

# **POLITECNICO DI TORINO**

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA PER L'AMBIENTE E IL TERRITORIO



TESI DI LAUREA MAGISTRALE

**Fluidodinamica del sistema arterioso durante l'infanzia e l'adolescenza**  
**(Fluid dynamics of the arterial tree during infancy and adolescence)**

**RELATORI**

**PROF. LUCA RIDOLFI**

**DOTT. ING. ANDREA GUALA**

**CANDIDATA**

**MARIA VITTORIA RAGUSO**

**MARZO 2018**

*E se non puoi la vita che desideri  
cerca almeno questo  
per quanto sta in te: non sciuparla  
nel troppo commercio con la gente  
con troppe parole in un viavai frenetico.  
Non sciuparla portandola in giro  
in balia del quotidiano  
gioco balordo degli incontri  
e degli inviti,  
fino a farne una stucchevole estranea.*

***Kavafis***

## *Abstract*

L'ipertensione arteriosa è una condizione clinica in cui la pressione sanguigna, nelle arterie della circolazione sistemica, risulta elevata. Ciò comporta un significativo aumento di lavoro per il cuore. La malattia ipertensiva è responsabile della diminuzione dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti e i disturbi provocati gravano sugli organi vitali quali cervello, cuore, retina, vasi arteriosi e rene. Nella gran parte delle società contemporanee, si ha un incremento della pressione sanguigna con l'invecchiamento e il rischio, in età avanzata, di diventare ipertesi è notevole. Eppure l'ipertensione si verifica abbastanza comunemente anche nei bambini e negli adolescenti ed è associata all'aumento dei rischi per la salute a lungo termine.

Nel presente lavoro di tesi, si vogliono analizzare, per mezzo della modellizzazione idraulica, le principali caratteristiche emodinamiche del sistema arterioso durante l'infanzia e l'adolescenza, ai fini di trarre informazioni utili anche dal punto di vista clinico. Sulla base del modello convalidato negli studi di *Guala et al. (2015),1* per l'analisi del sistema emodinamico di un vent'enne sano, successivamente esteso alla valutazione del fenomeno dell'invecchiamento (*Guala et al. (2015),2*) è avvenuta la rielaborazione del codice per la simulazione fluidodinamica arteriosa, in campo pediatrico. Per poter operare in un ambito fisiologico differente, è stato necessario applicare delle modifiche sostanziali ad alcune leggi costitutive che supportano il modello. Lo studio si concentra sulla regione aortica e sulla pressione centrale, che gioca un ruolo chiave nella previsione dei problemi cardiovascolari e le sue alterazioni hanno un alto valore prognostico. Il tutto si basa su un convalidato modello matematico multiscala, che consente di analizzare il modello d'onda spaziotemporale e chiarire l'interazione tra onde dirette e a ritroso.

Dopo la fase di comprensione delle leggi alla base dell'emodinamica arteriosa e quindi l'apprendimento delle nozioni più importanti in campo medico, relative all'apparato cardiocircolatorio, prima in generale (adulti) e poi nel caso specifico (bambini), segue la parametrizzazione delle variabili che costituiscono il modello. Attraverso un'accurata ricerca bibliografica, sono state raccolte le informazioni riguardanti l'evoluzione nel tempo dei parametri significativi, con l'obiettivo di tracciarne gli andamenti e di descriverne le relazioni. Tale lavoro, è valorizzato dalla scelta accurata, all'interno di un insieme di articoli scientifici, riguardanti l'infanzia e l'adolescenza, delle espressioni matematiche che meglio descrivono le correlazioni esistenti tra ciascuna variabile e l'età. Nel periodo di permanenza a Barcellona, presso Vall d'Hebron University Hospital, sono stati svolti ulteriori approfondimenti relativi ai parametri studiati e all'analisi di alcune variabili complementari, indispensabili per la resa finale del modello. In questa fase sono state esaminate le capacità prestazionali del codice, convalidato in precedenza, che rappresenta il "motore" di tutto il lavoro. Compreso il linguaggio del codice, sono state apportate, ad alcune funzioni, le modifiche necessarie per la nuova configurazione, ovvero sono state implementate le relazioni raccolte, a valle della ricerca bibliografica, al fine di rendere efficiente il modello per la caratterizzazione del sistema arterioso dei bambini e degli adolescenti. Validata l'efficienza di quest'ultimo nel simulare le caratteristiche del sistema emodinamico all'età considerata, si prosegue con l'analisi dei risultati ottenuti.

Il modello fornisce la lettura della variabilità di alcune grandezze caratteristiche del ventricolo sinistro, come, ad esempio, dei volumi ventricolari, e, soprattutto, permette di visualizzare le onde di pressione, e le sue componenti in avanti e a ritroso, in tutti i vasi modellizzati. A partire dai 12 anni, restando in assoluta conformità con le informazioni presenti in letteratura, il codice è in grado di mostrare molteplici aspetti del sistema emodinamico tipici dell'età adolescenziale, alcuni dei quali sono di difficile reperibilità in bibliografia e non potrebbero essere acquisiti, se non con misurazioni *in vivo* sui pazienti.

Sulla base dei risultati soddisfacenti ottenuti, risulta interessante indirizzare i prossimi studi verso gli effetti che l'ipertensione e lo stile di vita hanno sul sistema cardiocircolatorio, attraverso un'ulteriore caratterizzazione soggetto-specifica dell'insieme dei parametri. Ciò permetterà di espandere la convalida alle popolazioni di ipertesi, e di utilizzare, quindi, il modello in contesti clinici, senza porsi limiti di età, dall'adolescenza alla fase di invecchiamento.

Indice

1.	Introduzione.....	4
2.	Il sistema cardiocircolatorio .....	6
2.1.	Muscolo cardiaco e sistema circolatorio.....	6
2.2.	Il ciclo cardiaco.....	8
2.3.	Rendimento del cuore .....	10
2.4.	Caratteristiche fisiche della circolazione .....	13
2.5.	Cardiologia pediatrica.....	15
2.6.	Cenni di anatomia e fisiologia del bambino: principali differenze rispetto all'adulto .....	16
3.	Parametrizzazione delle variabili del modello.....	18
3.1.	Leggi morfometriche e BSA (body surface area).....	18
3.2.	Diametri .....	26
3.3.	Spessori.....	29
3.4.	Heart rate (frequenza cardiaca).....	31
3.5.	Pulse wave velocity (velocità d'onda).....	34
3.6.	End diastolic volume e End systolic volume .....	37
3.7.	Pressioni brachiali.....	40
4.	Scelta delle relazioni.....	43
4.1.	Sintesi delle scelte.....	43
4.2.	Relazioni e normalizzazioni.....	51
5.	Parametri complementari.....	54
5.1.	Tempo di contrazione ventricolare .....	54
5.2.	Elastanza .....	54
5.3.	Resistenza .....	55
6.	Modello utilizzato.....	58
6.1.	Modello matematico .....	59
7.	Validazione del modello.....	65
8.	Simulazioni e analisi.....	74
8.1.	Risultati adolescenza.....	74
8.2.	Sintesi dei risultati .....	82
9.	Discussione dei risultati.....	84
10.	Conclusioni.....	89

Bibliografia.....	91
Sitografia .....	95
Allegato A .....	96

# 1. Introduzione

L'apparato cardiovascolare è un sistema complesso e dinamico, che comprende sangue, cuore e una gerarchia di diversi vasi. Trasporta ossigeno e nutrienti alle cellule, rimuove anidride carbonica e rifiuti, stabilizza la temperatura corporea, mantiene costante l'omeostasi e svolge diversi altri compiti essenziali per la vita. Tuttavia è spesso affetto da patologie importanti, tra le quali ipertensione e aritmie cardiache, che possono recare danni molto gravi alla salute di chi ne soffre.

L'ipertensione arteriosa è una condizione clinica in cui la pressione sanguigna, nelle arterie della circolazione sistemica, risulta elevata. Ciò comporta un significativo aumento di lavoro per il cuore. La malattia ipertensiva è responsabile della diminuzione dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti e i disturbi provocati gravano sugli organi vitali quali cervello, cuore, retina, vasi arteriosi e rene.

Nella gran parte delle società contemporanee, si ha un incremento della pressione sanguigna con l'invecchiamento e il rischio, in età avanzata, di diventare ipertesi è notevole. Eppure l'ipertensione si verifica abbastanza comunemente anche nei bambini e negli adolescenti (2-9% in base ad età, sesso ed etnia) ed è associata all'aumento dei rischi per la salute a lungo termine.

Nel presente lavoro di tesi, si vogliono analizzare, per mezzo della modellizzazione idraulica, le principali caratteristiche emodinamiche del sistema arterioso durante l'infanzia e l'adolescenza, ai fini di trarre informazioni utili anche dal punto di vista clinico.

Sulla base del modello convalidato negli studi di *Guala et al. (2015),1* per l'analisi del sistema emodinamico di un vent'enne sano, successivamente esteso alla valutazione del fenomeno dell'invecchiamento (*Guala et al. (2015),2*) è avvenuta la rielaborazione del codice per la simulazione fluidodinamica arteriosa, in campo pediatrico. Per poter operare in un ambito fisiologico differente, è stato necessario applicare delle modifiche sostanziali ad alcune leggi costitutive che supportano il modello.

Lo studio si concentra sulla regione aortica e sulla pressione centrale, che gioca un ruolo chiave nella previsione dei problemi cardiovascolari e le sue alterazioni hanno un alto valore prognostico. Il tutto si basa su un convalidato modello matematico multiscala, che consente di analizzare il modello d'onda spazio-temporale e chiarire l'interazione tra onde dirette e a ritroso.

Il lavoro percorre diverse tappe, concettuali e logistiche: il primo passo riguarda la fase conoscitiva, dal punto di vista idraulico e contemporaneamente fisiologico, del funzionamento del sistema cardiovascolare. Infatti per comprendere le leggi alla base dell'emodinamica arteriosa e quindi studiarne l'utilizzo nel modello, è stato necessario apprendere le nozioni più importanti in campo medico, relative all'apparato cardiocircolatorio, prima in generale (adulti) e poi nel caso specifico (bambini), evidenziandone le principali differenze (Capitolo 2).

Segue la parametrizzazione delle variabili che costituiscono il modello: attraverso una accurata ricerca bibliografica sono state raccolte le informazioni riguardanti l'evoluzione nel tempo dei parametri significativi, con l'obiettivo di tracciarne gli andamenti e di descriverne le relazioni (Capitolo 3). Tale lavoro, è valorizzato dalla scelta accurata, all'interno di un insieme di articoli scientifici, riguardanti l'infanzia e l'adolescenza, delle espressioni matematiche che meglio descrivono le correlazioni esistenti tra ciascuna variabile e l'età (Capitolo 4).

Nel periodo di permanenza a Barcellona, presso Vall d'Hebron University Hospital, sono stati svolti ulteriori approfondimenti relativi ai parametri studiati e all'analisi di alcune variabili complementari, indispensabili per la resa finale del modello (Capitolo 5). In questa fase sono state esaminate le capacità prestazionali del codice, convalidato in precedenza, che rappresenta il "motore" di tutto il lavoro (Capitolo 6). Compreso il linguaggio del codice, sono state apportate, ad alcune funzioni, le modifiche necessarie per la nuova

configurazione, ovvero sono state implementate le relazioni raccolte, a valle della ricerca bibliografica, al fine di rendere efficiente il modello per la caratterizzazione del sistema arterioso dei bambini e degli adolescenti.

Successivamente è avvenuta la fase di validazione del modello, attraverso il confronto tra i dati di output delle simulazioni prodotte dal codice e i dati raccolti dalla letteratura (Capitolo 7). Testata l'efficienza di quest'ultimo nel simulare le caratteristiche del sistema emodinamico all'età considerata, si prosegue con l'analisi dei risultati ottenuti (Capitolo 8).

Il modello fornisce la lettura della variabilità di alcune grandezze caratteristiche del ventricolo sinistro, come, ad esempio, dei volumi ventricolari, e, soprattutto, permette di visualizzare le onde di pressione, e le sue componenti in avanti e a ritroso, in tutti i vasi modellizzati. In definitiva, è possibile seguire tali andamenti nei principali tratti arteriosi, dall'aorta all'arteria tibiale, e inserirli in un quadro complessivo ad ampio spettro temporale, dall'adolescenza alla vecchiaia (Capitolo 9).

Il codice, quindi, permette di riprodurre il campo di moto del sangue, rappresentato sia come flusso (portata), che come onda di pressione, in ogni ramo dell'albero arterioso simulato. A partire dai 12 anni, restando in assoluta conformità con le informazioni presenti in letteratura, il codice è in grado di mostrare molteplici aspetti del sistema emodinamico tipici dell'età adolescenziale, alcuni dei quali sono di difficile reperibilità in bibliografia e non potrebbero essere acquisiti, se non con misurazioni *in vivo* sui pazienti. Le potenzialità della modellizzazione eseguita sono fruibili nella prognosi di patologie cardiovascolari.

## 2. Il sistema cardiocircolatorio

“Per vivere le cellule hanno bisogno continuamente di ossigeno ( $O_2$ ) e di sostanze nutritive, e nello stesso tempo, per mantenere la loro vitalità e svolgere le attività cui sono preposte, hanno bisogno di essere liberate dagli scarti che producono, in particolare, dall’anidride carbonica ( $CO_2$ ). A ciò provvede il sangue, che scorre nel sistema circolatorio del corpo grazie all’azione di pompa del cuore.

L’apparato cardiocircolatorio è un sistema complesso costituito dal cuore e da una serie di condotti, i vasi sanguigni. Il cuore lavora senza sosta come pompa aspirante, che raccoglie il sangue venoso non ossigenato da tutto il corpo e come pompa premente, che spinge il sangue nei polmoni per essere ossigenato e quindi nelle arterie per essere distribuito a tutto l’organismo. Delle dimensioni di un pugno, questo potente muscolo si contrae in risposta a segnali elettrici prodotti da un suo sistema elettrico: esso pompa da 5 a 6 litri di sangue in un minuto, a riposo, ma più di 20 litri durante l’esercizio fisico.”(www.cuorevivo.it, 2017)

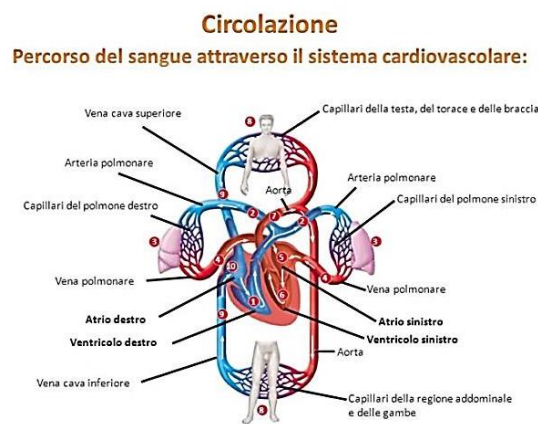


Figura 1. Schematizzazione del sistema cardiovascolare

### 2.1. Muscolo cardiaco e sistema circolatorio

#### *Fisiologia del muscolo cardiaco*

Il cuore è composto, per la maggior parte, da tre tipi di muscolo cardiaco: atriale, ventricolare e un muscolo costituito da speciali fibre, eccitatorie e conduttive. I muscoli atriali e ventricolari si contraggono nello stesso modo dei muscoli scheletrici, tranne che per la durata della contrazione che risulta più lunga. Al contrario, le fibre specializzate nella conduzione e nell’eccitazione si contraggono debolmente poiché contengono solo fibre contrattili; invece esibiscono scariche elettriche ritmiche e automatiche nella forma di potenziale di azione, attraverso il cuore, provvedendo al sistema eccitatorio che controlla il battito cardiaco.

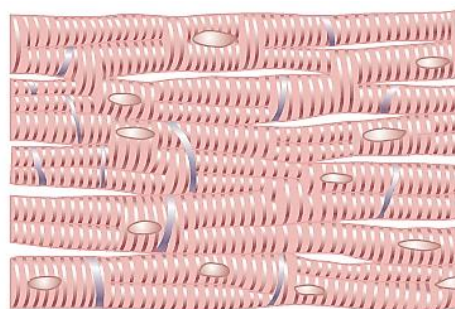


Figura 2. Natura di interconnessione fibrosa del muscolo cardiaco (Hall, 2015)



### **Anatomia fisiologica del muscolo cardiaco**

La *figura 2* mostra una tipica immagine istologica del muscolo cardiaco, mettendo in evidenza le fibre alloggiato in una sorta di traliccio, in cui si dividono, si combinano e si diffondono nuovamente. Un'altra caratteristica, immediatamente visibile, riguarda la striatura del muscolo, uguale alla tipica trama del muscolo scheletrico. Inoltre, il cuore ha delle tipiche miofibrille che contengono filamenti di actina e miosina identici a quelli trovati nel muscolo scheletrico; questi filamenti si trovano fianco a fianco e scorrono l'uno sull'altro durante la contrazione, nello stesso modo del muscolo scheletrico.

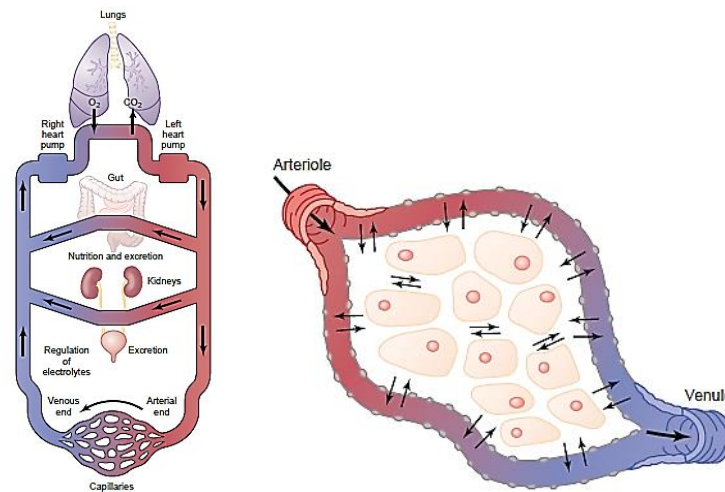
Le aree scure che attraversano le fibre del muscolo cardiaco sono chiamate dischi intercalati; sono effettivamente delle membrane che separano individualmente le cellule del cuore da altre cellule. Così, le fibre del muscolo cardiaco sono fatte di tante cellule individuali connesse in serie e in parallelo con le altre.

