del ventricolo di variare il suo volume al variare della pressione.



T_R	Tempo corrispondente al picco dell'onda R
T_T	Tempo corrispondente al picco dell'onda T [Inizio dell'eiezione ventricolare]
T_{TE}	Tempo corrispondente alla fine dell'onda T [Fine dell'eiezione ventricolare]
$T_T - T_{TE}$	Durata della sistole ventricolare
T_{PB}	Tempo corrispondente all'inizio dell'onda P [Inizio della depolarizzazione atriale]
T_{PE}	Tempo corrispondente alla fine dell'onda P [Fine della depolarizzazione atriale]
$T_{PB} - T_{PE}$	Durata della depolarizzazione atriale

Fig. 3. Schematizzazione del segnale ECG utilizzata nel software CARDIOSIM®.

Con riferimento alla Figura 3 l'espressione matematica della funzione di eccitazione assume la forma (eq.1) e la morfologia mostrata in Figura 4.

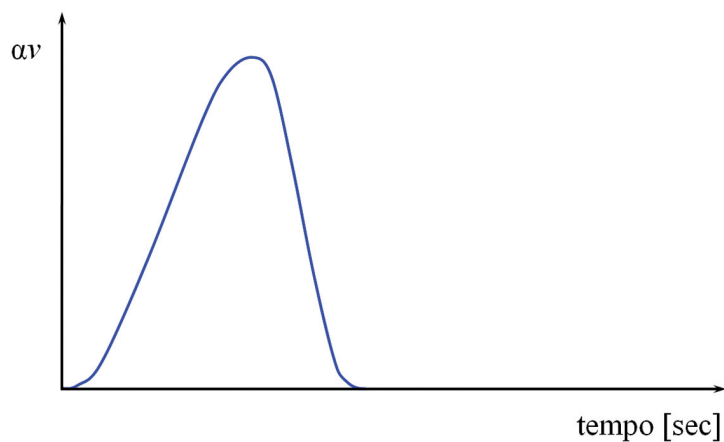


Fig. 4. Curva rappresentante la funzione d'eccitazione.

$$(1) \quad av(t) = \begin{cases} 1 - \cos\left(\frac{t}{T_T} \pi\right) & 0 \leq t \leq T_T \\ 1 + \cos\left(\frac{t - T_T}{T_{TE} - T_T} \pi\right) & T_T < t \leq T_{TE} \\ 0 & T_{TE} < t \leq T \end{cases}$$

Nell'equazione 1 $av(t)$ è il valore istantaneo assunto dalla *funzione di eccitazione*, T_T rappresenta l'istante in cui l'onda T raggiunge il massimo (fisiologicamente corrisponde all'inizio della sistole ventricolare), T_{TE} rappresenta l'istante in cui termina l'onda T.

L'elastanza ventricolare (eq. 2) è funzione della funzione di eccitazione $av(t)$, dell'elastanza ventricolare diastolica (Evd) e dell'elastanza ventricolare sistolica (Evs). Da un punto di vista matematico, l'elastanza diastolica coincide con il valore minimo assunto dalla funzione elastanza, mentre la sistolica coincide con il valore massimo. I valori di elastanza sistolica e diastolica sono diversi per il ventricolo destro e per il sinistro, in particolare per il ventricolo destro si riscontrano valori inferiori.

$$(2) \quad ev(t) = Evd + \frac{Evs - Evd}{2} av(t)$$

In queste condizioni la pressione ventricolare istantanea è descritta dalla:

$$(3) \quad Pv(t) = ev(t) \cdot (Vv(t) - V_0) \quad \Rightarrow \quad Vv(t) = \left(\frac{Pv(t)}{ev(t)} \right) + V_0$$

dove $Pv(t)$ e $Vv(t)$ indicano rispettivamente la pressione ed il volume istantaneo del ventricolo in esame. V_0 è il volume di riposo ventricolare (ovvero il volume della camera a pressione nulla).

