

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE (DII)

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Modellazione Del Flusso Attraverso Il Forame Ovale Pervio: Effetti Della Geometria e Della Dinamica Pressoria

Modeling Blood Flow Through a Patent Foramen Ovale: Effects of Geometry and Pressure Dynamics

Relatore:

Prof. Lorenzo Scalise

Tesi di Laurea di:

Giulia De Simone

A.A. 2025/2026

Sommario

ABSTRACT 1

CAPITOLO 1 INTRODUZIONE 2

1.1 Contesto e motivazione del lavoro 2

1.2 Domanda di ricerca e obiettivi 3

1.3 Strategia dello studio e organizzazione della tesi 4

CAPITOLO 2 CONTESTO FISIOLOGICO E MODELLI DI RIFERIMENTO 5

2.1 Il forame ovale pervio e il passaggio interatriale 5

2.2 Ruolo del gradiente pressorio nello shunt 6

2.3 La manovra di Valsalva e le variazioni emodinamiche 7

2.4 Modelli a parametri concentrati e simulazioni CFD 9

2.5 Studi e dati utilizzati come riferimento 11

CAPITOLO 3 MATERIALI E METODI 12

3.1 Fonti dei dati e distinzione fra misure, ipotesi e parametri 12

3.2 Geometrie del PFO e proprietà del fluido 13

3.3 Formulazione delle leggi di portata 15

3.4 Ricostruzione dei segnali pressori e calcolo del volume trasferito 17

3.5 Disegno degli esperimenti su geometria, ampiezza e durata 19

3.6 Circuito cardiovascolare e bilanci di volume 20

3.7 Collegamento del ramo PFO al circuito 23

3.8 Confronto e calibrazione dell'assetto a riposo 23

3.9 Definizione della forzante toracica e addominale 27

3.10 Formulazioni esplorate per il comportamento sotto compressione 29

3.11 Protocollo del confronto con e senza PFO 31

3.12 Verifiche numeriche e riproducibilità 33

CAPITOLO 4 RISULTATI DEL MODELLO A GRADIENTE IMPOSTO 36

4.1 Confronto delle leggi di portata con il riferimento CFD 36

4.2 Risposta delle tre geometrie all'ampiezza pressoria 39

4.3 Portata e volume nella finestra pressoria digitalizzata 41

4.4 Effetti separati e combinati di ampiezza e durata 44

4.5 Sensibilità alle dimensioni geometriche 48

CAPITOLO 5 RISULTATI DEL CIRCUITO ACCOPPIATO 51

5.1 Verifica del collegamento e della conservazione del sangue 51

5.2 Confronto a riposo e scelta dell'assetto operativo 54

5.3 Risposta alla compressione e limiti della formulazione iniziale 58

5.4 Effetti della revisione delle leggi pressione-volume 61

5.5 Apertura del PFO, portata e volume durante la manovra 64

5.6 Differenze pressorie fra circuito con e senza PFO 67

5.7 Quantificazione della retroazione sul volume trasferito 70

5.8 Sensibilità ai coefficienti della legge di compressione 71

CAPITOLO 6 DISCUSSIONE 75

6.1 Interpretazione degli effetti di geometria, ampiezza e durata 75

6.2 Significato dell'accoppiamento tra flusso e pressioni 76

6.3 Confronto con la letteratura e contributo del lavoro 77

6.4 Limiti dei dati e delle ipotesi del modello 79

6.5 Distinzione tra verifica numerica e validazione fisiologica 81

6.6 Dati e verifiche necessari per una prosecuzione 83

CAPITOLO 7 CONCLUSIONI 85

BIBLIOGRAFIA 87

Abstract

Il forame ovale pervio (PFO) può consentire un passaggio di sangue dall'atrio destro all'atrio sinistro quando le condizioni pressorie sono favorevoli. Questa tesi analizza l'influenza della geometria del passaggio e dell'andamento temporale del gradiente interatriale sulla portata e sul volume trasferito, esaminando anche le conseguenti variazioni delle pressioni atriali.

Il modello è stato sviluppato in MATLAB utilizzando geometrie, dati pressori e modelli cardiovascolari disponibili in letteratura. Sono state confrontate tre leggi di portata con risultati pubblicati di fluidodinamica computazionale (CFD). Una finestra pressoria digitalizzata durante compressione addominale è stata quindi utilizzata per studiare tre geometrie e 27 combinazioni di geometria, ampiezza e durata del segnale. Successivamente, il ramo PFO è stato inserito in un circuito cardiovascolare a 21 compartimenti, calibrato su indicatori aggregati a riposo. Il confronto con e senza PFO è stato condotto durante una compressione idealizzata, mantenendo invariati stato iniziale, parametri e forzante.

La legge comprendente contributi viscosi e quadratici ha fornito il migliore accordo complessivo con il riferimento CFD nelle condizioni confrontate. Le analisi hanno distinto gli effetti sulla portata di picco da quelli sul volume trasferito. Nel circuito accoppiato, il flusso si è concentrato intorno al rilascio della compressione. Per la geometria con maggiore trasferimento, la retroazione ha ridotto il volume del 4,2–7,7% rispetto al calcolo sul gradiente del controllo senza PFO. Gli estremi delle variazioni pressorie sono stati circa −0,28 mmHg nell'atrio destro e +0,38 mmHg nell'atrio sinistro, in istanti potenzialmente differenti.

I controlli di conservazione e convergenza e il confronto fra implementazioni sostengono la coerenza numerica dei risultati. Rimangono da verificare la plausibilità degli stati raggiunti sotto compressione e l'accuratezza delle previsioni fisiologiche. Il contributo del lavoro consiste nell'integrazione e nell'analisi dei modelli, entro ipotesi esplicite; i risultati non costituiscono previsioni cliniche individuali.

Capitolo 1 Introduzione

1.1 Contesto e motivazione del lavoro

Il forame ovale pervio, comunemente indicato con l'acronimo PFO dall'inglese *Patent Foramen Ovale*, è una comunicazione potenziale tra atrio destro e atrio sinistro dovuta alla mancata fusione completa, dopo la nascita, del *septum primum* e del *septum secundum*. La persistenza di uno spazio tra queste strutture può determinare un passaggio con caratteristiche geometriche variabili. [1]

Si tratta di una condizione anatomica frequente: nello studio autoptico di Hagen e collaboratori, condotto su 965 cuori appartenenti a soggetti di diverse fasce d'età, il PFO era presente nel 27,3% dei casi. Tale percentuale descrive il campione esaminato e costituisce un riferimento storico per comprenderne la diffusione. [2]

L'interesse clinico riguarda, tra gli altri aspetti, il possibile coinvolgimento del PFO nell'embolia paradossa, ossia nel passaggio di materiale embolico dalla circolazione venosa a quella arteriosa attraverso una comunicazione tra le sezioni destre e sinistre del cuore. Lechat e collaboratori hanno osservato una maggiore frequenza di PFO in pazienti di età inferiore a 55 anni con ictus ischemico rispetto al gruppo di controllo. Tale associazione ha contribuito allo studio del rapporto tra PFO ed eventi cerebrovascolari, pur non consentendo di attribuire automaticamente al PFO la causa di un evento nel singolo paziente. [3]

Dal punto di vista emodinamico, la presenza anatomica del passaggio deve essere considerata insieme alle pressioni che agiscono sui suoi due lati. Quando la pressione atriale destra supera quella atriale sinistra, possono instaurarsi condizioni favorevoli a un flusso destro-sinistro, denominato *shunt*. Beigel e collaboratori hanno studiato variazioni pressorie capaci di favorire tale condizione durante la manovra di Valsalva e la compressione addominale. [4]

La risposta cardiovascolare a una manovra dipende dalle interazioni tra cuore, circolazione polmonare, circolazione sistemica e meccanismi di regolazione. Liang e Liu hanno affrontato questo problema mediante un modello integrato del sistema

cardiovascolare e del sistema nervoso autonomo, mostrando l'utilità della simulazione per analizzare il contributo dei diversi meccanismi. [5]

In questo ambito, i modelli a parametri concentrati permettono di rappresentare la circolazione mediante compartimenti collegati, descritti da relazioni tra pressione, volume e portata. Un riferimento è CVSim, un simulatore cardiovascolare disponibile anche in una versione a 21 compartimenti. [6] Accanto a questi approcci, le simulazioni fluidodinamiche di Morelli e collaboratori hanno approfondito l'influenza della morfologia del PFO sul flusso locale, fornendo un riferimento computazionale per lo studio della geometria del passaggio. [1]

1.2 DOMANDA DI RICERCA E OBIETTIVI

La presente tesi affronta la seguente domanda di ricerca: **in che modo la geometria del PFO e l'andamento temporale del gradiente pressorio interatriale influenzano il flusso destro-sinistro e il volume trasferito, e quali modificazioni delle pressioni atriali derivano dalla presenza dello shunt?**

L'obiettivo principale è sviluppare e analizzare in ambiente MATLAB un modello matematico del PFO basato su informazioni geometriche e pressorie documentate. Il lavoro considera separatamente il ruolo della geometria, dell'ampiezza e della durata del gradiente, per distinguere il contributo dei diversi fattori.

L'analisi riguarda due grandezze: la portata istantanea, cioè il volume di sangue che attraversa il PFO nell'unità di tempo, e il volume complessivamente trasferito durante un intervallo definito, ottenuto integrando la portata nel tempo.

Un secondo obiettivo consiste nel collegare il modello del PFO a un circuito cardiovascolare, in modo che il trasferimento di sangue tra gli atri possa modificare le pressioni del sistema. Il confronto tra configurazioni con e senza PFO, sottoposte alla stessa manovra e alle stesse condizioni iniziali, permette quindi di quantificare l'effetto del ramo interatriale all'interno del modello.

Il lavoro comprende inoltre la verifica dei bilanci di volume, il controllo dell'accuratezza numerica e l'analisi della sensibilità dei risultati alle ipotesi esaminate. Queste attività servono a definire le condizioni entro le quali le simulazioni possono essere interpretate.

1.3 STRATEGIA DELLO STUDIO E ORGANIZZAZIONE DELLA TESI

Lo studio è stato articolato in due livelli. Nel primo, il PFO è stato rappresentato mediante un modello fluidodinamico ridotto sottoposto a un gradiente pressorio assegnato. Questa impostazione ha consentito di confrontare diverse geometrie e di studiare separatamente gli effetti dell'ampiezza e della durata del segnale. Le informazioni geometriche e pressorie sono state ricavate dagli studi selezionati, mantenendo esplicita la loro diversa provenienza. [1][4]

Nel secondo livello, il ramo PFO è stato collegato a un circuito cardiovascolare derivato dall'architettura di CVSim. [6] Per definire e confrontare l'assetto a riposo sono stati utilizzati anche dati emodinamici e volumetrici pubblicati da Wright e collaboratori, considerando le condizioni sperimentali cui si riferiscono. [7]

Successivamente è stata introdotta una variazione idealizzata delle pressioni esterne toracica e addominale, per studiare la risposta meccanica del circuito durante compressione e rilascio. Questa fase ha richiesto l'esame delle relazioni pressione–volume e del ritorno venoso. Il confronto finale con e senza PFO ha riguardato l'attivazione del flusso destro-sinistro, la portata, il volume trasferito e le variazioni pressorie atriali.

La tesi presenta inizialmente il contesto fisiologico e i modelli di riferimento. Seguono la descrizione dei dati e dei metodi, le verifiche numeriche e l'analisi dei risultati. La discussione considera il significato delle osservazioni ottenute, la dipendenza dalle ipotesi adottate e le prospettive di approfondimento.

Il lavoro ha carattere modellistico ed esplorativo e combina informazioni provenienti da studi differenti. I risultati sono interpretati entro le ipotesi adottate; la loro applicazione a previsioni individuali o a valutazioni del rischio clinico richiederebbe una successiva validazione su dati indipendenti.

Capitolo 2 Contesto fisiologico e modelli di riferimento

2.1 Il forame ovale pervio e il passaggio interatriale

Il PFO deriva dalla mancata fusione completa del *septum primum* e del *septum secundum*. Lo spazio persistente tra queste strutture può formare un passaggio la cui morfologia viene descritta attraverso grandezze come la lunghezza del canale e le dimensioni delle aperture. [1]

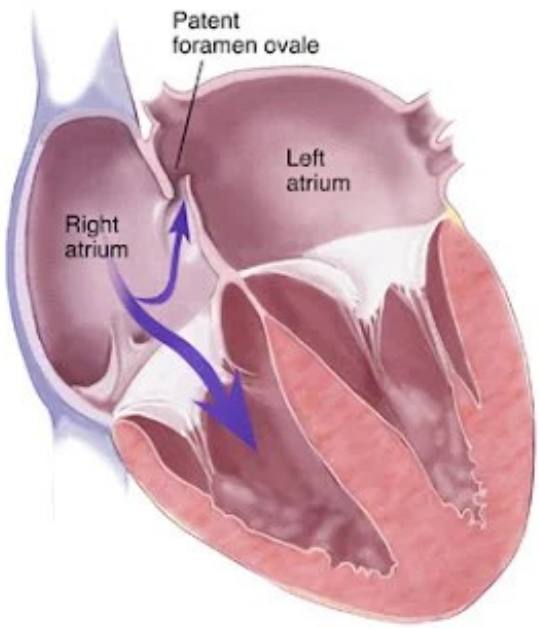


Figura 2.1 — Rappresentazione schematica del forame ovale pervio (PFO). *Il disegno evidenzia la sua posizione nel setto interatriale e il possibile passaggio di sangue dall'atrio destro all'atrio sinistro. Immagine riportata nel sito ATIS Diving Club [8].*

La variabilità anatomica è documentata anche dallo studio autoptico di Hagen e collaboratori, che ha rilevato differenze nelle dimensioni del PFO e nella frequenza del reperto tra diverse fasce d'età. La presenza di un PFO non identifica quindi un'unica configurazione geometrica. [2]

Nel presente lavoro, il PFO viene studiato come collegamento fluidodinamico tra due camere del circuito cardiovascolare. L'attenzione è rivolta alla quantità di sangue trasferita e alle conseguenze sulle pressioni atriali. La simulazione non comprende la formazione o il trasporto di emboli e non viene utilizzata per stimare direttamente il rischio di ictus.

2.2 RUOLO DEL GRADIENTE PRESSORIO NELLO SHUNT

Quando la pressione atriale destra supera quella atriale sinistra, possono instaurarsi condizioni favorevoli a un passaggio destro-sinistro attraverso il PFO. [4] Si definisce pertanto il gradiente pressorio interatriale:

$$\mathrm{G(t)} = \mathrm{P_{AD}(t)} - \mathrm{P_{AS}}(t)$$

dove $P_{AD}(t)$ e $P_{AS}(t)$ rappresentano rispettivamente le pressioni dell'atrio destro e dell'atrio sinistro, espresse in mmHg. Con questa convenzione, un gradiente positivo favorisce il trasferimento destro-sinistro.

Konecny e collaboratori hanno misurato simultaneamente le pressioni dei due atri in dieci pazienti durante manovre respiratorie controllate, documentando variazioni transitorie del gradiente. Lo studio comprende la manovra di Mueller, caratterizzata da inspirazione contro un'ostruzione, e la Valsalva, mostrando che la risposta interatriale dipende dal tipo di perturbazione e dalla fase considerata. [9]

Nel modello sviluppato, il PFO viene idealizzato come un ramo che consente il flusso destro-sinistro quando $G(t) > 0$ e lo annulla quando $G(t) \leq 0$. Si tratta di un'ipotesi modellistica: il movimento e la deformazione dei lembi settali non vengono descritti esplicitamente.

Le grandezze principali utilizzate per quantificare lo shunt sono la portata istantanea $Q_{PFO}(t)$, espressa in mL/s, e il volume trasferito durante un intervallo temporale:

$$V_{(shunt)}(t_0, t_1) = \int_{t_0}^{t_1} Q_{(PFO)}(t)\, dt$$

Il volume dipende dall'intero andamento della portata. Il solo valore massimo del gradiente non è quindi sufficiente per determinarlo: occorrono anche la sua evoluzione temporale e una relazione che colleghi pressione e flusso.

Nel lavoro vengono distinte due condizioni. Nel modello a gradiente imposto, la portata viene calcolata senza modificare il segnale pressorio assegnato. Nel modello accoppiato, il trasferimento di sangue modifica i volumi atriali e può influenzare le pressioni che lo hanno generato. Questa seconda configurazione permette di studiare la retroazione dello shunt sul circuito.

2.3 La manovra di Valsalva e le variazioni emodinamiche

La manovra di Valsalva comporta uno sforzo espiratorio contro una resistenza, con aumento della pressione intratoracica. Nei protocolli sperimentali, lo sforzo può essere controllato mediante la pressione sviluppata in un boccaglio. L'aumento pressorio influenza il ritorno venoso e la distribuzione del sangue. Stewart e Montgomery hanno osservato una relazione tra la riduzione del volume ematico toracico e l'aumento di quello splancnico, associato alla circolazione degli organi addominali. [10]

La risposta tipica della pressione arteriosa viene descritta mediante quattro fasi [5,11]:

- **Fase I:** aumento transitorio della pressione arteriosa all'inizio dello sforzo.
- **Fase II:** diminuzione iniziale della pressione, seguita da un possibile recupero durante il mantenimento dello sforzo.
- **Fase III:** breve riduzione pressoria al rilascio.
- **Fase IV:** recupero della pressione, con possibile superamento temporaneo del valore iniziale.

Un esempio delle variazioni della frequenza cardiaca durante la manovra di Valsalva è riportato nella Figura 2.2. Il grafico, tratto dallo studio di Randall e collaboratori, confronta i dati sperimentali con le previsioni di un modello del controllo autonomico, considerando il contributo del baroriflesso e dell'aritmia sinusale respiratoria, ossia la variazione della frequenza cardiaca associata alla respirazione. [11]

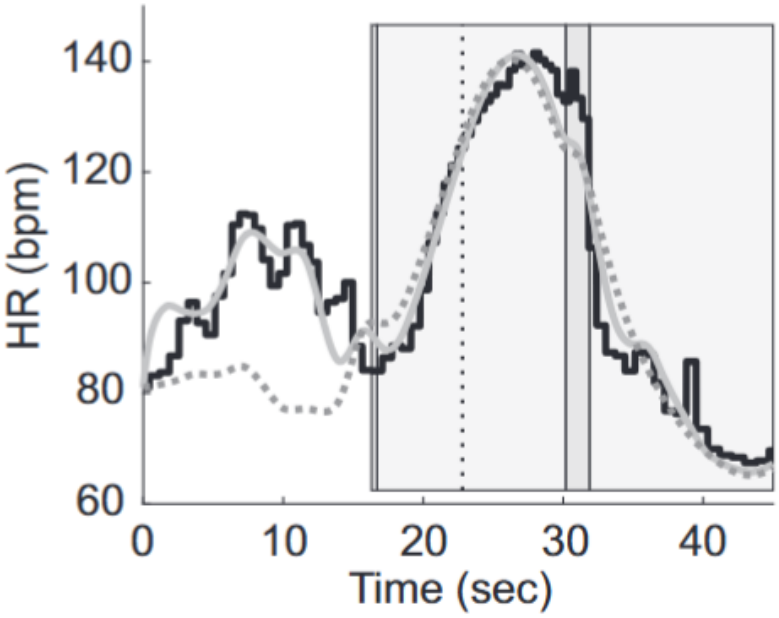


Figura 2.2 — *Frequenza cardiaca durante la manovra di Valsalva: confronto tra dati sperimentali e simulazioni del controllo autonomico. La linea nera rappresenta i dati misurati; la linea grigia continua indica la previsione del modello comprendente baroriflesso e aritmia sinusale respiratoria; la linea grigia tratteggiata rappresenta il modello con il solo baroriflesso. HR: frequenza cardiaca, espressa in battiti al minuto. Fonte: Randall et al. [11], Figura 9.*

Questa risposta comprende effetti meccanici e interventi della regolazione nervosa su frequenza cardiaca, contrattilità e resistenze vascolari. Il modello di Liang e Liu rappresenta tali contributi e ne analizza l'interazione durante la manovra. [5]

Per lo studio del PFO assume rilievo la risposta relativa delle pressioni atriali. Beigel e collaboratori hanno osservato che Valsalva e compressione addominale possono aumentare transitoriamente la pressione atriale destra rispetto alla pressione di incuneamento polmonare, utilizzata come indicatore indiretto della pressione atriale sinistra. [4]

La pressione applicata durante una manovra deve essere distinta dal gradiente attraverso il PFO. La prima agisce sulle strutture cardiovascolari e modifica la dinamica del circuito; il secondo deriva dalla differenza tra le pressioni dei due atri. Nel progetto, le pressioni atriali vengono calcolate durante una variazione idealizzata delle pressioni esterne toracica e addominale.

La simulazione mantiene costante la frequenza cardiaca e disattiva la regolazione riflessa. Il suo ambito è pertanto la risposta meccanica del circuito durante compressione e rilascio. La riproduzione completa della risposta fisiologica alla Valsalva richiederebbe anche la rappresentazione e la verifica dei meccanismi di controllo autonomico.

2.4 MODELLI A PARAMETRI CONCENTRATI E SIMULAZIONI CFD

I modelli a parametri concentrati rappresentano il sistema cardiovascolare mediante compartimenti collegati, ai quali vengono associate variabili come pressione e volume. I collegamenti descrivono gli scambi di sangue. CVSim comprende diverse formulazioni di questo tipo, tra cui una versione a 21 compartimenti. [6]

La formulazione può essere interpretata mediante un'analogia elettrica: la pressione corrisponde alla tensione, la portata alla corrente e la resistenza idraulica alla resistenza elettrica. Per un collegamento puramente resistivo:

$$Q = \frac{P_{monte} - P_{valle}}{R}$$

dove R rappresenta l'opposizione al flusso. Il bilancio di un compartimento esprime la variazione di volume come differenza tra portate entranti e uscenti:

$$\frac{dV}{dt} = \sum Q_{entranti} - \sum Q_{uscenti}$$

Queste relazioni costituiscono elementi della formulazione cardiovascolare descritta da Heldt e collaboratori. [12]

La meccanica dei compartimenti richiede inoltre una relazione tra pressione e volume. Si introduce pertanto la pressione transmurale, definita come la differenza tra la pressione interna al compartimento e quella esercitata dall'ambiente circostante:

$$P_{tm} = P_{int} - P_{ext}$$

questa differenza rappresenta la pressione netta che agisce sulla parete, contribuendo a determinare il grado di distensione del compartimento. Una pressione

transmurale positiva favorisce la distensione, mentre una pressione negativa favorisce la compressione e, nei vasi deformabili, può determinarne il collasso.

La compliance (C) descrive la capacità del compartimento di modificare il proprio volume in risposta a una variazione della pressione transmurale ed è definita localmente come:

$$C = \frac{dV}{dP_{tm}}$$

Una compliance elevata corrisponde a una maggiore variazione di volume a parità di variazione pressoria, mentre una compliance ridotta indica una maggiore rigidità. Questo parametro permette quindi di rappresentare nel modello la capacità dei compartimenti di accumulare e rilasciare sangue al variare della pressione. Nella rappresentazione lineare, assumendo una compliance costante, si ottiene:

$$V = V_0 + C\,P_{tm}$$

$$P_{tm} = \frac{V - V_0}{C}$$

dove C è espressa in mL/mmHg e V_0 rappresenta il volume di riferimento a pressione transmurale nulla. Per le camere cardiache, la compliance varia nel tempo per rappresentare l'alternanza tra contrazione e rilasciamento. La tesi di Heldt [13] descrive tali formulazioni, adottando relazioni pressione-volume lineari per diversi compartimenti e non lineari per alcuni distretti venosi.

La distinzione tra pressione interna ed esterna è essenziale durante la compressione. Se la stessa pressione esterna agisce sui due atri, il suo contributo comune si cancella nella differenza pressoria:

$$P_{AD} - P_{AS} = P_{tm,AD} - P_{tm,AS}$$

Il gradiente può comunque modificarsi attraverso le variazioni dei volumi, delle portate e delle pressioni transmurali. La pressione toracica imposta non può quindi essere identificata direttamente con il gradiente attraverso il PFO.