### **Meccanismi omeostatici dei principali sistemi funzionali**

Il termine omeostasi è usato dai fisiologi con il significato di "conservazione delle condizioni costanti all'interno dell'ambiente". Essenzialmente tutti gli organismi e i tessuti del corpo hanno funzioni che aiutano a mantenere queste condizioni costanti. Per esempio, i polmoni forniscono l'ossigeno al fluido extracellulare per ricaricare quello usato dalle cellule, i reni mantengono costante la concentrazione degli ioni, e il sistema gastrointestinale provvede al nutrimento. Per continuare il discorso, i differenti sistemi funzionali del corpo e i loro contributi all'omeostasi, fanno capo ad una teoria base del "*body's control system*", che permette ad ogni sistema di operare senza apporti esterni.

### **Trasporto fluido extracellulare e sistema di miscelazione: il sistema circolatorio**

Il fluido extracellulare è trasportato in tutte le parti del corpo in due stadi. Il primo è rappresentato dal movimento del sangue attraverso i canali sanguigni nel corpo, il secondo dal movimento esistente tra i capillari e gli spazi intercellulari nelle cellule tessutali. La *figura 3(a)* mostra la circolazione completa del sangue.



**Figura 3. (a) Organizzazione generale del sistema circolatorio e (b) sistema di diffusione dei costituenti organici (Hall, 2015)**

Tutto il sangue, nella circolazione sistemica, attraversa l'intero circuito mediamente ogni minuto, quando una persona è estremamente attiva. Mentre il sangue passa attraverso i capillari sanguigni, avvengono continui scambi di fluido extracellulare, tra la porzione di plasma del sangue e il liquido interstiziale che riempie gli spazi intercellulari.

Questo processo è mostrato in *figura 3(b)*. Le pareti dei capillari sono permeabili alla maggior parte delle molecole del plasma, fatta eccezione per le grandi molecole proteiche del plasma. Perciò, una grande quantità di fluido e i suoi costituenti disciolti si diffondono avanti e indietro tra il sangue e gli spazi tessutali, come mostrano le frecce.

Questo processo di diffusione è causato dal movimento cinetico delle molecole sia nel plasma che nel fluido interstiziale. Cioè, il fluido e le molecole disciolte sono continuamente in movimento e rimbalzano in tutte le direzioni nel plasma e nello spazio intercellulare, e anche attraverso i pori dei capillari.

Le cellule più lontane si trovano a poco più di 50 micrometri dal capillare, così da garantire la diffusione della maggior parte delle sostanze dai capillari alle cellule stesse, in pochissimi secondi. Quindi il fluido extracellulare, che è presente sia nel plasma che nel fluido interstiziale, è continuamente miscelato, in modo tale da mantenere una completa omogeneità di liquido extracellulare in tutto il corpo.

## 2.2. Il ciclo cardiaco

Gli eventi “cardiaci”, che avvengono dall’inizio di un battito fino al successivo, costituiscono un ciclo cardiaco. Ogni ciclo parte da una spontanea generazione del potenziale d’azione nel nodo sinusale. Questo nodo è situato nella parete laterale superiore dell’atrio destro vicino all’apertura della vena cava superiore: il potenziale d’azione viaggia da quel punto rapidamente attraverso gli atri e tramite il fascio A-V arriva nei ventricoli.

A causa di questa speciale organizzazione del sistema di conduzione dagli atri ai ventricoli, c’è un ritardo di poco più di 0.1 secondi durante il passaggio dell’impulso cardiaco dagli atri ai ventricoli. Questo permette agli atri di contrarsi in anticipo rispetto alla contrazione ventricolare, in modo tale da pompare sangue nei ventricoli prima che la contrazione ventricolare forte inizi. Così le azioni degli atri sono le prime pompe per i ventricoli, e i ventricoli a loro volta forniscono la maggior parte di energia per muovere il sangue attraverso il sistema vascolare del corpo.

### *Diastole e Sistole*

Il ciclo cardiaco consiste in un periodo di rilassamento chiamato diastole, durante il quale il cuore si riempie di sangue, seguito da un periodo di contrazione chiamato sistole. La *figura 4* mostra i diversi eventi durante il ciclo cardiaco per la parte sinistra del cuore. Le tre curve in alto rappresentano come la pressione cambi nell’aorta, nel ventricolo sinistro e nell’atrio sinistro, rispettivamente. La quarta curva illustra i cambiamenti nel volume ventricolare sinistro, rappresentata da una registrazione dei suoni prodotti dal cuore-maggiormente dalle valvole mentre il cuore pompa.

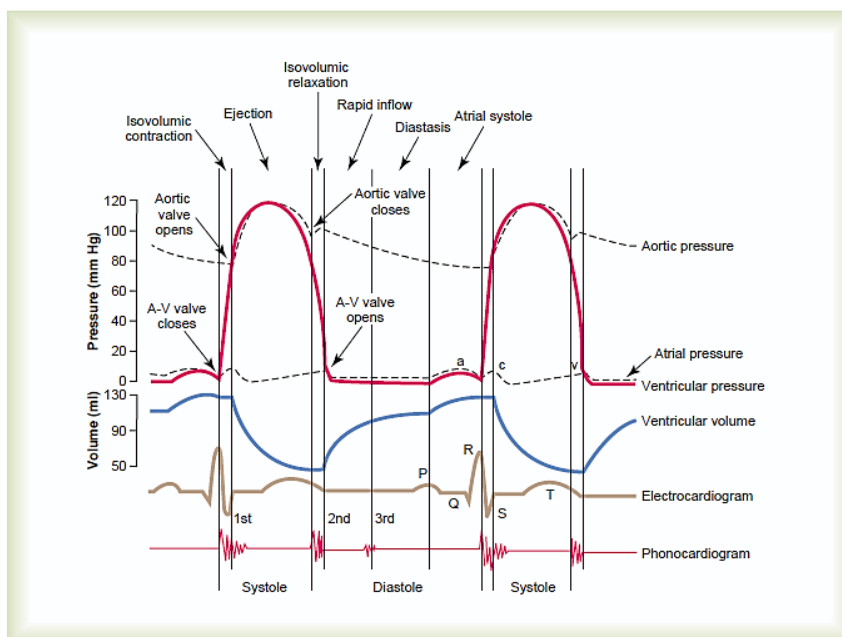


Figura 4. Eventi caratteristici del ciclo cardiaco relativi al ventricolo sinistro (Hall, 2015)

### ***Relazione tra elettrocardiogramma e ciclo cardiaco***

L'elettrocardiogramma in *figura 4* mostra le onde *P*, *Q*, *R*, *S* e *T*: queste sono voltaggi elettrici generati dal cuore e registrati dall'elettrocardiogramma sulla superficie del corpo. L'onda *P* è causata dalla diffusione delle depolarizzazione attraverso l'arteria, ed è seguita dalla contrazione atriale, che causa una leggera risalita della curva della pressione atriale immediatamente dopo l'onda *P* sull'elettrocardiogramma.

Circa 0.16 secondi dopo l'inizio delle onde *P*, le onde *QRS* appaiono come il risultato della depolarizzazione elettrica del ventricolo, che mette in moto la contrazione dello stesso, e causa l'inizio della risalita della pressione ventricolare, come si può vedere in *figura 4*. Perciò il complesso *QRS* inizia leggermente prima dell'avvio delle sistole ventricolari.

Infine, si osserva l'onda *T* ventricolare nell'elettrocardiogramma: questa rappresenta lo stadio di ripolarizzazione del ventricolo, quando le fibre del muscolo ventricolare cominciano a rilassarsi. Perciò l'onda *T* arriva poco dopo la fine della contrazione ventricolare.

### ***Riempimento dei ventricoli***

Durante le sistole ventricolari, una grande quantità di sangue si accumula negli atri sinistri e destri, a causa della chiusura della valvola *A-V*. Di conseguenza, non appena le sistole finiscono e le pressioni ventricolari crollano di nuovo sui loro bassi valori diastolici, il moderato aumento di pressioni che si era sviluppato negli atri durante le sistole ventricolari, immediatamente spinge ad aprire la valvola *A-V* e conduce il sangue a fluire rapidamente nel ventricolo, come mostrato dall'incremento della curva di volume ventricolare sinistro in *figura 4*. Questo è chiamato *periodo di riempimento rapido dei ventricoli*.

Il periodo di riempimento rapido dura all'incirca quanto il primo terzo delle diastole. Durante il secondo terzo delle diastole, soltanto una piccola parte di sangue fluisce normalmente nel ventricolo; questo è il sangue che continua a svuotarsi dalle vene e passa dall'atrio direttamente nel ventricolo.

Durante l'ultimo terzo delle diastole, l'atrio si contrae e induce un'ulteriore spinta all'afflusso di sangue nel ventricolo: questo riguarda circa il 20% del riempimento del ventricolo durante ogni ciclo cardiaco.

### ***Svuotamento dei ventricoli durante il periodo sistolico di contrazione isovolumetrica (isometrica)***

Immediatamente dopo l'inizio della contrazione ventricolare, la pressione cresce improvvisamente, come mostrato in *figura 4*, causando la chiusura della valvola *A-V*. Quindi un ulteriore scarto da 0.02 a 0.03 secondi è richiesto dal ventricolo per incrementare la pressione sufficiente a spingere la valvola semilunare (aortica e polmonare) ad aprirsi contro le pressioni nell'arteria aortica e polmonare. Di conseguenza, durante questo periodo, la contrazione sta avvenendo nei ventricoli, ma non c'è svuotamento. Questo è chiamato *periodo di contrazione isovolumetrica o isometrica*, che esprime come, nonostante la tensione stia crescendo nel muscolo, stia avvenendo un piccolissimo accorciamento delle fibre dello stesso.

### ***Periodo di eiezione***

Quando la pressione del ventricolo sinistro cresce leggermente intorno agli 80 mmHg (e quella ventricolare destra si avvicina agli 8 mmHg), le pressioni ventricolari spingono la valvola semilunare ad aprirsi. Immediatamente, il sangue inizia a fuoriuscire dai ventricoli, con circa il 70% dello svuotamento del sangue che avviene nel primo terzo del periodo di eiezione e il rimanente 30% durante i seguenti due terzi del periodo. Per questo motivo, il primo terzo viene chiamato *periodo di eiezione rapida*, e gli altri due terzi *periodo di eiezione lenta*.

### ***Periodo di rilassamento isovolumetrico (isometrico)***

Alla fine delle sistole, inizia subito il rilassamento ventricolare, seguendo sia la pressione intraventricolare destra che sinistra, che decrescono rapidamente. Le alte pressioni nelle grandi arterie distese, che si sono appena riempite di sangue dalla contrazione, immediatamente spingono il sangue avanti e indietro nei ventricoli, chiudendo le valvole aortiche e polmonari. Per altri 0.3-0.6 secondi, il muscolo ventricolare continua a rilassarsi, finché il volume non cambia, dando inizio al *periodo di rilassamento isovolumetrico o isometrico*.

Durante questo periodo, le pressioni intraventricolari decrescono rapidamente tornando indietro al loro basso livello diastolico. Quindi la valvola *A-V* si apre per iniziare un nuovo ciclo di pompaggio ventricolare.

### ***End-Diastolic Volume, End-Systolic Volume, Stroke Volume***

Durante le diastole, il normale riempimento dei ventricoli aumenta il volume di ciascuno di essi da 110 a 120 ml. Questo volume è chiamato *end-diastolic volume*, volume di fine diastole. Quindi, non appena i ventricoli si svuotano durante le sistole, il volume decresce fino a 70 ml, che è chiamato *stroke volume*. Il volume rimanente in ogni ventricolo, di circa 40-50 ml, è chiamato *end-systolic volume*.

La frazione di *end-diastolic volume EDV* che viene espulsa è chiamata *frazione di eiezione*, tipicamente uguale a circa il 60% del complessivo svuotamento.

Quando il cuore si contrae in maniera significativa, l'*end-systolic volume ESV* può diminuire fino a 10-20 ml. Viceversa, quando una grande quantità di sangue fluisce nei ventricoli durante le diastole, i volumi di fine diastole possono diventare grandi fino a 150-180 ml, in un cuore sano.

Sia con l'aumento del volume di fine diastole che con il decremento di quello di fine sistole, lo *stroke volume* può arrivare fino a più del doppio del normale.

### ***Curva di pressione aortica***

Quando il ventricolo sinistro si contrae, la pressione ventricolare sale rapidamente finché la valvola aortica non si apre. Dopo l'apertura della valvola, la pressione nel ventricolo cresce molto meno rapidamente, come visibile nella *figura 4*, perché il sangue fluisce immediatamente dal ventricolo all'interno dell'aorta e dopo nel sistema di distribuzione delle arterie.

L'ingresso del sangue nelle arterie causa la dilatazione delle pareti di queste e l'aumento della pressione fino a circa 120 mmHg. Inoltre, alla fine delle sistole, dopo che il ventricolo sinistro smette di espellere sangue e la valvola aortica si chiude, le pareti elastiche delle arterie mantengono la pressione alta anche durante le diastole.

Si verifica una cosiddetta *incisura* nella curva di pressione aortica, quando la valvola aortica si chiude. Questo è causato da un breve periodo di flusso all'indietro del sangue subito prima della chiusura della valvola, seguito dalla pronta cessazione del riflusso.

Dopo che la valvola aortica si è chiusa, la pressione nell'aorta decresce lentamente per tutta la durata delle diastole perché il sangue immagazzinato nella distensione delle arterie fluisce continuamente attraverso i vasi periferici di nuovo alle vene.

Prima che il ventricolo si contragga di nuovo, la pressione aortica è solitamente scesa a 80 mmHg (pressione diastolica), che rappresenta i due terzi della pressione massima di 120 mmHg (pressione sistolica), che arriva nell'aorta durante la contrazione ventricolare.

Le curve di pressione nel ventricolo destro e nell'arteria polmonare sono simili a quelle nell'aorta, considerando però che si tratta solo di un sesto di queste.

## **2.3. Rendimento del cuore**

Quando si ascolta il cuore con uno stetoscopio, non è possibile sentire l'apertura delle valvole perché è un processo relativamente così lento da non produrre rumore.

Tuttavia, quando la valvola è chiusa, le valvole e i filetti fluidi circostanti vibrano a causa dell'improvviso cambio di pressione, sprigionando un suono che viaggia in tutte le direzioni attraverso la gabbia toracica.

Quando i ventricoli si contraggono, prima si sente un suono causato dalla chiusura della valvola *A-V*. La vibrazione è bassa come intensità e relativamente di lunga durata: questo è noto come “primo tono del cuore”. Nel momento in cui le valvole aortica e polmonare sono in chiusura, alla fine delle sistole, si sente uno schiocco secco perché queste si chiudono rapidamente, e l'ambiente circostante vibra per un breve periodo. Questo suono è chiamato “secondo tono del cuore”.

### ***Rendimento del cuore***

Il rendimento netto del cuore è la quantità di energia che viene convertita in lavoro, durante ogni battito, mentre pompa il sangue nelle arterie. Il rendimento al minuto è la totale quantità di energia convertita in lavoro in 60 secondi, che è uguale al rendimento netto moltiplicato per la frequenza al minuto.

Il lavoro del cuore è diviso in due: la maggior parte è usata per muovere il sangue dalle vene a bassa pressione alle arterie ad alta pressione.

Questo viene chiamato lavoro volume-pressione o lavoro esterno. A seguire, la minor quantità di energia viene usata per accelerare il sangue alla velocità di eiezione attraverso le valvole aortica e polmonare. Questa è la componente cinetica dell'energia del flusso sanguigno.

Il rendimento del lavoro esterno del ventricolo destro è normalmente circa un sesto di quello del ventricolo sinistro, a causa della differenza (sei volte più piccole) delle pressioni sistoliche a cui i due ventricoli lavorano.

La produzione di lavoro aggiuntivo, di ciascun ventricolo, richiesto per creare l'energia cinetica del flusso sanguigno è proporzionale alla massa di sangue espulsa per il quadrato della velocità di espulsione.

Normalmente, il rendimento del lavoro del ventricolo sinistro, richiesto per creare l'energia cinetica del flusso sanguigno è solo circa l'1% della produzione totale di lavoro del ventricolo e pertanto viene ignorato nel calcolo della produzione totale del lavoro netto. Ma in certe condizioni anormali, come la stenosi aortica, in cui il sangue scorre con grande velocità attraverso la valvola stenotica, può essere richiesto più del 50% della produzione totale di lavoro per creare l'energia cinetica del flusso sanguigno.

### ***Analisi grafica del pompaggio ventricolare***

La *figura 5* mostra un diagramma che è molto usato per spiegare i meccanismi di pompaggio del ventricolo sinistro. I componenti più importanti del diagramma sono due curve chiamate “pressione diastolica” e “pressione sistolica”. Sono delle curve volume-pressione.

La curva di pressione diastolica viene determinata, durante il riempimento del cuore, con volumi di sangue progressivamente maggiori, e quindi misurando la pressione diastolica immediatamente prima della contrazione ventricolare, che è la pressione di fine diastole del ventricolo.

La curva di pressione sistolica viene determinata registrando la pressione sistolica raggiunta durante la contrazione ventricolare ad ogni volume di riempimento.