Il modello numerico ad elastanza variabile del ventricolo descritto dall'equazione 3 può essere utilizzato per simulare *dissincronie inter-ventricolari* presenti ad esempio, nello scompenso cardiaco. Al fine di simulare anche la *dissincronia intra-ventricolare* il modello presentato deve essere ulteriormente complicato introducendo quelle equazioni che permettono di riprodurre numericamente l'interazione tra i due ventricoli (ovvero l'interdipendenza ventricolare). L'interazione *intra-ventricolare* può essere simulata introducendo il modello numerico del setto^{15,20} e tenendo presente che il comportamento di un ventricolo è anche funzione del comportamento dell'altro ventricolo. Per simulare numericamente il comportamento del setto si può utilizzare il modello a elastanza variabile introdotto nel caso dei ventricoli:

$$e_{SPT}(t) = Ed_{SPT} + \frac{Es_{SPT} - Ed_{SPT}}{2} a_{SPT}(t)$$

(4)

dove Ed_{SPT} rappresenta l'elastanza diastolica del setto, Es_{SPT} l'elastanza sistolica e $a_{SPT}(t)$ la funzione d'attivazione descritta da:

$$a_{SPT}(t) = \begin{cases} 1 - \cos\left(\frac{t}{T_R} \pi\right) & 0 \leq t \leq T_R \\ 1 + \cos\left(\frac{t - T_R}{T_{TE} - T_R} \pi\right) & T_R < t \leq T_{TE} \\ 0 & T_{TE} < t \leq T \end{cases}$$

(5)

T_R è il tempo corrispondente al picco dell'onda R (Figura 3).

Il volume istantaneo del setto ($V_{SPT}(t)$), quando la pressione ventricolare sinistra istantanea è superiore alla pressione ventricolare destra istantanea [$Plv(t) > Prv(t)$], coincide con lo spostamento di volume che si registra quando il setto si sposta dalla sua posizione di riposo verso il lume del ventricolo destro^{15,20}:

$$V_{SPT}(t) = \frac{Plv(t) - Prv(t)}{e_{SPT}(t)}$$

(6)

Quando $Prv(t) > Plv(t)$ il setto si sposta dalla sua posizione di riposo verso il lume del ventricolo sinistro:

$$V_{SPT}(t) = \frac{Prv(t) - Plv(t)}{e_{SPT}(t)}$$

(7)

L'introduzione del volume istantaneo del setto consente di esprimere i volumi istantanei del ventricolo sinistro ($Vlv(t)$) e del ventricolo destro ($Vrv(t)$) attraverso la:

$$\begin{cases} Vlv(t) = Vlv(t) + V_{SPT}(t) \\ Vrv(t) = Vrv(t) - V_{SPT}(t) \end{cases}$$

(8)

Nell'equazione 8 sostituendo $Vlv(t)$ con l'equazione 3 e $V_{SPT}(t)$ con l'equazione 6 si ottiene:

$$(9) \quad Vlv(t) = \frac{Plv(t)}{elv(t)} \cdot Vlo + \frac{Plv(t) - Prv(t)}{e_{SPT}(t)}$$

Dall'equazione 9 si ottiene:

$$(10) \quad \begin{cases} Plv(t) = \frac{e_{SPT}(t) \cdot elv(t)}{e_{SPT}(t) + elv(t)} \cdot (Vlv(t) - Vlo) + \frac{elv(t)}{e_{SPT}(t) + elv(t)} \cdot Prv(t) \\ Prv(t) = \frac{e_{SPT}(t) \cdot erv(t)}{e_{SPT}(t) + erv(t)} \cdot (Vrv(t) - Vro) + \frac{erv(t)}{e_{SPT}(t) + erv(t)} \cdot Plv(t) \end{cases}$$

Vro è il volume di riposo del ventricolo destro e $erv(t)$ ($elv(t)$) è l'elastanza variabile del ventricolo destro (sinistro).

Nell'equazione 10 la pressione all'interno della camera ventricolare sinistra (destra) è funzione della sua elastanza e della pressione e dell'elastanza della camera ventricolare destra (sinistra). L'equazione 10 permette quindi di simulare tutte le interazioni tra le due camere ventricolari.