Le simulazioni CFD descrivono invece la distribuzione spaziale del flusso all'interno di una geometria. Morelli e collaboratori analizzano portata, velocità locali e sollecitazioni meccaniche associate a differenti morfologie del PFO. [1]

Nella presente tesi, il modello ridotto del PFO consente il confronto tra geometrie e condizioni pressorie, mentre il circuito a parametri concentrati permette di calcolare le interazioni con la circolazione. I risultati CFD pubblicati vengono utilizzati come riferimento computazionale. Le due rappresentazioni rispondono a esigenze differenti e vengono impiegate secondo il livello di dettaglio richiesto.

2.5 STUDI E DATI UTILIZZATI COME RIFERIMENTO

Le fonti considerate affrontano aspetti complementari del problema: la fluidodinamica locale del PFO, le variazioni pressorie durante le manovre e la risposta complessiva del sistema cardiovascolare.

Lo studio di Morelli e collaboratori mette in relazione la morfologia del tunnel con le caratteristiche del flusso e fornisce geometrie e portate CFD utilizzabili come riferimento computazionale. [1] Gli studi di Beigel e Konecny descrivono invece le condizioni pressorie che possono favorire il passaggio interatriale. Le misure hanno natura diversa: Beigel utilizza la pressione di incuneamento polmonare come indicatore indiretto della pressione atriale sinistra, mentre Konecny considera registrazioni simultanee delle pressioni atriali. [4,9]

Lo studio di Wright e collaboratori, condotto su 13 adulti sani, associa misure di pressione di incuneamento polmonare a volumi atriali e ventricolari ottenuti mediante ecocardiografia. Offre quindi un riferimento per il confronto emodinamico a riposo, pur attraverso dati aggregati che non identificano un singolo soggetto. [7]

Per la rappresentazione dell'intera circolazione, CVSim e i lavori di Heldt descrivono una struttura a compartimenti e le relative relazioni fra pressioni, volumi e portate. [6,13] Il modello di Neal e Bassingthwaighte introduce inoltre un termine non lineare per il comportamento delle camere cardiache a basso volume. Il suo impiego nel contesto dell'emorragia costituisce un precedente per la formulazione matematica, ma non dimostra la validità della successiva applicazione alla compressione studiata in questa tesi. [14]

Questi contributi provengono da popolazioni e protocolli differenti. La loro integrazione permette di costruire scenari numerici, senza ricostruire pazienti per i quali siano disponibili tutte le misure necessarie. Il capitolo seguente precisa quali informazioni siano state utilizzate come dati, parametri o ipotesi del modello.

Capitolo 3 Materiali e metodi

3.1 Fonti dei dati e distinzione fra misure, ipotesi e parametri

Il lavoro è stato condotto mediante simulazioni numeriche, utilizzando dati pubblicati e modelli cardiovascolari disponibili in letteratura. Non sono state effettuate nuove acquisizioni sperimentali su pazienti.

Le principali fonti utilizzate e il loro impiego nel progetto sono riassunti nella Tabella 3.1.

Informazione	**Fonte**	**Utilizzo nel progetto**
Dimensioni delle geometrie PFO e proprietà del sangue	Morelli et al. [1]	Definizione del ramo interatriale
Tracciati pressori durante compressione addominale	Beigel et al. [4]	Ricostruzione di un gradiente pressorio assegnato
Modelli della risposta alla Valsalva	Liang e Liu [5]	Riferimento per la forzante toracica
Struttura e parametri del circuito cardiovascolare	CVSim e lavori di Heldt [6,12,13]	Costruzione del modello a parametri concentrati
Indicatori emodinamici a riposo	Wright et al. e relativo supplemento [7]	Confronto e calibrazione dell'assetto iniziale

Informazione	Fonte	Utilizzo nel progetto
Relazione pressione–volume a basso volume	Neal e Bassingthwaighte [14]	Riferimento per la revisione del comportamento sotto compressione

Tabella 3.1 *— Principali fonti dei dati e loro utilizzo nel progetto.*

Per interpretare correttamente le simulazioni sono state distinte quattro categorie:

- **dati pubblicati**, come dimensioni geometriche e medie emodinamiche;
- **dati ricostruiti**, ottenuti dalla digitalizzazione di figure;
- **parametri del modello**, ereditati dai circuiti di riferimento oppure stimati mediante calibrazione;
- **ipotesi esplorative**, introdotte per definire condizioni non determinate dai dati disponibili.

Questa distinzione è stata mantenuta anche nella presentazione dei risultati. In particolare, le geometrie, i tracciati pressori e i valori utilizzati per la calibrazione provengono da studi differenti e non costituiscono un insieme di misure riferite allo stesso individuo. Il modello descrive pertanto scenari condizionati alle informazioni disponibili.

3.2 GEOMETRIE DEL PFO E PROPRIETÀ DEL FLUIDO

Sono state selezionate tre geometrie riportate da Morelli et al., indicate con le denominazioni Pat1, Pat2 e Pat3. Per ciascuna geometria sono stati utilizzati la lunghezza del tunnel e i diametri di ingresso e di uscita.[1]

Le dimensioni sono riportate nella Tabella 3.2.

Geometria	**Lunghezza L[mm]**	**Diametro di ingresso D_{IN} [mm]**	**Diametro di uscita D_{OUT} [mm]**
Pat1	9,60	1,22	0,78
Pat2	14,60	3,40	3,06
Pat3	16,03	2,50	1,26

Tabella 3.2 *— Dimensioni delle tre geometrie PFO utilizzate nel modello, tratte da Morelli et al. [1].*

Nel modello ridotto, ciascun tunnel è stato rappresentato mediante un condotto assialsimmetrico a sezione circolare, con diametro variabile linearmente lungo l'asse:

$$D(x) = D_{\text{in}} + \frac{D_{\text{out}} - D_{\text{in}}}{L} x, \quad 0 \le x \le L$$

Questa rappresentazione conserva le tre dimensioni considerate, ma semplifica la forma tridimensionale del passaggio.

Il sangue è stato trattato come un fluido incomprimibile e newtoniano, con proprietà costanti:

$$\rho = 1060 \text{ kg/m}^3, \qquad \mu = 0{,}003 \text{ Pa s}.$$

I valori di densità e viscosità sono stati ripresi dal riferimento CFD. [1]

Durante il passaggio di sangue, la geometria del tunnel è stata mantenuta fissa. Non sono stati descritti il movimento del lembo del setto, la deformazione delle pareti o le variazioni dinamiche dell'area di apertura. Le denominazioni Pat1–Pat3 identificano quindi le geometrie di riferimento, senza implicare la ricostruzione dei rispettivi pazienti.

Per il confronto preliminare delle leggi di portata con il riferimento CFD sono state considerate tutte le otto geometrie Pat0–Pat7 riportate da Morelli et al. [1]. Pat0

rappresenta una configurazione basata su dimensioni medie di letteratura, Pat1–Pat3 derivano da dimensioni cliniche e Pat4–Pat7 rappresentano variazioni geometriche sintetiche. Le successive analisi temporali e le simulazioni nel circuito cardiovascolare accoppiato sono state limitate alle tre geometrie Pat1–Pat3.

3.3 FORMULAZIONE DELLE LEGGI DI PORTATA

La portata attraverso il PFO è stata descritta mediante una relazione a parametri concentrati fra differenza di pressione e flusso.

È stato assunto positivo il verso dall'atrio destro all'atrio sinistro. Indicando con G il gradiente pressorio, è stata definita la sua parte positiva:

$$g = \max(G, 0).$$

Il ramo è stato considerato aperto soltanto per $G > 0$. Questa scelta rappresenta un'apertura ideale unidirezionale, senza una soglia aggiuntiva né una dinamica esplicita del lembo.

Il contributo viscoso è stato ricavato integrando lungo il tunnel una resistenza locale di tipo Poiseuille. L'impiego di questa procedura per condotti assialsimmetrici a sezione variabile trova un riferimento nel lavoro di Sochi. [15]

$$R = \frac{128\mu}{\pi} \int_0^L \frac{1}{D(x)^4}\, dx$$

Per il profilo lineare adottato, l'integrazione conduce a:

$$R = \frac{128\mu L}{3\pi} \frac{D_{\text{in}}^2 + D_{\text{in}}\, D_{\text{out}} + D_{\text{out}}^2}{D_{\text{in}}^3\, D_{\text{out}}^3}$$

Al contributo viscoso è stato affiancato un termine quadratico, definito in funzione dell'area di uscita:

$$A_{\text{out}} = \frac{\pi D_{\text{out}}^2}{4}, \qquad K = \frac{\beta\rho}{2A_{\text{out}}^2}$$

Il coefficiente adimensionale β determina l'intensità del contributo quadratico alla caduta pressoria. Ponendo β = 1, tale contributo corrisponde alla pressione dinamica calcolata mediante la velocità media nella sezione di uscita del tunnel. Il valore unitario è stato assunto come riferimento, senza adattarlo alle portate CFD o a misure

sperimentali. Mantenerlo uguale per tutte le geometrie consente di confrontare le configurazioni senza introdurre un coefficiente specifico per ciascun caso. Questa scelta non implica che β = 1 descriva universalmente le perdite attraverso un PFO reale; l'accuratezza dei risultati rimane pertanto condizionata anche a questa assunzione.

Sono state confrontate tre formulazioni:

$$Q_{\text{visc}} = \frac{g}{R},$$

$$Q_{\text{quad}} = \sqrt{\frac{g}{K}},$$

$$g = RQ_{\text{mista}} + KQ_{\text{mista}}^2$$

La soluzione positiva della relazione mista è stata calcolata nella forma:

$$Q_{\text{mista}} = \frac{2g}{R + \sqrt{R^2 + 4Kg}}.$$

Questa espressione evita la sottrazione fra termini numericamente vicini quando il gradiente è piccolo.

La legge mista è stata utilizzata nelle successive simulazioni del ramo PFO. Essa costituisce la relazione ridotta adottata nel progetto: il termine lineare descrive il contributo viscoso, mentre quello quadratico introduce una dipendenza non lineare della caduta pressoria dalla portata. Non vengono risolti il campo tridimensionale di velocità o le distribuzioni locali di pressione e sforzo sulle pareti.

La formulazione è inoltre **quasi stazionaria**: la portata dipende dal gradiente presente nello stesso istante. Non è stato incluso un termine proporzionale alla derivata temporale della portata.

I coefficienti geometrici sono stati calcolati nel Sistema Internazionale. Le grandezze sono state poi convertite nelle unità utilizzate dal circuito: mmHg, mL e secondi.

3.4 RICOSTRUZIONE DEI SEGNALI PRESSORI E CALCOLO DEL VOLUME TRASFERITO

Per la prima parte dello studio è stata utilizzata una finestra della figura pubblicata da Beigel et al., contenente tracciati di pressione atriale destra e di pressione di incuneamento polmonare durante compressione addominale. Questa prova è stata mantenuta distinta dalla successiva manovra toracica simulata. [4]

La digitalizzazione ha previsto la calibrazione dei due assi dell'immagine. La scala temporale è stata ricavata dalla barra di riferimento di 1000 ms, corrispondente a 128 pixel. La scala pressoria è stata determinata mediante dieci livelli della griglia, compresi fra 0 e 45 mmHg.

La finestra selezionata comprende 416 punti, separati da un intervallo di circa 7,81 ms, per una durata complessiva di circa 3,24 s. Nelle 33 colonne in cui le curve non risultavano separabili automaticamente è stata impiegata un'interpolazione, successivamente controllata sulla figura.

I segnali pressori ricostruiti nella finestra selezionata sono riportati nella Figura 3.1.

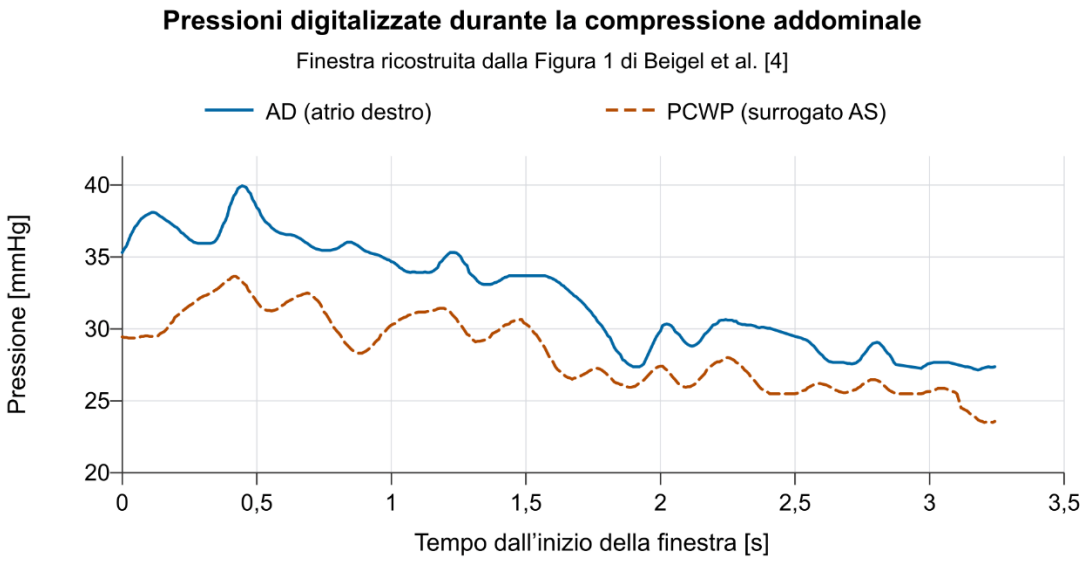


Figura 3.1 — Segnali pressori ricostruiti mediante digitalizzazione durante compressione addominale. *Sono rappresentate la pressione atriale destra e la pressione di incuneamento polmonare, indicata nel grafico come PCWP e utilizzata come surrogato della pressione atriale sinistra. Il tempo è riferito all'inizio della finestra selezionata, di durata pari a circa 3,24 s. Fonte: elaborazione del presente lavoro dalla Figura 1 di Beigel et al. [4].*

I punti ricostruiti rappresentano un campionamento dell'immagine pubblicata. La loro numerosità non coincide necessariamente con quella dei campioni acquisiti dallo strumento originale.

Il gradiente utilizzato in questa fase è stato definito come:

$$G_{\mathrm{sur}}(t) = P_{\mathrm{AD}}(t) - P_{\mathrm{PAWP}}(t)$$

La sigla PAWP indica la pressione di incuneamento polmonare, utilizzata come surrogato della pressione atriale sinistra. Il gradiente così ottenuto non equivale quindi a una differenza fra due pressioni atriali direttamente misurate. In assenza di dati abbinati sufficienti, non è stata applicata una correzione del ritardo temporale fra PAWP e pressione atriale sinistra.

Per ogni geometria, la portata è stata calcolata applicando la legge mista al gradiente ricostruito. Il volume trasferito è stato definito mediante l'integrale:

$$S(t) = \int_{t_0}^{t} Q_{\mathrm{PFO}}(\tau)\, d\tau$$

Il segnale pressorio è stato interpolato linearmente fra punti consecutivi. Sono stati individuati gli attraversamenti dello zero, in modo da integrare soltanto le porzioni con gradiente positivo. Su ciascun tratto è stata utilizzata l'integrazione analitica della legge di portata rispetto al gradiente lineare.

È stata inoltre esaminata la sensibilità alla digitalizzazione, perturbando separatamente le pressioni di ±1,2 mmHg e la calibrazione temporale entro 124–132 pixel/s. Queste variazioni definiscono prove di sensibilità alla lettura dell'immagine, senza assumere il significato di intervalli di confidenza.

3.5 DISEGNO DEGLI ESPERIMENTI SU GEOMETRIA, AMPIEZZA E DURATA

È stata condotta un'analisi preliminare della risposta all'ampiezza pressoria applicando alle tre geometrie i valori del gradiente interatriale riportati nella Tabella II di Konecny et al. [9], relativi a dieci pazienti durante espirazione tranquilla, inspirazione tranquilla e rilascio della manovra di Valsalva. I valori pubblicati rappresentano massimi del gradiente mediati fra le ripetizioni per ciascun paziente, non medie temporali del gradiente. Essi sono stati utilizzati come ingressi della legge di portata, senza ricostruire una manovra completa o associare le geometrie ai pazienti dello studio.

Per studiare gli effetti combinati di geometria, ampiezza e durata è stata invece utilizzata la finestra pressoria digitalizzata dalla figura di Beigel et al. [4]. L'analisi è stata organizzata mediante un disegno fattoriale comprendente tre geometrie, tre livelli di ampiezza e tre livelli di durata, per un totale di 27 combinazioni.

Indicando con $G_0(t)$ il segnale di riferimento, i segnali modificati sono stati definiti come:

$$G_{a,b}(t) = a\, G_0\left(\frac{t}{b}\right), \qquad 0 \le t \le bT_0$$

Il parametro a modifica l'ampiezza del gradiente, mentre b ne dilata o comprime la scala temporale.

Fattore	Livelli
Geometria	Pat1, Pat2, Pat3
Fattore di ampiezza a	0,5; 1; 1,4
Fattore di durata b	0,5; 1; 2

Tabella 3.3 *— Fattori e livelli del disegno sperimentale con gradiente pressorio assegnato.*

Le proprietà del fluido e il coefficiente β sono stati mantenuti costanti.

La trasformazione dell'ampiezza è stata applicata direttamente al gradiente. La trasformazione temporale ha invece modificato l'intero segnale, comprese le oscillazioni al suo interno. Si tratta pertanto di esperimenti matematici controllati, senza una corrispondenza automatica con manovre fisiologiche di durata differente.

Per una legge di portata priva di memoria, la dilatazione temporale comporta:

$$S(a, b) = b\, S(a, 1)$$

Questa proprietà deriva dalla costruzione del segnale ed è stata utilizzata come controllo di coerenza.

Sono state inoltre calcolate sensibilità locali rispetto a lunghezza, diametri, ampiezza e durata. La sensibilità relativa del volume rispetto a un parametro x è stata espressa come:

$$E_x = \frac{x}{S}\frac{\partial S}{\partial x}$$

Le derivate sono state stimate mediante differenze finite centrate, verificando la stabilità del risultato al dimezzamento della perturbazione. Le variazioni delle singole dimensioni geometriche sono state considerate perturbazioni del modello, senza attribuirle a ulteriori geometrie clinicamente misurate.

3.6 CIRCUITO CARDIOVASCOLARE E BILANCI DI VOLUME

Per descrivere la variazione delle pressioni atriali è stato utilizzato un circuito cardiovascolare derivato dalla struttura a 21 compartimenti di CVSim e dai modelli

di riferimento di Heldt. Tale struttura rappresenta le camere cardiache e i principali distretti della circolazione sistemica e polmonare mediante elementi concentrati. [6, 12, 13]

La Figura 3.2 illustra la struttura del circuito cardiovascolare, il collegamento interatriale attraverso il PFO e la distribuzione delle pressioni esterne adottata nelle simulazioni della manovra.

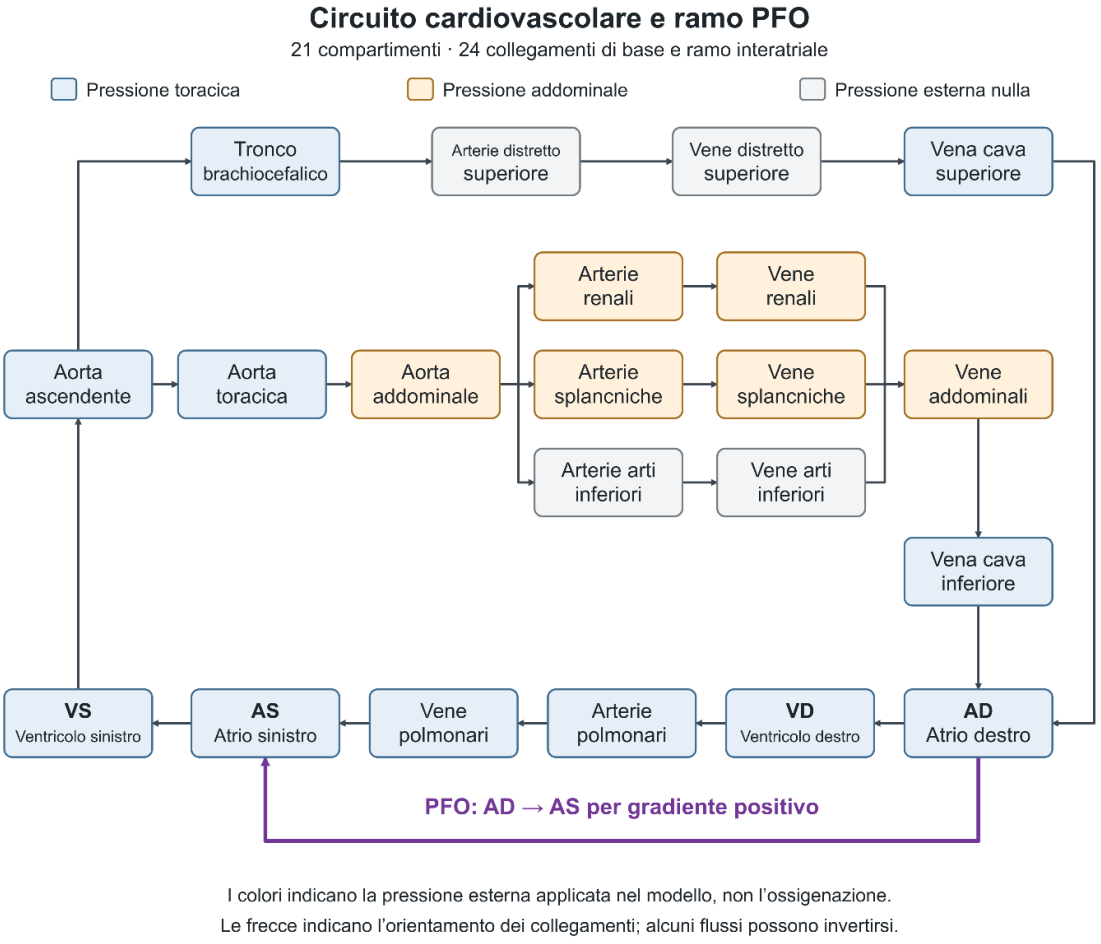


Figura 3.2 — Schema del circuito cardiovascolare a 21 compartimenti e del ramo PFO. *I colori distinguono i compartimenti soggetti alla pressione toracica, alla pressione addominale o a una pressione esterna nulla. Il ramo viola collega l'atrio destro all'atrio sinistro e permette il flusso destro–sinistro quando il gradiente pressorio è positivo. Le frecce indicano l'orientamento convenzionale dei collegamenti; alcuni flussi possono invertirsi. Resistenze e valvole non sono rappresentate separatamente. Fonte: elaborazione dell'autrice sulla base dell'architettura CVSim [6] e dell'implementazione del modello.*

Le variabili di stato sono i volumi di sangue contenuti nei compartimenti. Per il compartimento i, il bilancio è:

$$\frac{dV_i}{dt} = \sum Q_{\text{ingresso},i} - \sum Q_{\text{uscita},i}$$

L'intero sistema può essere scritto in forma matriciale:

$$\frac{d\mathbf{V}}{dt} = \mathbf{B}\,\mathbf{Q}$$

dove **B** è la matrice di incidenza dei collegamenti. Ogni flusso compare con segno negativo nel compartimento da cui esce e positivo in quello in cui entra.

In assenza di scambi con l'esterno, il sangue totale soddisfa:

$$V_{\text{tot}} = \sum_{i=1}^{21} V_i\,, \qquad \frac{dV_{\text{tot}}}{dt} = 0$$

Per i compartimenti originariamente lineari, la pressione è stata espressa come:

$$P_i(t) = P_{\text{ext},i}(t) + \frac{V_i(t) - V_{0,i}}{C_i(t)}$$

In questa relazione, $P_{\text{ext},i}$ è la pressione esterna, C_i la compliance e $V_{0,i}$ il volume di riferimento a pressione transmurale nulla. La pressione transmurale è la differenza fra pressione interna ed esterna.