Fino a quando il volume del ventricolo non contraente sale sopra i 150 millilitri, la pressione "diastolica" non aumenta molto. Pertanto, fino a questo volume, il sangue può fluire facilmente nel ventricolo dall'atrio. Oltre 150 millilitri, la pressione diastolica ventricolare aumenta rapidamente, in parte, a causa del tessuto fibroso del cuore che non si estenderà più e, in parte, perché il pericardio che circonda il cuore si riempie quasi al limite.

Durante la contrazione ventricolare, la pressione "sistolica" aumenta anche a bassi volumi e raggiunge un massimo a un volume ventricolare compreso tra 150 e 170 millilitri. Quindi, mentre il volume aumenta ulteriormente, la pressione sistolica diminuisce, come dimostrato dalla curva di pressione sistolica in calo nella *figura 5*, perché a questi grandi volumi, i filamenti di actina e miosina, delle fibre muscolari cardiache, sono stirati a sufficienza e perdurano fin a quando la forza di ogni contrazione della fibra cardiaca diventa meno ottimale.

È possibile, inoltre, notare che la pressione sistolica massima per un normale ventricolo sinistro è compresa tra 250 e 300 mmHg, ma questo varia ampiamente con la forza cardiaca di ciascuna persona e il grado di stimolazione cardiaca da parte dei nervi cardiaci. Per un normale ventricolo destro, la pressione sistolica massima è compresa tra 60 e 80 mmHg.

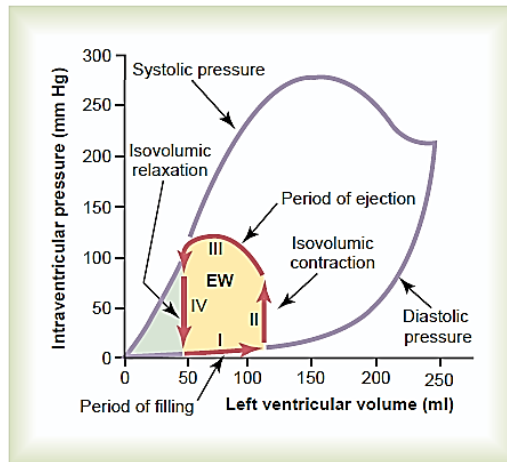


Figura 5. Relazione tra il volume ventricolare sinistro e la pressione intraventricolare (Hall, 2015)

**“Diagramma Volume-Pressione” durante il ciclo cardiaco: rendimento del lavoro cardiaco**

La linea rossa nella figura 5 forma un loop chiamato diagramma volume-pressione del ciclo cardiaco per una normale funzione del ventricolo sinistro. Questo è diviso in quattro fasi distinte.

🚦 Fase I: periodo di riempimento.

Questa fase nel diagramma volume-pressione inizia con un volume ventricolare di circa 45 ml e una pressione diastolica vicina a 0 mmHg. Quarantacinque millilitri è la quantità di sangue che rimane nel ventricolo dopo il precedente battito cardiaco ed è chiamato *end-systolic volume*. Non appena il sangue venoso fluisce dall’atrio sinistro nel ventricolo, il volume ventricolare aumenta di norma fino a circa 115 ml, chiamato *end-diastolic volume*, un incremento di 70 ml. Per questo motivo, il diagramma volume-pressione durante la fase I si estende lungo la linea denominata “I”, con una crescita del volume fino a 115 ml e una risalita della pressione diastolica fino a circa 5 mmHg.

🚦 Fase II: periodo di contrazione isovolumetrica.

Durante la contrazione isovolumetrica, il volume del ventricolo non cambia perché tutte le valvole sono chiuse. Comunque, la pressione all’interno del ventricolo cresce per uguagliare la pressione nell’aorta, arrivando ad un valore di circa 80 mmHg, come raffigurato dalla freccia alla fine della linea etichettata “II”.

🚦 Fase III: periodo di eiezione.

Durante l’eiezione, la pressione sistolica sale anche più in alto, a causa della contrazione ancora attiva del ventricolo. Allo stesso tempo, il volume del ventricolo decresce perché la valvola aortica è di nuovo aperta e il sangue scorre fuori dal ventricolo verso l’aorta. Quindi la curva denominata “III” traccia il cambiamento in volume e la pressione sistolica durante questo periodo di eiezione.

🚦 Fase IV: periodo di rilassamento isovolumetrico.

Alla fine del periodo di eiezione, la valvola aortica si chiude e la pressione ventricolare ricade al livello di quella diastolica. La linea etichettata come “IV” mostra questo decremento nella pressione intraventricolare senza nessun cambiamento nel volume. Quindi, il ritorno al punto di partenza, con circa 45 ml di sangue lasciati nel ventricolo e una pressione atriale vicina a 0 mmHg.

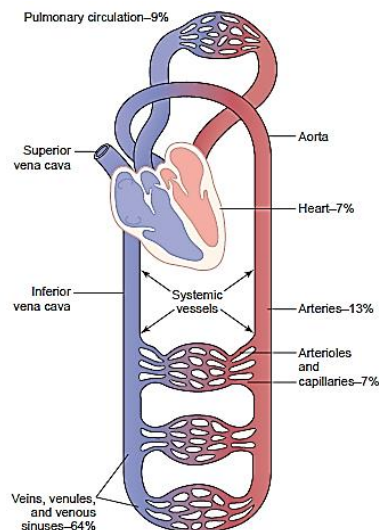
L'area sottesa dalla funzione nel diagramma pressione-volume (l'area ombreggiata, etichettata *EW*) rappresenta il rendimento netto del lavoro esterno del ventricolo durante il suo ciclo di contrazione.

Negli studi sperimentali della contrazione cardiaca, questo diagramma è usato per calcolare il rendimento del lavoro cardiaco. Quando il cuore pompa una grande quantità di sangue, l'area del diagramma di lavoro diventa molto più larga.

Questo significa che si estende di più a destra, perché il ventricolo si riempie con molto sangue durante le diastole, sale molto più in alto perché il ventricolo si contrae con maggiore pressione, e di solito si estende più a sinistra perché il ventricolo si contrae a più piccolo volume, specialmente se il ventricolo è stimolato ad aumentare l'attività dal sistema nervoso simpatico.

## 2.4. Caratteristiche fisiche della circolazione

La circolazione, mostrata in *figura 6*, è composta da due parti: la circolazione sistemica e quella polmonare. Poiché la circolazione sistemica fornisce il sangue a tutti i tessuti del corpo eccetto i polmoni, è anche chiamata grande circolazione o periferica.



**Figura 6. Distribuzione del sangue nelle differenti parti del sistema circolatorio (Hall, 2015)**

### ***Parti funzionali della circolazione***

Prima di discutere i dettagli della funzione circolatoria, è importante capire il ruolo di ogni parte da cui è composta. La funzione delle arterie è di trasportare il sangue sotto alta pressione ai tessuti. Per questa ragione, le arterie hanno pareti vascolari forti, e il sangue fluisce ad alta velocità.

Le arteriole sono gli ultimi piccoli rami del sistema arterioso, che agiscono come condotte di controllo, attraverso cui il sangue viene rilasciato nei capillari. L'arteriola ha una parete muscolare forte, che può chiudere completamente il canale o viceversa, rilassandosi, dilatarlo numerose volte, mantenendo, comunque, la capacità di non alterare di molto il flusso di sangue in ogni tessuto, in risposta al bisogno dello stesso.

Il compito dei capillari è di scambiare fluido, nutrienti, elettroliti, ormoni e altre sostanze tra il sangue e il liquido interstiziale. Per effettuare questo lavoro, le pareti dei capillari sono molto sottili e presentano tanti minuscoli pori capillari permeabili all'acqua e ad altre piccole sostanze molecolari.

Le venule collettano il sangue dai capillari e gradualmente si fondono nelle progressive vene più grandi.

Le vene funzionano come condotti per trasportare il sangue dalle venule indietro al cuore; ugualmente importanti, loro assolvono al compito di maggiore riserva di sangue extra.

Poiché la pressione nel sistema venoso è molto bassa, le pareti delle vene sono sottili. Inoltre, esse sono sufficientemente robuste per contrarsi o espandersi, in modo tale da agire come una riserva controllabile per il sangue in più, sia in piccola che in grande quantità, in relazione delle esigenze della circolazione.

### ***Volumi di sangue nelle differenti parti della circolazione***

La *figura 6* fornisce una vista globale della circolazione e mostra la percentuale del volume totale di sangue nei maggiori segmenti della rete. Per esempio, circa l'84% dell'intero volume di sangue del corpo fa parte della circolazione sistemica mentre il restante 16% passa dal cuore e dai polmoni.

Del 84% nella circolazione sistemica, il 64% è presente nelle vene, il 13% nelle arterie e il 7% nelle arteriole e nei capillari.

Il cuore contiene il 7% del sangue e i polmoni il 9%. La percentuale più sorprendente riguarda il volume di sangue così basso nei capillari. Nonostante questo, è proprio nei capillari che avviene la parte più importante della circolazione, ossia la diffusione di sostanze, continuamente in avanti e indietro tra il sangue e i tessuti.

### ***Sezione trasversale e velocità del flusso sanguigno***

Se tutti i vasi sistemici, di ogni tipo, fossero messi di seguito l'uno all'altro, la loro sezione trasversale approssimata, per un uomo medio, seguirebbe tale tabella:

**Tabella 1. Sezione trasversale in cm<sup>2</sup> dei principali vasi (Hall, 2015)**

Vessel	Cross-Sectional Area (cm <sup>2</sup> )
Aorta	2.5
Small arteries	20
Arterioles	40
Capillaries	2500
Venules	250
Small veins	80
Venae cavae	8

Particolarmente notevole la sezione trasversale delle vene, molto più larga di quella delle arterie; mediamente corrispondente a quattro volte quella delle rispettive arterie. Questo spiega la grande riserva di sangue nel sistema venoso rispetto a quello arterioso.

Siccome lo stesso volume di sangue deve fluire attraverso ogni segmento della circolazione, in ogni minuto, la velocità del flusso sanguigno è inversamente proporzionale all'area trasversale vascolare. Così, in condizioni di riposo, la velocità si aggira in media intorno ai 33 cm/sec nell'aorta ma solo 1/1000 di questo velocità è presente nei capillari, in cui il sangue "viaggia" intorno agli 0.3 mm/sec.

Tuttavia, poiché i capillari hanno una lunghezza tipica che varia dagli 0.3 a 1 mm, il sangue resta nei capillari solo per 1-3 secondi. Questo tempo così breve è sorprendente perché tutta la diffusione delle sostanze nutrienti contenute nel cibo e tutti gli elettroliti che passano attraverso le pareti capillari devono farlo in così poco tempo.

### ***Pressioni nelle differenti porzioni della circolazione***

Siccome il cuore spinge il sangue continuamente nell'aorta, la pressione media aortica è piuttosto alta, all'incirca pari a 100 mmHg. Inoltre, poiché la pompa cardiaca è pulsatile, la pressione arteriosa si alterna tra il livello sistolico di 120 mmHg e quello diastolico di 80 mmHg, come mostrato nella *figura 7*.



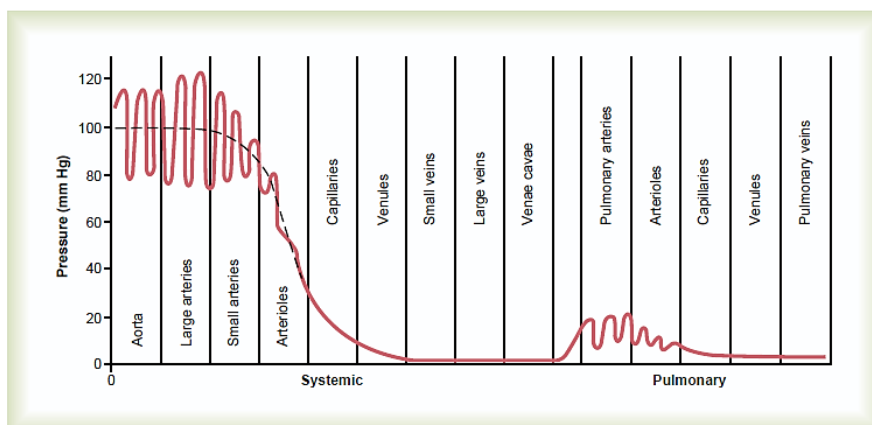


Figura 7. Normale pressione del sangue nelle differenti porzioni del sistema circolatorio (Hall, 2015)

Non appena il sangue fluisce attraverso la circolazione sistemica, la sua pressione media scende progressivamente a 0 mmHg, fino al punto in cui raggiunge la terminazione della vena cava per riempire l'atrio destro del cuore.

La pressione nei capillari sistemici varia da un massimo di 35 mmHg agli estremi delle arteriole ad un minimo di 10 mmHg nei pressi delle estremità delle vene. Tuttavia la pressione media “funzionale” nella maggior parte dei letti vascolari è di circa 17 mmHg, cioè una pressione sufficientemente bassa da permettere la fuoriuscita del plasma attraverso i minuscoli pori delle pareti capillari, purché i nutrienti possano diffondersi facilmente dagli stessi pori verso le cellule tessutali periferiche.

Da notare all'estrema destra della figura 7 le rispettive pressioni nelle differenti parti della circolazione polmonare. Nelle arterie polmonari, la pressione è pulsatile, esattamente come nell'aorta, ma il livello è decisamente più basso: la pressione polmonare arteriosa sistolica si aggira intorno ai 25 mmHg e quella diastolica agli 8 mmHg, con una pressione media di 16 mmHg.

La pressione polmonare media dei capillari è di circa 7 mmHg. Eppure il flusso totale di sangue attraverso i polmoni, ogni minuto, è lo stesso della circolazione sistemica.

Le basse pressioni del sistema polmonare sono in accordo con i bisogni dei polmoni, poiché tutto ciò che serve in questa fase consiste nell'espore il sangue dei capillari polmonari all'ossigeno e agli altri gas presenti negli alveoli. (Hall, J. E., 2015)

## 2.5. Cardiologia pediatrica

*“Il cuore del neonato diverrà il cuore di un adulto, ma alla nascita è completamente differente. Si parte da un assunto importante: durante la vita fetale i polmoni sono inattivi. La circolazione sanguigna sfrutta la placenta ed è tutta supportata dalla porzione destra del cuore che sarà pertanto prevalente.*

*Alla nascita il cuore del neonato subisce un processo di adattamento alla vita extrauterina e si realizza un graduale passaggio dalla prevalenza destra a una prevalenza della porzione sinistra del cuore così come si osserva nell'adulto. Al primo atto respiratorio, l'espansione del torace richiama nei polmoni una notevole quantità di sangue.*

*Per questo, nel cuore del neonato il sangue, anziché passare dal ventricolo destro, attraverso il cosiddetto dotto di Botallo, nell'aorta (come avveniva in utero), viene aspirato nelle arterie polmonari che si dirigono ai polmoni.*

Ciò determina, non solo, la chiusura del dotto di Botallo, ma anche quella del foro tra i due atri (anch'esso necessario per la circolazione fetale), poiché il sangue dell'atrio destro viene tutto aspirato nel ventricolo destro.

Incomincia così la vera circolazione polmonare che durante la vita fetale aveva solo il compito di nutrire gli organi della respirazione. La metà destra e sinistra del cuore sono definitivamente separate.”(www.professionegenitori.it, 2017)

A questo punto le differenze sostanziali tra l'apparato cardiovascolare di un adulto e quelle di un bambino risultano legate per la maggior parte alla miniaturizzazione del sistema.

## 2.6. Cenni di anatomia e fisiologia del bambino: principali differenze rispetto all'adulto

La valutazione corretta dei parametri in ambito pediatrico necessita di una conoscenza precisa di quelle che sono le principali differenze fisiologiche e anatomiche, che sussistono tra il bambino e l'adulto. Tradizionalmente l'età evolutiva distingue il paziente pediatrico nelle seguenti categorie (Tabella 2):

Tabella 2. Categorie in cui si suddividono gli infanti

Categorie di età	
Neonato	Da 0 a 28 giorni
Lattante	Dal mese all'anno di vita
Bambino	Da 1 a 8 anni

Il bambino può essere considerato un adulto sopra gli 8 anni (e i 25 kg di peso). Nella tabella riportata di seguito (Tabella 3) sono schematizzate le più importanti differenze anatomiche delle vie aeree tra adulto e bambino.

Tabella 3. Principali differenze anatomiche tra adulto e bambino

Principali differenze anatomiche tra adulto e bambino	
RESPIRAZIONE NASALE OBBLIGATA (lattante)	Tendenza alla comparsa di distress respiratorio in caso di ostruzione da parte delle secrezioni in corso di affezioni delle alte vie aeree
LINGUA LARGA (lattante)	Possibile ostruzione delle alte vie aeree con laringoscopia e intubazione difficoltose
OCCIPITE PROMINENTE	Flessione obbligata del capo nel lattante, con necessità al ricorso alla posizione neutra in previsione dell'intubazione
EPIGLOTTIDE VOLUMINOSA, a "U"	Difficoltà all'esposizione delle corde vocali in corso di manovre di intubazione
CRICOIDE punto più stretto dell'alta via aerea	Possibilità di edema sottoglottico
IPERTROFIA TONSILLARE	
BRONCO PRINCIPALE DX PIU'CORTO E MENO ANGOLATO	Tendenza all'intubazione selettiva del bronco principale dx

A seguire (Tabella 4) si mostrano, invece, le principali divergenze a carico dell'apparato respiratorio:

Tabella 4. Principali differenze dell'apparato respiratorio tra adulto e bambino

Principali differenze apparato respiratorio tra adulto e bambino	
Alveoli più piccoli di dimensioni e ridotti di numero	Aumentata probabilità di collasso delle vie aeree
Ridotta compliance	
Aumentata resistenza delle vie aeree (diametro inferiore)	Maggiore tendenza all'ostruzione
Coste più orizzontali e flessibili	Parete toracica più compliant
Diminuite capacità funzionale residua e capacità polmonare totale	Desaturazione più rapida, elevata frequenza respiratoria

Per quanto concerne, invece, le peculiarità del sistema cardiocircolatorio, si può notare come nel neonato e nel lattante il cuore ha forma globosa, ed è posizionato più in alto, a causa dello spostamento del diaframma, dovuto al volume maggiore, in proporzione, di fegato e milza. Il ventricolo sinistro è scarsamente sviluppato, quindi l'unico modo per incrementare la gettata cardiaca è l'aumento della frequenza (non potendo accrescere la contrattilità miocardica).