Il modello numerico descritto dall'equazione 10 può essere usato (opportunamente collegato al modello della rete circolatoria) per riprodurre (a partire da parametri misurati) le condizioni cardiocircolatorie di un paziente scompensato che può/deve essere monitorato a distanza. Il modello costituisce lo strumento che fornisce all'operatore le informazioni di parametri stimati che si vanno ad aggiungere a quelle fornite dai parametri misurati.

RAPPRESENTAZIONE MATEMATICA DELLA FUNZIONE ATRIALE

Nella rappresentazione delle funzioni atriali si possono utilizzare modelli più o meno complessi capaci di riprodurre il comportamento dell'atrio durante il ciclo cardiaco. Anche nel caso dell'atrio esistono modelli numerici implementati senza alcuna correlazione con l'attività elettrica del segnale ECG. Come nel caso del modello numerico che descrive il comportamento del ventricolo sarà di seguito descritto un modello numerico in cui l'attività atriale è simulata utilizzando un modello a elastanza variabile in cui la meccanica cardiaca è correlata all'attività elettrica¹⁷⁻¹⁹.

Questo tipo di rappresentazione permette:

- di riprodurre le due fasi passiva e attiva dell'atrio;
- di riprodurre patologie cardiache legate ad anomalie dell'attività elettrica del cuore quali la *dissincronia atrio-ventricolare*;
- di simulare una resincronizzazione cardiaca (tecnica terapeutica adottata per il trattamento delle cardiomiopatie dilatative).

La funzione di eccitazione atriale è scomposta in rami descritti da funzioni i cui periodi dipendano dai tempi di sistole e diastole atriale. La sistole atriale è rappresentata, nel segnale

ECG (Figura 3) dai tempi relativi all'inizio ed alla fine dell'onda. Il valore istantaneo assunto dalla *funzione di eccitazione atriale* è descritto dalla:

$$aa(t) = \begin{cases} 0 & 0 \leq t \leq T_{PB} \\ 1 - \cos\left(\frac{t - T_{PB}}{T_{PE} - T_{PB}} 2\pi\right) & T_{PB} < t \leq T_{PE} \\ 0 & T_{PE} < t \leq T \end{cases} \quad (11)$$

T_{PB} è l'istante relativo all'inizio dell'onda P (fisiologicamente corrisponde all'inizio della depolarizzazione atriale); T_{PE} è l'istante relativo alla fine dell'onda P (fisiologicamente corrisponde alla fine della depolarizzazione atriale)

Il valore assunto istantaneamente dall'elastanza dell'atrio, dipendente da valori caratteristici dell'elastanza atriale in sistole (Eas) ed in diastole (Ead) e dalla funzione di eccitazione, è descritto dalla:

$$ea(t) = Ead + \frac{Eas - Ead}{2} aa(t) \quad (12)$$

Infine il legame tra pressione e volume atriale è dato dalla:

$$Pa(t) = P_a^0 + (Va(t) - V_a^0) \cdot ea(t) \quad (13)$$

dove $Pa(t)$ e $Va(t)$ indicano rispettivamente la pressione ed il volume istantaneo dell'atrio (destro/sinistro). P_a^0 e V_a^0 indicano la pressione di riferimento (pressione della camera a volume nullo) e il volume di riposo atriale (volume della camera a pressione nulla).

I modelli numerici descritti dalle equazioni 10 e 13 permettono di simulare l'intero sistema cuore e possono essere usati (opportunamente collegati al modello della rete circolatoria) per riprodurre (a partire da parametri misurati) le condizioni cardiocircolatorie di un paziente scompensato che può/deve essere monitorato a distanza. Il modello, nel suo insieme, costituisce lo strumento che fornisce all'operatore le informazioni di parametri stimati che si vanno ad aggiungere a quelle fornite dai parametri misurati.

ESEMPIO DI UN MODELLO NUMERICO DEL SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO

Una rappresentazione (elettrica) di base di un modello di rete cardiocircolatoria realizzato assemblando gli elementi descritti precedentemente (modello Windkessel dei vasi, modello ad elastanza variabile ECG-dipendente dei ventricoli e degli atri) è descritta in Figura 5.