Nelle quattro camere cardiache, la compliance varia periodicamente per rappresentare le fasi di contrazione e rilassamento. Nei tre compartimenti venosi periferici già descritti mediante relazioni non lineari sono state conservate le leggi del modello di riferimento.

I flussi resistivi sono stati calcolati dalle differenze di pressione fra compartimenti collegati. I rami valvolari mantengono le condizioni unidirezionali previste dal circuito.

Poiché il sistema integra direttamente i volumi, la pressione esterna entra nelle relazioni costitutive e modifica i flussi. Non viene aggiunta come una sorgente di sangue nei bilanci.

3.7 COLLEGAMENTO DEL RAMO PFO AL CIRCUITO

Il PFO è stato aggiunto come collegamento fra atrio destro e atrio sinistro. Il gradiente utilizzato nella legge di portata è diventato:

$$G(t) = P_{\mathrm{AD}}(t) - P_{\mathrm{AS}}(t)$$

Le due pressioni sono calcolate dal circuito. La portata interatriale è stata sottratta dal bilancio dell'atrio destro e aggiunta a quello dell'atrio sinistro:

$$\frac{dV_{\mathrm{AD}}}{dt} = \left(\frac{dV_{\mathrm{AD}}}{dt}\right)_0 - Q_{\mathrm{PFO}}$$
$$\frac{dV_{\mathrm{AS}}}{dt} = \left(\frac{dV_{\mathrm{AS}}}{dt}\right)_0 + Q_{\mathrm{PFO}}$$

Il pedice 0 indica i contributi presenti nel circuito privo del ramo PFO. Questa costruzione conserva il volume totale di sangue.

Per registrare il trasferimento cumulativo è stata aggiunta la variabile:

$$\frac{dS}{dt} = Q_{\mathrm{PFO}}, \qquad S(0) = 0$$

La variabile S è un contatore del sangue transitato attraverso il ramo e non costituisce un ulteriore compartimento da includere nel sangue totale.

Il collegamento è stato controllato sia a riposo sia mediante una perturbazione iniziale delle pressioni. Quest'ultima serviva a verificare apertura, trasferimento e successiva chiusura del ramo, senza rappresentare una manovra clinica.

L'accoppiamento permette al flusso PFO di modificare i volumi atriali e, attraverso le relazioni pressione–volume, il gradiente che lo determina.

3.8 CONFRONTO E CALIBRAZIONE DELL'ASSETTO A RIPOSO

Prima dell'introduzione della manovra è stato definito un assetto operativo a riposo. Il confronto è stato condotto con gli indicatori pubblicati da Wright et al. per 13 partecipanti, distinguendo le misure in posizione supina da quelle ottenute nella diversa configurazione del protocollo di esercizio. Sono stati utilizzati l'articolo e il relativo materiale supplementare. [7]

Il procedimento ha previsto una fase descrittiva, un'analisi di sensibilità e una calibrazione progressiva.

Inizialmente sono state confrontate due ipotesi per il volume di riferimento del ventricolo sinistro: il valore nominale di 55 mL e un valore di 10 mL, presente nel modello pubblicato da Williams et al. Il trasferimento di quest'ultimo valore è stato trattato come un'ipotesi, poiché il modello e il contesto di applicazione della fonte differiscono da quelli del presente studio. [16]

L'analisi atriale ha considerato variazioni del ±5% di quattro parametri: compliance diastolica, compliance sistolica, volume di riferimento e durata dell'attivazione dell'atrio sinistro. Le prove sono state ripetute nei due assetti ventricolari, per un totale di 18 configurazioni comprendenti i casi iniziali.

Successivamente sono stati stimati il volume di riferimento e la compliance sistolica dell'atrio sinistro, utilizzando come obiettivi la pressione atriale sinistra media e il volume atriale massimo indicizzato. La ricerca è stata effettuata entro limiti prefissati, mediante un algoritmo Gauss–Newton vincolato con due punti iniziali.

Ulteriori prove hanno esaminato la dipendenza degli indicatori dalle compliance ventricolari, dal sangue totale e da alcuni parametri atriali. Sono stati inoltre distinti gli effetti della frequenza cardiaca da quelli della superficie corporea (BSA, dall'inglese body surface area): quest'ultima modifica l'indicizzazione dei volumi, senza cambiare direttamente la dinamica del circuito.

La calibrazione conclusiva ha utilizzato sei indicatori a riposo supino.

Indicatore	Media ± deviazione standard
Pressione AS, confrontata con PAWP	9 ± 3 mmHg
Volume AS massimo indicizzato	21 ± 4 mL/m²
Pressione arteriosa media	90 ± 9 mmHg
Pressione polmonare media	14 ± 3 mmHg
Frazione di eiezione VS	63 ± 7%
Volume telediastolico VS indicizzato	48 ± 7 mL/m²

Tabella 3.4 *— Indicatori emodinamici utilizzati per la calibrazione a riposo in posizione supina. Sono riportate le medie e le deviazioni standard pubblicate da Wright et al. [7] nella Tabella S1 del materiale supplementare.*

Indicando con $\boldsymbol{\theta}$ i parametri da stimare, la funzione obiettivo è stata:

$$J(\theta) = \sum_{k=1}^{6} \left[\frac{y_k(\theta) - y_{k,\text{rif}}}{s_k} \right]^2$$

Il termine $y_k(\theta)$ rappresenta il valore dell'indicatore calcolato dal modello per i parametri (θ), $(y_{k,\text{rif}})$ la corrispondente media pubblicata e (s_k) la deviazione standard riportata nella fonte. L'indice (k) identifica ciascuno dei sei indicatori utilizzati nella calibrazione. Le deviazioni standard sono state usate per rendere confrontabili gli scarti di grandezze diverse. Non sono state interpretate come errori di misura o soglie di accettazione clinica.

Sono state variate congiuntamente quattro famiglie di parametri.

Parametro	Intervallo di ricerca
Compliance diastolica VS [mL/mmHg]	4,845–19,38
Compliance sistolica VS [mL/mmHg]	0,10–0,80
Sangue totale [mL]	4892,5–5407,5
Fattore comune delle resistenze microcircolatorie sistemiche	0,50–2,00

Tabella 3.5 *— Parametri della calibrazione congiunta e relativi intervalli di ricerca.*

Il fattore resistivo è stato applicato ai distretti della testa, renale, splancnico e degli arti inferiori. Gli intervalli rappresentano limiti computazionali dichiarati prima della ricerca. Il raggiungimento del limite inferiore per il sangue totale è stato conservato e segnalato.

Sono stati fissati la frequenza cardiaca a 62 battiti/min, la superficie corporea a 1,90 m² e il volume di riferimento VS a 10 mL. Sono stati mantenuti i parametri atriali precedentemente stimati: $V_{0,AS}$ pari a circa 6,24321 mL, compliance sistolica pari a 1,12778 mL/mmHg e compliance diastolica pari a 2 mL/mmHg.

La ricerca congiunta è stata effettuata mediante un algoritmo Gauss–Newton vincolato, applicato ai quattro parametri entro gli intervalli riportati nella Tabella 3.5. Sono stati utilizzati due punti iniziali e una procedura di riduzione progressiva del passo, denominata backtracking, per individuare aggiornamenti che riducessero la funzione obiettivo rispettando i vincoli assegnati. L'algoritmo è stato implementato in Python/NumPy utilizzando traiettorie calcolate in C. MATLAB ha successivamente ricalcolato e verificato le configurazioni selezionate.

Tutti i sei indicatori sono entrati nella calibrazione. Il loro accordo con i valori pubblicati non costituisce quindi una validazione indipendente. La portata cardiaca

e la pressione atriale destra sono rimaste uscite del modello, poiché non erano disponibili obiettivi supini abbinati adeguati per includerle nella stessa stima.

3.9 DEFINIZIONE DELLA FORZANTE TORACICA E ADDOMINALE

La manovra è stata rappresentata mediante una variazione prescritta delle pressioni esterne ai compartimenti. La scelta di un livello toracico di 40 mmHg mantenuto per 15 s trova un precedente nel modello di Liang e Liu.[5]

Il protocollo utilizzato nel progetto comprende una salita, un plateau e un rilascio.

Elemento	Valore
Pressione toracica iniziale	−4 mmHg
Pressione toracica al plateau	40 mmHg
Incremento toracico	44 mmHg
Durata della salita	0,5 s
Durata del plateau	15 s
Durata del rilascio	0,5 s
Osservazione dopo il rilascio	20 s

Tabella 3.6 *— Parametri del protocollo di pressione toracica: livelli pressori, durata delle fasi e finestra di recupero.*

Le rampe e la finestra di osservazione sono scelte del protocollo numerico.

Definendo una funzione $s(t)$ compresa fra 0 e 1, le pressioni esterne sono state espresse come:

$$P_{\mathrm{tor}}(t) = -4 + 44\, s(t),$$
$$P_{\mathrm{add}}(t) = 44\, \alpha\, s(t)$$

Le pressioni sono espresse in mmHg. La pressione addominale iniziale è pari a zero.

Durante la salita è stata utilizzata una rampa cosinusoidale:

$$s(u) = \frac{1 - \cos(\pi u)}{2}, \qquad 0 \le u \le 1$$

dove u è il tempo normalizzato sulla durata della rampa. Il rilascio utilizza la forma inversa, mentre sul plateau $s = 1$.

Sono state considerate tre ipotesi di trasmissione addominale:

$$\alpha = 0 \qquad \alpha = 0{,}5 \qquad \alpha = 1$$

I livelli addominali al plateau risultano quindi pari a 0, 22 e 44 mmHg. Questi coefficienti sono ipotesi esplorative e non misure individuali.

L'andamento temporale delle pressioni esterne previste dal protocollo è illustrato nella Figura 3.3.

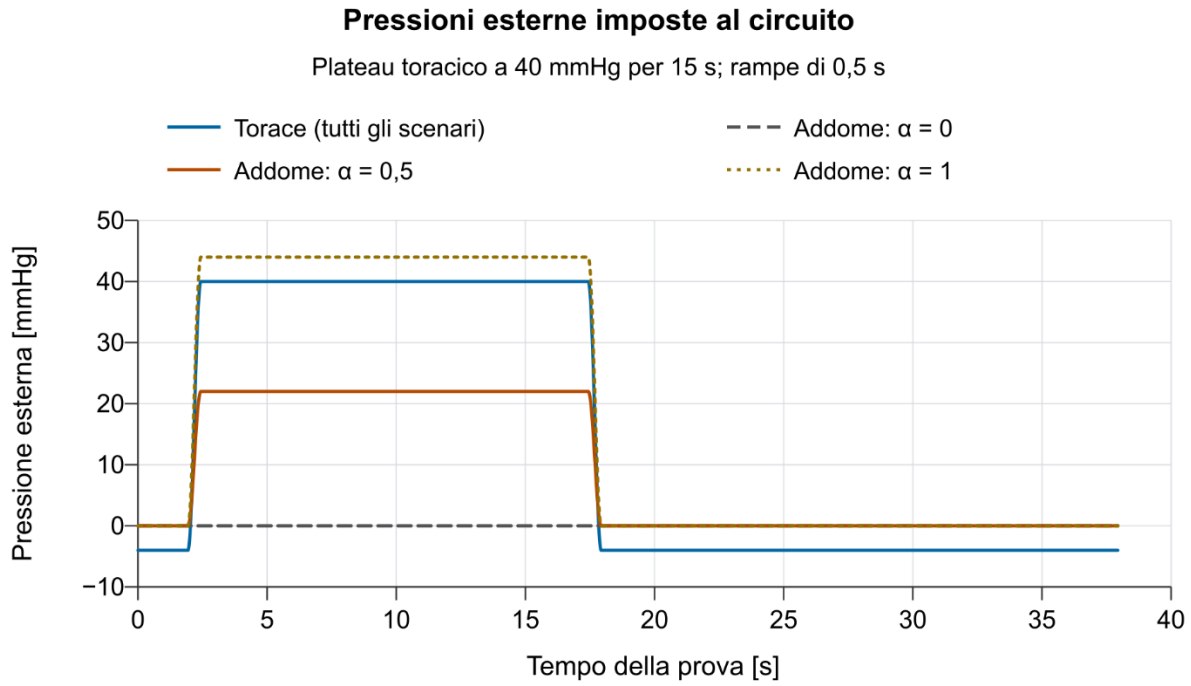


Figura 3.3 — Protocollo temporale della forzante toracica e addominale. *La pressione toracica passa da −4 a 40 mmHg mediante una rampa di 0,5 s, rimane al plateau per 15 s e ritorna al valore iniziale in 0,5 s. La pressione addominale riceve una frazione α dell'incremento toracico di 44 mmHg; sono considerate le ipotesi α = 0, 0,5 e 1. Fonte: elaborazione del presente lavoro.*

La pressione toracica è stata applicata alle camere cardiache e ai compartimenti vascolari intratoracici individuati nel circuito; quella addominale ai compartimenti

aortico, renale, splancnico e venoso addominale previsti dal protocollo. La pressione esterna è stata assunta uniforme all'interno di ciascuna regione modellata.

La manovra è iniziata dopo due periodi cardiaci, mantenendo la stessa fase iniziale in tutte le prove. La frequenza è rimasta fissa a 62 battiti/min. Non sono stati attivati riflessi autonomici o respirazione spontanea; la simulazione isola quindi la risposta meccanica del circuito alla forzante assegnata.

3.10 Formulazioni esplorate per il comportamento sotto compressione

Prima di inserire il PFO durante la manovra sono state confrontate diverse formulazioni del comportamento del circuito a basso volume.

La prima verifica ha utilizzato le leggi pressione–volume originarie. Il raggiungimento del volume nullo è stato trattato come un limite del dominio del modello, interrompendo la traiettoria.

È stata quindi esplorata una resistenza dipendente dal volume del compartimento donatore. Il riferimento per una resistenza della vena cava crescente al diminuire del volume è il modello di Lu et al.; il trattamento dei flussi in relazione al compartimento donatore è stato considerato anche sulla base della formulazione di Zamanian. [17] [18]

Nell'adattamento utilizzato, quando il compartimento selezionato costituisce il donatore del flusso, è stato applicato il fattore:

$$f(V) = \begin{cases} \left(\frac{V}{V_0}\right)^2, & 0 < V < V_0 \\ 1, & V \geq V_0 \end{cases}$$

La portata originaria è stata moltiplicata per $f(V)$. Per un collegamento resistivo, ciò equivale ad aumentare la resistenza quando il volume scende sotto V_0. Sono state esaminate una variante relativa alla vena cava inferiore e una variante comprendente anche l'uscita dall'atrio destro.

La successiva revisione ha riguardato direttamente la relazione pressione–volume. Come riferimento è stato utilizzato il termine a basso volume introdotto da Neal e Bassingthwaighte:

$$\Psi(V) = \frac{K_p}{\exp(V/K_v) - 1}$$

La fonte utilizza questo termine in un modello studiato nel contesto dell'emorragia; il suo impiego costituisce un precedente costitutivo, senza fornire una validazione della presente manovra.[14]

Per conservare la relazione precedente sopra V_0, nel progetto è stato definito:

$$H(V) = \begin{cases} \Psi(V) - \Psi(V_0) - \Psi'(V_0)(V - V_0), & 0 < V < V_0 \\ 0, & V \geq V_0 \end{cases}$$

La pressione è stata quindi calcolata mediante:

$$P(t) = P_{\text{ext}}(t) + \frac{V(t) - V_0}{C(t)} - H\big(V(t)\big)$$

La sottrazione della tangente in V_0 è un adattamento sviluppato nel presente lavoro. Essa mantiene continui il valore e la pendenza della relazione nel punto di raccordo.

La modifica è stata applicata ai 18 compartimenti originariamente lineari, conservando le leggi dei tre compartimenti venosi già non lineari. Sono state confrontate la sola revisione pressione–volume e la sua combinazione con la resistenza dipendente dal volume della vena cava inferiore. Nella seconda variante non è stata mantenuta l'attenuazione dell'uscita atriale.

I coefficienti principali sono stati posti pari a:

$$K_p = 2 \text{ mmHg} \qquad K_v = 8 \text{ mL}$$

Questi valori corrispondono ai coefficienti di forma KXP e KXV riportati nella Tabella 3 di Neal e Bassingthwaighte [14]. Nel presente lavoro sono stati adottati come riferimento esplorativo nella relazione pressione–volume adattata, senza stimarli da misure della manovra considerata.

Sono state inoltre esplorate, un fattore alla volta, le coppie (1,8), (4,8), (2,4) e (2,16), con le rispettive unità.

Il raccordo con la relazione precedente e l'effetto del coefficiente K_v sul comportamento a basso volume sono illustrati nella Figura 3.4.

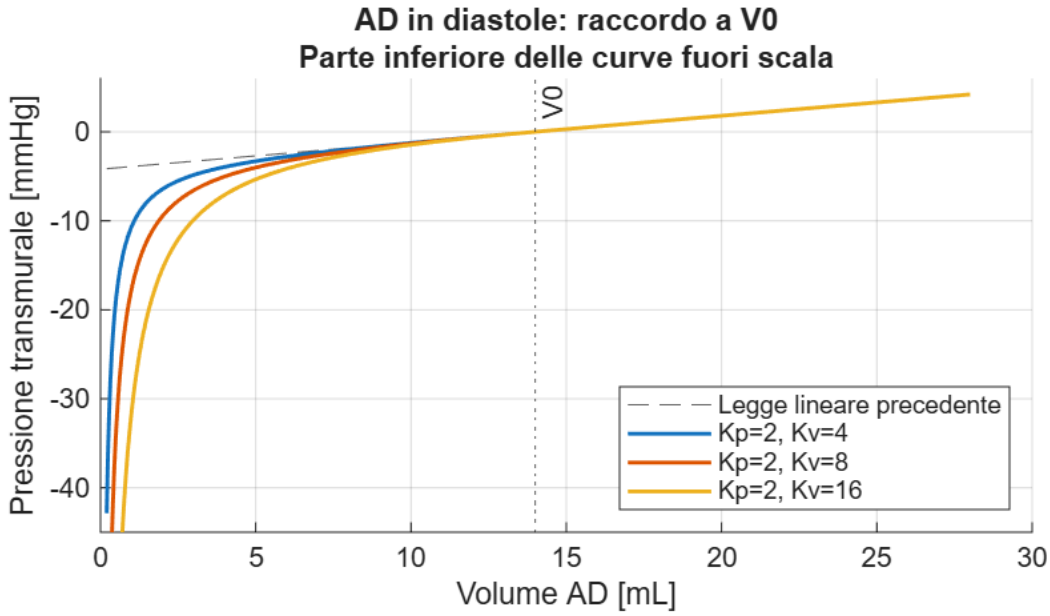


Figura 3.4 — Relazione pressione–volume dell'atrio destro in diastole: confronto fra formulazione lineare e formulazioni modificate sotto compressione. *Le curve modificate mantengono il raccordo in V_0 e rappresentano tre valori esplorativi di K_v, con $K_p = 2$ mmHg. La parte delle curve a pressioni più negative non è interamente visibile nell'intervallo rappresentato. Fonte: elaborazione del presente lavoro mediante adattamento del termine costitutivo di Neal e Bassingthwaighte [14].*

Le due formulazioni principali sono state esaminate senza forzante e nei tre scenari addominali, per un totale di otto configurazioni. Le dodici prove aggiuntive sui coefficienti sono state eseguite in C/NumPy.

La legge è stata valutata senza imporre artificialmente un volume minimo alle traiettorie. La positività dei volumi e il completamento dell'integrazione sono stati considerati requisiti numerici; la plausibilità fisiologica dei valori estremi resta una questione distinta.

3.11 Protocollo del confronto con e senza PFO

Il confronto finale è stato eseguito mantenendo fissi l'assetto a riposo, le condizioni iniziali, la fase cardiaca, la forzante esterna e i coefficienti costitutivi. È stata utilizzata la variante comprendente la revisione pressione–volume e la resistenza dipendente dal volume della vena cava inferiore.

Per ciascun valore di α sono state simulate quattro configurazioni:

- circuito senza PFO;
- circuito con geometria Pat1;
- circuito con geometria Pat2;
- circuito con geometria Pat3.

Il protocollo comprende quindi dodici configurazioni principali. A queste sono stati aggiunti un controllo senza forzante con Pat2 e una ripetizione con tolleranze più strette.

Per ogni prova sono stati calcolati il picco di portata, il volume trasferito, gli intervalli di apertura e le differenze pressorie rispetto al corrispondente controllo:

$$\delta P_{\mathrm{AD}}(t) = P_{\mathrm{AD,con\ PFO}}(t) - P_{\mathrm{AD,senza\ PFO}}(t),$$
$$\delta P_{\mathrm{AS}}(t) = P_{\mathrm{AS,con\ PFO}}(t) - P_{\mathrm{AS,senza\ PFO}}(t).$$

I confronti sono stati effettuati agli stessi istanti. Gli estremi delle due differenze sono stati registrati separatamente, poiché possono verificarsi in momenti diversi.

Per valutare la retroazione del ramo sul circuito, la legge PFO è stata applicata anche al gradiente ottenuto nella simulazione senza PFO. È stato così ricavato un volume a gradiente assegnato:

$$S_{\mathrm{assegnato}} = \int_{t_0}^{t_f} Q\left(G_{\mathrm{senza\ PFO}}(t)\right) dt$$

Gli estremi (t_0) e (t_f) indicano rispettivamente l'inizio e la fine dell'intervallo di osservazione, comune al calcolo sul gradiente assegnato e alla simulazione del circuito accoppiato.

Il confronto con il volume della simulazione accoppiata è stato espresso mediante:

$$\eta = 100\left(1 - \frac{S_{\mathrm{accoppiato}}}{S_{\mathrm{assegnato}}}\right)$$

per $S_{\mathrm{assegnato}} > 0$.

Questa quantità misura la variazione del trasferimento associata alla possibilità che il PFO modifichi il gradiente. L'ampiezza e la durata del gradiente diventano, in questo caso, risultati della dinamica del circuito.

Il confronto è stato completato da dodici prove aggiuntive in C/NumPy per Pat2, modificando i coefficienti della legge pressione–volume. Non è stata effettuata una nuova calibrazione dei parametri a riposo.

3.12 VERIFICHE NUMERICHE E RIPRODUCIBILITÀ

Le verifiche hanno riguardato le singole relazioni algebriche, l'integrazione delle equazioni differenziali e il calcolo degli indicatori finali.

Le simulazioni cardiovascolari sono state eseguite in MATLAB mediante ode15s. Nelle prove con PFO sono stati integrati i 21 volumi compartimentali e il volume cumulativo trasferito.

Per il protocollo finale sono state utilizzate una tolleranza relativa di 10^{-10}, una tolleranza assoluta di 10^{-10} mL e un passo massimo pari a $T/400$, dove T è il periodo cardiaco. L'intervallo massimo della griglia di uscita è stato posto pari a 0,5 ms. La griglia di salvataggio è distinta dai passi interni scelti dal solutore.

L'integrazione è stata suddivisa in corrispondenza delle transizioni della forzante. Una configurazione è stata ripetuta con tolleranze dieci volte più strette e passo massimo dimezzato.

È stata inoltre utilizzata un'implementazione indipendente in C con integrazione Runge–Kutta del quarto ordine. Il raffinamento temporale è stato controllato confrontando differenti numeri di sottopassi. Ulteriori verifiche in Python/NumPy hanno ricalcolato pressioni, portate e indicatori a partire dai dati salvati.

I principali controlli sono riportati di seguito.