Nella tabella sottostante (*Tabella 5*) sono schematizzati gli intervalli di normalità della frequenza cardiaca, in rapporto all'età e al livello di attività del paziente.

**Tabella 5. Frequenza cardiaca normale di un infante**

	Veglia	Valore medio	Sonno
<b>Neonato</b>	85-205	140	80-160
<b>Lattante</b>	100-190	130	75-160
<b>Bambino</b>	60-140	80	60-90
<b>&gt;8 Anni</b>	60-100	75	50-90

Sebbene la frequenza del cuore del bambino sia più elevata, il sistema nervoso simpatico non è ancora del tutto sviluppato, per cui condizioni incentivanti, quali l'ipossia, possono causare bradicardie importanti e conseguenze quali la riduzione della gettata fino all'infarto.

Contemporaneamente è presente una ridotta risposta alla ipovolemia, intesa in termini di vasocostrizione periferica, a causa della mancata riserva di catecolamine endogene; quindi, nei neonati e nei lattanti, il segnale di riduzione della volemia è l'ipotensione e non la tachicardia (*Tabella 6*).

**Tabella 6. Frequenza cardiaca, respiratoria, pressioni diastolica e sistolica di un infante**

	Freq. CARDIACA	Freq. RESPIR.	PRESSIONE SIST	PRESSIONE DIAST
<b>Neonato</b>	120-160	30-60	60-95	35-70
<b>Lattante</b>	90-140	25-40	90-105	50-65
<b>Bambino</b>	75-110	18-30	95-110	50-65

Il paziente pediatrico, neonato, ha un rapporto superficie corporea/peso maggiore rispetto a quello dell'adulto, con più forte tendenza alla perdita di calore e completa assenza del meccanismo del brivido, fino ai 6 mesi.

Il lattante ha un flusso ematico renale ridotto, fino a 7 mesi, un filtrato glomerulare scarso (potrebbe non fronteggiare un carico di acqua eccessivo e non essere in grado di espellere l'eccesso di elettroliti); ha una minore funzione tubulare, con una più bassa capacità di eliminare ioni H<sup>+</sup> (e di conseguenza ridotta capacità di compenso dell'acidosi metabolica) oltre che una scarsa possibilità di trattenere il sodio. Inoltre, non è in grado di raccogliere le urine superando la concentrazione del plasma.

Per quanto riguarda, invece, l'apparato gastrointestinale, il neonato è predisposto ad avere reflusso gastroesofageo, dovuto al ridotto tono del cardias e alla scarsa capacità di coordinare la respirazione e i movimenti di deglutizione, funzione che si perfeziona intorno ai 4-5 mesi. Il lattante, inoltre, presenta un fegato voluminoso, la cui maturazione, dal punto di vista funzionale, accade dopo il secondo mese, con conseguente ipoalbuminemia e labilità dei fattori favorenti la coagulazione, vitamina K-dipendenti. (*www.mespad.it, 2017*)

## 3. Parametrizzazione delle variabili del modello

Per ottenere un modello idraulico che descriva il sistema emodinamico, è necessario comprendere, a pieno, le variabili in gioco. Infatti partendo dalla conoscenza dei parametri utilizzati nella modellizzazione effettuata nel 2015 da *Guala et al.*, cui si fa riferimento, si vuole redigere un “nuovo” codice che funzioni non solo per una specifica età, ossia per i 20 anni, come già dimostrato, ma che possa scorrere, oltre che in avanti negli anni, anche indietro. Gli studi realizzati, cui si trae spunto, forniscono la caratterizzazione emodinamica per un uomo dai 20 anni fino agli 80; l’obiettivo di tale lavoro, invece, è andare a ritroso nel tempo e cercare di percorrere con la stessa “macchina” una strada diversa, quella dei bambini.

Per fare questo, è indispensabile partire dalle stesse variabili presenti nel modello, e farne una parametrizzazione, tale da fornire informazioni sull’apparato cardiocircolatorio, questa volta, a partire dall’infanzia. Lo strumento di connessione tra le relazioni esistenti e quelle da costruire è il tempo: collegando ogni parametro all’età, è possibile ricavare il suo andamento, avendo come riferimento il valore di ciascuna variabile a 20 anni. Non essendoci la possibilità di operare con misurazioni *in vivo* su pazienti pediatrici, l’operazione di raccolta dati, è stata eseguita tramite ricerca bibliografica nell’ambito della fisiologia pediatrica. Per cui, nel corso del capitolo, è possibile seguire l’analisi delle informazioni provenienti dalla letteratura scientifica per ogni variabile utilizzata nel modello.

### 3.1. Leggi morfometriche e BSA (body surface area)

#### *Come cresce il bambino*

La crescita del bambino è rappresentata dall’insieme di modificazioni corporee, che gli consentono di acquisire, alla fine della pubertà, determinati tratti anatomici, fisiologici e morfologici, caratteristici dell’età adulta.

La crescita, quindi, non rappresenta un semplice accrescimento delle dimensioni corporee, ma anche un progressivo cambiamento di forme e composizione del corpo. Nel bambino, ad esempio, i rapporti tra i diversi segmenti scheletrici sono molto diversi confrontati con quelli di un adulto. In particolare, nel neonato, la testa rappresenta quasi un quarto della lunghezza corporea, mentre tale rapporto scende ad 1/7 o ad 1/8, a maturazione scheletrica ultimata.

Quando nasce, il bambino è lungo circa 50 centimetri, pesa mediamente 3400 grammi ed ha una circonferenza cranica di 35 cm. Vent’anni più tardi, il suo corpo sarà cresciuto circa 3 volte e mezza in lunghezza e 20 volte in peso. La durata dell’accrescimento corporeo è tanto maggiore, quanto più tardi, nel tempo, viene raggiunta la maturità sessuale; ovviamente, vale anche il viceversa.

Se si riportasse la crescita del bambino in un grafico, ci si accorgerebbe di come questa avvenga secondo ritmi e modalità differenti, in base al distretto corporeo indagato. Inoltre, se si valuta un singolo parametro, come, ad esempio, la crescita staturale, si può notare che questo non segue un andamento costante nel tempo; nello specifico, il ritmo di crescita ha un picco nei primissimi mesi di vita, decresce fino ai 2-3 anni, poi si stabilizza e solo dopo dieci primavere subisce un ultimo, significativo, incremento.

#### *Come cresce in altezza*

Quindi, il bambino cresce rapidamente durante il primo anno di vita, aumentando, del 50% rispetto ai valori neonatali, in termini di lunghezza. A questi 25 cm, se ne aggiungeranno mediamente altri 12-13, alla fine del 24° mese.

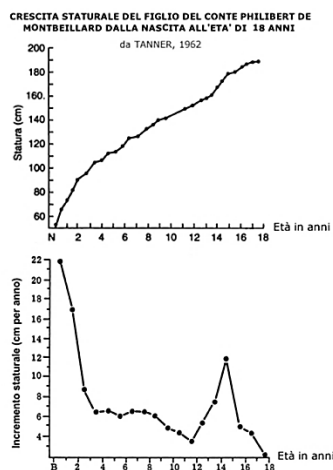


Figura 8. Andamenti della statura e dell'incremento staturale in funzione dell'età

D'ora in poi, il ritmo di incremento staturale si mantiene costante (+ 5-6 cm/anno). All'età di 4 anni, il bambino raddoppia la sua altezza (100 centimetri circa); la triplica solamente 8 anni più tardi (150 centimetri).

Nel periodo prepubere si verifica un netto scatto staturale, sia nel maschio che nella femmina (+ 8-12 cm/anno per due/tre anni), che perdura finché non raggiunge la maturità sessuale. Questa crescita rapida in altezza è anticipata nelle femmine (comincia intorno ai 9 anni e mezzo, tocca il picco a 12 e finisce intorno ai 14), mentre nei maschi è ritardata (dagli 11-12 anni fino ai 16, con massimo intorno ai 14). Per questo motivo, le femmine sopravanzano in statura i maschi, tra gli 11 ed i 14 anni.

Intorno al sedicesimo anno di età, le femmine raggiungeranno la loro altezza definitiva, ed un anno più tardi, i maschi avranno raggiunto circa il 98% dell'altezza; questa crescita si completerà nei successivi 24 mesi.

La stima dell'altezza dei genitori consente di calcolare, con banali operazioni matematiche, la cosiddetta "target zone", cioè la statura definitiva, anche detta bersaglio genetico, prevista al termine della crescita. Ovviamente si tratta di dati medi, che possono, quindi, variare da individuo ad individuo.

In ogni caso, la valutazione della statura deve essere quanto più possibile accurata, poiché anche una modesta imprecisione (es. 1 o 2 cm) può invalidare l'interpretazione dei dati raccolti. Per questo motivo è necessario che la stima della crescita del bambino debba, sempre e comunque, essere affidata alla competenza del pediatra.

### ***Come cresce in peso***

Alla nascita il peso risulta alquanto variabile (da 2,7 a 4,5 kg). Nei giorni successivi il neonato mostra una perdita ponderale pari al 5-10% del peso iniziale, come conseguenza della disidratazione e di un apporto alimentare insufficiente (colostro). Dopo questo periodo, in una decina di giorni, l'infante riacquista rapidamente il suo peso e procede con l'accrescimento. Dopo 4 o 5 mesi, la sua massa corporea risulta raddoppiata, mentre, dopo il primo anno, sarà addirittura triplicata.

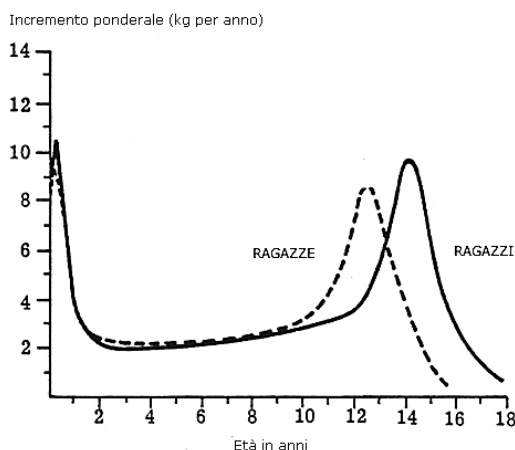


Figura 9. Incremento ponderale in funzione dell'età

Allo stesso modo di quanto descritto per l'altezza, il ritmo di accrescimento ponderale si riduce a partire dal secondo anno di vita, appiattendosi fino alla pubertà (+2,5 kg/anno). L'aumento staturale (+6/7 Kg all'anno) segue lo scatto adolescenziale, rispecchiando la crescita scheletrica e lo sviluppo adiposo e muscolare, indotto dagli ormoni sessuali. (*www.mypersonaltrainer.it, 2017*)

**Che cos'è la BSA e come si calcola**

L'area di superficie corporea (BSA, dall'inglese *Body Surface Area*) è un parametro antropometrico fondamentale; conoscendolo, infatti, si possono stilare specifici programmi nutrizionali o farmaco-terapeutici (la posologia dei medicinali è spesso espressa in mg per m<sup>2</sup> di BSA).

Rispetto al peso, l'area di superficie corporea rappresenta un miglior indicatore della massa metabolica, poiché meno influenzata dalla quantità di tessuto adiposo.

L'area di superficie corporea può essere calcolata indirettamente sulla base dell'equazione di:

→ Mosteller (standard, perché facile da ricordare):

$$\text{Area Superficie Corporea (m}^2\text{)} = \left[ \frac{\text{Altezza (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600} \right]^{1/2}$$

→ DuBois e DuBois:

$$\begin{aligned} \text{Area Superficie Corporea (m}^2\text{)} &= 0.202 \cdot \text{Altezza (m)}^{0.725} \cdot \text{Peso (kg)}^{0.425} \\ \text{Area Superficie Corporea (m}^2\text{)} &= 0.007184 \cdot \text{Altezza (cm)}^{0.725} \cdot \text{Peso (kg)}^{0.425} \end{aligned}$$

→ Haycock (nei bambini):

$$\text{Area Superficie Corporea (m}^2\text{)} = 0.024265 \cdot \text{Altezza (cm)}^{0.3964} \cdot \text{Peso (kg)}^{0.5376}$$

→ Gehan and George:

$$\text{Area Superficie Corporea (m}^2\text{)} = 0.0235 \cdot \text{Altezza (cm)}^{0.42246} \cdot \text{Peso (kg)}^{0.51456}$$

→ Boyd:

$$\text{S. C. (m}^2\text{)} = 0.0003207 \cdot \text{Altezza (cm)}^{0.3} \cdot \text{Peso (kg)}^{0.7285} - (0.0188 \times \text{LOG (g)})$$

**Gli standard per la crescita staturale dai 2 ai 18 anni**

... dalla Ricerca

Più di 40.000 soggetti sono stati valutati. Nell'attuale carenza di dati italiani finalmente un ponderoso lavoro che può essere utilizzato come valido riferimento

Figura 10. (a) Principali formule per il calcolo della BSA e (b) intestazione studio condotto per gli standard di riferimento

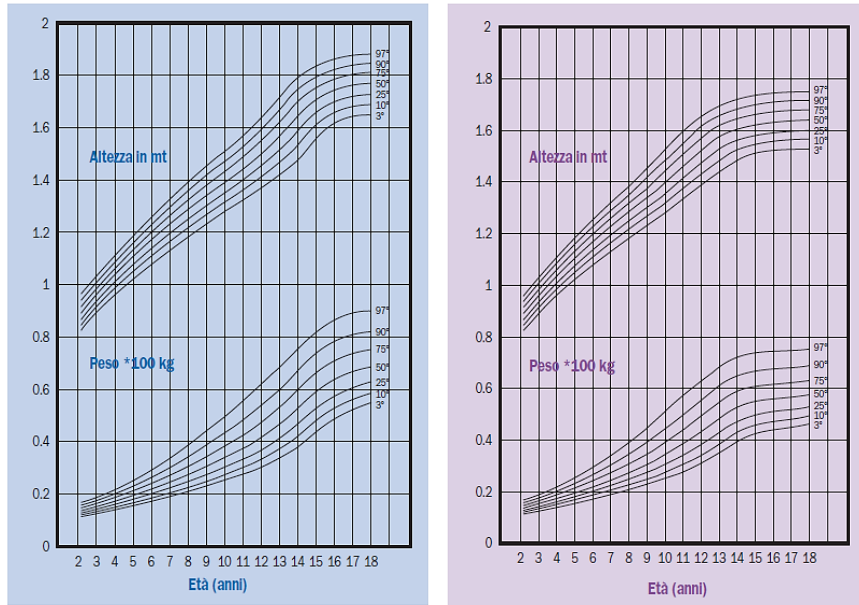
Per ciascuna età è possibile conoscere mediamente i valori di altezza e peso, al fine di calcolare la BSA (figura 10(a)), indirettamente connessa al tempo.

Si fa riferimento ad uno degli ultimi aggiornamenti in tema di crescita staturale-ponderale dei bambini, legati alla popolazione italiana, andando a prendere i dati dallo studio condotto dall'Università di Verona un po' di anni fa (figura 10(b)). (Luciano et al., 1997)

**Correlazione tra altezza, peso ed età**

Per conoscere la correlazione tra altezza, peso ed età, si hanno a disposizione due tabelle, una per i maschi e una per le femmine, divise in percentili. Si farà riferimento al 50esimo percentile, come valore medio campionario utilizzato anche nel proseguo dello studio. In *Allegato A* sono presenti le *tabelle 23 e 24* con i valori dei centili per altezza e peso, per maschi e femmine.

Le tabelle vengono poi diagrammate in funzione dell'età, nei seguenti nomogrammi:

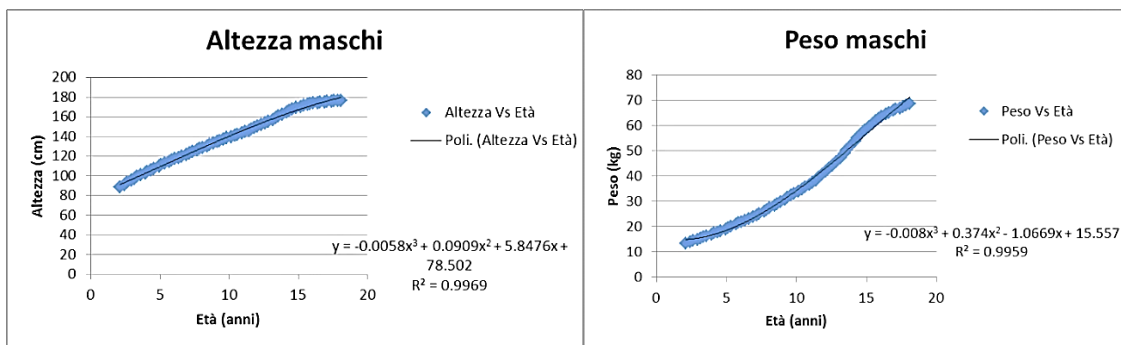


**Figura 11. Nomogrammi di altezza e peso in funzione dell'età per i maschi (azzurro) e per le femmine (rosa) (Luciano et al., 1997)**

**Confronto tra correlazioni di h e p in funzione del tempo**

A questo punto, si è voluta analizzare la possibilità di trovare una legge che ponesse in relazione rispettivamente l'altezza e il peso con l'età e quindi con il tempo.