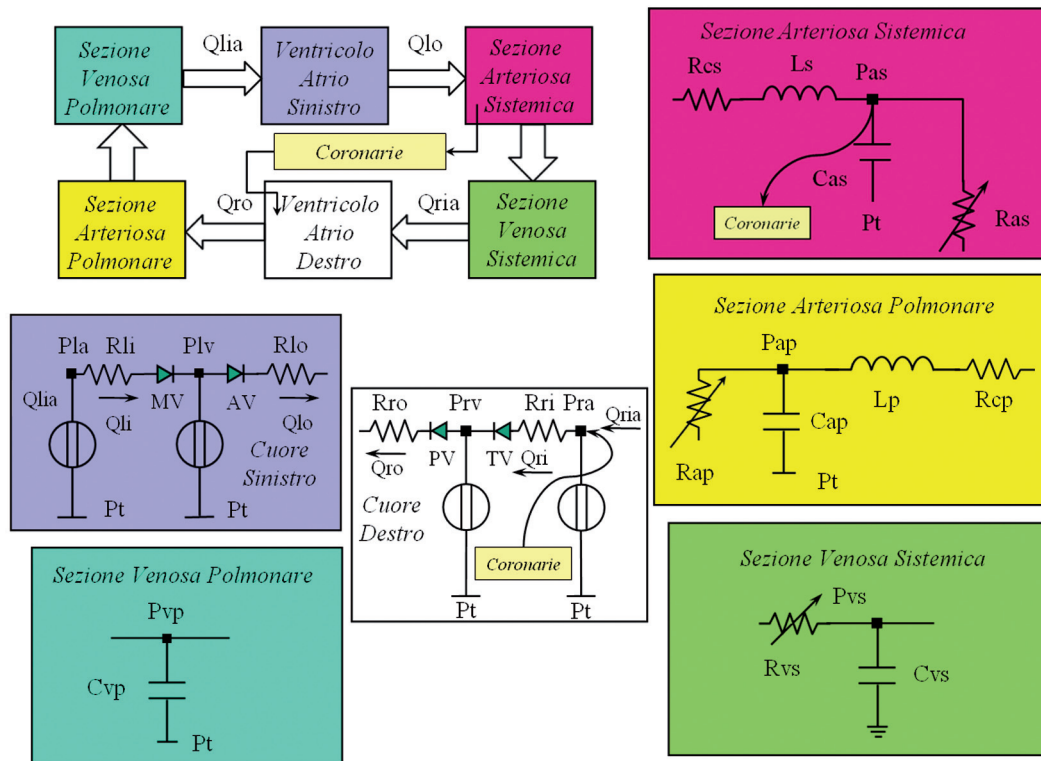


Fig. 5. Rappresentazione elettrica di base di un modello numerico a costanti concentrate del sistema cardiocircolatorio. Q_{lia} (Q_{ria}) rappresenta la portata in ingresso all'atrio sinistro (destra). Q_{lo} (Q_{ro}) rappresenta la portata in uscita dal ventricolo sinistro (destra). Nella sezione arteriosa sistemica: R_{cs} resistenza caratteristica sistemica, L_s inerzia sistemica, C_{as} compliance arteriosa sistemica, R_{as} resistenza arteriosa sistemica (variabile), P_{as} pressione arteriosa sistemica. Nella sezione arteriosa polmonare: R_{cp} resistenza caratteristica polmonare, L_p inerzia polmonare, C_{ap} compliance arteriosa polmonare, R_{ap} resistenza arteriosa polmonare (variabile), P_{ap} pressione arteriosa polmonare. Nella sezione venosa sistemica: C_{vs} compliance venosa sistemica, R_{vs} resistenza venosa sistemica (variabile), P_{vs} pressione venosa sistemica. Nella sezione venosa polmonare: C_{vp} compliance venosa polmonare, P_{vp} pressione venosa polmonare. P_{lv} (P_{rv}) e P_{la} (P_{ra}) rappresentano rispettivamente le pressioni ventricolare sinistra (destra) e atriale sinistra (destra).