Controllo	**Scopo**
Conservazione del sangue totale	Verificare l'assenza di creazione o perdita numerica di volume
Bilanci integrati dei compartimenti	Confrontare variazioni di volume e integrali dei flussi
Positività e dominio delle leggi	Individuare condizioni incompatibili con le formulazioni utilizzate
Segno della portata PFO	Verificare la chiusura per gradiente non positivo
Volume cumulativo	Controllarne monotonicità e coerenza con l'integrale della portata
Controlli senza forzante	Verificare il mantenimento dell'assetto a riposo
Confronto MATLAB–C	Verificare l'accordo fra implementazioni indipendenti
Raffinamento temporale	Valutare la dipendenza dalla risoluzione numerica
Recupero dopo il rilascio	Misurare lo scarto dal controllo alla stessa fase cardiaca

***Tabella 3.7** — Verifiche numeriche del modello e relative finalità.*

Nelle formulazioni sotto compressione è stata prevista una soglia di arresto pari a 10^{-6} mL. Il raggiungimento di tale soglia comporta l'interruzione della prova, senza sostituire il volume con un valore prefissato o rinormalizzare il sangue totale.

Per il confronto finale sono state fissate soglie numeriche dedicate, fra cui 0,002 mmHg per le pressioni, 0,002 mL per i volumi compartimentali e 0,0002 mL per il volume PFO cumulativo nel confronto fra implementazioni. Queste soglie riguardano la verifica del calcolo e non rappresentano criteri clinici.

Le configurazioni, i parametri, i segnali e gli indicatori sono stati conservati in file strutturati, insieme ai risultati MATLAB e alle figure. Sono state registrate impronte SHA-256 dei file rilevanti per identificare le versioni utilizzate.

La riproducibilità è stata quindi basata sulla possibilità di ricostruire ogni prova dai relativi dati e parametri. Le verifiche numeriche valutano la corretta soluzione delle equazioni adottate; la validazione fisiologica richiederebbe ulteriori confronti con misure indipendenti e adeguate alla manovra studiata.

Capitolo 4 Risultati del modello a gradiente imposto

In questo capitolo sono presentati i risultati ottenuti considerando il PFO come un ramo idraulico sottoposto a un gradiente pressorio assegnato. In tale configurazione, il gradiente costituisce un ingresso del modello e non viene modificato dal trasferimento di sangue attraverso il tunnel. Questa impostazione permette di esaminare gli effetti della geometria, dell'ampiezza pressoria e della durata del segnale prima di introdurre l'interazione con il circuito cardiovascolare.

L'analisi comprende il confronto delle leggi di portata con un riferimento CFD pubblicato, lo studio della risposta delle tre geometrie principali e il calcolo del volume trasferito durante una finestra pressoria digitalizzata. Sono quindi presentati gli esperimenti su ampiezza e durata e l'analisi delle sensibilità geometriche.

4.1 Confronto delle leggi di portata con il riferimento CFD

Le tre formulazioni descritte nel Capitolo 3 sono state confrontate con le portate CFD pubblicate da Morelli et al., utilizzando un gradiente interatriale di riferimento pari a 4 mmHg. Il confronto comprende otto geometrie: Pat0, ricavata da dimensioni medie di letteratura; Pat1, Pat2 e Pat3, definite mediante dimensioni cliniche; Pat4–Pat7, ottenute mediante variazioni geometriche sintetiche. Il riferimento è costituito da risultati di simulazione e non da misure dirette della portata attraverso il PFO nei pazienti [1].

Per ogni geometria sono state calcolate le portate mediante la legge esclusivamente viscosa, la legge esclusivamente quadratica e la legge mista. Il coefficiente del contributo quadratico è stato mantenuto al valore assunto $\beta = 1$, senza determinarlo attraverso un adattamento alle portate CFD.

La concordanza è stata valutata mediante l'errore percentuale assoluto medio, indicato con MAPE, e la radice dell'errore quadratico medio, indicata con RMSE. Il primo esprime lo scarto relativo medio rispetto al riferimento; il secondo quantifica gli scarti nelle unità della portata.

Legge di portata	MAPE [%]	RMSE [mL/s]
Viscosa	719,25	59,105
Quadratica	33,47	0,983
Mista	12,20	0,613

Tabella 4.1 *— Scarti delle tre leggi di portata rispetto al riferimento CFD sulle otto geometrie, con gradiente pari a 4 mmHg. Elaborazione del presente lavoro sui dati di Morelli et al. [1].*

La legge esclusivamente viscosa presenta una marcata sovrastima delle portate. Nel caso Pat2, ad esempio, restituisce circa 32,227 mL/s, rispetto ai 5,000 mL/s del riferimento CFD. La legge quadratica riduce lo scarto, fornendo 7,377 mL/s, mentre la legge mista restituisce 6,581 mL/s.

Il miglior accordo complessivo della formulazione mista indica che, nelle condizioni considerate, la combinazione dei due contributi descrive le portate del riferimento più efficacemente delle formulazioni che ne includono uno solo. La presenza del termine viscoso rimane rilevante soprattutto nelle geometrie più resistive, mentre il contributo quadratico limita la crescita della portata all'aumentare del gradiente.

Il confronto relativo alle tre geometrie utilizzate nelle analisi successive è riportato nella Tabella 4.2. Gli scarti percentuali sono calcolati rispetto alla portata CFD; un valore positivo indica una sovrastima.

Geometria	Portata CFD [mL/s]	Portata della legge mista [mL/s]	Scarto relativo [%]
Pat1	0,250	0,266	+6,55
Pat2	5,000	6,581	+31,62
Pat3	0,833	0,959	+15,03

Tabella 4.2 *— Confronto tra portata CFD e portata della legge mista nelle tre geometrie principali, con gradiente pari a 4 mmHg. Elaborazione del presente lavoro sui dati di Morelli et al. [1].*

Limitando il confronto a Pat1, Pat2 e Pat3, il MAPE della legge mista è pari al 17,73%. Il valore differisce da quello calcolato sulle otto geometrie perché riguarda un sottoinsieme del riferimento. La discrepanza maggiore si osserva in Pat2 e mostra che la formulazione semplificata conserva uno scarto apprezzabile anche quando fornisce il miglior risultato complessivo.

La Figura 4.1 permette di confrontare graficamente le tre formulazioni. La scala logaritmica della portata consente di rappresentare nello stesso grafico valori molto diversi e rende evidente la sovrastima della legge viscosa.

Sulla base di questo confronto, la legge mista è stata mantenuta nelle analisi successive. La scelta è riferita alle geometrie, al gradiente e alle condizioni del confronto: non dimostra che la stessa accuratezza sia conservata per qualsiasi PFO o condizione emodinamica. Inoltre, il riferimento CFD contiene valori pubblicati arrotondati, circostanza che limita la precisione con cui possono essere interpretati gli scarti.

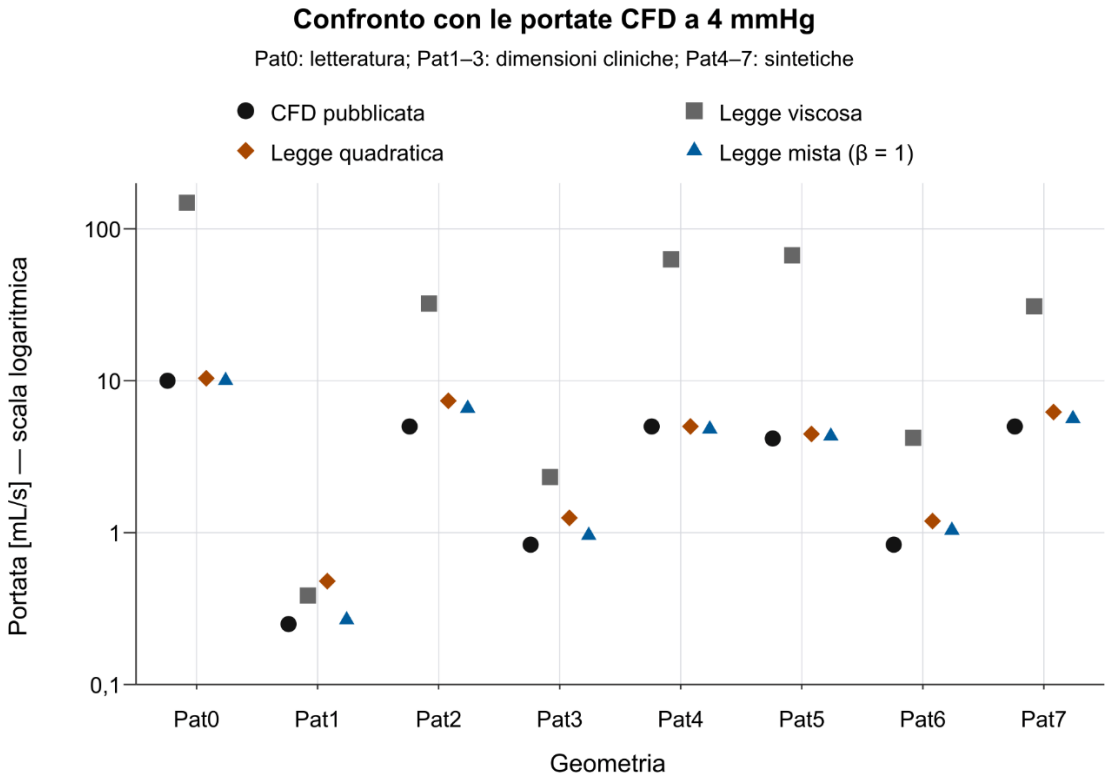


Figura 4.1 *— Confronto delle portate calcolate mediante le leggi viscosa, quadratica e mista con il riferimento CFD, per otto geometrie e un gradiente interatriale di 4 mmHg. L'asse della portata è in scala logaritmica. Fonte: elaborazione del presente lavoro sui dati di Morelli et al. [1].*

4.2 Risposta delle tre geometrie all'ampiezza pressoria

La risposta all'ampiezza del gradiente è stata studiata applicando la legge mista alle geometrie Pat1, Pat2 e Pat3. Le dimensioni geometriche sono quelle riportate nel Capitolo 3. Per caratterizzare gli ingressi pressori sono stati utilizzati i valori massimi del gradiente interatriale riportati da Konecny et al. durante espirazione, inspirazione e rilascio della manovra di Valsalva.[9]

Le medie aritmetiche dei dieci valori riportati per ciascuna condizione risultano pari a 0,06 mmHg per l'espirazione, 1,90 mmHg per l'inspirazione e 5,20 mmHg per il rilascio della Valsalva. Queste grandezze rappresentano medie tra soggetti dei valori massimi riportati e non pressioni medie nel tempo. L'associazione con le tre geometrie di Morelli costituisce un incrocio fra studi differenti: gli identificatori Pat1–Pat3 non individuano i soggetti dello studio pressorio.

Le curve ottenute, riportate nella Figura 4.2, mostrano una crescita monotona della portata al crescere del gradiente positivo. La crescita è meno che proporzionale, coerentemente con la presenza del termine quadratico nella relazione di portata. Per gradienti nulli o negativi, il ramo ideale destro–sinistro rimane chiuso.

A parità di gradiente positivo, Pat2 presenta la portata maggiore, seguita da Pat3 e Pat1. L'ordinamento dipende dall'insieme delle dimensioni geometriche e dai coefficienti idraulici che ne derivano. Il confronto tra le geometrie modifica contemporaneamente lunghezza e diametri, per cui non permette di attribuire le differenze a una sola dimensione.

La Tabella 4.3 riporta le portate ottenute applicando la legge mista alla media dei massimi pressori di ciascuna condizione.

Condizione	Media dei massimi del gradiente [mmHg]	Pat1 [mL/s]	Pat2 [mL/s]	Pat3 [mL/s]
Espirazione	0,06	0,0057	0,3923	0,0332
Inspirazione	1,90	0,1469	4,3095	0,5887
Rilascio della Valsalva	5,20	0,3244	7,6090	1,1285

Tabella 4.3 *— Portate calcolate alla media dei massimi del gradiente interatriale. I valori sono stime condizionate del modello e non portate medie misurate. Elaborazione del presente lavoro da geometrie [1] e dati pressori [9].*

Un aspetto rilevante riguarda l'ordine con cui vengono effettuati il calcolo della portata e la media. A causa della non linearità della legge e della chiusura del ramo per gradienti non positivi, la portata calcolata alla media dei gradienti non coincide, in generale, con la media delle portate calcolate sui singoli gradienti.

Per Pat2, durante l'espirazione, la portata calcolata alla media dei massimi è pari a circa 0,392 mL/s. Calcolando invece la portata per ciascuno dei dieci valori e mediando successivamente i risultati, si ottengono circa 1,078 mL/s. Nella seconda procedura, i gradienti positivi contribuiscono alla portata, mentre quelli negativi determinano la chiusura del ramo; nella prima, i valori positivi e negativi concorrono alla media prima dell'applicazione della legge. Entrambe le quantità descrivono calcoli statici condizionati agli ingressi utilizzati. Per ricavare un volume trasferito è necessario conoscere anche l'andamento temporale del gradiente, affrontato nel paragrafo successivo.

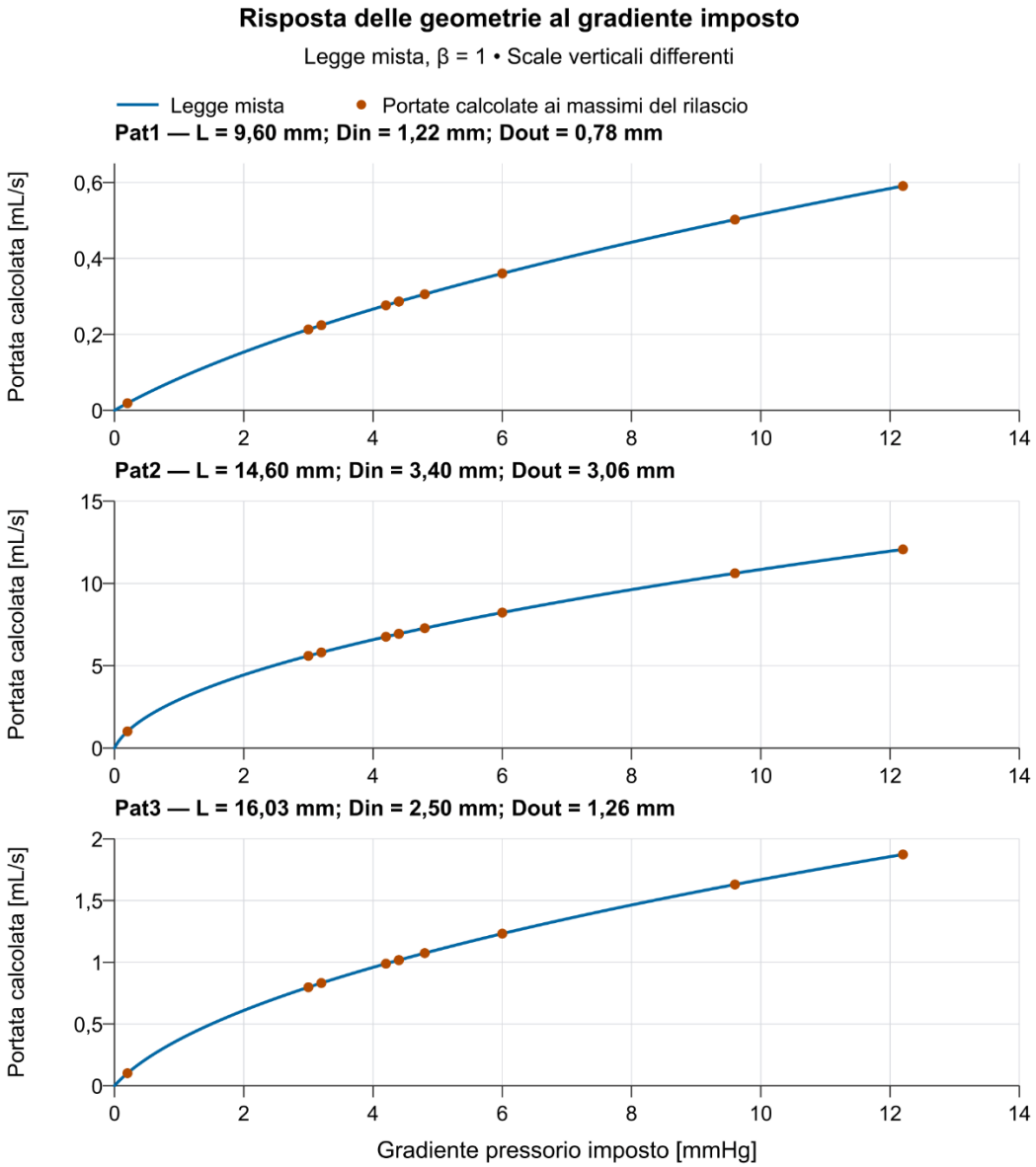


Figura 4.2 *— Relazione tra gradiente pressorio imposto e portata calcolata mediante la legge mista nelle geometrie Pat1, Pat2 e Pat3. I punti evidenziano le portate associate ai massimi del gradiente riportati durante il rilascio della Valsalva. Le scale verticali dei tre pannelli sono differenti. Fonte: elaborazione del presente lavoro da Morelli et al. [1] e Konecny et al. [9].*

4.3 PORTATA E VOLUME NELLA FINESTRA PRESSORIA DIGITALIZZATA

Il calcolo temporale è stato effettuato utilizzando una finestra di circa 3,24 s digitalizzata dalla Figura 1 di Beigel et al. La registrazione riguarda una

compressione addominale e comprende la pressione atriale destra e la pressione di incuneamento polmonare, indicata come PCWP nella fonte e utilizzata come surrogato della pressione atriale sinistra [4].

Il gradiente surrogato è stato ricavato sottraendo la PCWP dalla pressione atriale destra. Lo zero temporale corrisponde all'inizio del tratto selezionato e non all'inizio della manovra. Nella finestra ricostruita, il massimo del gradiente è pari a circa 8,619 mmHg.

Applicando lo stesso ingresso alle tre geometrie è stata ottenuta la portata istantanea. La sua integrazione nel tempo ha fornito il volume cumulativo trasferito nella finestra. La Figura 4.3 riporta i segnali pressori, le portate e i volumi risultanti.

Geometria	Portata di picco [mL/s]	Volume nella finestra [mL]	Estremi del volume nelle prove di lettura [mL]
Pat1	0,466	0,832	0,369–1,242
Pat2	10,017	20,616	10,389–28,116
Pat3	1,530	2,995	1,430–4,219

Tabella 4.4 *— Portata di picco, volume trasferito e sensibilità alla lettura nella finestra digitalizzata di 3,24 s. Risultati del presente modello, con geometrie da [1] e ingresso pressorio ricostruito da [4].*

Anche nell'analisi temporale, Pat2 presenta i valori maggiori sia di portata di picco sia di volume trasferito. Pat3 assume valori intermedi, mentre Pat1 presenta il trasferimento minore. Con lo stesso ingresso pressorio, il volume di Pat2 risulta circa 24,77 volte quello di Pat1.

Le oscillazioni della portata seguono le variazioni del gradiente. I volumi cumulativi aumentano con pendenza variabile: nei tratti di maggiore portata la crescita è più rapida, mentre nei tratti di minore portata risulta più lenta. Il valore finale dipende quindi dall'intero andamento del segnale e non soltanto dal suo massimo.

La sensibilità alla digitalizzazione è stata esaminata perturbando la lettura delle pressioni e la calibrazione temporale. Le variazioni pressorie considerate corrispondono, nella combinazione più sfavorevole, a uno spostamento del gradiente

di ±2,4 mmHg. Gli estremi ottenuti sono riportati nell'ultima colonna della Tabella 4.4.

Questi estremi quantificano la risposta del modello alle perturbazioni di lettura scelte. Non costituiscono intervalli di confidenza e non comprendono tutte le fonti di incertezza, come l'uso della PCWP al posto della pressione atriale sinistra, le differenze tra soggetti o l'incertezza delle dimensioni geometriche.

È stata inoltre verificata la dipendenza dalla risoluzione della digitalizzazione. Utilizzando un punto ogni otto rispetto alla ricostruzione iniziale, e mantenendo gli estremi della finestra, le variazioni del volume risultano inferiori allo 0,27%. Nel confronto effettuato, l'effetto del diradamento dei punti è quindi più contenuto rispetto a quello delle perturbazioni di lettura considerate.

I volumi riportati si riferiscono esclusivamente alla finestra selezionata. Poiché la traccia pressoria e le geometrie provengono da studi differenti e il gradiente rimane imposto, tali valori rappresentano previsioni condizionate del ramo isolato. In particolare, il volume calcolato per Pat2 non considera la possibile modifica delle pressioni atriali dovuta al trasferimento stesso.

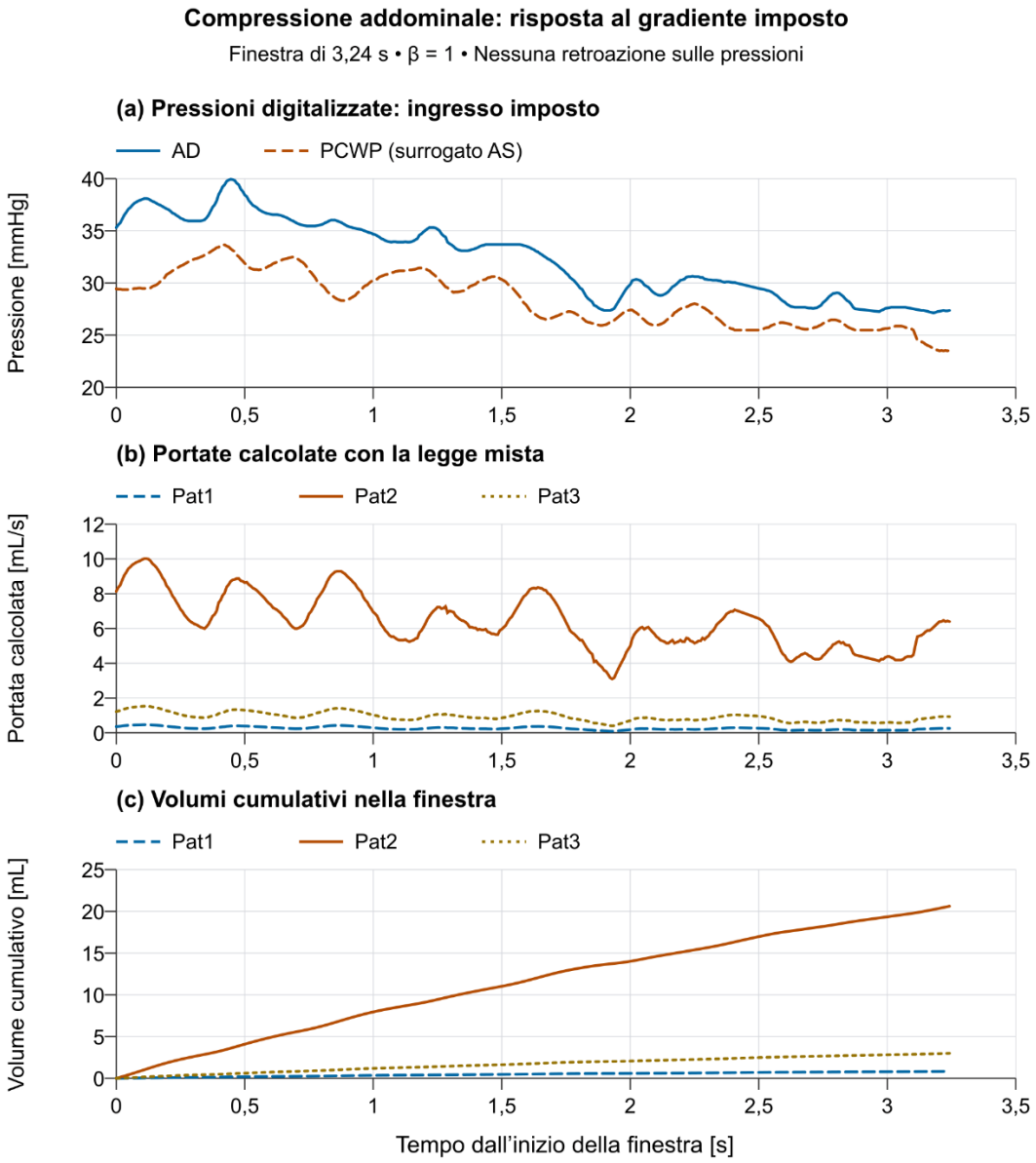


Figura 4.3 *— Segnali pressori digitalizzati, portate calcolate e volumi cumulativi nelle tre geometrie durante la finestra selezionata di compressione addominale. La PCWP è utilizzata come surrogato della pressione atriale sinistra. I volumi si riferiscono al solo intervallo rappresentato. Fonte: elaborazione del presente lavoro da Beigel et al. [4] e dalle geometrie di Morelli et al. [1].*

4.4 Effetti separati e combinati di ampiezza e durata

Per distinguere gli effetti dell'ampiezza e della durata è stato applicato il disegno numerico descritto nel Capitolo 3. Sono stati considerati tre moltiplicatori

dell'ampiezza del gradiente, pari a 0,5, 1 e 1,4, e tre fattori di dilatazione temporale, pari a 0,5, 1 e 2. L'applicazione delle nove combinazioni a ciascuna delle tre geometrie ha prodotto 27 scenari.