I prossimi due grafici descrivono l'andamento dell'altezza (il primo) e del peso (il secondo) dei maschi dai 2 ai 18 anni, avendo a disposizione 65 coordinate per l'intervallo di tempo considerato.



**Figura 12. Andamento dell'altezza e del peso (maschi) in funzione dell'età, partendo dai dati di letteratura**

La linea di tendenza scelta per fittare i dati è una polinomiale di terzo ordine, che presenta un  $R^2$ , per entrambi i parametri molto alto, indice di una buona approssimazione dei punti da parte della funzione.

La stessa interpolazione è stata effettuata per le femmine, ottenendo anche per loro un andamento tracciabile per mezzo di un polinomio di terzo ordine, con buona approssimazione.

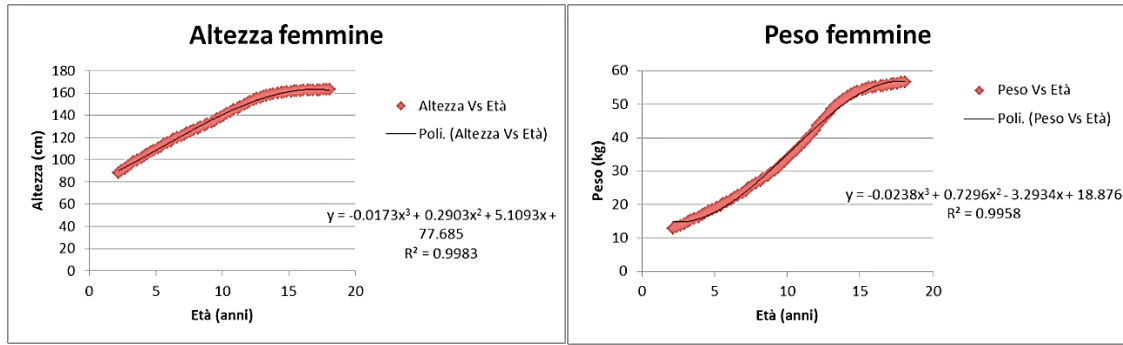


Figura 13. Andamento dell'altezza e del peso (femmine) in funzione dell'età, partendo dai dati di letteratura

Il prossimo passo consiste nel monitorare come, per ogni legge di *BSA* (cinque leggi illustrate in figura 10(a)), i dati si dispongano nei grafici, una volta inserendo la funzione polinomiale nella formula, una volta utilizzando direttamente i dati di altezza e peso tabulati per ogni età (*Allegato A, tabelle 23 e 24*).

**Confronto tra le simulazioni**

Per concludere lo studio sulla relazione che lega altezza, peso e tempo, all'interno delle diverse formulazioni per il calcolo della *BSA*, si è voluto confrontare in maniera diretta, quindi graficamente, le due curve (quella blu polinomiale in funzione di *t*, quella rossa puntuale, con *h* e *p* ricavate dai tabulati), per poterne osservare gli scostamenti.

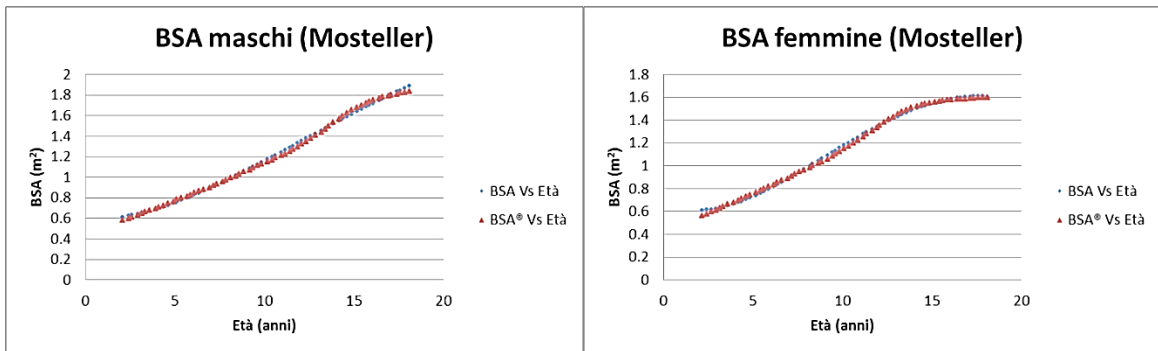


Figura 14. Confronto tra andamenti di *BSA* (Mosteller): *h* e *p* come interpolazione polinomiale (blu), *h* e *p* puntuali (rosso)

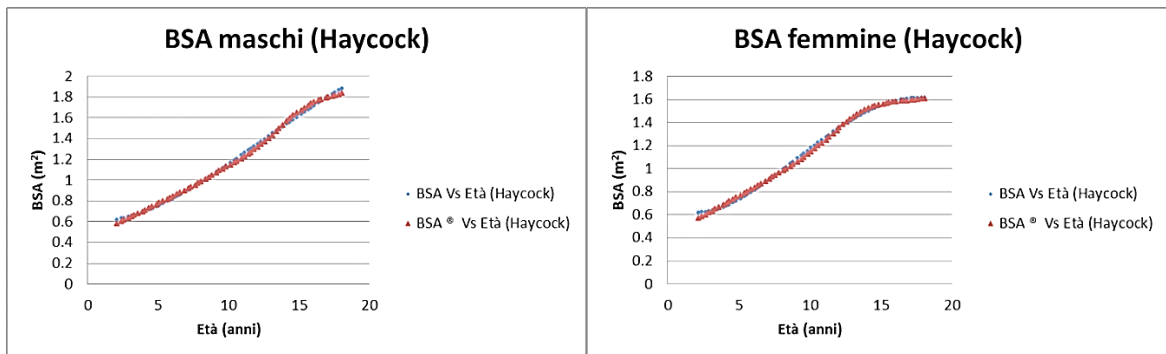


Figura 15. Confronto tra andamenti di *BSA* (Haycock): *h* e *p* come interpolazione polinomiale (blu), *h* e *p* puntuali (rosso)



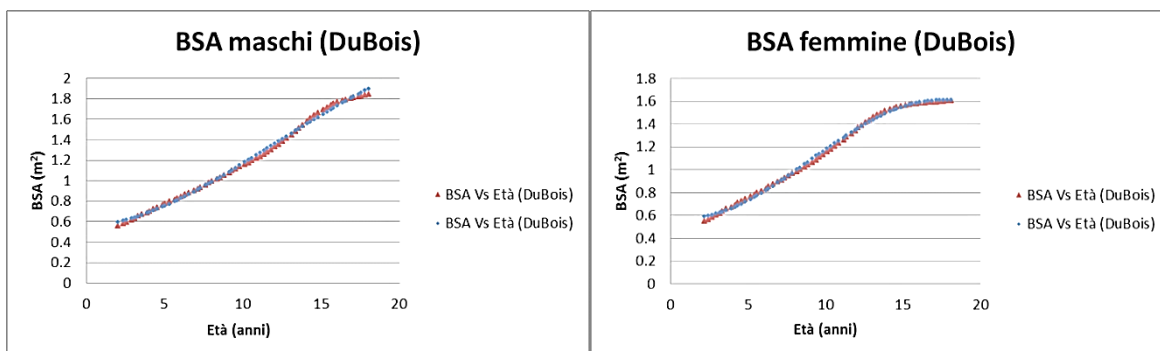


Figura 16. Confronto tra andamenti di BSA (DuBois):  $h$  e  $p$  come interpolazione polinomiale (blu),  $h$  e  $p$  puntuali (rosso)

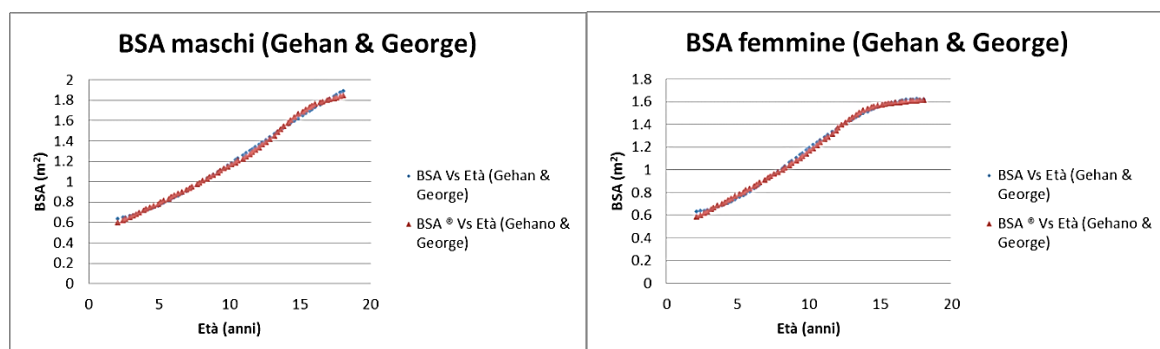


Figura 17. Confronto tra andamenti di BSA (Gehan & G.):  $h$  e  $p$  come interpolazione polinomiale (blu),  $h$  e  $p$  puntuali (rosso)

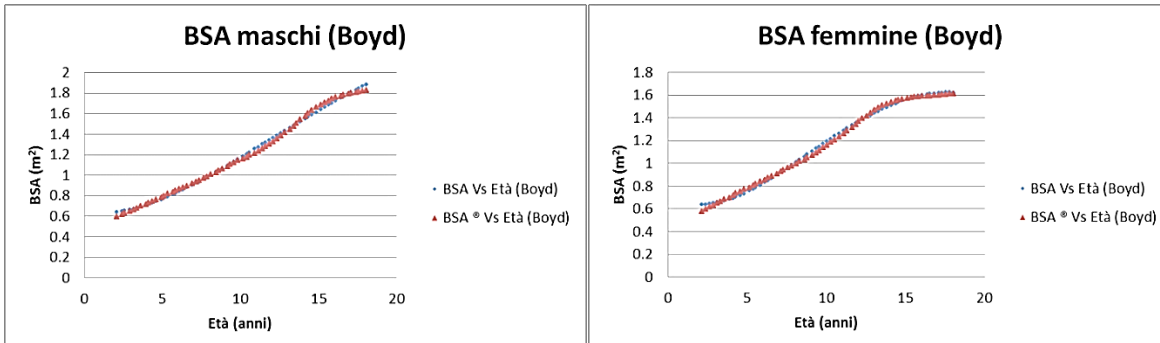


Figura 18. Confronto tra andamenti di BSA (Boyd):  $h$  e  $p$  come interpolazione polinomiale (blu),  $h$  e  $p$  puntuali (rosso)

### Scelta finale per il modello

Dal confronto tra le simulazioni, per ognuna delle leggi di  $BSA$ , appare chiaro come le curve si dispongano l'una sull'altra in maniera abbastanza coincidente, sinonimo di un'ottima approssimazione dei polinomi di terzo ordine scelti per descrivere l'andamento di  $h$  e  $p$  in funzione del tempo, rispetto ai nomogrammi.

Tuttavia per il proseguo del lavoro di analisi della  $BSA$  ricercata, cui saranno successivamente collegati altri parametri fondamentali per lo studio, quali il diametro medio dell'aorta, risulta molto rischioso utilizzare delle funzioni interpolatrici, pur con elevata approssimazione.

Questa è una scelta legata al concetto di amplificazione dell'errore: infatti, se già fra le curve da nomogramma, e quindi riferite ai valori puntuali, e quelle approssimate dalla funzione polinomiale, esiste uno scarto, una differenza minima, con il proseguire delle sostituzioni in altre relazioni matematiche, queste distanze potrebbero aumentare in maniera considerevole, soprattutto non lineare.

Dunque si è scelto, da questo momento in avanti, di trattare le altezze e i pesi, da inserire in ciascuna delle formule, solo come valori puntuali tabulati sotto forma di 50esimi percentili (*Allegato A, tabella 23 e 24*).

**Confronto tra leggi di BSA**

Risulta necessario, adesso, focalizzare l’attenzione sulle cinque espressioni matematiche viste finora per il calcolo della *BSA*. Le differenze sostanziali tra di esse possono ritenersi davvero molto piccole: si parla, infatti, di scarti impercettibili, come si può notare dal grafico seguente.

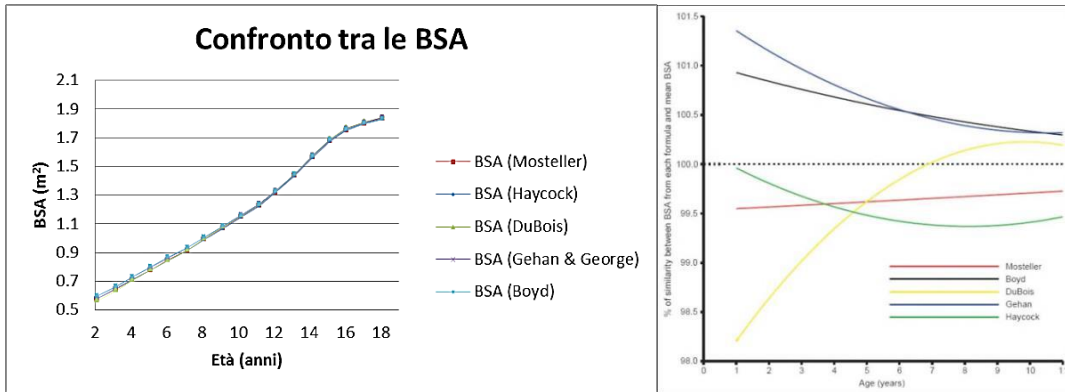


Figura 19. (a) Confronto tra le cinque leggi per il calcolo della BSA e (b) confronto con quella media (tratteggiata)

Sono state diagrammate le cinque leggi in funzione del tempo, avendo preso come valori puntuali quelli di altezza e peso tabulati ma in numero meno consistente, per evitare di avere una curva molto fitta (i punti scelti sono 16, dai 2 ai 18 anni, piuttosto che 65). Così è possibile notare come le curve si sovrappongano quasi perfettamente a partire dai 12 anni, quindi da un valore maggiore di 1.1m<sup>2</sup> di *BSA*. Prima di tali coordinate, la legge di Haycock sembra essere leggermente spostata verso l’alto, scostamento che va diminuendo man mano che l’età aumenta. Questo dettaglio serve ad avvalorare la scelta della legge più idonea, per i bambini, effettuata da questo punto in avanti, nel corso dello studio.

**Scelta della legge di riferimento**

Nel proseguo dello studio sui parametri da inserire nel modello emodinamico dei bambini, è richiesta l’analisi dei diametri medi dell’aorta, per i quali è stata scelta come legge di riferimento, quella sviluppata dall’Università dell’Arkansas (*Hegde et al., 2014*):

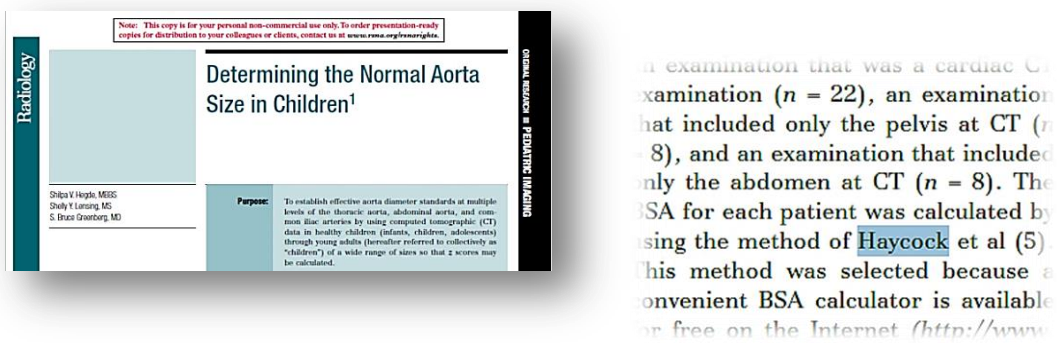


Figura 20. (a) Intestazione dell’articolo scelto per i diametri e (b) stralcio con riferimento alla legge di Haycock (Hegde et al., 2014)

In questo studio vengono formulate delle relazioni dirette tra il valore di diametro aortico, per diversi tratti, e la *BSA*, attraverso regressioni logaritmiche, di cui si parlerà in seguito.

È stato però importante, in questa fase, accertarsi sul metodo di calcolo di *BSA* scelto nello studio dei diametri, così da essere coerenti in ogni parte del modello.

In *figura 20(b)* è presente uno stralcio che attesta l'utilizzo della legge di Haycock per il calcolo della *BSA* nei bambini analizzati.

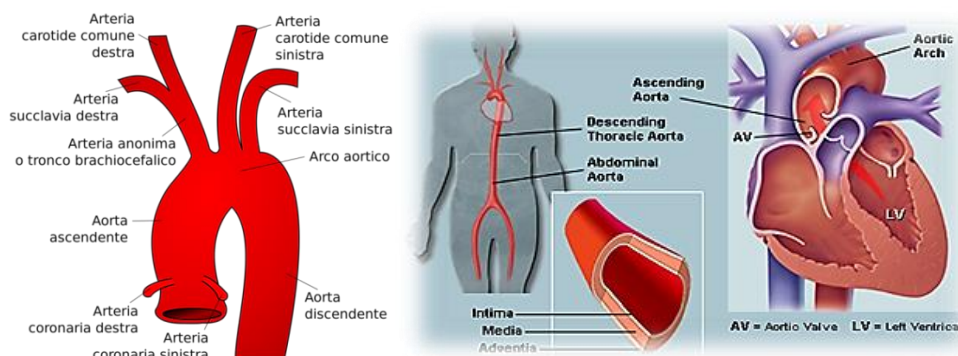
È quindi corretto pensare di doversi affidare a questa relazione, in riferimento al mondo dei bambini. Come ulteriore verifica, si è diagrammata ognuna delle altre legge in funzione di quella di Haycock, così da poter seguire la correlazione tra loro: i dati che si ottengono si allineano sulla bisettrice, la correlazione tra queste è molto alta.