L'intero sistema è suddiviso in sette blocchi:

- I due blocchi ventricolo/atrio (destra/sinistro) possono essere implementati con i modelli a elastanza variabile ECG-dipendenti.
- La sezione arteriosa sistemica è modellata con un Windkessel modificato dotato di resistenza arteriosa sistemica periferica (R_{as}) variabile.
- La sezione arteriosa polmonare è modellata con un Windkessel modificato dotato di resistenza arteriosa polmonare periferica (R_{ap}) variabile.
- La sezione venosa sistemica è riprodotta utilizzando un Windkessel semplice dotato di resistenza venosa sistemica (R_{vs}) variabile.
- La sezione venosa polmonare è rappresentata semplicemente dalla compliance venosa polmonare (C_{vp}).
- Per la rappresentazione numerica delle coronarie si rimanda alla letteratura¹⁷.

Nella figura i due elementi resistenza-diodo R_{li} -MV, R_{lo} -AV, R_{ri} -TV e R_{ro} -PV riproducono il funzionamento rispettivamente della valvola mitrale, aortica, tricuspide e polmonare.

Si può osservare che alcune *compliance* non sono collegate a massa ma sono collegate ad una pressione di riferimento (Pt). Pt rappresenta il valore medio della pressione intratoracica, variando questo valore si può simulare l'effetto di una ventilazione meccanica assistita.

Lo schema presentato in Figura 5 può essere personalizzato in funzione del tipo di patologia che si vuole studiare/riprodurre rendendolo più o meno complesso.

Lo schema di rete descritto nella figura, rappresenta una delle possibili configurazioni implementate all'interno del software CARDIOSIM® *. Utilizzando questa configurazione sono state simulate le condizioni patologiche di pazienti affetti da scompenso cardiocircolatorio. A partire dalle condizioni patologiche, il software è stato utilizzato per simulare la programmazione del pacemaker biventricolare impiantato sui pazienti¹⁹.

Questo tipo di applicazione potrebbe essere associata all'utilizzo dei dispositivi (ad es. i pacemaker biventricolari) utilizzati durante la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT). Questi nuovi dispositivi sono dotati di sistemi di teletrasmissione che permettono, attraverso l'utilizzo di appropriati sensori, di monitorare lo stato emodinamico del paziente²¹. I parametri misurabili ed eventualmente stimabili, attraverso l'utilizzo di modelli numerici dedicati, potrebbero essere potenziali predittori di mortalità o reospedalizzazione. Tra questi parametri si possono evidenziare: il sovraccarico di fluidi, l'attività fisica, la pressione ventricolare destra²², i disordini respiratori, la saturazione venosa di ossigeno, i dati elettrofisiologici quali la frequenza cardiaca (FC), le variazioni di FC, le tachiaritmie ventricolari, la percentuale di pacing ventricolare²³, etc.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata (NYHA III-IV) dal monitoraggio dell'impedenza intratoracica, si è potuto osservare che quest'ultima è inversamente correlata alla pressione polmonare di incuneamento (capace di fornire un'indicazione in merito all'accumulo di liquidi), che si potrebbe utilizzare come indicatore di episodi di scompenso prima dell'insorgere dei sintomi²⁴.

I software del tipo descritto possono essere usati (assieme a quant'altro risulta disponibile in letteratura) come strumento di partenza nello sviluppo dei modelli numerici del sistema cardiocircolatorio da introdurre in telecardiologia.

* CARDIOSIM® è un software di simulazione del sistema cardiovascolare sviluppato dall'Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche. Copyright n. 001252 del 17/05/1999.