Il fattore di ampiezza modifica il gradiente mantenendone la forma normalizzata; il fattore temporale comprime o dilata l'intero segnale, comprese le sue oscillazioni. I livelli adottati sono scelte dell'esperimento numerico.

Considerando inizialmente la durata originale, l'aumento dell'ampiezza determina un incremento del volume in tutte le geometrie, come riportato nella Tabella 4.5.

Moltiplicatore di ampiezza	**Volume Pat1 [mL]**	**Volume Pat2 [mL]**	**Volume Pat3 [mL]**
0,5	0,480	13,895	1,903
1,0	0,832	20,616	2,995
1,4	1,070	24,838	3,692

Tabella 4.5 *— Effetto del moltiplicatore di ampiezza sul volume trasferito, mantenendo la durata della finestra pari a 3,24 s. Fonte: elaborazione del presente lavoro.*

Un aumento del 40% dell'ampiezza rispetto alla condizione iniziale produce un incremento del volume di circa il 28,5% in Pat1, il 20,5% in Pat2 e il 23,3% in Pat3. L'incremento del volume è quindi inferiore a quello dell'ampiezza del gradiente, coerentemente con la risposta non lineare della legge mista.

L'effetto della durata presenta una struttura diversa. A parità di ampiezza e di forma normalizzata del segnale, dimezzare la durata dimezza il volume, mentre raddoppiarla raddoppia il volume. La portata di picco rimane invariata, perché la trasformazione temporale modifica il tempo durante il quale vengono attraversati i valori del gradiente, senza modificarne il massimo.

Per esempio, in Pat2 e con ampiezza originale, i volumi risultano pari a circa 10,308 mL, 20,616 mL e 41,232 mL per finestre di durata rispettivamente pari a 1,621 s, 3,242 s e 6,484 s. La portata di picco rimane circa 10,017 mL/s in tutti e tre i casi.

La proporzionalità tra volume e durata è una conseguenza matematica della dilatazione temporale applicata a una legge quasi stazionaria con gradiente imposto.

Non può essere trasferita direttamente alla durata di una manovra fisiologica completa, durante la quale il gradiente dipende anche dalla risposta del circuito cardiovascolare.

Gli effetti combinati sono rappresentati nella Figura 4.4. A parità di moltiplicatori di ampiezza e durata, rimane l'ordinamento Pat2, Pat3, Pat1. Confrontando invece ingressi differenti, l'ordinamento del volume può cambiare.

Un esempio è dato dal confronto tra Pat1 con ampiezza moltiplicata per 1,4 e durata raddoppiata, e Pat3 con ampiezza e durata dimezzate. Nel primo scenario il volume è circa 2,140 mL, mentre nel secondo è circa 0,952 mL. Pat1 trasferisce quindi un volume maggiore pur avendo diametri inferiori.

La portata di picco mantiene invece l'ordinamento opposto: circa 0,586 mL/s per Pat1 e 1,004 mL/s per Pat3. Questo risultato evidenzia che la portata di picco e il volume integrato descrivono aspetti diversi del trasferimento. Un flusso meno intenso, mantenuto sufficientemente a lungo, può produrre un volume maggiore rispetto a un flusso più intenso ma di durata inferiore.

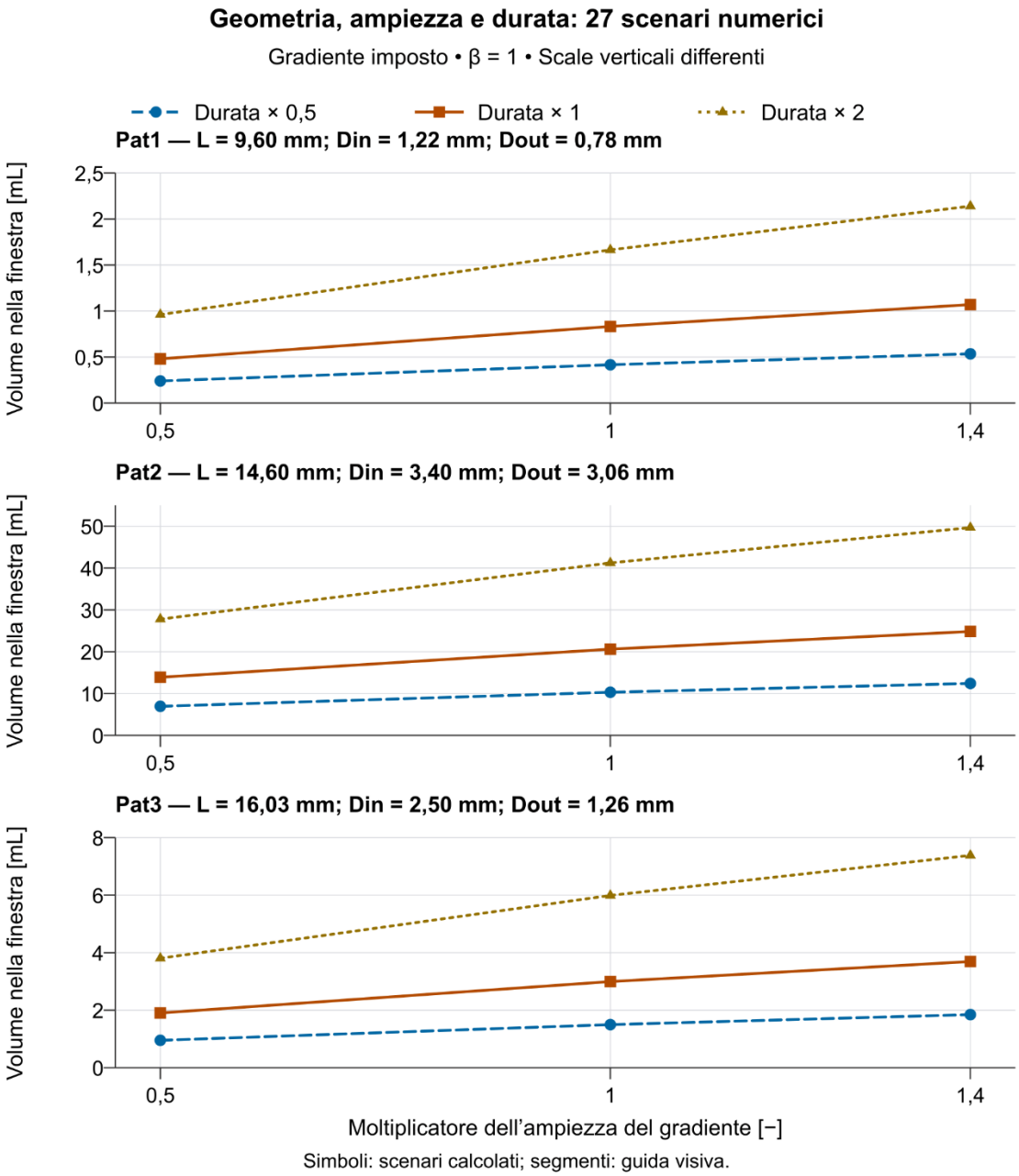


Figura 4.4 — *Volume trasferito nei 27 scenari ottenuti combinando tre geometrie, tre moltiplicatori di ampiezza e tre fattori di durata della finestra pressoria. Le trasformazioni del segnale costituiscono esperimenti numerici a gradiente imposto. Le scale verticali dei pannelli sono differenti. Fonte: elaborazione del presente lavoro.*

4.5 SENSIBILITÀ ALLE DIMENSIONI GEOMETRICHE

Il confronto tra Pat1, Pat2 e Pat3 modifica simultaneamente tutte le dimensioni del tunnel. Per distinguere il contributo dei singoli parametri è stata quindi eseguita un'analisi di sensibilità locale del volume trasferito rispetto alla lunghezza L, al diametro di ingresso D_{in} e al diametro di uscita D_{out}.

L'analisi è stata condotta intorno alle configurazioni nominali, utilizzando la finestra pressoria originale e variando un parametro alla volta. La sensibilità è espressa mediante l'elasticità locale definita nel Capitolo 3. Un'elasticità pari a 2 indica che, per una piccola variazione del parametro, un aumento dell'1% produce al primo ordine un aumento del volume di circa il 2%, mantenendo invariati gli altri ingressi.

La Tabella 4.6 riporta le elasticità geometriche insieme a quelle relative ad ampiezza e durata, in modo da permettere un confronto tra perturbazioni percentuali dei diversi fattori.

Geometria	Ampiezza	Durata	Lunghezza L	Diametro D_{in}	Diametro D_{out}
Pat1	0,761	1,000	−0,522	0,894	2,151
Pat2	0,558	1,000	−0,116	0,225	2,008
Pat3	0,632	1,000	−0,263	0,414	2,112

Tabella 4.6 *— Elasticità locali del volume trasferito rispetto ai fattori pressori, temporali e geometrici, valutate nella finestra originale. Tutti i coefficienti sono adimensionali. Fonte: elaborazione del presente lavoro.*

Il diametro di uscita presenta l'elasticità positiva maggiore in tutte e tre le geometrie. Un suo aumento dell'1% determina, al primo ordine, un incremento del volume compreso tra circa il 2,01% e il 2,15%. Nel modello adottato, questo parametro influenza sia il contributo viscoso sia quello quadratico, spiegando la marcata sensibilità del volume.

Anche l'aumento del diametro di ingresso favorisce il trasferimento, ma con elasticità inferiori. L'effetto è maggiore in Pat1, con un valore pari a circa 0,894, e più contenuto in Pat2, dove l'elasticità è circa 0,225. La diversa risposta indica che

l’importanza relativa delle dimensioni dipende dalla configurazione geometrica intorno alla quale viene effettuata la perturbazione.

La lunghezza presenta un’elasticità negativa in tutti i casi: aumentando il percorso del tunnel cresce il contributo resistivo viscoso e diminuisce il volume trasferito. Per un aumento dell’1% della lunghezza, la riduzione del volume è approssimativamente dello 0,52% in Pat1, dello 0,12% in Pat2 e dello 0,26% in Pat3.

Le elasticità rispetto all’ampiezza sono comprese tra 0,558 e 0,761. Esse confermano che una piccola variazione percentuale dell’ampiezza produce una variazione percentuale del volume inferiore. L’elasticità rispetto alla durata è invece pari a 1 per tutte le geometrie, in accordo con la proporzionalità descritta nel paragrafo precedente.

La Figura 4.5 consente di confrontare segno e intensità delle sensibilità. I coefficienti si riferiscono a perturbazioni locali e indipendenti dei parametri: non rappresentano percentuali di variabilità spiegata in una popolazione e non descrivono automaticamente gli effetti di grandi variazioni geometriche.

Il ruolo del diametro di uscita deve pertanto essere interpretato entro la formulazione adottata e le condizioni esaminate. Analogamente, il maggiore volume nominale di Pat2 deriva dalla combinazione delle sue dimensioni e non può essere attribuito interamente a un solo diametro.

L’analisi a gradiente imposto permette così di distinguere la risposta idraulica del tunnel dagli effetti dell’ingresso pressorio. Il successivo collegamento al circuito cardiovascolare consente di esaminare come queste relazioni cambino quando il trasferimento attraverso il PFO modifica, a sua volta, le pressioni atriali.

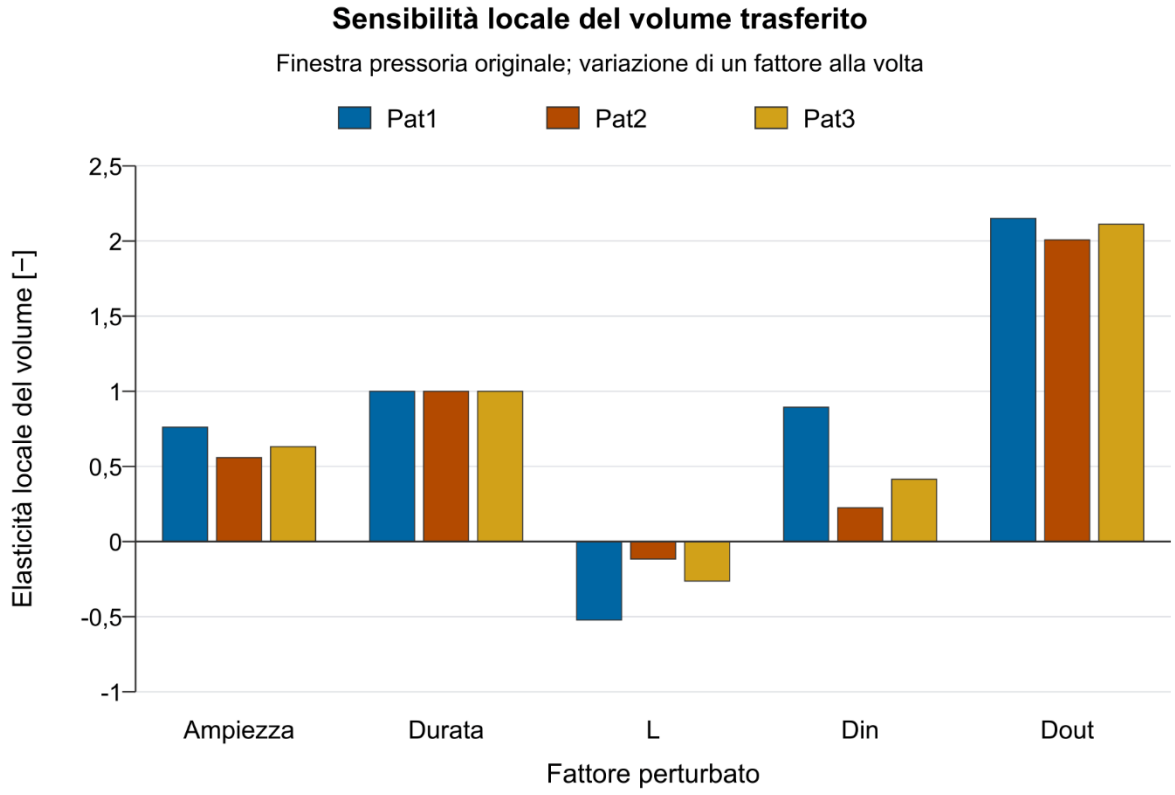


Figura 4.5 *— Elasticità locali del volume rispetto ad ampiezza, durata, lunghezza e diametri del tunnel. I coefficienti indicano la variazione percentuale del volume associata, al primo ordine, a un aumento dell’1% del singolo fattore. La valutazione è riferita alle geometrie nominali e alla finestra pressoria originale. Fonte: elaborazione del presente lavoro.*

Capitolo 5 Risultati del circuito accoppiato

Nel presente capitolo sono riportati i risultati ottenuti collegando il ramo rappresentativo del forame ovale pervio al circuito cardiovascolare. Rispetto alle analisi del capitolo precedente, il gradiente pressorio interatriale viene ora calcolato dall'evoluzione del sistema: il trasferimento di sangue attraverso il PFO modifica i volumi atriali e, attraverso le relazioni pressione–volume, influenza le pressioni che determinano il flusso.

L'analisi comprende la verifica del collegamento, la definizione di un assetto operativo a riposo, lo studio della risposta alla compressione e il confronto fra simulazioni con e senza PFO. Particolare attenzione è dedicata ai limiti della formulazione iniziale e alla dipendenza dei risultati dalle ipotesi introdotte per descrivere il comportamento dei compartimenti compressi.

5.1 Verifica del collegamento e della conservazione del sangue

Il ramo PFO è stato inserito nel circuito a 21 compartimenti derivato dalla struttura di CVSim, descritto nel capitolo 3. Il riferimento a CVSim riguarda l'organizzazione del sistema cardiovascolare e la sua rappresentazione mediante elementi a parametri concentrati. [6]

La portata attraverso il collegamento interatriale è stata sottratta dal bilancio dell'atrio destro e aggiunta, con uguale valore, al bilancio dell'atrio sinistro. Il ramo determina quindi una redistribuzione interna del sangue, senza modificarne la quantità complessiva. La variabile utilizzata per registrare il volume cumulativamente trasferito rappresenta un contatore del passaggio attraverso il PFO e non un ulteriore compartimento ematico.

La prima verifica è stata eseguita nell'assetto nominale, prima della successiva calibrazione del riposo. In questa condizione il gradiente fra atrio destro e atrio sinistro è rimasto negativo durante l'intero ciclo cardiaco. La portata attraverso il

ramo unidirezionale è risultata nulla per tutte le geometrie, e l'inserimento del collegamento non ha modificato la soluzione del circuito privo di PFO.

Per verificare anche il comportamento in apertura è stata successivamente applicata una perturbazione alla condizione iniziale. Una quantità di sangue pari a circa 13,424 mL è stata redistribuita dall'atrio sinistro all'atrio destro, conservando il volume totale e ottenendo un gradiente iniziale di 4 mmHg. Questa redistribuzione ha costituito esclusivamente una prova numerica del collegamento.

Il gradiente positivo iniziale ha prodotto un flusso dall'atrio destro al sinistro, successivamente annullatosi quando il gradiente è diventato negativo. I picchi di portata sono risultati pari a 0,2664 mL/s per Pat1, 6,5808 mL/s per Pat2 e 0,9585 mL/s per Pat3. I corrispondenti volumi trasferiti durante la prova sono stati circa 0,000772, 0,022305 e 0,003050 mL.

La Figura 5.1 mostra che la durata molto breve del gradiente favorevole limita il volume trasferito anche quando il picco di portata è relativamente elevato. Questi valori riguardano il transitorio artificiale impiegato per verificare il modello e non rappresentano il volume di shunt durante una manovra clinica.

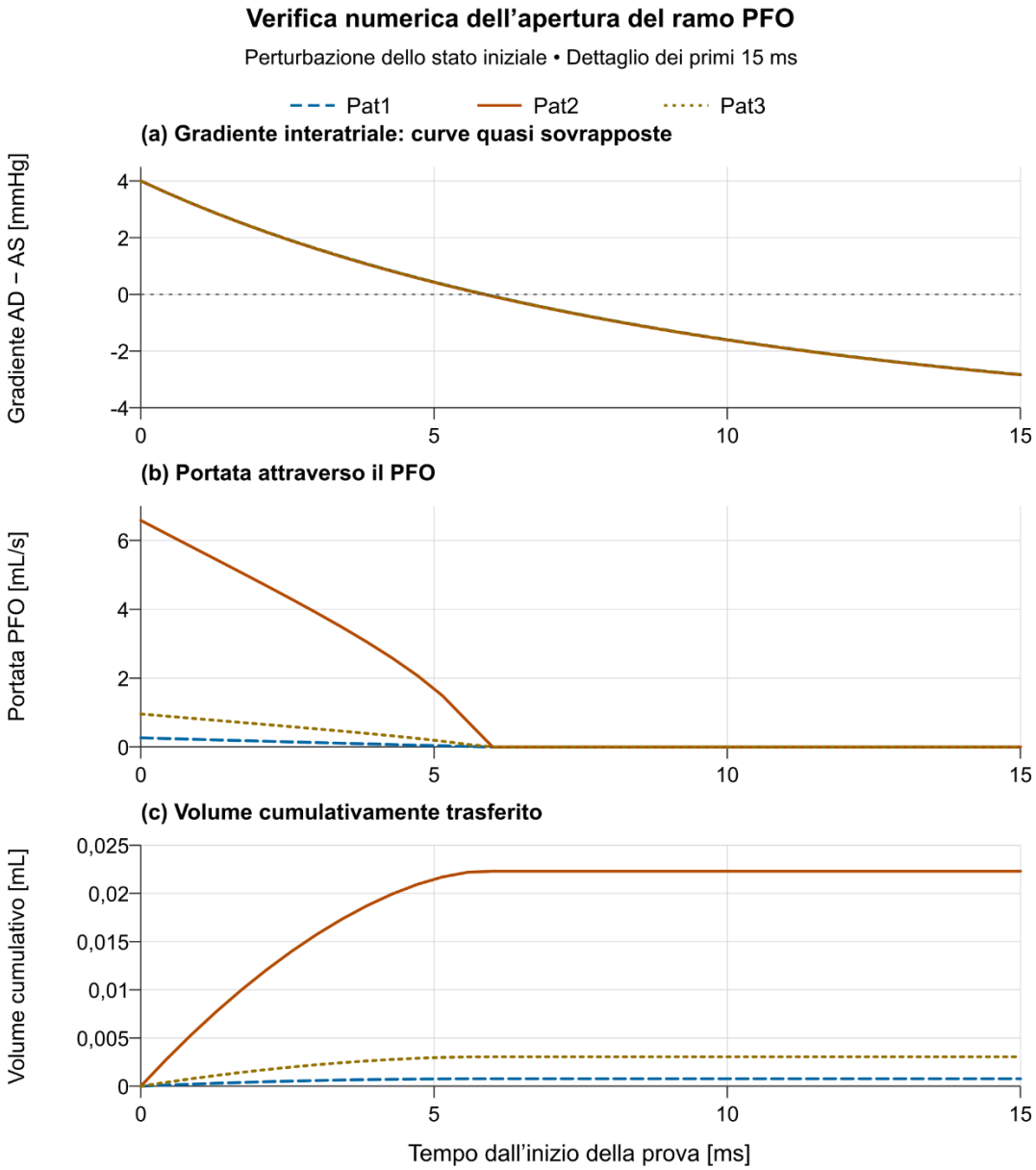


Figura 5.1 — Verifica numerica dell'apertura del ramo PFO mediante una perturbazione della condizione iniziale*. Dettaglio dei primi 15 ms: (a) gradiente pressorio interatriale; (b) portata attraverso il PFO; (c) volume cumulativamente trasferito. La perturbazione produce un gradiente iniziale di 4 mmHg, conservando il volume totale di sangue. La portata si annulla quando il gradiente diventa non positivo. Il transitorio rappresenta una prova numerica del collegamento. Fonte: elaborazione del presente lavoro.*

Nelle prove iniziali di collegamento, lo scarto massimo del volume totale di sangue è stato pari a $8{,}64 \times 10^{-11}$ mL. Il confronto fra MATLAB e l'implementazione

indipendente in C ha mostrato uno scarto massimo delle pressioni pari a $4{,}28 \times 10^{-6}$ mmHg.

La conservazione è stata verificata anche nelle successive simulazioni complete della manovra con e senza PFO, nelle quali lo scarto massimo del sangue totale è rimasto pari a circa $3{,}01 \times 10^{-10}$ mL. Questi risultati attestano la coerenza numerica dei bilanci e del collegamento. Non rappresentano una misura dell'accuratezza fisiologica del modello.

5.2 Confronto a riposo e scelta dell'assetto operativo

Prima di introdurre la manovra è stato necessario definire una configurazione di partenza confrontabile con i dati disponibili a riposo. Sono stati utilizzati gli indicatori della condizione supina riportati da Wright e collaboratori e nel relativo materiale supplementare. Si tratta di valori aggregati di gruppo, dai quali non è possibile ricostruire un singolo soggetto. [7]

Le prime analisi hanno mostrato che l'adattamento dei soli parametri dell'atrio sinistro poteva migliorare il confronto relativo alla pressione atriale media e al volume atriale massimo, lasciando tuttavia differenze negli indicatori ventricolari. È stata quindi svolta una ricerca congiunta che comprendeva sei grandezze: pressione atriale sinistra media, volume atriale sinistro massimo indicizzato, pressione arteriosa media, pressione polmonare media, frazione di eiezione e volume telediastolico indicizzato del ventricolo sinistro.