## 3.2. Diametri

### *Cos'è la aorta e come funziona*

L'aorta è l'arteria più grande e importante del corpo umano. Emerge dal ventricolo sinistro del cuore e ha il compito di trasportare il sangue ossigenato in tutte le parti del corpo attraverso la circolazione sistemica. È lunga approssimativamente 30-40 cm, negli adulti, e ha un diametro di 2.5-3.5 cm.

Il suo percorso può essere diviso in tre tratti: partendo dal ventricolo sinistro, si dirige verso l'alto, aorta ascendente, piega, subito dopo, formando l'arco aortico e scende, tratto discendente, appoggiandosi alla colonna vertebrale e innescando le arterie iliache e l'arteria sacrale media. La maggior parte delle patologie cardiache interessano l'origine del ramo aortico (es. coartazione) e sono causa di notevoli disfunzioni, che si riflettono sull'intero organismo, in modo significativo.



**Figura 21. Rappresentazione schematica del sistema aortico e della sua configurazione interna.**

### *Parametri biomeccanici e geometrici*

Occorre, a questo punto, fare una distinzione fra i parametri biomeccanici e quelli geometrici, la cui commistione descrive il funzionamento del sistema aortico.

Per parametri biomeccanici si intende quell'insieme di informazioni che riguardano i tempi e i volumi in gioco nelle operazioni basilari quali sistole e diastole, la velocità d'onda di impulso, la pressione sanguigna etc.

Per quanto riguarda invece i parametri geometrici, si parla del sistema fisico quindi di grandezze quali lunghezza del canale (arteria), diametro, spessore di parete, numero di rami etc.

**Tabella 7. Differenza tra parametri in gioco nel modello**

Parametri biomeccanici	Parametri geometrici
EDV (end diastolic volume)	n. arterie
HR (systolic time)	$l_i$
MAP (mean aortic pressure)	$s_i$
PWV (pulse wave velocity)	$d_i$
...	...

Ci si soffermerà, in questa prima fase, sull'analisi dei diametri aortici di bambini dalle prime settimane di vita fino a 20 anni, per seguirne l'andamento nel tempo.

### *Scelta degli articoli*

Tra i 30 articoli letti, sono stati selezionati prima 13 *papers*, che trattano la tematica del diametro aortico, e di questi, sono stati scelti gli 8, che meglio descrivono l'evoluzione di tale parametro, per chiarezza, completezza e numero di campione. In *tabella 8* sono evidenziati gli articoli selezionati, da cui trarre risultati esaustivi e confrontabili.

Tabella 8. Articoli selezionati per l'analisi dei dati.

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5	Colonna6	Colonna7
n.articolo	anno	rivista	paese (università)	titolo	n.campione	autore
1	1960	American Heart Journal	Mexico	A qualitative and quantitative study of the ve	100 (6m-12y)	María V. de la Cruz, Guillermo
2	1975	American Heart Association	Arizona & Indiana	Great Vessel, Cardiac Chamber, and Wall Gro	205 (6m-18y)	Michael L. Epstein, Stanley J.
3	1977	British Heart Journal	Rotterdam	Normal internal calibres of ostia of great arte	46 (25w-9y)	H van Meurs-Van Woezik, H W
4	1982	J. Anat.	Rotterdam	Measurements of the descending aorta in inf	126 (21w-10y)	Hilde Van Meurs - Van Woezik and
5	1983	Circulation AHA	Minnesota	Balloon dilation angioplasty of aortic coarctat	8 (1m-22y)	James E. Lock, John L. Bass, Kurt
6	1995	Am J Cardiol	Sydney	Echocardiographic Assessment of Aortic Root	48 (2w-23y)	Meredith L.K. Sheil, Owen
7	1997	American College of Cardiology	Missouri; Minnesota; Pennsylv	Hemodynamic Data and Survival in Children	50 (/)	Martha L Clabby, Charles E Canter,
8	2000	J Appl Physiol	Utah	Aortic input impedance in infants and childre	6 (1y-4y)	Pantalos, Luann Minich, Lloyd Y.
9	2001	Circulation AHA	Finland	Increased Aortic Intima-Media Thickness A N	88 (8-14y)	Mikko J. Järvisalo, Laura Järtili,
10	2002	PubMed	Germany	Diameter of the infrarenal aorta and the iliac	176 (1-16y)	Munk A1, Darge K, Wiesel M,
11	2003	RSNA	Washington	Multiplanar and Three-dimensional Multi-Dx	/	Marilyn J. Siegel
12	2004	AJR	Washington	MDCCT Evaluation of Thoracic Aortic Anomalie	14 (17d-20y)	Edward Y. Lee1, Marilyn J. Siegel,
13	2005	Catheterization and Cardiovascular I	Texas	Measurements of central blood vessels in inf	136	Weinstock MD, Jeffrey P. Gold
14	2006	ASAIO Journal	Philadelphia	Quantification of Perfusion Modes in Terms	CPB *	Ündar, Akif; Ji, Bingyang, Lukic,
15	2006	Saudi Med J	Turkey	Echocardiographic study of aortic root diame	229 (1-15y)	Piraye Kervancioglu, Mehmet
16	2008	American Heart Journal January	Paris	Increased central aortic stiffness and left ven	60 (7y-33y)	Phalla Ou, David S. Celermajer,
17	2008	Journal of Cardiovascular Magnetic R	Zurich	Normal values for aortic diameters in childre	53 (2-20y)	Thomas Kaiser, Christian J
18	2008	Springer-Verlag Berlin Heidelberg	Turkey	Prediction of Aortic Diameter Values in Healt	2733	Bayram Akdemir, Salih Güneş,
19	2011	Brain Imaging Behav.	Memphis	Hemodynamic Responses to Visual Stimulati	23 (12-13y)	Ping Zou, Kathleen J. Helton,
20	2009	The American College of Obstetricia	Padua	Aortic Intima Media Thickness in Fetuses and	70 feti	Cosmi, Erich; Visentin, Silvia;
21	2011	American Physiological Society	Arkansas	Hemodynamic changes in the kidney in a pec	pups (animals)	Kathryn A. Seely, Joseph H.
22	2013	Endocrine Society	Naples, Rozzano, Milan,	Cardiac Autonomic Regulation in Response to	98 (10-16y)	Domenico Cozzolino, Katherine
23	2013	Elsevier	Connecticut	Aortic Stiffness and Left Ventricular Diastolic	48 (4m-21y)	Northrup, Robert L.
24	2014	Radiology RSNA	Arkansas	Determining the Normal Aorta Size in Childre	137 (0-20y)	Shilpa V. Hegde, Shelly Y. Lensing,
25	2015	Rev Saúde Pública	São Paulo	Factor associated with arterial stiffness in chi	231 (9-10y)	Milena Santos Batista, José
26	2015	S. Karger AG, Basel	Philadelphia	Pediatric Measurement and Consideration	381 (0-14y)	Savant J.D., Furth S.L., Meyers
27	2015	Pediatr Cardiol Springer Science	Milwaukee	Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging	28 (10y-18y)	Margaret M. Samyn, Ronak
28	2015	Frontiers in Pharmacology	Philadelphia	A hemodynamic model to guide blood pressu	203 (0-17y)	Jeffrey S. Barrett, Sarapee
29	2015	Frontiers in Pharmacology	Pennsylvania	A hemodynamic model to guide blood pressu	203 (0-17y)	Jeffrey S. Barrett, Sarapee
30	2017	The Journal of Pediatrics	Syracuse	Racial Differences in Aortic Stiffness in Child	108 (/)	Wesley K. Lefferts, Jacqueline A.

Descrizione degli articoli: motivazioni della scelta e sintesi dei contenuti

Gli otto articoli trattano in maniera abbastanza simile il problema della determinazione del diametro aortico, secondo diverse tecniche d'indagine e diversi tratti indagati e risultano essere i più rappresentativi.

In particolare gli articoli 2 e 15 mostrano gli andamenti del diametro solo nel tratto iniziale dell'aorta (aortic root) (mm) in funzione della BSA (indice di massa corporea) (m<sup>2</sup>).

Al contrario negli articoli 3, 4, 20 si discute dei tratti aortici principali nella loro interezza su un campione di bambini e adolescenti, mettendo in correlazione i diametri con l'indice di massa e con le altezze. Si è scelto di trascurare per il momento i dati inerenti ai feti, quindi l'articolo 20, seppur molto interessante.

Si vuole dare un sguardo agli articoli 17 e 6 che rappresentano uno spunto antitetico nel senso dell'approccio concettuale. Con queste analisi si vuole creare un distacco fra le usuali relazioni che legano le dimensioni delle arterie all'indice di massa, mettendo a fuoco i limiti di tale metodo.

Il migliore tra gli articoli, per completezza, chiarezza e metodo, risulta il 24esimo in cui si è ipotizzata una relazione, per mezzo di una regressione lineare polinomiale (log-naturale) per predire il diametro in funzione della BSA e di M, indicatore del sesso M=1 maschio, M=0 femmina. In tal caso gli outliers della interpolazione vengono considerati affetti da aneurisma o ipoplasia.

Tabella 9. Legenda sui tratti aortici indagati.

Legenda:	AR=aortic root	AI=aortic isthmus
	OA=ostium aorta	AA=ascending aorta
	DA=descending aorta	AbA=abdominal aorta

Tabella 10. Sintesi dei dati

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5	Colonna6
articolo	campione	tecnica	paese	diametro medio (mm)	tratto
n.3	126 (21w-10y)	Echocardiography in vivo	Rotterdam	11 (AA), 8 (DA)	OA,AA,AI,DA
n.4	46 (25w-9y)	Echocardiography in vivo	Rotterdam	8.5 (DA)	OA,AI,DA
n.2	205 (6m-18y)	Echocardiogram	Arizona & Indiana	19.5	AR
n.15	229 (1d-15y)	M-mode echocardiography	Turkey	15.8	AR
n.20	32 (32w), 25 (18m)	Ultrasonography e Doppler Velocimetry	Padua & New Jersey	3.6, 7.5	AbA
n.17	53 (2y-20y)	CE-CMRA contrasted enhanced angiography	Zurich	18 (AA), 14.4 (DA)	AR,AA,AI,DA
n.6	48 (2w-23y)	2-D echocardiography	Sidney	15	AA
n.24	137 (0y-20y)	CT computer tomography	Arkansas	8.8 (AA), 8.8 (DA)	AR,AA,AI,DA...

***Risultati***

Dunque, è teoricamente possibile ricostruire una legge matematica che metta in relazione la variazione del diametro aortico nei bambini con la loro crescita in termini di parametri corporei (*BSA* e altezza), e in senso più generale, con la loro età. I prossimi passi saranno volti a valutare l'evoluzione degli altri indici biomeccanici che descrivono il sistema aortico e costruirne il loro andamento nel tempo.

### 3.3. Spessori

#### *Che cos'è la carotide e come funziona*

La carotide è uno dei più grandi tronchi arteriosi del corpo umano: irrorà il sistema nervoso centrale e le strutture facciali, insieme all'arteria vertebrale.

La carotide si può anatomicamente distinguere in varie porzioni, denominate:

- ✚ carotide comune;
- ✚ carotide interna;
- ✚ carotide esterna.

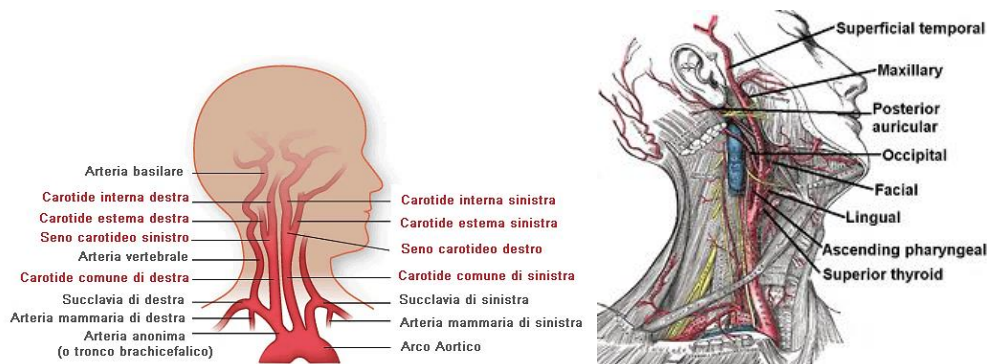


Figura 22. Schema illustrativo dell'innesto della carotide sull'arco aortico e sue ramificazioni

Le carotidi originano, in maniera asimmetrica, dall'arco aortico: quella di sinistra emerge direttamente dall'arco aortico, mentre quella di destra ha origine dalla divisione del tronco brachiocefalico. Da questi punti prendono il nome di arteria carotide comune.

L'arteria carotide interna, invece, è un “grosso” vaso che collega i suoi rami, non solo, all'encefalo, ma anche alla pia madre, all'aracnoide, all'occhio e agli altri organi appartenenti alla cavità orbitaria. Dalla carotide comune origina l'arteria carotide esterna, che si biforca all'altezza della giunzione tra le vertebre C3 e C4, dando luogo alla carotide interna e alla carotide esterna.

#### *Scelta degli articoli*

I 7 articoli evidenziati sono stati scelti, tra i 16 inizialmente individuati, per la loro completezza, chiarezza e confrontabilità ed utilizzati come fonte per lo studio successivo.

Tabella 11. Articoli scelti per l'analisi dei dati

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5	Colonna6	Colonna7
n.articolo	anno	rivista	paese	titolo	n.campione	autori
1	2001	American Heart J	Turku, Finland, Sidne	Increased Aortic Intima-	28 (~11y)	Mikko J. Järvisalo, BM; Laura
2	2004	Heart Vessel	Tsukuba, Japan	Effect of age on carotid ar	60 (5-14y)	Tomoko Ishizu, Toshiyuki
3	2006	Eur J Pediatr	Kayseri, Turkey	Aortic intima-media	30 (feti)	Esad Koklu, Mustafa
4	2009	Journal of the Am	Iowa City, Iowa; and I	Risk Factors Associated	635 (11-34y)	Jeffrey D. Dawson, SCD,
5	2009	Journal of the Ar	/	Aortic IMT May Be	/	Jeffrey D. Dawson, Milan
6	2010	The Journal of Pe	North Adelaide, SA, A	Aortic Intima Media	32 (11-17y)	Jennifer Harrington, MBBS,
7	2011	Journal of Reproc	Rome, Italy	IL-1 and IL-23 in	32 (feti)	Vincenza Rita Lo Vascoa,
8	2012	Pediatr Cardiol	Chandigarh, India	Quantitative Ultrasound	100 (1.5d)	Anil Hondappanavar,
9	2013	Pediatr Cardiol	Yokohama city, Japan	Abdominal Aortic Intima-	11 (~5y)	Takeshi Shimizu, Takanari
10	2015	Iranian Journal of	Isfahan, Iran	Effect of blockade of	24 mice	Masoud Alasvand, Bahman
11	2015	Pediatr Cardiol	Istanbul, Turkey	Evaluation of Cardiovasc	25 (5-15y)	S. Hanedan Onan, A.
12	2015	Iran J Pediatr.	Istanbul, Turkey	Aortic Intima-Media Thicl	30 (9-14y)	Murat Ersoy; Hatice Nilgun
13	2016	IJC Heart & Vascu	Stockholm, Sweden	Intima-media thickness	368 (/)	Johan Petrini a, Mohamed
14	2016	Angiogenesis	Cairo, Egypt	Circulating angiopoietin-	30 (5-16y)	Mohamed Abo El-Asrar,
15	2017	John Wiley & Son	Cairo, Egypt.	Expression of	50 (13-18y)	Mona H. El-Samahy, Azza A.
16	2017	Indian Journal of	Ontario, Canada	Obesity and	/	Manu Raj

### Organizzazione dei dati

In generale, lo studio del parametro geometrico “*thickness*” ovvero spessore, viene sempre associato a malattie cardiovascolari. Per cui in quasi tutti gli articoli si elude il problema delle patologie, andando a prelevare solo i dati dai cosiddetti “*healthy group*” o gruppi sani, di controllo.

Questi gruppi vengono utilizzati per confrontare il valore dei parametri studiati nei soggetti malati, e poterne cogliere le differenze e i legami con la malattia di cui soffrono.

Infatti negli articoli scelti si parla di bambini affetti da diabete mellito di tipo 1 e 2 oppure nati da gravidanza intrauterina (prematuro). Le altre malattie notoriamente collegate allo spessore aortico e carotideo sono l'arteriosclerosi, la sindrome della valvola bicuspidale, o patologie associate all'obesità e ad altri fattori di rischio per il sistema cardiovascolare.

### Confronto tra i dati

Di seguito si riporta una tabella riassuntiva che mostra i dati di spessore medio, i tratti indagati, il numero, l'età dei campioni e la tecnica d'indagine utilizzata.

Tabella 12. Sintesi dei dati salienti per gli articoli scelti

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5	Colonna6
articolo	campione	tecnica	paese	spess. medio (mm)	tratto
n.1	28 (≈11y)	High resol. Ultrasound	Turku, Finland; Sidney	aITM (0.44); cITM (0.42)	aorta/ carotide
n.2	60 (5-14y)	High resol. Ultrasonograph	Tsukuba, Japan	cITM (0.44)	carotide
n.4	635 (11-34y)	Technos/MPX Ultrasound	Iowa City, Iowa; Los Angeles	aITM (0.63); cITM (0.49)	aorta/ carotide
n.6	32 (11-17y)	B-mode Ultrasound	scanne North Adelaide, SA, Australia	aITM (0.50); cITM (0.42)	aorta/ carotide
n.9	11 (≈5y)	Ultrasound	Yokohama city, Japan	abITM (0.52)	abdominal aorta
n.12	30 (9-14y)	Color Doppler Ultrasound	Istanbul, Turkey	aITM (0.58)	aorta
n.14	30 (5-16y)	Toshiba Ultrasonography	Cairo, Egypt	aITM (0.45); cITM (0.37)	aorta/ carotide

### Risultati

Risulta, quindi, abbastanza semplice poter parlare di dimensione “comune” della parete intima media aortica e carotidea, nei bambini e negli adolescenti. Mediamente, dai 5 ai 14 anni, il valore dello spessore della *aITM* si aggira intorno agli 0.45 (± 0.05) mm e quello della *cITM* invece più piccolo, attorno agli 0.42 (±0.03) mm.