Bibliografia

1. Nielsen JC, Kottkamp H, Zabel M, *Automatic home monitoring of implantable cardioverter defibrillators*. *Europace*, 10(6), 729-35, 2008.
2. Res JCJ, Theuns D, Knops P, Scholten MF, Jordaens LJ, *Accuracy of home monitoring: detection of important clinical events*. *Europace*, 7, 50-1, 2005.
3. Res JCJ, Theuns D, Jordaens LJ, *The role of remote monitoring in the reduction of inappropriate implantable cardioverter defibrillator therapies*. *Clin Res Cardiol Suppl* 3:III, 17-21, 2006.
4. Womersley JR, *Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known*. *J Physiol Lond*, 127, 553-563, 1955.
5. Womersley JR, *Oscillatory flow in arteries II: the reflection of the pulse wave at junctions and rigid inserts in the arterial system*. *Phys Med Biol*, 2, 313-323, 1958.
6. Womersley JR, *Oscillatory flow in arteries III: flow and pulse-velocity formulae for a liquid whose viscosity varies with frequency*. *Phys Med Biol*, 2, 374-386, 1958
7. Reuderink PJ, Hoogstraten HW, Sipkema P, Hillen B, Westerhof N, *Linear and nonlinear one-dimensional model of pulse wave transmission at high Womersley numbers*. *J Biomech*, 8/9 (22), 819-827, 1989.
8. Womersley JR, *Oscillatory flow in arteries: the constrained elastic tube as a model of arterial flow and pulse transmission*. *Phys Med Biol*, 2, 178-187, 1958.
9. Westerof N, Bosman F, Devries CJ, Noordergraaf A, *Analog studies of the human systemic arterial tree*. *J Biomechanics*, 2, 121-143, 1969.
10. Westerof N, Elzinga G, Sipkema P, *An artificial arterial system for pumping hearts*. *J Appl Physiol*, 31, 776-781, 1971.
11. Westerof N, Elzinga G, Van De Bos GC, *Influence of central and peripheral changes on the hydraulic impedance of the systemic arterial tree*. *Med Biol Eng*, 11, 710-723, 1973.
12. Frank O, *Die Grundform des arteriellen Pulses*. *Z Biol*, 37, 483-526, 1899.
13. Sarnoff SJ, *Myocardial contractility as described by ventricular function curves*. *Physiol Rev*, 35, 107, 1955.
14. Sonnenblick EH, *Instantaneous force-velocity-length determinants in the contraction of heart muscle*. *Circ. Res.*, 16, 441, 1965.
15. Sagawa K, Maughan L, Suga H, Sunagawa K, *Cardiac contraction and the Pressure-Volume relationships*. Oxford University Press, New York 1988.
16. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG, *Computer analysis of total circulatory function and of cardiac output regulation*. In *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*. (W.B. Saunders Company, Philadelphia), 1973.
17. De Lazzari C, *Modelling Cardiovascular System and Mechanical Circulatory Support*. Published by the National Research Council (C.N.R. – ISBN 978-88-8080-081-1). Ed. Claudio De Lazzari, 2007.
18. De Lazzari C, Di Molfetta A, Fresiello L, "Heart models". In *Comprehensive models of cardiovascular and respiratory system. Their Mechanical Support and Interactions*. M. Darowski, G. Ferrari Eds. New York: Publishers NOVA Science (ISBN 978-1-60876-212-5), 49-59, 2010
19. De Lazzari C, D'Ambrosi A, Tufano F, et al. *Cardiac Resynchronization Therapy: Could a Numerical Simulator Be a Useful Tool in order to Predict the Response of the Biventricular Pacemaker Synchronization?* In Press on *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*.
20. Maughan WL, Sunagawa K, Sagawa K, *Ventricular systolic interdependence: volume elastance model in isolated canine hearts*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 253, H1381-H1390, 1987.
21. Lazarus A, *Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database*. *Pacing Clin. Electrophysiol*, 30, S2-S12, 2007.

22. Ohlsson A, Kubo SH, Steinhaus D, et al. *Continuous ambulatory monitoring of absolute right ventricular pressure and mixed venous oxygen saturation in patients with heart failure using an implantable haemodynamic monitor: results of a 1-year multicentre feasibility study.* Eur Heart J, 22(11), 942-54, 2001.
23. Ellery S, Paskrashi T, Paul V, et al. *Predicting mortality and rehospitalization in heart failure patients with home monitoring. The home CARE pilot study.* Clin Res Cardiol, 95:III, 29-35, 2006.
24. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. *Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization.* Circulation, 112(6), 841-8, 2005.