Per questa fase sono stati mantenuti una frequenza cardiaca di 62 battiti/min e una superficie corporea di 1,90 m^2. Il volume ventricolare sinistro di riferimento V_0 è stato fissato a 10 mL, sulla base dell'ipotesi modellistica discussa nel capitolo 3 e del riferimento di Williams e collaboratori. Tale valore costituisce un parametro assunto e non una misura del campione utilizzato per il confronto. [16]

La Tabella 5.1 riporta il risultato della ricerca congiunta. La configurazione precedente alla ricerca comprendeva già l'ipotesi $V_0 = 10$ mL, i parametri atriali stimati e i valori di frequenza cardiaca e superficie corporea appena indicati.

Indicatore	Prima della ricerca congiunta	Assetto operativo	Riferimento: media ± SD
Pressione AS media [mmHg]	9,391	9,518	9 ± 3
Volume AS massimo/BSA [mL/m²]	20,950	20,157	21 ± 4
Pressione arteriosa media [mmHg]	89,949	90,091	90 ± 9
Pressione polmonare media [mmHg]	15,634	14,116	14 ± 3
Frazione di eiezione VS [%]	58,770	63,409	63 ± 7
Volume telediastolico VS/BSA [mL/m²]	71,183	48,595	48 ± 7

Tabella 5.1 — Confronto degli indicatori a riposo prima e dopo la ricerca congiunta dell'assetto operativo. *Risultati del modello confrontati con le medie e le deviazioni standard pubblicate per la condizione supina [7].*

La variazione più evidente ha riguardato il volume telediastolico ventricolare indicizzato, diminuito da 71,183 a 48,595 mL/m². Anche la frazione di eiezione e la pressione polmonare media si sono avvicinate alle rispettive medie pubblicate. La funzione obiettivo, definita mediante i residui normalizzati rispetto alle deviazioni standard, è passata da 11,6474 a 0,08655.

La Figura 5.2 permette di confrontare gli scostamenti dei sei indicatori su una scala comune. Il miglioramento rappresenta l'esito della calibrazione: tutti gli indicatori visualizzati hanno partecipato alla ricerca dei parametri e non costituiscono quindi dati di validazione indipendente. Le deviazioni standard descrivono inoltre la variabilità fra i partecipanti allo studio, senza definire soglie di accettazione del modello.

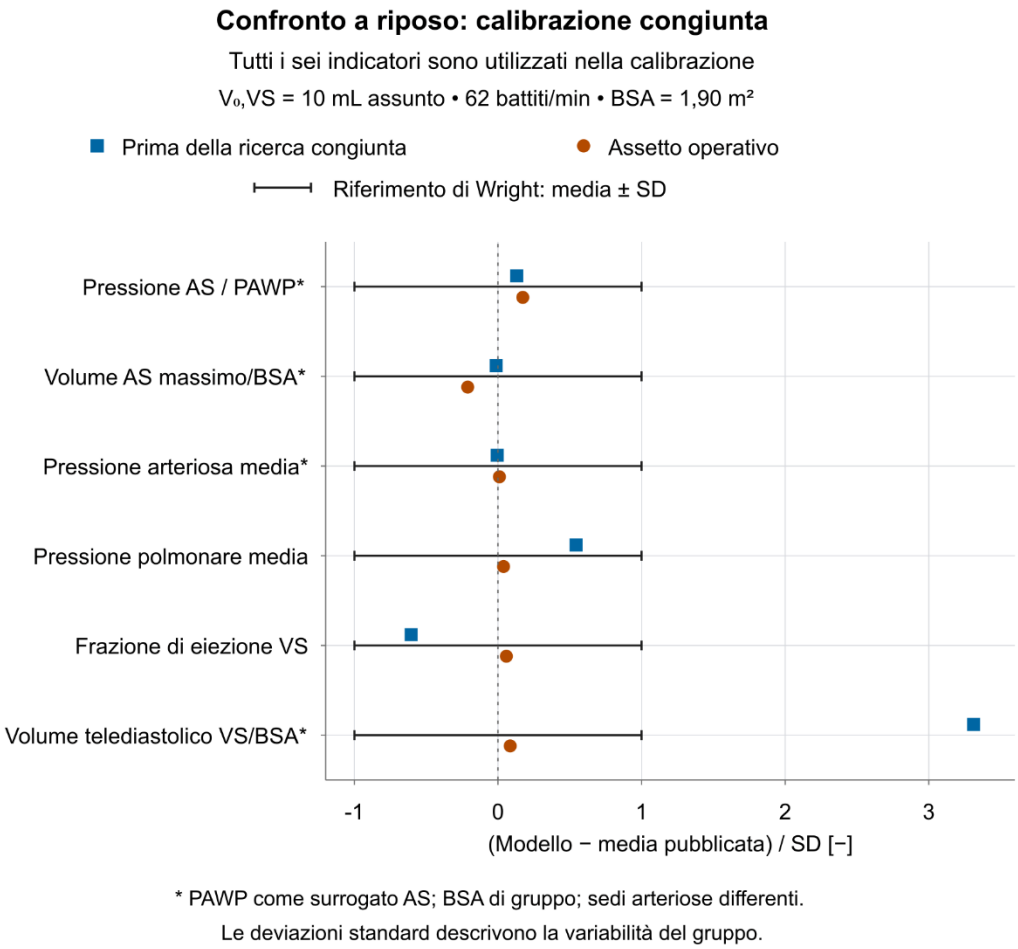


Figura 5.2 — Confronto normalizzato degli indicatori a riposo prima e dopo la calibrazione congiunta. *Gli scostamenti rispetto alle medie pubblicate sono espressi in unità di deviazione standard. Le barre nere rappresentano l'intervallo descrittivo media ± SD del riferimento; tutti i sei indicatori sono inclusi nella calibrazione. Elaborazione del presente lavoro su dati di Wright et al. [7].*

I parametri variati durante la ricerca e i valori selezionati sono riportati nella Tabella 5.2.

Parametro	Valore di partenza	Valore selezionato
Compliance diastolica VS [mL/mmHg]	9,690	6,052
Compliance sistolica VS [mL/mmHg]	0,400	0,220
Volume totale di sangue [mL]	5150,0	4892,5
Fattore delle resistenze sistemiche [–]	1,000	1,408

Tabella 5.2 — Parametri modificati nella ricerca congiunta dell'assetto operativo a riposo. *Il fattore delle resistenze sistemiche moltiplica le quattro resistenze microcircolatorie sistemiche considerate nel modello.*

Il volume totale di sangue ha raggiunto il limite inferiore previsto dalla ricerca, corrispondente a una riduzione del 5% rispetto al valore iniziale. La soluzione dipende pertanto anche dai vincoli computazionali assegnati. Questa variazione identifica una diversa configurazione del modello e non simula un'emorragia.

Nell'assetto selezionato, la portata cardiaca è risultata pari a 3,630 L/min e la pressione atriale destra media a 0,728 mmHg. Queste due grandezze non sono state utilizzate nella calibrazione, poiché mancavano riferimenti supini abbinati adeguati al confronto. In particolare, l'assenza di una calibrazione delle pressioni destre limita l'interpretazione quantitativa del successivo gradiente interatriale.

L'assetto ottenuto è stato quindi utilizzato come configurazione operativa condizionata alle ipotesi e ai dati disponibili. I suoi parametri sono stati mantenuti fissi durante gli esperimenti successivi.

5.3 RISPOSTA ALLA COMPRESSIONE E LIMITI DELLA FORMULAZIONE INIZIALE

La manovra descritta nel paragrafo 3.9 è stata inizialmente applicata al circuito senza PFO, considerando le tre ipotesi di trasmissione addominale definite da $\alpha = 0$, $\alpha = 0{,}5$ e $\alpha = 1$. L'assetto a riposo è stato mantenuto fisso, con frequenza cardiaca pari a 62 battiti/min e regolazione riflessa esclusa, per esaminare la risposta meccanica del circuito alla forzante esterna.

La formulazione iniziale non ha consentito di completare tutti gli scenari. Nei casi $\alpha = 0$ e $\alpha = 0{,}5$ il volume dell'atrio destro ha raggiunto lo zero durante la salita della pressione esterna. L'integrazione è stata arrestata in corrispondenza dell'evento, senza proseguire verso volumi negativi.

Trasmissione addominale	**Esito**	**Tempo di arresto dalla salita [s]**
$\alpha = 0$	Volume AD nullo	0,3103
$\alpha = 0{,}5$	Volume AD nullo	0,4710
$\alpha = 1$	Simulazione completata	—

Tabella 5.3 — Esito della manovra senza PFO con la formulazione iniziale. *Gli istanti di arresto sono misurati dall'inizio della salita della pressione esterna.*

L'analisi dei bilanci ha mostrato che i due arresti erano associati soprattutto al trasferimento di sangue dall'atrio destro verso la vena cava inferiore. Il sangue totale rimaneva conservato: il problema riguardava la distribuzione fra i compartimenti e il comportamento delle relazioni costitutive nella regione compressa.

Nella legge atriale lineare, il volume poteva raggiungere lo zero a una pressione transmurale finita. L'evento individuava quindi un limite della formulazione utilizzata e non una previsione dello svuotamento completo di un atrio reale.

È stata successivamente esaminata una modifica delle resistenze, motivata dai precedenti modellistici sul ritorno venoso e sulla dipendenza della resistenza dal volume. La specifica formulazione adottata e la sua estensione alle uscite atriali sono state definite come adattamenti esplorativi del presente lavoro. [17][18]

La modifica della sola resistenza della cava ha ritardato gli arresti dell'atrio destro di circa 3,6 e 5,1 ms, senza eliminarli. Estendendo l'attenuazione alle uscite dell'atrio destro, lo scenario $\alpha = 0$ ha raggiunto un nuovo limite: il volume del ventricolo sinistro si è annullato circa 12,536 s dopo l'inizio della salita. Il caso $\alpha = 0{,}5$ ha completato la simulazione, ma con un volume atriale destro minimo di circa 0,088 mL.

La Figura 5.3 documenta il passaggio dal limite atriale al limite ventricolare. Il risultato mostra che la sola modifica delle resistenze non era sufficiente a descrivere in modo adeguato il comportamento dell'intero circuito sotto compressione.

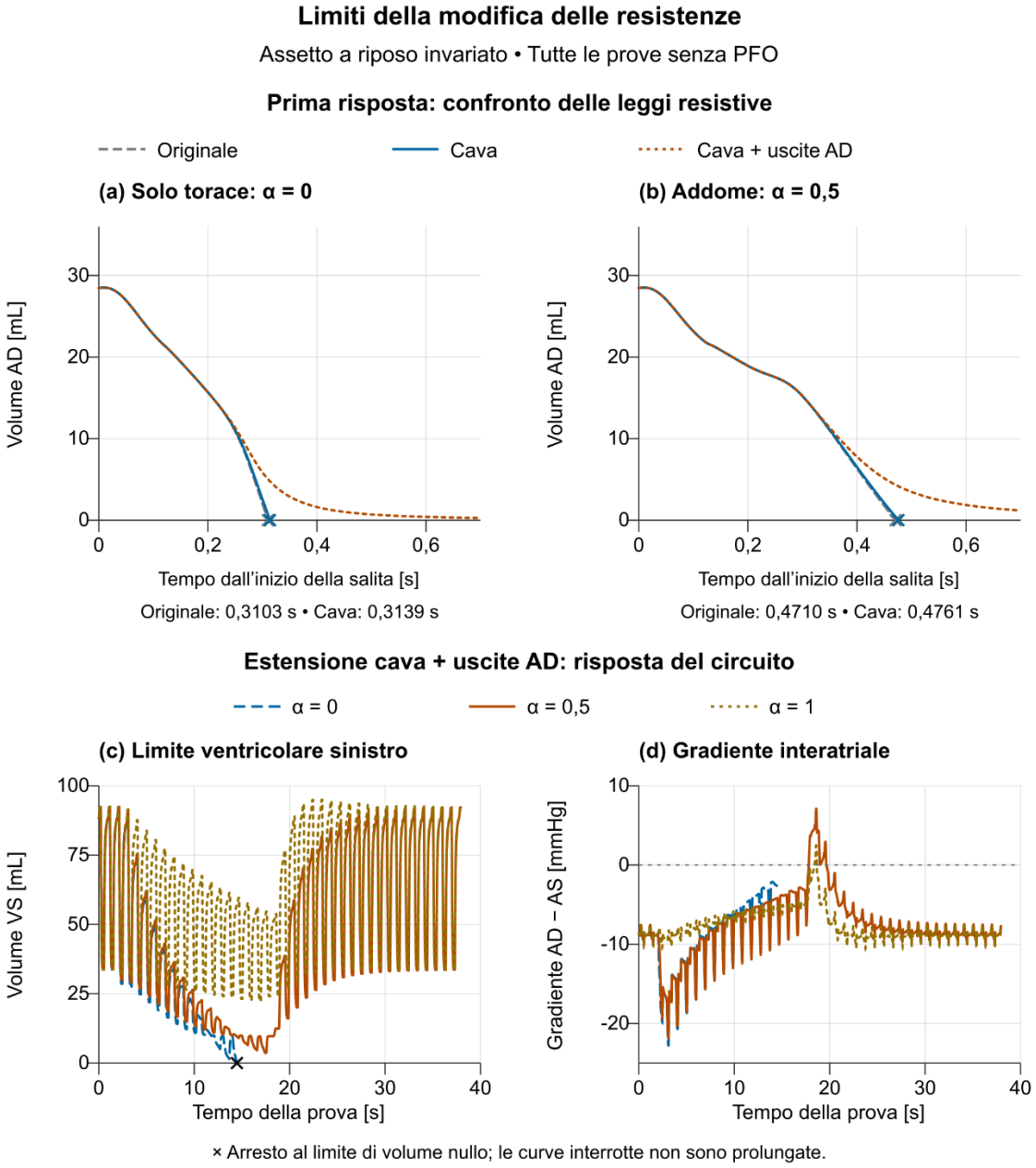


Figura 5.3 — Effetti della modifica delle resistenze sui limiti della formulazione iniziale. *I pannelli superiori confrontano il volume atriale destro ottenuto con la legge originale, con la modifica della cava e con l'ulteriore modifica delle uscite atriali. I pannelli inferiori mostrano il volume ventricolare sinistro e il gradiente interatriale nella variante estesa. Le croci identificano gli arresti al volume nullo. Tutte le prove sono eseguite senza PFO. Elaborazione del presente lavoro.*

5.4 Effetti della revisione delle leggi pressione-volume

I risultati precedenti hanno motivato la revisione delle relazioni pressione–volume nella regione di basso volume. Come riferimento è stato utilizzato il termine costitutivo proposto da Neal e Bassingthwaighte, che introduce una dipendenza non lineare della pressione dal volume nelle camere cardiache. [14]

Nel presente lavoro tale termine è stato adattato mediante un raccordo che conserva il valore e la pendenza della legge precedente in corrispondenza di V_0. La modifica rimane nulla per volumi superiori o uguali a V_0 e interviene al di sotto di tale valore. Nell'assetto a riposo considerato, il nuovo termine non era attivo e la soluzione precedente è stata quindi conservata senza una nuova calibrazione.

La revisione è stata applicata ai 18 compartimenti precedentemente descritti da relazioni lineari. Le tre relazioni venose periferiche già non lineari sono state mantenute. Sono state confrontate la sola revisione pressione–volume e la sua combinazione con la resistenza variabile della cava inferiore.

La Tabella 5.4 riporta i risultati della variante combinata, successivamente utilizzata per il confronto con e senza PFO, con Kp = 2 mmHg e Kv = 8 mL.

α	Volume AD minimo [mL]	Volume VS minimo [mL]	Pressione transmurale AD minima [mmHg]	Gradiente AD − AS massimo [mmHg]
0	0,4973	2,8277	−34,038	8,0362
0,5	1,4881	5,6379	−12,801	7,0723
1	18,0231	22,3041	1,733	2,4875

Tabella 5.4 — Risposta alla manovra senza PFO dopo la revisione pressione–volume e della resistenza della cava. *Gli estremi riportati possono verificarsi in istanti differenti.*

Con la formulazione rivista, tutti e tre gli scenari hanno completato la finestra temporale mantenendo volumi positivi. La Figura 5.4 mostra tuttavia che, per α = 0 e α = 0,5, la compressione produce ancora volumi atriali e ventricolari molto piccoli. La positività costituisce quindi un requisito matematico soddisfatto, mentre la plausibilità fisiologica di queste condizioni rimane da verificare.

Durante la compressione si osserva una riduzione del sangue contenuto nei compartimenti toracici, seguita da un ritorno verso il controllo dopo il rilascio. Poiché il volume totale è conservato, tale andamento rappresenta una redistribuzione interna.

Il gradiente interatriale rimane prevalentemente negativo durante la fase compressiva e presenta finestre positive intorno al rilascio. Queste finestre costituiscono la condizione favorevole al successivo passaggio destro–sinistro attraverso il ramo PFO.

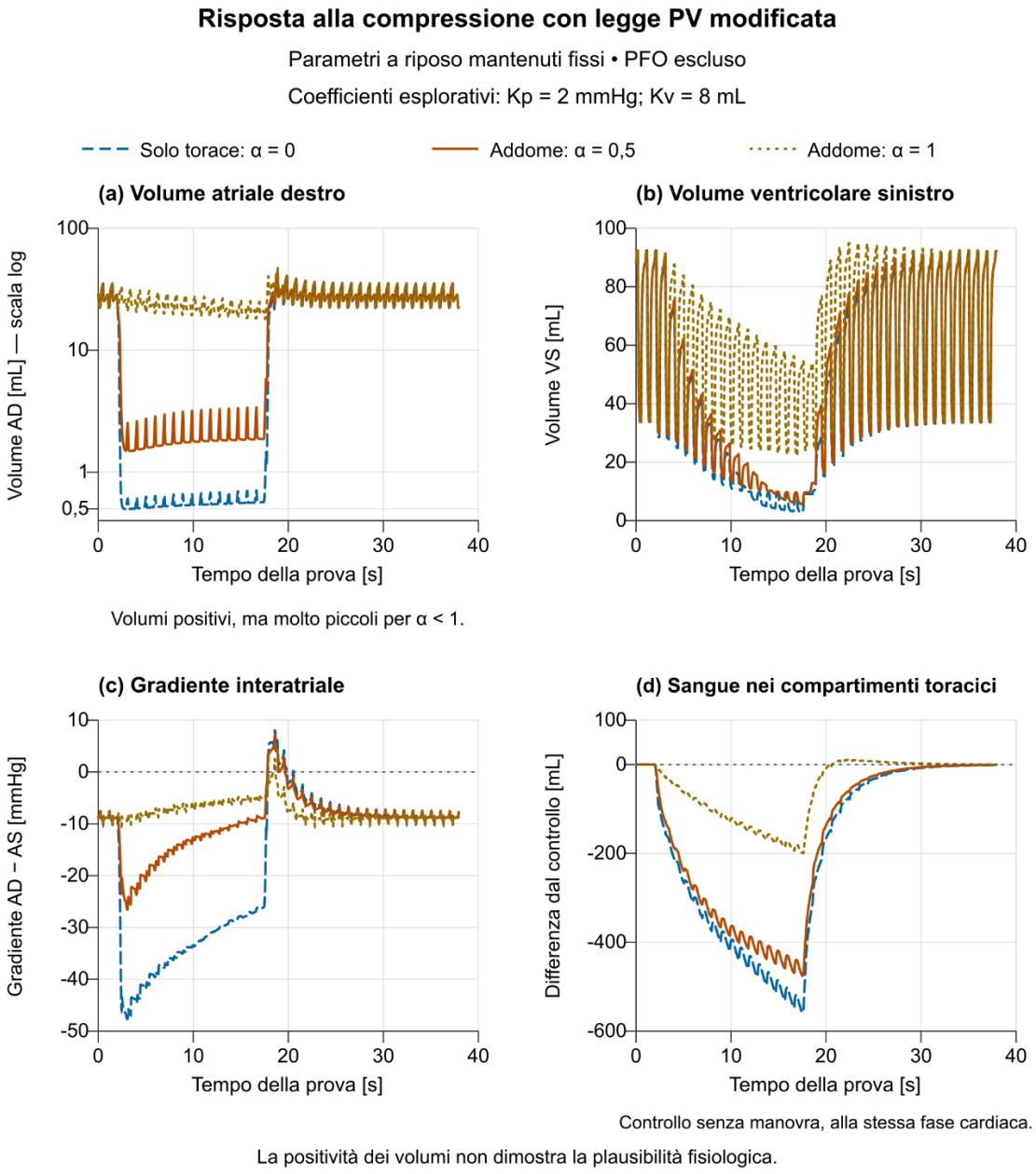


Figura 5.4 — Risposta del circuito alla manovra dopo la revisione delle leggi pressione–volume. *Andamenti del volume atriale destro, del volume ventricolare sinistro, del gradiente interatriale e della variazione del sangue toracico rispetto al controllo. Il PFO è escluso e i coefficienti sono Kp = 2 mmHg e Kv = 8 mL. La scala logaritmica del volume atriale destro evidenzia i piccoli volumi residui. Elaborazione del presente lavoro.*

Il recupero è stato valutato confrontando la simulazione con un controllo senza forzante alla stessa fase cardiaca. Nell'ultimo ciclo della finestra di osservazione, conclusa 20 s dopo il rilascio, lo scarto massimo delle pressioni era circa 0,536

mmHg per $\alpha = 0$, 0,413 mmHg per $\alpha = 0{,}5$ e 0,170 mmHg per $\alpha = 1$. Il ritorno verso il controllo era quindi avanzato, ma non completamente concluso.

Il confronto indipendente fra MATLAB e C ha mostrato scarti massimi pari a circa $6{,}35 \times 10^{-6}$ mmHg sulle pressioni e $1{,}85 \times 10^{-6}$ mL sui volumi. Anche il controllo con tolleranze più strette è stato superato. Rimane distinta da queste verifiche numeriche la necessità di confrontare la risposta compressiva con dati sperimentali adeguati.

5.5 Apertura del PFO, portata e volume durante la manovra

Dopo le verifiche del circuito senza PFO, le tre geometrie sono state inserite separatamente nei tre scenari di compressione. Le dimensioni geometriche utilizzate sono quelle descritte nel capitolo 3 e derivate dal riferimento di Morelli e collaboratori. [1]

Per ciascuno scenario sono stati mantenuti identici l'assetto iniziale, la fase cardiaca, i parametri cardiovascolari e la forzante esterna. Il disegno principale comprendeva pertanto nove simulazioni con PFO e tre controlli senza PFO.

L'apertura del ramo è stata definita dalla positività del gradiente AD − AS. Si tratta di un'apertura ideale del collegamento idraulico: il modello non descrive il movimento del lembo o una variazione dinamica della geometria.

Il flusso si è concentrato intorno al rilascio della compressione. Prima dell'apertura, le traiettorie coincidevano con quelle del corrispondente controllo senza PFO. Il controllo aggiuntivo a riposo con Pat2 ha confermato l'assenza di portata nel ramo in mancanza della manovra.

α	Geometria	Picco di portata PFO [mL/s]	Volume trasferito [mL]
0	Pat1	0,4429	0,5035
0	Pat2	9,2787	11,5675
0	Pat3	1,4586	1,7915
0,5	Pat1	0,4047	0,3561
0,5	Pat2	8,6655	8,4706
0,5	Pat3	1,3517	1,2930
1	Pat1	0,1830	0,0222
1	Pat2	4,8609	0,6853
1	Pat3	0,7016	0,0926

Tabella 5.5 — Picco di portata e volume totale trasferito attraverso il PFO durante la manovra. *Risultati MATLAB della formulazione accoppiata con Kp = 2 mmHg e Kv = 8 mL.*

In tutti gli scenari Pat2 ha prodotto il maggiore trasferimento, seguita da Pat3 e Pat1. L'ordinamento è coerente con la diversa risposta idraulica delle geometrie già osservata nel modello a gradiente imposto. Non costituisce tuttavia una graduatoria di rischio clinico.