La relazione ricavata dallo studio condotto nell'articolo 2, è ovviamente molto interessante ed è stata verificata dai valori statistici raccolti.

$$IMT(mm) = (0.009 * età(anni)) + 0.35$$

Ad esempio nell'età media tra 5 e 14 anni, ossia 9.5 anni, si ottiene uno spessore carotideo di 0.43 mm, conforme a quanto trovato.



### 3.4. Heart rate (frequenza cardiaca)

#### *Cos'è la heart rate variability*

La frequenza cardiaca è la velocità del battito, misurata come il numero di contrazioni del cuore al minuto (bpm). Essa può variare in funzione delle esigenze fisiche del corpo, compresa la necessità di assorbire ossigeno e di eliminare l'anidride carbonica. È solitamente uguale o prossima al valore dell'impulso misurato in qualsiasi punto periferico del corpo. Le attività che provocano variazioni di frequenza sono rappresentate da: esercizio fisico, sonno, ansia, stress, malattia e ingestione di farmaci.

Molti testi riportano come normale frequenza cardiaca, a riposo, quella compresa tra 60 e 100 bpm; la tachicardia equivale ad una frequenza veloce, e viene definita tale, per valori superiori ai 100 bpm a riposo; la bradicardia si ha nel caso di una frequenza lenta, inferiore ai 60 bpm a riposo.

*“La HRV è la naturale variabilità della frequenza cardiaca in risposta a fattori quali, il ritmo del respiro, gli stati emozionali, lo stato di ansia, stress, rabbia, rilassamento, pensieri, etc. In un cuore sano, la frequenza cardiaca risponde velocemente a tutti questi fattori, modificandosi a seconda della situazione, per meglio far adattare l'organismo alle diverse esigenze. La HRV è correlata alla interazione fra il Sistema Nervoso Simpatico e Parasimpatico.*

*In particolare, il Sistema nervoso Simpatico, quando viene attivato, produce una serie di effetti quali: accelerazione del battito cardiaco, dilatazione dei bronchi, aumento della pressione arteriosa, vasocostrizione periferica, dilatazione pupillare, aumento della sudorazione. Il sistema Simpatico è la normale risposta dell'organismo a una situazione di allarme, paura, stress.*

*Al contrario, il Sistema Nervoso Parasimpatico (chiamato anche Attività Vagale), quando viene attivato, produce un rallentamento del ritmo cardiaco, un aumento del tono muscolare bronchiale, dilatazione dei vasi sanguigni, diminuzione della pressione, rallentamento della respirazione, aumento del rilassamento muscolare, il respiro diventa più calmo e profondo. Il Sistema Parasimpatico rappresenta la normale risposta dell'organismo ad una situazione di calma, riposo, tranquillità ed assenza di pericoli e stress.*

*Il nostro corpo, in ogni momento, si trova in una situazione determinata dall'equilibrio o dalla predominanza di uno di questi due sistemi nervosi.*

*La capacità dell'organismo di modificare il proprio bilanciamento verso l'uno o l'altro sistema, è molto importante ed è un meccanismo fondamentale che tende all'equilibrio dinamico dell'organismo sia dal punto di vista fisiologico che psicologico. Da ciò la grande importanza di avere oggi uno strumento scientifico come la HRV in grado di valutare lo stato relativo del sistema nervoso Simpatico e Parasimpatico.”* (www.centrocliniconous.com, 2017)

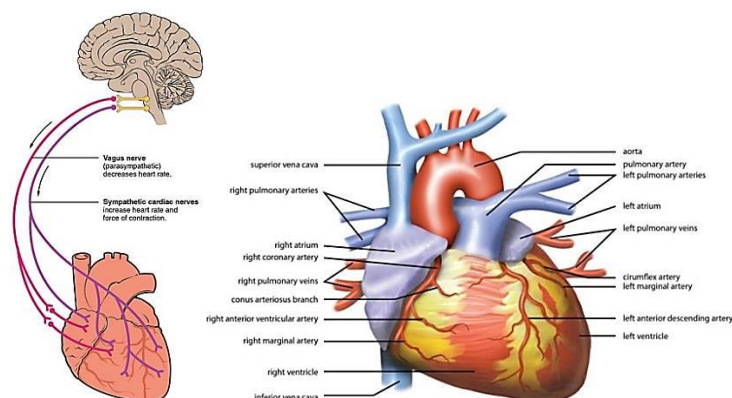


Figura 23. Schema delle parti in gioco nel ciclo cardiaco

### Come si misura

“In ambito cardiologico, la HRV viene misurata attraverso un apparecchio elettrocardiografico (ECG), con normali elettrodi di superficie che si applicano a livello del cuore, ed un software speciale per l'analisi dei dati.

In ambito diverso dalla cardiologia, la HRV può essere più agevolmente misurata mediante un sensore fotoplethismografico applicato ad un dito: funziona attraverso l'emissione e la captazione di luce infrarossa, che è assorbita dal sangue. Il sensore rileva le variazioni cicliche del tono pressorio nei capillari delle dita, che rappresentano fedelmente il battito cardiaco. Dopo essere stati digitalizzati, i dati sono analizzati da un software molto complesso, che provvede a calcolare la distanza esatta fra un battito cardiaco e l'altro (questa distanza viene espressa in millisecondi) ed in questo modo si può creare un diagramma che esprime la distanza R-R fra un battito e l'altro, in funzione del numero di battiti cardiaci.”(www.elemya.it, 2017)



Figura 24. Rappresentazione del sensore fotoplethismografico

### Articoli scelti

Tra i 32 articoli complessivamente raccolti, sono stati scelti i 7, evidenziati in *tabella 13*, che meglio descrivono l'andamento del HR, al variare del tempo.

Tabella 13. Articoli selezionati per l'analisi dei dati

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5	Colonna6	Colonna7
articolo	anno	rivista	paese	titolo	n.campione	autori
1	1981	Br Heart J	London, UK	24-hour electrocardiographic study of heart rate	104 (7-11y)	D P SOUTHALL, F
2	1997	Journal of Pediatric	Aichi, Japan	Analysis of heartdemonstrates effectson vagal modu	60 (3-15y)	Masahiko Goto, MD,
3	1999	American Journal of Cardiol	Liege, Belgium	Heart Rate Variability in Healthy	210 (3-14y)	Martial M. Massin,
4	2001	International Journal of Cardic	Rome, Italy	Heart rate variability in healthy children and	103 (1-20y)	Massimo Stefano
5	2001	Heart	Brussels, Belgium	Comparison of formulae for heart rate correction	54 (5-15y)	A Benatar, T
6	2001	Acta Paediatric	Bergen, Norway	Personality pro les and heart rate variability (vagal	23 (7-13y)	E Olafsdottir, B
7	2002	Human Physiology	Kemerovo, Russia	Heart Rate Variability in Healthy	5400 (6-16y)	A. R. Galeev, L. N.
8	2002	European Journal of Clinical In	Avignon, France	Blackwell Science, Ltd Physical training increases	19 (10-11y)	S. Mandigout, A.
9	2004	International Journal of Behav	Düsseldorf, Germany	Differential Heart Rate Reactivity and Recovery	62 (9-32y)	Brigitte M.
10	2005	Arch Dis Child	Wellington, South Africa	Age related reference ranges for respiration rate	1109 (4-16y)	LA Wallis, M Healy,
11	2005	Heart	Leeds, UK	The Normal ECG in Childhood and Adolescence	2141 (0-16y)	David F Dickinson
12	2006	Pshyology & Behavior	Arkansas, USA	Skipping breakfast: Gender effects on resting heart	100 (8-11y)	R.T. Pivik, R.A.
13	2006	Arch Dis Child	Wellington, South Africa	Age related reference ranges of respiratory rate	346 (4-16y)	LA Wallis, I
14	2007	Journal of Electrocardiology	Moscow, Russia	Limits of variation in heart rate and QT interval	5124 (0-18y)	Irina Moklashevich,
15	2008	Diabetes Care	Taipei, Taiwan	Inverse Correlation Between Heart Rate	993 (12-19y)	LIAN-YU LIN, MD,
16	2010	Pediatr Cardiol	Oslo, Norway	Ejection Time-Corrected Systolic Velocity Improves	29 piglets	Hans Henrik Odland
17	2010	Eur J Appl Physiol	Lille, France	Correspondences between continuous and	14 (7-13y)	Benoit Borel, Erwan
18	2010	Journal of Clinical Sleep Med	Tucson, AZ, Cleveland, OH, Bost	Normative Heart Rate Parameters During Sleep for	170 (8-10y); 561 (8.5-9.5y)	Kristen Hedger
19	2011	Lancet	Portland, OR, USA, Headington, I	Normal ranges of heart rate and respiratory rate in	143000 (0-18y)	Susannah Fleming,
20	2011	International Journal of Psych	Muenster, Germany	Heart rate stress response dampening: The impact	155 (= 21y)	Bernhard Croissant
21	2012	Indian J Pediatric	Karnataka, India	Six-Minute Walk Test-Normal Values of School	400 (7-12y)	Cherishma D'silva &
22	2012	Physiological Measurement	Missouri, Columbia	Simultaneously measured pupillary light reflex and	54 (8-16y)	C Daluwatte, J H
23	2013	Journal of Cardiology	Nairobi, Kenya, Istanbul, Turkey	Heart rate variability in patients with atrial septal	32 (6.4 ± 2.2y)	Süleyman Bakari
24	2013	Eur J Appl Physiol	Brussels, Belgium	Determinants and reference values of short-term	460 (5-10y)	Nathalie Michels,
25	2013	Journal of Pain Research	Los Angeles, CA, USA	Heart rate variability as a biomarker	104 (8-17y)	Subhadra Evans,
26	2014	Journal of Child Psychology an	Sydney, NSW, Australia	Heart rate variability during social interactions in	1544	Sara Shahrestani,
27	2015	Journal of Cardiology	Tokyo, Japan	Dissipative energy loss within the left ventricle	64 (6.8 ± 4.3y)	Taiyu Hayashi
28	2015	Research Quartely for Exercise	Baylor, Texas	Cardiorespiratory and Biomechanical Responses	15 (9.5 ± 2.6y)	Brandon R. Rigby,
29	2016	Clinical Psychology Review	Heidelberg, Germany, Sydney, A	Depression and resting state heart rate variability	/	Julian Koenig,
30	2017	Journal of Pediatric	Berlin, Germany	Resting Heart Rate Percentiles and Associated	11786 (3-17y)	Giselle Sarganas,
31	2017	Clin Auton Res	Nis, Serbia	Reproducibility of 24-h heart rate variability in	39 (9.5 ± 5.3y)	Bojko Bjelakovic1,2
32	2017	Frontiers in Physiology	Poznan, Poland	Measures of Heart Rate Variability in	100 (3-18y)	Waldemar

**Confronto tra i dati**

La scelta degli articoli si basa su dei criteri molto semplici: chiarezza e completezza. Inoltre il numero del campione, l'attinenza del contenuto ricercato e la sua adattabilità alle richieste, nel senso di prestazione, risultano fattori di rilievo. Infatti laddove siano presenti relazioni matematiche o grafiche tra il parametro e il tempo, l'articolo può ritenersi molto interessante, in tal senso.

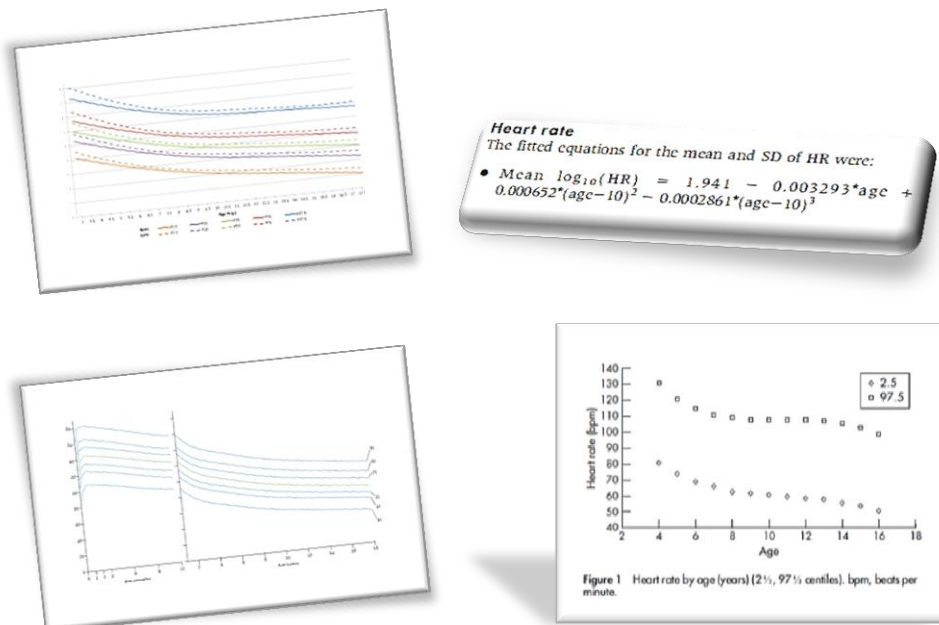
I dati, che verranno analizzati successivamente, vengono riassunti in maniera sinottica nella seguente tabella, in modo da permettere un confronto rapido tra campione, tecnica di misurazione e valore medio di *HR*.

**Tabella 14. Sintesi dei contenuti e confronto dei dati**

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5
articolo	campione	tecnica	paese	HR medio (bpm)
9	62 (9-32y)	electrocardiogram precision	Düsseldorf, Germany	86 (M); 87.5 (F)
10	1109 (4-16y)	finger probe (Datex S5 Lite monitor)	Wellington, South Africa	83.25
13	346 (4-16y)	finger probe (Datex S5 Lite monitor)	Wellington, South Africa	83
18	470 (8-10y); 561 (8.5-9.5y)	polysomnography	Tucson, AZ, Cleveland, OH, Boston, MA	75.6; 79.9
19	143000 (0-18y)	electrocardiography (altre varie)	Portland, OR, USA, Headington, Oxford, UK	90
21	400 (7-12y)	finger tip pulseoximeter MD 300 C1	Karnataka, India	83.42
30	11786 (3-17y)	oscillometric device	Berlin, Germany	80.55 (M); 83.4 (F)

**Risultati**

Anche per questo parametro è possibile ricostruire un *best fitting* dei dati in funzione dell'età, seguendo quando possibile, la linea di tendenza dei punti diagrammati e ottenerne l'equazione.



**Figura 25. Relazioni raccolte riguardanti la frequenza cardiaca e l'età (stralci tratti dagli articoli)**

In altri casi si può direttamente ricostruire l'espressione matematica semplicemente passando dalla funzione logaritmica decimale al valore di *HR*, come mostrato dall'articolo 10.

È dunque un ulteriore importante tassello per la costruzione del modello emodinamico, cui si punta.

### 3.5. Pulse wave velocity (velocità d'onda)

#### *Cos'è la pulse wave velocity*

La *pulse wave velocity* (*PWW*) è la velocità con cui l'impulso arterioso si propaga nel sistema cardiocircolatorio. La *PWW* viene utilizzata clinicamente come misura della rigidità arteriosa. È facilmente misurabile, sia in modo invasivo che non, ed è altamente riproducibile.

Questo parametro ha una forte correlazione con le patologie cardiovascolari e con la mortalità, ed è stato riconosciuto, dalla Società Europea di Ipertensione, come indicatore del danno dell'organo bersaglio, oltre che come ulteriore test per la ricerca dell'ipertensione. Una elevata velocità dell'onda di impulso è stata associata anche ad una ridotta funzionalità polmonare.

Lo studio dei principi scientifici più importanti, relativi alla velocità dell'onda di impulso nell'arteria, risale al 1808, ad opera di Thomas Young. La relazione tra la velocità dell'onda e la rigidità della parete arteriosa può essere calcolata, inizialmente, tramite la seconda legge della dinamica, anche detta secondo principio di Newton:

$$F = m a$$

Per mezzo di alcune ipotesi semplificative, è possibile derivare l'equazione di Moens-Korteweg, che riguarda direttamente la *PWW* e la rigidità parietale dell'arteria:

$$PWW = \sqrt{\frac{E_{inc} h}{2r\rho}}$$

L'equazione di Moens-Korteweg indica che la *PWW* è proporzionale alla radice quadrata del modulo elastico incrementale della parete, considerato il rapporto costante tra lo spessore della parete  $h$  e il raggio dei vasi  $r$ , sempre secondo le ipotesi utilizzate per derivare l'equazione.

La velocità dell'onda di impulso varia in modo intrinsecamente connesso con la pressione sanguigna. Ciò può essere chiaramente ricavato dall'equazione di Bramwell-Hill, collegando la *PWW* alla *compliance* ( $dV/dP$ ), alla densità del sangue e al volume diastolico. In definitiva la *PWW* aumenta con la pressione per due motivi:

- ✚ La *compliance* arteriosa diminuisce con la pressione crescente, ciò è dovuto alla relazione curvilinea tra pressione arteriosa e volume.
- ✚ Il volume aumenta con la pressione crescente (l'arteria si dilata), aumentando direttamente la *PWW*.