Il confronto fra le tre ipotesi di compressione evidenzia inoltre l'importanza dell'evoluzione temporale del gradiente. Per Pat2, la durata complessiva di apertura è risultata circa 2,015 s per $\alpha = 0$, 1,647 s per $\alpha = 0{,}5$ e 0,239 s per $\alpha = 1$. Nel caso intermedio l'apertura era suddivisa in due intervalli.

Con $\alpha = 1$, Pat2 raggiunge ancora un picco di 4,861 mL/s, ma trasferisce soltanto 0,685 mL. La breve durata della finestra favorevole spiega perché il solo picco di portata non sia sufficiente a descrivere l'entità dello shunt.

La Figura 5.5 mostra le portate e i rispettivi integrali cumulativi. Il volume trasferito cresce durante l'apertura e rimane costante dopo la chiusura del ramo.

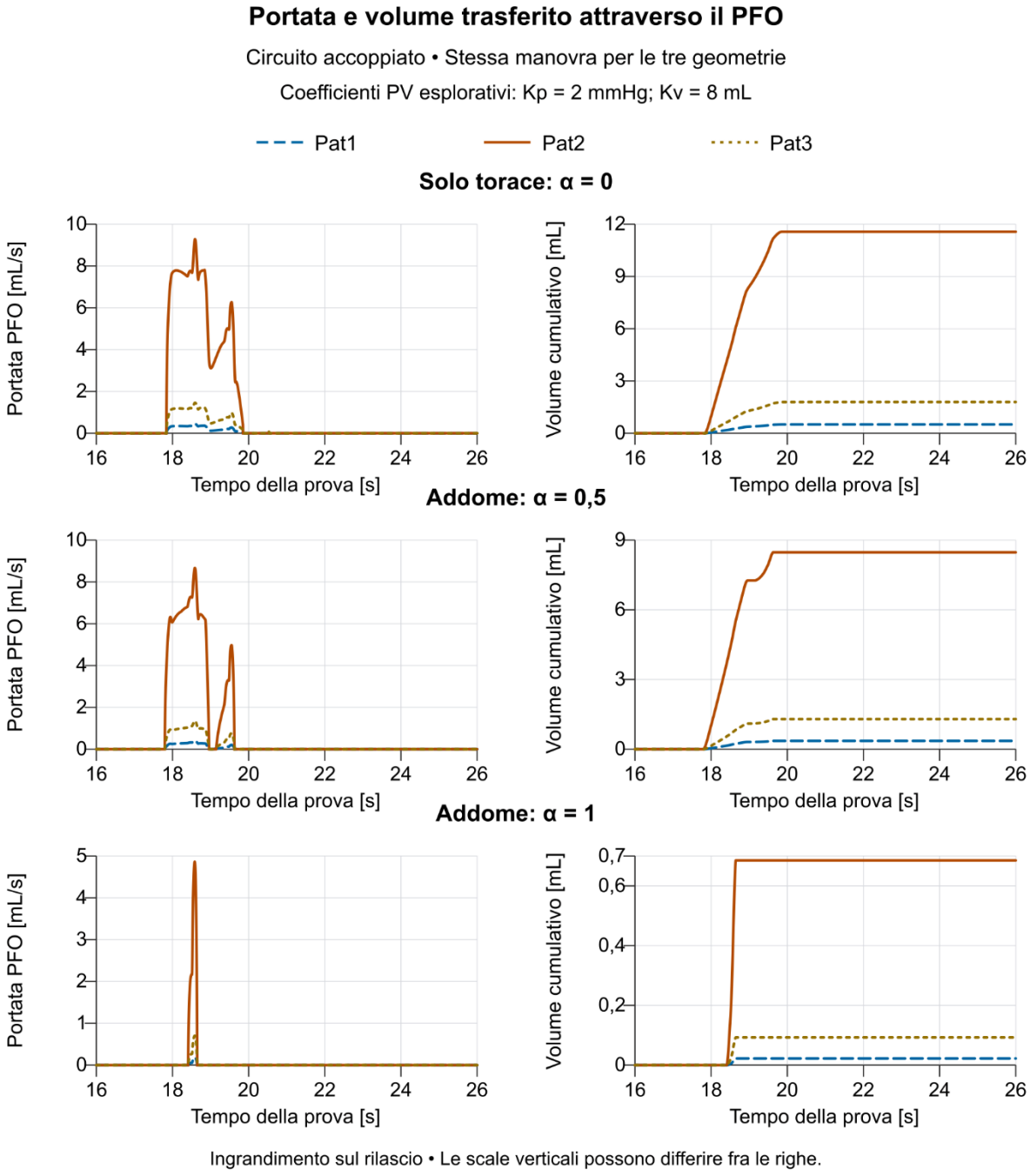


Figura 5.5 — Portata e volume cumulativamente trasferito attraverso le tre geometrie PFO durante la stessa manovra. *Dall'alto verso il basso, le righe rappresentano le ipotesi di trasmissione addominale α = 0, α = 0,5 e α = 1. La colonna sinistra mostra la portata, quella destra il volume cumulativo. È riportato un ingrandimento della fase di rilascio e del recupero iniziale. Le scale verticali possono differire fra le righe. Fonte: elaborazione del presente lavoro.*

5.6 DIFFERENZE PRESSORIE FRA CIRCUITO CON E SENZA PFO

L'effetto del collegamento sulle pressioni è stato quantificato sottraendo, a ogni istante, la pressione del controllo senza PFO da quella ottenuta con PFO. Il confronto è stato effettuato alla stessa fase cardiaca e con la stessa forzante.

Una differenza negativa della pressione atriale destra indica quindi una pressione inferiore in presenza del collegamento. Una differenza positiva della pressione atriale sinistra indica invece una pressione superiore rispetto al controllo.

α	Geometria	Minimo della differenza di pressione AD [mmHg]	Massimo della differenza di pressione AS [mmHg]
0	Pat1	−0,0130	0,0171
0	Pat2	−0,2819	0,3759
0	Pat3	−0,0441	0,0583
0,5	Pat1	−0,0109	0,0205
0,5	Pat2	−0,2491	0,3428
0,5	Pat3	−0,0384	0,0723
1	Pat1	−0,0035	0,0023
1	Pat2	−0,0981	0,0663
1	Pat3	−0,0138	0,0092

Tabella 5.6 — Estremi delle differenze pressorie fra circuito con e senza PFO. *Le differenze sono definite come pressione con PFO meno pressione senza PFO. Il minimo della differenza destra e il massimo della differenza sinistra non sono necessariamente simultanei.*

Gli effetti più marcati sono stati osservati per Pat2. Nel caso $\alpha = 0$, la massima riduzione della pressione atriale destra è stata di circa 0,282 mmHg, mentre il massimo incremento della pressione atriale sinistra è stato di circa 0,376 mmHg.

Il segno delle variazioni è coerente con il trasferimento di sangue dall'atrio destro al sinistro. L'effetto evolve però insieme al resto del circuito e non coincide con una semplice redistribuzione istantanea fra due camere isolate.

La Figura 5.6 mostra che le differenze emergono in corrispondenza del passaggio attraverso il PFO e tendono successivamente a ridursi. Le variazioni sono più contenute per Pat1 e Pat3 e nello scenario $\alpha = 1$.

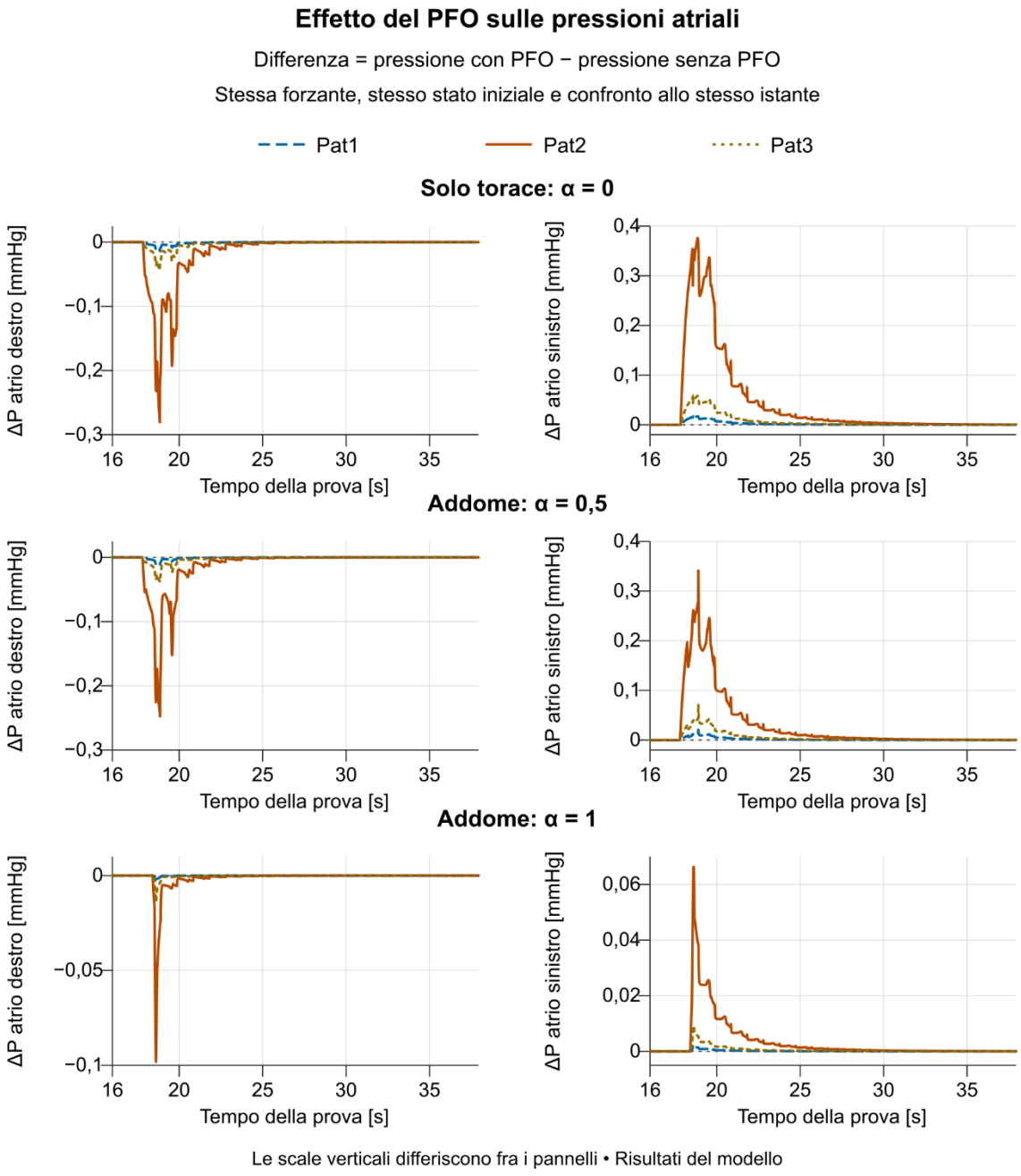


Figura 5.6 — Differenze delle pressioni atriali prodotte dall'inserimento del PFO. *Dall'alto verso il basso, le righe rappresentano le ipotesi di trasmissione addominale α = 0, α = 0,5 e α = 1. La colonna sinistra riporta la differenza della pressione atriale destra, quella destra la differenza della pressione atriale sinistra. Ogni curva rappresenta la pressione con PFO meno quella del controllo senza PFO, confrontate allo stesso istante e con la stessa forzante. Le scale verticali differiscono fra i pannelli. Fonte: elaborazione del presente lavoro.*

Gli estremi riportati in tabella non devono essere sommati per ricavare una variazione massima del gradiente, poiché possono verificarsi in istanti differenti. La modifica del gradiente deve essere valutata sulle due pressioni contemporanee.

Il risultato ottenuto quantifica pertanto l'effetto pressorio del collegamento all'interno del modello. L'entità delle variazioni non consente, da sola, di attribuire al PFO un beneficio emodinamico o un significato clinico.

5.7 QUANTIFICAZIONE DELLA RETROAZIONE SUL VOLUME TRASFERITO

Seguendo il procedimento descritto nel paragrafo 3.11, il volume trasferito nel circuito accoppiato è stato confrontato con quello ottenuto applicando la stessa legge di portata al gradiente del controllo senza PFO, mantenuto assegnato. Il confronto consente di quantificare quanto la modifica delle pressioni dovuta al flusso interatriale influisca sul volume trasferito.

La Tabella 5.7 riporta i risultati per Pat2, che presenta il maggiore trasferimento.

α	Volume a gradiente assegnato [mL]	Volume nel circuito accoppiato [mL]	Riduzione [%]
0	12,5088	11,5675	7,53
0,5	9,1763	8,4706	7,69
1	0,7156	0,6853	4,23

Tabella 5.7 — Effetto della retroazione sul volume trasferito per Pat2. *Il volume a gradiente assegnato è ottenuto applicando la legge PFO al gradiente del controllo senza PFO. La riduzione percentuale è riferita a tale volume.*

In tutte le condizioni considerate, l'accoppiamento ha ridotto il volume rispetto al calcolo sul gradiente assegnato. La riduzione è stata inferiore per le altre geometrie: compresa fra 0,18% e 0,39% per Pat1 e fra 0,65% e 1,34% per Pat3.

Il risultato evidenzia una retroazione limitante: il passaggio di sangue modifica le pressioni atriali e riduce il trasferimento rispetto a quello calcolato mantenendo il gradiente del controllo. L'effetto è particolarmente visibile nella geometria che consente il maggiore flusso.

I pannelli superiori della Figura 5.7 riassumono i volumi accoppiati e le riduzioni percentuali. Questo confronto collega l'analisi del circuito con quella a gradiente imposto del capitolo 4, mostrando quale differenza introduca la possibilità del flusso di modificare il proprio gradiente motore.

La proporzionalità fra volume e durata osservata negli esperimenti del capitolo precedente derivava dalla dilatazione temporale di una forma pressoria assegnata. Nel circuito accoppiato, ampiezza e durata delle finestre positive dipendono dalla risposta del sistema. Non è quindi possibile trasferire automaticamente quella proporzionalità alla durata del plateau della manovra.

5.8 SENSIBILITÀ AI COEFFICIENTI DELLA LEGGE DI COMPRESSIONE

I coefficienti della legge pressione–volume nella regione compressa non sono stati identificati mediante misure specifiche della manovra. È stata pertanto valutata la sensibilità dei risultati a variazioni di Kp e Kv, mantenendo invariati i restanti parametri.

Oltre alla coppia di riferimento Kp = 2 mmHg e Kv = 8 mL, sono state considerate le coppie (1 mmHg; 8 mL), (4 mmHg; 8 mL), (2 mmHg; 4 mL) e (2 mmHg; 16 mL). Le variazioni sono state applicate a un coefficiente alla volta.

Per il confronto con PFO l'analisi è stata concentrata su Pat2, che aveva mostrato gli effetti maggiori sul trasferimento e sulle pressioni. Le quattro coppie aggiuntive sono state studiate nei tre scenari di trasmissione addominale, ottenendo dodici prove supplementari nell'implementazione indipendente C/NumPy. Ogni prova è stata controllata con due passi di integrazione. Queste analisi sono distinte dalle simulazioni principali eseguite in MATLAB.

α	Volume con coefficienti di riferimento [mL]	Intervallo nelle prove di sensibilità [mL]
0	11,5675	11,4713–11,6873
0,5	8,4706	8,4519–8,4883
1	0,6853	Circa 0,6853

Tabella 5.8 — Sensibilità del volume trasferito da Pat2 ai coefficienti della legge di compressione. *Gli intervalli indicano il minimo e il massimo ottenuti nelle combinazioni esaminate e non rappresentano intervalli di confidenza.*

Il volume trasferito ha mostrato una variazione contenuta nelle prove considerate. Anche la massima riduzione della pressione atriale destra è rimasta prossima a 0,282 mmHg per $\alpha = 0$, 0,249 mmHg per $\alpha = 0{,}5$ e 0,098 mmHg per $\alpha = 1$.

Questa relativa stabilità non riguarda però tutte le grandezze del circuito. Nelle corrispondenti prove senza PFO, il volume minimo dell'atrio destro variava approssimativamente fra 0,257 e 0,928 mL per $\alpha = 0$ e fra 0,835 e 2,447 mL per $\alpha = 0{,}5$. La forma della legge costitutiva influenzava quindi sensibilmente il volume residuo durante la compressione, pur producendo variazioni più contenute del trasferimento attraverso Pat2.

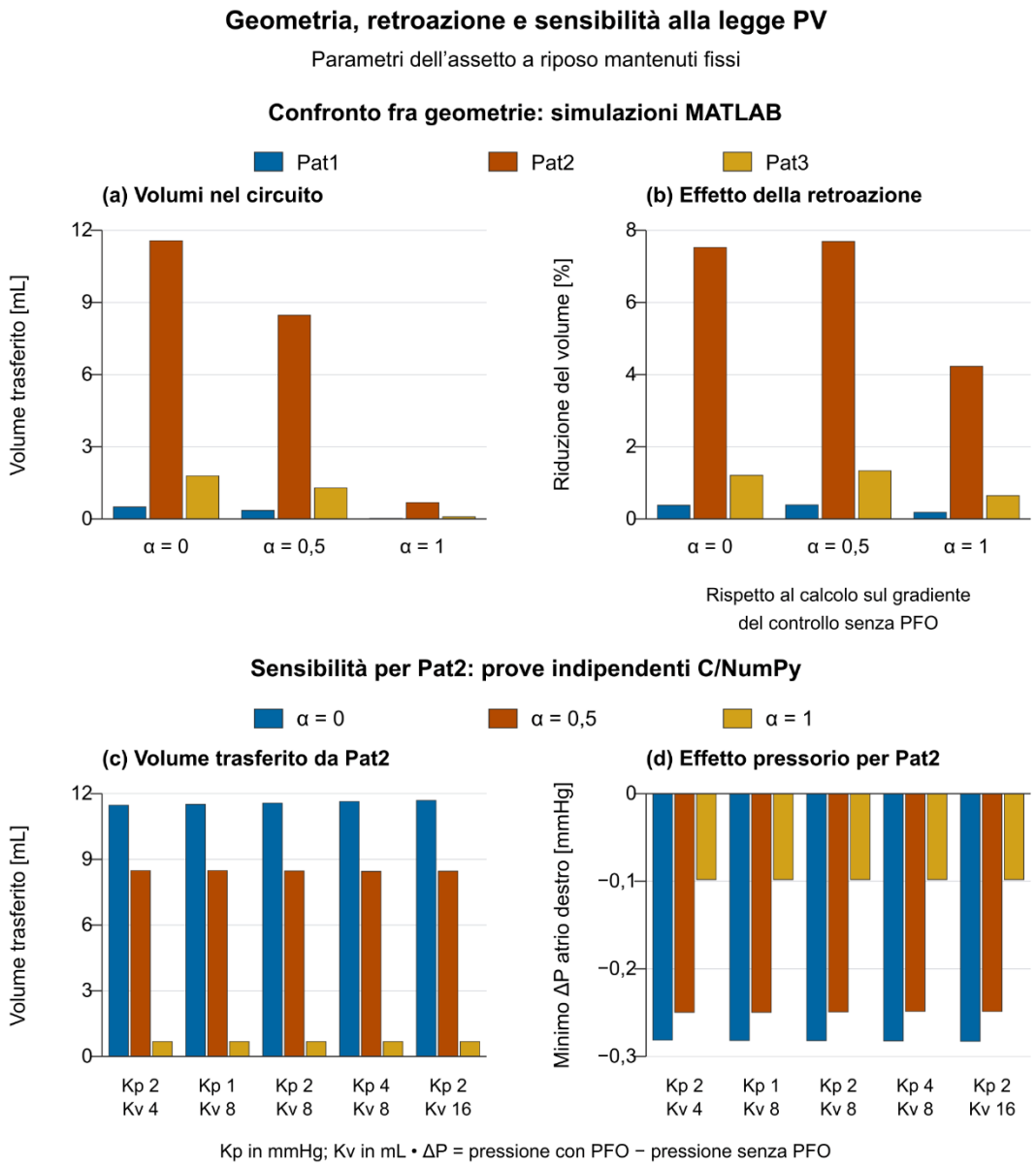


Figura 5.7 — Volume trasferito, retroazione e sensibilità alla legge di compressione. *I pannelli superiori riportano i volumi delle tre geometrie nel circuito accoppiato e la loro riduzione rispetto al calcolo sul gradiente del controllo senza PFO. I pannelli inferiori mostrano, per Pat2, il volume trasferito e il minimo della differenza di pressione atriale destra nelle cinque coppie di coefficienti considerate. Le prove supplementari sono state eseguite in C/NumPy senza ricalibrare l'assetto a riposo. Elaborazione del presente lavoro.*

Le analisi di sensibilità mostrano che, nell'insieme di prove svolto, il trasferimento attraverso Pat2 e il suo effetto pressorio dipendono meno dai coefficienti esplorati rispetto ai minimi di volume delle camere compresse. Tale

risultato rimane circoscritto alle variazioni esaminate e non sostituisce un'analisi globale dell'incertezza.

In particolare, negli scenari $\alpha = 0$ e $\alpha = 0{,}5$ alcune camere attraversano la regione compressa non calibrata anche durante parte dell'apertura del ramo PFO. I risultati ottenuti devono pertanto essere interpretati come stime condizionate alla formulazione adottata.

Capitolo 6 Discussione

I risultati devono essere interpretati considerando la provenienza dei dati, le semplificazioni introdotte e la distinzione fra correttezza del calcolo e capacità di riprodurre il comportamento fisiologico.

6.1 Interpretazione degli effetti di geometria, ampiezza e durata

Il confronto fra le geometrie ha mostrato che, a parità di gradiente assegnato, Pat2 produce portate e volumi trasferiti maggiori rispetto a Pat3 e Pat1. Questo risultato dipende dalla combinazione delle dimensioni del tunnel e dai coefficienti della legge di portata.

La maggiore lunghezza di Pat2 rispetto a Pat1 non determina una minore portata, poiché l'effetto dei diametri più ampi prevale nel modello sull'aumento della lunghezza. Il confronto fra geometrie complete non consente quindi di attribuire la differenza di flusso a una sola dimensione.

L'analisi delle sensibilità locali ha permesso di separare questi contributi. Nelle condizioni considerate, un aumento dell'1% del diametro di uscita determina, al primo ordine, un incremento del volume trasferito di circa il 2,0–2,15%. L'aumento della lunghezza produce invece una riduzione del volume. Questi valori descrivono la risposta locale del modello, mantenendo fissi gli altri ingressi; non rappresentano relazioni statistiche misurate in una popolazione.

Il ruolo rilevante delle dimensioni del tunnel è coerente con lo studio CFD di Morelli e collaboratori, nel quale la morfologia influenza sia la portata sia le caratteristiche locali del flusso. La portata complessiva e le sollecitazioni locali rimangono però grandezze differenti: una geometria che trasferisce meno sangue può presentare velocità o sforzi di taglio localmente elevati. [1]

Anche l'ampiezza del gradiente ha un effetto positivo sulla portata e sul volume trasferito. La relazione non è generalmente proporzionale, perché la legge mista comprende un contributo lineare e uno quadratico nelle perdite di pressione. Quando

il contributo quadratico diventa più rilevante, un aumento percentuale del gradiente produce un aumento percentuale inferiore della portata.

Questa interpretazione è coerente con le elasticità rispetto all'ampiezza ottenute per le tre geometrie, comprese fra circa 0,56 e 0,76 nella finestra esaminata. La diversa sensibilità indica che le geometrie operano in condizioni differenti di ripartizione fra i due contributi della legge.

L'effetto della durata richiede una precisazione. Negli esperimenti a gradiente imposto, il tempo è stato dilatato conservando la forma normalizzata del segnale. In queste condizioni il volume trasferito cresce proporzionalmente alla durata, mentre il picco di portata rimane invariato. Si tratta di una proprietà matematica della trasformazione applicata e della legge quasi stazionaria.

Questo risultato non dimostra che prolungare una manovra reale determini lo stesso incremento proporzionale dello shunt. Nel circuito cardiovascolare, una diversa durata della compressione può modificare il riempimento delle camere, il ritorno venoso e il gradiente durante il rilascio.

Gli esperimenti combinati hanno infine mostrato che la geometria non determina da sola il volume trasferito. Pat1, sottoposta a un gradiente più intenso e prolungato, può trasferire un volume maggiore di Pat3 in una condizione pressoria meno intensa e più breve. Il suo picco di portata rimane tuttavia inferiore. Portata massima e volume cumulativo devono pertanto essere considerati separatamente: la prima descrive l'intensità massima del passaggio, il secondo tiene conto dell'intera evoluzione temporale.

6.2 Significato dell'accoppiamento tra flusso e pressioni

Nel modello a gradiente imposto, la portata viene calcolata a partire da un ingresso pressorio che rimane indipendente dal sangue trasferito. Questa rappresentazione permette di studiare il comportamento idraulico del ramo e di confrontare le geometrie in condizioni controllate.

Nel circuito accoppiato, il passaggio attraverso il PFO modifica invece i bilanci dei due atri. Il sangue che lascia l'atrio destro entra nell'atrio sinistro; le variazioni di volume influenzano le rispettive pressioni, che determinano a loro volta il gradiente e la portata successiva.

Si realizza quindi una retroazione fra flusso e pressioni. Il gradiente interatriale costituisce contemporaneamente la causa del passaggio e una grandezza modificata dal passaggio stesso.

Il confronto con il calcolo sul gradiente del controllo senza PFO mostra che la retroazione limita il volume trasferito. L'effetto è più evidente in Pat2, con una riduzione di circa il 4–8%, ed è più contenuto nelle geometrie con minore trasferimento, come documentato nei paragrafi 5.6 e 5.7. Il gradiente del controllo senza PFO non è quindi equivalente a quello che emerge in presenza del collegamento. L'entità della differenza dipende dalle condizioni simulate e non costituisce una percentuale fissa applicabile a qualsiasi PFO o manovra.

L'apertura intorno al rilascio mostra inoltre che il passaggio interatriale non coincide necessariamente con la fase di massima pressione toracica. Nella formulazione adottata, i due atri sono sottoposti alla stessa pressione esterna toracica: il contributo comune si cancella nella loro differenza pressoria. Il gradiente cambia attraverso la risposta dei volumi, delle proprietà delle camere e dei flussi del circuito.

La pressione toracica imposta non può pertanto essere identificata con il gradiente attraverso il PFO. Analogamente, una diminuzione della pressione atriale destra prodotta dal collegamento rappresenta un effetto del modello e non dimostra un beneficio clinico.

6.3 Confronto con la letteratura e contributo del lavoro

Il presente studio utilizza contributi della letteratura che affrontano aspetti differenti del problema: geometria e fluidodinamica del PFO, variazioni pressorie durante manovre provocatorie, comportamento cardiovascolare globale e proprietà pressione–volume delle camere.

Morelli e collaboratori impiegano la CFD per analizzare il flusso nelle geometrie PFO, includendo campi di velocità, sforzi di taglio e traiettorie di particelle. Nel presente lavoro, quel riferimento è stato utilizzato per le dimensioni geometriche e per il confronto delle portate, mentre il modello ridotto descrive il trasferimento complessivo mediante una relazione fra gradiente e portata. Le due rappresentazioni affrontano quindi livelli di dettaglio differenti. [1]

Il confronto del capitolo 4 ha mostrato che la legge mista riproduceva le portate CFD considerate meglio delle alternative esaminate. Questo accordo sostiene la scelta della formulazione per il confronto svolto, ma non stabilisce la sua accuratezza per tutte le geometrie, tutti i gradienti o tutti i transitori. Il riferimento CFD rimane inoltre un risultato computazionale.

Lo studio di Beigel e collaboratori ha fornito la registrazione utilizzata per ricostruire la finestra temporale di pressione atriale destra e pressione di incuneamento polmonare. Il protocollo della figura digitalizzata riguarda la compressione addominale; deve essere mantenuto distinto dalla manovra di Valsalva simulata nella fase successiva. [4]

Konecny e collaboratori hanno misurato simultaneamente le pressioni atriali durante manovre respiratorie, documentando variazioni transitorie del gradiente e differenze fra manovra di Müller e rilascio della Valsalva. Questo riferimento sostiene l'importanza della fase e del tipo di provocazione. I massimi pressori riportati non forniscono però, da soli, l'intera storia temporale necessaria a calcolare un volume trasferito. [9]

Per la rappresentazione globale della circolazione, CVSim costituisce un riferimento consolidato nell'ambito dei modelli a parametri concentrati. Gli studi di Liang e Liu e di Lu e collaboratori mostrano inoltre come la risposta alla Valsalva possa essere affrontata mediante modelli che comprendono interazioni cardiovascolari, respiratorie e meccanismi di regolazione. [5, 6, 17]

Nel presente lavoro è stata studiata una risposta meccanica con parametri operativi mantenuti fissi. L'esclusione della regolazione riflessa rende il confronto più circoscritto e impedisce di attribuire al modello la capacità di riprodurre l'intera risposta fisiologica della manovra.

Anche la revisione della legge pressione–volume si basa su un precedente pubblicato, quello di Neal e Bassingthwaighte. Il raccordo introdotto per conservare il comportamento a riposo e l'ambito di applicazione nel circuito costituiscono adattamenti del presente studio. Le verifiche sperimentali della fonte, riferite a un diverso problema, non validano automaticamente questa applicazione. [14]

Il contributo specifico della tesi consiste nell'aver sviluppato e verificato un percorso che collega questi elementi: confronto delle leggi di portata, analisi separata

e combinata dei fattori, inserimento del ramo nel circuito e quantificazione delle differenze pressorie e della retroazione.

Un ulteriore contributo riguarda l'analisi critica dei limiti del circuito. Gli arresti al volume nullo sono stati ricondotti ai bilanci e alle relazioni costitutive; è stato verificato che la sola modifica delle resistenze non risolveva il problema. La successiva revisione ha permesso di completare le simulazioni, mantenendo esplicita l'incertezza sulla plausibilità dei volumi estremi.

Il lavoro costituisce pertanto uno studio computazionale di integrazione, confronto e analisi dei meccanismi. La sua specificità risiede nel percorso realizzato e nei risultati ottenuti entro le ipotesi dichiarate; non viene rivendicata la priorità scientifica dei singoli principi di modellazione utilizzati.

6.4 Limiti dei dati e delle ipotesi del modello

Un primo limite riguarda la provenienza eterogenea degli ingressi. Le geometrie, la finestra pressoria e i dati aggregati del riposo derivano da studi differenti. La loro combinazione definisce scenari numerici e non ricostruisce soggetti per i quali siano disponibili contemporaneamente anatomia, pressioni, volumi e portate.

La finestra digitalizzata presenta ulteriori limitazioni. Essa comprende soltanto una parte della registrazione pubblicata e il suo inizio non coincide necessariamente con l'inizio della compressione. Lo studio di provenienza riguarda inoltre pazienti sottoposti a trapianto cardiaco, circostanza che limita la generalizzazione della traccia ad altre popolazioni. [4]

La digitalizzazione introduce un'incertezza legata alla risoluzione della figura, allo spessore delle curve e alla leggibilità dei tratti. Il numero di punti ricostruiti non corrisponde al numero di misure cliniche indipendenti. Analogamente, l'accuratezza dell'integrazione del segnale interpolato non elimina l'incertezza della registrazione da cui il segnale è stato ricavato.

La pressione di incuneamento polmonare è stata utilizzata come surrogato della pressione atriale sinistra. Il gradiente ottenuto dalla sottrazione dei due canali deve quindi essere descritto come gradiente surrogato: la disponibilità di registrazioni simultanee non dimostra che i segnali siano equivalenti alle due pressioni atriali dirette in ogni fase del transitorio.

Un secondo gruppo di limiti riguarda la calibrazione a riposo. Le medie e le deviazioni standard utilizzate provengono da dati aggregati e descrivono una popolazione nelle condizioni dello studio. Non identificano un insieme univoco di parametri individuali. [7]

Tutti i sei indicatori del confronto finale sono entrati nella funzione obiettivo. Il loro accordo con il riferimento misura quindi il risultato della calibrazione, mentre non fornisce una verifica indipendente della capacità predittiva. La soluzione ha inoltre raggiunto il limite inferiore assegnato al volume totale di sangue, mostrando una dipendenza dal dominio di ricerca.

La pressione atriale destra e la portata cardiaca non sono state confrontate con dati supini abbinati adeguati. Questa lacuna è particolarmente rilevante per il PFO, perché un'incertezza sulla pressione destra si riflette direttamente sul gradiente interatriale.

Il ramo PFO è descritto mediante geometria fissa, apertura unidirezionale ideale e legge quasi stazionaria. Non sono rappresentati la cinematica del lembo, eventuali variazioni dell'area di passaggio, tempi propri di apertura e chiusura o un termine dinamico di inerzia del flusso. La legge non risolve inoltre la distribuzione spaziale delle velocità e delle pressioni.

Le proprietà del fluido e i coefficienti di perdita sono mantenuti secondo le ipotesi del modello. Le sensibilità geometriche ottenute valgono entro questa rappresentazione e non comprendono automaticamente tutte le fonti di incertezza sulla forma reale del tunnel.

Per la manovra, le pressioni esterne sono assegnate in modo uniforme alle regioni definite nel circuito. Il coefficiente α rappresenta tre ipotesi di trasmissione addominale, senza costituire una distribuzione fisiologica misurata. Non è quindi possibile attribuire una probabilità ai tre scenari o scegliere come più realistico quello che produce il risultato desiderato.

Rimane infine il limite della risposta a basso volume. La revisione pressione–volume evita gli arresti osservati nella formulazione iniziale, ma alcuni scenari raggiungono volumi atriali inferiori a 1 mL e pressioni transmurali fortemente negative. Queste condizioni richiedono un confronto sperimentale specifico.

La modesta variazione del volume trasferito nelle prove sui coefficienti Kp e Kv non elimina tale limite. La sensibilità è stata studiata per un insieme circoscritto di

variazioni e, nel caso del confronto PFO, sulla sola geometria Pat2. Non costituisce una caratterizzazione completa dell'incertezza del modello.

6.5 DISTINZIONE TRA VERIFICA NUMERICA E VALIDAZIONE FISIOLOGICA

La verifica numerica riguarda la corretta implementazione e soluzione delle equazioni adottate. Nel presente lavoro comprende il controllo delle unità, dei bilanci di volume, del verso del flusso, della chiusura del ramo in assenza di gradiente favorevole e della stabilità dei risultati rispetto alle impostazioni numeriche.

Il confronto fra MATLAB e implementazioni indipendenti ha inoltre permesso di verificare pressioni, volumi, portate e quantità integrate attraverso procedure differenti. Il raffinamento del passo e l'uso di tolleranze più strette hanno fornito ulteriori controlli sulla dipendenza dei risultati dalla discretizzazione.

Queste verifiche supportano la coerenza del calcolo. Due implementazioni possono tuttavia concordare perché risolvono correttamente le stesse equazioni, anche quando tali equazioni rappresentano in modo incompleto il fenomeno reale.

La calibrazione costituisce un passaggio distinto: alcuni parametri vengono selezionati per migliorare l'accordo con dati scelti come riferimento. Un buon risultato sui dati utilizzati nella stima non dimostra automaticamente che il modello riproduca osservazioni nuove o condizioni differenti.

La validazione fisiologica richiede invece il confronto delle previsioni con misure sperimentali pertinenti all'uso previsto, valutando anche l'incertezza dei dati e criteri di confronto definiti in anticipo.

Livello	Aspetto valutato	Significato nel presente studio
Verifica numerica	Correttezza dell'implementazione e della soluzione	Bilanci, controlli del passo, tolleranze e confronto fra implementazioni
Confronto con CFD	Accordo fra rappresentazioni computazionali	Valutazione delle leggi di portata rispetto ai casi CFD pubblicati
Calibrazione a riposo	Adattamento dei parametri ai dati selezionati	Riduzione degli scostamenti dei sei indicatori inclusi nella stima
Validazione fisiologica	Capacità di riprodurre misure pertinenti e indipendenti	Non completata per la risposta alla manovra e per lo shunt accoppiato

Tabella 6.1 — Significato dei diversi livelli di confronto utilizzati nel lavoro.

La comparsa di un gradiente positivo durante il rilascio è compatibile, sul piano qualitativo, con le osservazioni di variazioni interatriali durante manovre respiratorie. Tale compatibilità non dimostra però l'accuratezza della sua ampiezza, durata o conseguenza sul volume trasferito. [9]

Anche gli arresti della formulazione iniziale hanno un significato preciso: le verifiche numeriche hanno confermato che il limite persisteva al miglioramento della risoluzione e richiedeva una revisione delle equazioni. Il successivo completamento della simulazione ha superato quel problema matematico, lasciando aperta la valutazione fisiologica.

Il risultato raggiunto è quindi un modello numericamente verificato, calibrato in modo condizionato a riposo e utilizzato per esperimenti esplorativi durante la manovra. La sua applicazione alla previsione quantitativa su singoli pazienti richiederebbe ulteriori dati e confronti.

6.6 DATI E VERIFICHE NECESSARI PER UNA PROSECUZIONE

La prosecuzione dovrebbe partire dai limiti che influenzano direttamente il gradiente e il volume trasferito. La priorità è disporre di dati abbinati, riferiti agli stessi soggetti e allo stesso protocollo, che colleghino geometria del PFO, pressioni e risposta cardiovascolare.

Sarebbero particolarmente utili registrazioni temporali complete e sincronizzate delle pressioni atriali, della fase cardiaca e della manovra, comprendenti riposo, salita, mantenimento, rilascio e recupero. Qualora la pressione atriale sinistra fosse rappresentata da un surrogato, la sua adeguatezza al confronto dinamico dovrebbe essere valutata esplicitamente.

Occorrerebbe inoltre caratterizzare la relazione fra il segnale utilizzato per descrivere lo sforzo respiratorio e le pressioni esterne effettivamente applicabili ai compartimenti. La pressione alla bocca, la pressione toracica e quella addominale non devono essere considerate intercambiabili senza una giustificazione del loro rapporto.

L'acquisizione di informazioni sui volumi e sulla funzione del cuore destro consentirebbe di ridurre l'incertezza che oggi interessa il gradiente interatriale. Dati sulle dimensioni e sulla deformazione del PFO durante la manovra permetterebbero invece di valutare l'adeguatezza dell'ipotesi di geometria fissa e apertura ideale.

Un secondo obiettivo riguarda la verifica sperimentale della legge di portata. Prove su un circuito fisico con geometrie controllate potrebbero confrontare pressione e portata in condizioni stazionarie e variabili nel tempo. Questo passaggio aiuterebbe a valutare i coefficienti di perdita e l'eventuale necessità di introdurre una dinamica del ramo, pur rimanendo distinto dalla validazione dell'intero sistema fisiologico.

Per le relazioni pressione–volume, servirebbero informazioni sul comportamento dei compartimenti nella regione compressa. Il confronto dovrebbe considerare congiuntamente volumi residui, pressioni transmurali e ritorno venoso. La sola conservazione della positività non sarebbe un criterio sufficiente per scegliere la formulazione.

Sul piano computazionale, sarebbe utile estendere l'analisi di ampiezza e durata alla manovra del circuito accoppiato. Gli esperimenti del capitolo 4 isolano questi fattori su un gradiente assegnato; nuovi esperimenti nel circuito permetterebbero di

verificare come una diversa forzante modifichi il gradiente emergente e la finestra di apertura del PFO.

Ulteriori verifiche potrebbero riguardare la fase cardiaca di inizio della compressione, la durata delle rampe, i parametri del cuore destro e l'interazione fra più coefficienti. L'analisi dovrebbe includere l'incertezza degli ingressi, evitando di limitarsi alla variazione di un solo parametro alla volta.

L'introduzione della regolazione riflessa rappresenterebbe un'estensione pertinente qualora l'obiettivo diventasse la riproduzione della risposta complessiva alla Valsalva. I modelli pubblicati offrono riferimenti per questa evoluzione, ma ogni nuova componente richiederebbe dati e controlli coerenti con la maggiore complessità. [5] [17]

Per una validazione successiva, i dati destinati alla stima dei parametri dovrebbero essere distinti da quelli utilizzati per valutare le previsioni. Il confronto dovrebbe esaminare almeno l'andamento del gradiente, gli intervalli di apertura, la portata, il volume trasferito e il recupero delle pressioni, con criteri definiti prima dell'adattamento.

La base costruita in questa tesi consente di affrontare tali verifiche conservando la tracciabilità di dati, ipotesi e calcoli. Il passaggio successivo più rilevante consiste nel confrontare le risposte previste con misure abbinate della stessa manovra, così da individuare quali componenti del modello siano adeguate e quali richiedano una revisione.

Capitolo 7 Conclusioni

Il lavoro ha sviluppato e analizzato un modello del flusso attraverso il forame ovale pervio, considerando gli effetti della geometria e della dinamica pressoria. L'obiettivo computazionale è stato raggiunto attraverso due livelli di rappresentazione: un ramo sottoposto a gradiente assegnato e un circuito cardiovascolare nel quale il trasferimento interatriale modifica le pressioni che lo determinano.

Nel confronto con le portate CFD pubblicate, la legge comprendente contributi viscosi e quadratici ha fornito il migliore accordo complessivo fra le formulazioni esaminate. Tale risultato riguarda le geometrie e il gradiente utilizzati nel confronto e non dimostra un'accuratezza uniforme in tutte le condizioni. A parità di ingresso pressorio, Pat2 ha prodotto il maggiore trasferimento, seguita da Pat3 e Pat1. Le sensibilità locali hanno evidenziato un ruolo rilevante del diametro di uscita, mentre il confronto fra geometrie complete dipende dalla combinazione delle dimensioni.

L'analisi temporale ha mostrato l'importanza di distinguere portata di picco e volume trasferito. Dilatando nel tempo una forma pressoria assegnata, il volume cresce proporzionalmente alla durata, mentre il picco rimane invariato. Questa proprietà deriva dalla trasformazione matematica applicata e non può essere estesa automaticamente alla durata di una manovra fisiologica.

Nel circuito accoppiato, il flusso attraverso il PFO si è concentrato intorno al rilascio della compressione. Per Pat2, la retroazione sulle pressioni ha ridotto il volume trasferito del 4,23–7,69% rispetto al calcolo sul gradiente del controllo senza PFO. Gli effetti pressori più marcati hanno raggiunto circa −0,282 mmHg nell'atrio destro e +0,376 mmHg nell'atrio sinistro, in istanti potenzialmente differenti. Questi risultati quantificano l'interazione fra flusso e pressioni negli scenari simulati.

L'analisi della compressione ha inoltre individuato limiti della formulazione iniziale. La revisione delle relazioni pressione–volume ha consentito di completare le simulazioni mantenendo volumi positivi, ma alcuni stati rimangono estremi e privi di conferma sperimentale. La provenienza eterogenea dei dati, l'assenza di un

confronto adeguato sulle pressioni destre, la geometria fissa e l'esclusione della regolazione riflessa limitano l'interpretazione fisiologica delle previsioni.

Il contributo della tesi consiste nell'integrazione dei modelli, nel confronto controllato delle ipotesi e nella diagnosi dei loro limiti. I controlli numerici e i materiali di calcolo documentano la coerenza e la riproducibilità delle prove. Una prosecuzione dovrebbe confrontare le previsioni con misure sincronizzate della stessa manovra, verificando soprattutto il comportamento sotto compressione e il gradiente interatriale.

Bibliografia

[1] Morelli F, Guadagno V, Mencarini T, Brambilla M, Fusini L, Bozzi S, et al. Morphotype-based risk stratification in patients with patent foramen ovale using computational fluid dynamics. *Scientific Reports*. 2025;15:34557. DOI: 10.1038/s41598-025-17926-x.

[2] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic Proceedings*. 1984;59(1):17–20. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)60336-X.

[3] Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(18):1148–1152. DOI: 10.1056/NEJM198805053181802.

[4] Beigel R, Goland S, Siegel RJ. Comparison of the effect on right atrial pressure of abdominal compression versus the Valsalva maneuver. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(1):183–186. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.040.

[5] Liang F, Liu H. Simulation of hemodynamic responses to the Valsalva maneuver: an integrative computational model of the cardiovascular system and the autonomic nervous system. *Journal of Physiological Sciences*. 2006;56(1):45–65. DOI: 10.2170/physiolsci.RP001305.

[6] Heldt T, Mukkamala R, Moody GB, Mark RG. CVSim: an open-source cardiovascular simulator for teaching and research. *The Open Pacing, Electrophysiology & Therapy Journal*. 2010;3:45–54. DOI: 10.2174/1876536X01003010045.

[7] Wright SP, Goodman JM, Sasson Z, Granton JT, Mak S. Left atrial reservoir pressure-volume relations during exercise in healthy older adults. *Journal of Applied Physiology*. 2024;136(4):901–907. DOI: 10.1152/japplphysiol.00905.2023. Materiale supplementare dell'articolo: 10.6084/m9.figshare.25203008.

[8] Tumminelli A. *Forame ovale pervio (PFO) per subacquei*. ATIS Diving Club [Internet]. 17 luglio 2024; aggiornato il 24 gennaio 2025. Consultato il 23 settembre 2026. Disponibile all'indirizzo: https://atisdiving.it/forame-ovale-pervio-pfo-per-subacquei/

[9] Konecny T, Khanna AD, Novak J, Jama AA, Zawadowski GM, Orban M, et al. Interatrial pressure gradients during simulated obstructive sleep apnea: a catheter-based study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;84(7):1138–1145. DOI: 10.1002/ccd.25433.

[10] Stewart JM, Montgomery LD. Reciprocal splanchnic-thoracic blood volume changes during the Valsalva maneuver. *American Journal of Physiology–Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288(2):H752-H758. DOI: 10.1152/ajpheart.00717.2004.

[11] Randall EB, Billeschou A, Brinth LS, Mehlsen J, Olufsen MS. A model-based analysis of autonomic nervous function in response to the Valsalva maneuver. Journal of Applied Physiology. 2019;127(5):1386–1402. DOI: 10.1152/japplphysiol.00015.2019.

[12] Heldt T, Shim EB, Kamm RD, Mark RG. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *Journal of Applied Physiology*. 2002;92(3):1239–1254. DOI: 10.1152/japplphysiol.00241.2001.

[13] Heldt T. *Computational models of cardiovascular response to orthostatic stress*. Tesi di dottorato. Cambridge (MA): Massachusetts Institute of Technology; 2004. Disponibile all'indirizzo: https://dspace.mit.edu/handle/1721.1/28761.

[14] Neal ML, Bassingthwaighte JB. Subject-specific model estimation of cardiac output and blood volume during hemorrhage. *Cardiovascular Engineering*. 2007;7(3):97–120. DOI: 10.1007/s10558-007-9035-7.

[15] Sochi T. *The flow of Newtonian fluids in axisymmetric corrugated tubes*. arXiv [preprint]. 2010;arXiv:1006.1515. DOI: 10.48550/arXiv.1006.1515.

[16] Williams ND, Brady R, Gilmore S, Gremaud P, Tran HT, Ottesen JT, et al. Cardiovascular dynamics during head-up tilt assessed via pulsatile and non-pulsatile models. *Journal of Mathematical Biology*. 2019;79(3):987–1014. DOI: 10.1007/s00285-019-01386-9.

[17] Lu K, Clark JW Jr, Ghorbel FH, Ware DL, Bidani A. A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the Valsalva maneuver. *American Journal of Physiology–Heart and Circulatory Physiology*. 2001;281(6):H2661–H2679. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.6.H2661.

[18] Zamanian SA. *Modeling and simulating human cardiovascular response to acceleration*. Tesi di Master of Science, Department of Electrical Engineering and Computer Science. Cambridge (MA): Massachusetts Institute of Technology; 2007. Disponibile all'indirizzo: Collegamento permanente MIT — Zamanian