#### *Come si misura*

- ✚ Utilizzando la velocità dell'onda in avanti

*PWW*, per definizione, è la distanza percorsa dall'onda, divisa per il tempo necessario all'onda per percorrere quella distanza:  $PWW = \Delta x / \Delta t$

Ciò vale per un sistema con onde riflesse pari a zero. La trasmissione dell'impulso di pressione arteriosa non dà la vera *PWW*, in quanto questa è la risultante dei vettori delle onde incidenti e delle onde riflesse. Pertanto, devono essere effettuate appropriate misure per la pressione e il flusso, per poter stimare l'impedenza caratteristica e per calcolare l'onda di pressione incidente o riflessa, a diversa distanza.

- ✚ Utilizzando due onde di pressione misurate contemporaneamente

Un metodo alternativo di misurazione della *PWW* utilizza una caratteristica della forma d'onda arteriosa che, tra la diastole tardiva e la prima sistola, non mostra alcuna minima interferenza dell'onda di pressione incidente con l'onda di pressione riflessa. Sotto questa ipotesi, la *PWW* può essere misurata usando il "piede" della forma d'onda per calcolare il tempo di transito, tra due siti a distanza nota. Il vantaggio della misurazione della *PWW* da piede a piede consiste nella semplicità della stessa, che richiede soltanto due

forme d'onde di pressione registrate, solitamente con cateteri invasivi, tonometri meccanici o dispositivi di rilevazione di impulsi non invasivi, applicati all'impulso attraverso la pelle. I siti della due misure sono posti ad una distanza nota ben definita.

✚ Utilizzando pressione e flusso

Questo fornisce un metodo alternativo per la misurazione della *PWV*: infatti è possibile misurare la pressione e la dimensione del flusso e dell'arteria, attraverso tecniche come l'ultrasuono A o M-mode, o con la tecnica di misurazione Doppler del flusso.

✚ Utilizzando l'impedenza caratteristica

L'equazione di "water hammer" o anche detto "colpo di ariete" fornisce un'altra espressione della *PWV*. L'equazione, infatti, lega direttamente l'impedenza caratteristica ( $Z_c$ ) alla *PWV* attraverso il rapporto esistente tra la pressione ( $P$ ) e la velocità di flusso lineare ( $v$ ) considerando nulla la riflessione d'onda.

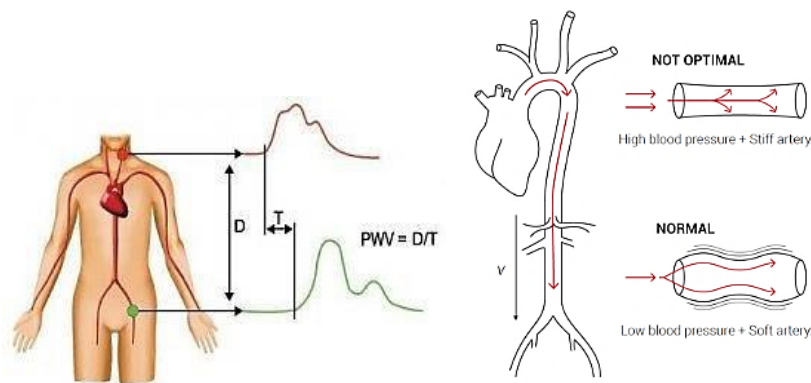


Figura 26. Rappresentazioni dello schema di misurazione della *pulse wave velocity*

### Articoli scelti

Tra tutti gli articoli inerenti alla *PWV*, sono stati selezionati gli 8 *papers*, evidenziati in *tabella 15*, che meglio descrivono il comportamento della velocità di impulso, al variare dell'età.

Tabella 15. Articoli selezionati per l'analisi dei dati

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5	Colonna6	Colonna7
articolo	anno	rivista	paese	titolo	n.campione	autori
1	1986	JACC, American Journal Collag	Michigan and Seattle, Washing	Comparison of High Pulse Repetition Frequency	84 (1-19 y)	A. REBECCA SNIDER,
2	2006	Eur J Pediatr	Kyoto, Japan	Characteristics of brachial-ankle pulse wave	70	Ayumi Niboshi .
3	2008	Trend in vascular desease	Istanbul, Turkey	Increased Vascular Diameter and Decreased Pulse	18 (14.3±2.2y)	F. Dangardt, W.
4	2008	Clin Physiol Funct Imaging	Gothenburg, Sweden	Obese children show increased intimal wall	18 (14.3 ± 2.2y)	Frida Dangardt,
5	2010	Hypertension	Budapest, Hungary	Reference Values of Pulse Wave Velocity in	1008 (6.5-19.9y)	George S. Reusz,
6	2010	Hypertension Research	Athens, Greece	Ambulatory arterial stiffness index, pulse pressure	82 (13.1±2.9y)	George S Stergiou,
7	2010	Eur J Clin Invest	Messina, Italy	Pulse wave velocity and augmentation index, but	44 (10.7 ± 2.8 y)	S. Riggio, G.
8	2011	Hypertension Research	Budapest, Hungary	Measurement of pulse wave velocity in children	98 (6.3-26.6y)	Eva Kis, Orsolya
9	2012	Journal of Adolescent Health	Nancy, France, Milan, Italy	Role of Birth Weight and Postnatal Growth on Pulse	558 (16.2-19.9 years)	Paolo Salvi, M.D.,
10	2012	Journal of Cardiovascular Mag	Kiel, Germany	Normal values of aortic dimensions, distensibility,	71 (2.3-28.3y)	Inga Voges, Michael
11	2012	Journal of Cardiovascular Mag	Southempton, UK	Magnetic resonance imaging of pulse wave	125 (=9 years)	Jennifer A
12	2012	Hypertension	Madrid, Valencia, Spain	Response to Estimation of Aortic Blood Pressures	45 (8-18y)	Empar Lurbe
13	2013	Magnetic Resonance Imaging	Cardiff, Bristol, Nottingham, UK	Assessment of pulmonary artery pulse wave	15 (9-12y)	Chuen Y. Poon a,
14	2013	Artery Research	Copenhagen, Denmark	Determinants of carotid-femoral pulse wave	315 (8-9y)	Ana Correia-Costa
15	2013	Artery Research	Copenhagen, Denmark, Potchef	Carotid-femoral pulse wave velocity	50 (10-18y)	Kristian Nebelin
16	2013	Artery Research	Copenhagen, Denmark, Potchef	Aortic stiffness in obese children and	50 (10-18y)	Kristian Nebelin
17	2014	Atherosclerosis	Tokat, Turkey	Increased Aortic Pulse Wave Velocity In Obese	30 (12.5±1.7y)	A. Celika, M.
18	2015	Atherosclerosis	München, Germany	Percentiles for central blood pressure and pulse	1445 (8-22y)	Julia Elmenhorst a,
19	2015	Atherosclerosis	London, UK	Evidence for contemporary arterial stiffening in	5557	Lee D. Hudson a,
20	2015	The Journal of Pediatrics	Memphis, TN	Inverse Relationship between Cardio-Ankle	292 (10-18y)	Ranjit Philip, MD1,
21	2016	Cor et Vasa	Prague, Czech Republic, Ottawa,	The importance of pulse wave velocity	/	Terezie Šuláková
22	2016	The Journal of Clinical Hyperte	St. Louis, MO, USA	Effects of Obesity and Hypertension on Pulse Wave	95 (4-18y)	Nazia Kulsum-
23	2016	The Journal of Clinical Hyperte	Espirito Santo, Brazil	Predictors and Reference Values of Pulse Wave	157 (9.36±1.41y)	Amilcar B.T. Silva,
24	2017	JACC, American Journal Collag	Philadelphia, USA	Heart-Femoral Pulse Wave Velocity is a stronger	73 adults	Timothy S. Phan,
25	2017	Eur J Pediatr	Bern, Switzerland	Pulse wave velocity measurement as a marker of	25 (=14.1y)	Eberhard Lurz,
26	2017	The Journal of Clinical Hyperte	Madrid, Spain, Vitoria, Brazil	Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in Healthy	350 (8-11y)	Ana I. Mora-Urda,

### Organizzazione dei dati

Gli articoli principe di questa selezione risultano essere i numeri **2, 5, 10, 18, 23** e **26**, considerando la possibilità che offrono di visualizzare, graficamente o tramite espressioni matematiche, il legame che esiste tra il valore di velocità d'impulso e l'età.

Infatti, in questi cinque articoli, è presente una divisione dei dati di *PWV* misurati in funzione dell'età, tramite quartili. Questo scandagliare i valori rende molto chiara la lettura dei risultati e la loro correlazione, mostrata poi nei grafici.

Nei restanti articoli **16** e **21**, l'argomento viene affrontato in maniera diversa, andando a investigare aspetti differenti quali la distanza di misurazione della velocità e la trasmissione delle onde al variare della rigidezza arteriosa in funzione dell'età e delle malattie.

### Confronto tra i dati

I dati analizzati finora vengono riassunti in maniera sinottica nella seguente tabella, in modo da permettere un confronto rapido tra campione, tecnica di misurazione, tratto misurato e valore medio di *PWV*.

Tabella 16. Sintesi dei contenuti e confronto dei dati

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5	Colonna6
articolo	campione	tecnica	paese	PWV medio (m/s)	tratto
n.2	970 (9.6-17.9y)	volume plethysmographic technique	Kyoto, Japan	9.97±126 (M); 9.47±117 (F)	brachial-ankle
n.5	1008 (6.5-19.9y)	applanation tonometry	Budapest, Hungary	4.97 (M); 4.92 (F)	carotid-femoral
n.10	71 (2.3-28.3y)	3.0 Tesla CMR scanner	Kiel, Germany	3.7 ± 0.9 (M); 3.5 ± 0.6 (F)	aortic segment (between
n.16	50 (10-18y)	applanation tonometry (SphygmoCor 9.0)	Copenhagen, Denmark, Potchefshoom, So	4.32 ± 0.53; 5.10 ± 0.65	carotid-femoral
n.18	1445 (8-22y)	oscillometric device (inbuilt ARCSolver-aj)	München, Germany	4.7 ± 0.38 (M); 4.64 ± 0.29 (F)	left upper arm
n.21	/	applanation tonometry	Prague, Czech Republic, Ottawa, Canada	/	carotid-femoral
n.23	157 (9.36±1.41y)	applanation tonometry	Espirito Santo, Brazil	5.76 ± 0.74 (M); 5.72 ± 0.64 (F)	carotid-femoral
n.26	350 (8-11y)	applanation tonometry	Madrid, Spain, Vitoria, Brazil	5.00 ± 0.83 (M); 5.02 ± 0.83 (F)	carotid-femoral

### Risultati

Esistono delle relazioni abbastanza robuste e consolidate, tra la *PWV* e il tempo, tramite leggi di correlazione con l'altezza (*h*) e con l'età.

FIGURE 2. Correlation between pulse wave velocity and height ( $y=0.0182x+3.2298$ ;  $r=0.24$ ,  $P=.001$ ).

$$PWV \text{ (m/s)} = 0.049 \times \text{age (years)} + 0.008 \times \text{height (cm)} + 0.024 \times \text{MAP (mm Hg)} + 1.129 \quad (3)$$

$$\text{Boys: cfPWV (m/s)} = 1.854 + (\text{height (cm)} \times 0.022)$$

$$\text{Girls: cfPWV (m/s)} = 2.278 + (\text{MAP} \times 0.017) + (\text{Age (years)} \times 0.153)$$

Figura 27. Espressioni matematiche di relazione tra la *pulse wave velocity* e l'età (stralci tratti dagli articoli)

È perciò possibile connettere queste due informazioni in maniera diretta, e poter inserire anche questo parametro, particolarmente importante, all'interno del modello matematico, che descrive il sistema emodinamico nei bambini e negli adolescenti.

### 3.6. End diastolic volume e End systolic volume

**Cos'è il volume telediastolico**

Per volume telediastolico si intende il volume presente all'interno del ventricolo, al fine della fase diastolica. Secondo la legge di Frank-Starling, la contrazione cardiaca è fortemente connessa a questo volume, infatti maggiore sarà quest'ultimo, tanto più i miociti si distenderanno, rendendo la forza di contrazione maggiore, durante la fase sistolica.

Il volume telediastolico è pari a 110-120 ml, in un adulto sano. Durante il periodo di sistole, lo svuotamento ventricolare, sia destro che sinistro, causa la diminuzione di tale volume all'incirca di 70 ml. Questa quantità è definita gittata sistolica, mentre l'aliquota di volume telediastolico che viene espulsa prende il nome di frazione di eiezione, che, per essere definita nella norma, deve essere superiore al 55-60%. La restante parte di volume di sangue presente in ogni ventricolo è definito telesistolico.

**Cos'è il volume telesistolico**

In fisiologia, il volume netto o sistolico, anche detto gittata sistolica (in inglese *stroke volume, SV*) è la porzione di sangue pompato dal ventricolo durante ogni sistole ventricolare. Esso normalmente subisce un incremento, all'aumentare della forza di contrazione del ventricolo stesso.

Si calcola a partire da misurazioni di volume ventricolare, ottenute attraverso l'ecocardiogramma: si sottrae il volume di sangue che resta nel ventricolo, a fine sistole (chiamato volume telesistolico), da quello presente nel ventricolo, subito prima della fase sistolica (volume telediastolico). Il termine "volume sistolico" si può utilizzare per ciascuno dei due ventricoli, nonostante, nella maggior parte dei casi, esso sia riferito al sinistro. Solitamente il volume sistolico è uguale nei due ventricoli, ed è pari a circa 70 ml in un uomo sano, di 70 kg.

Il volume sistolico gioca un ruolo importante nella determinazione della gittata cardiaca, la quale rappresenta il prodotto fra il volume sistolico e la frequenza cardiaca; inoltre è utilizzato per calcolare la frazione di eiezione, come rapporto tra il volume sistolico e il volume telediastolico. Il volume sistolico è strettamente correlato alla funzione cardiaca, e si riduce notevolmente in particolari condizioni patologiche.

**Calcolo del volume sistolico**

Il volume sistolico o *stroke volume* si ottiene sottraendo il volume telesistolico (*end-systolic volume, ESV*), dal volume telediastolico (*end-diastolic volume, EDV*) del ventricolo in questione:

$$SV = EDV - ESV$$

In un uomo sano, che pesa 70 kg, il volume telediastolico (*EDV*) è pari a 120 ml e il volume telesistolico (*ESV*) è circa 50 ml, per cui la differenza è di 70 ml (volume sistolico). L'espressione inglese "*stroke work*" si riferisce al lavoro cardiaco netto, ossia alla pressione sanguigna moltiplicata per il volume sistolico.

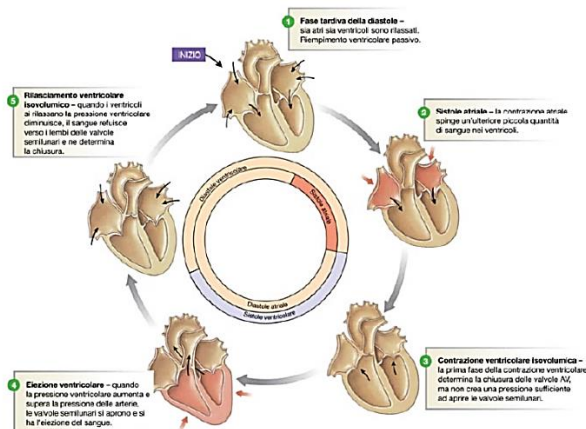


Figura 28. Ciclo cardiaco e successive fasi atrio-ventricolari

**Come si misurano**

La conoscenza delle dimensioni, della forma e della funzione di pompa attribuita al ventricolo sinistro rappresenta un elemento fondamentale sia per una valutazione diagnostica accurata, che per indirizzare il trattamento, in modo appropriato, e per formulare un attendibile giudizio prognostico, nel caso di pazienti con diverse tipologie di cardiopatia. La funzione ventricolare sinistra, in effetti, rappresenta la determinante principale della prognosi, sia a breve che a lungo termine, nella maggior parte delle patologie cardiache. La capacità volumetrica ventricolare si misura classicamente con ecocardiogramma o con tecniche non invasive.

**Articoli raccolti e scelti**

Considerando l'impossibilità di raccogliere un numero cospicuo di articoli riguardanti i volumi ventricolari dei bambini, si è organizzato lo studio di questi basandosi soltanto sui prossimi 3 articoli analizzati.

Il primo articolo (*Buechel et al., (2009)*) permette di esprimere i valori del volume di fine sistole *ESV* e quello di fine diastole *EDV*, in una popolazione di età compresa tra gli 0 e i 18 anni, mettendo in connessione i volumi con la *BSA*.



Figura 29. (a) Intestazione dell'articolo 1 e (b) stralcio in cui è presente la relazione esponenziale

La relazione che lega ogni parametro ventricolare alla *BSA* è espresso sotto forma di esponenziale. È effettivamente uno strumento molto potente, poiché tramite queste relazioni è possibile ricondurre ogni parametro all'età, data la forte connessione tra *BSA* e tempo, già espressa e convalidata.

Il secondo articolo trovato (*Kawel-Boehm et al., (2015)*) analizza bambini dagli 8 ai 17 anni e, allo stesso modo del precedente, costruisce una relazione tra volumi ventricolari e *BSA*, normalizzando per la stessa.



Figura 30. (a) Intestazione dell'articolo 2 e (b) stralcio con tabella riguardante il ventricolo sinistro e le relazioni con BSA

L'ultimo articolo (*Robbers-Visser et al. (2009)*) esprime molti dati interessanti, in maniera ancora più significativa: infatti, indagando su una fascia d'età compresa tra gli 8 e i 17 anni, non solo esplicita la relazione tra *ESV*, *EDV* e la *BSA* (come funzione lineare questa volta), ma in più ne offre una visione suddivisa per età, direttamente.



Figura 31. (a) Intestazione dell'articolo 3 e (b) stralcio tabella dei parametri sesso-specifici ed equazioni associate



La relazione che lega ogni parametro ventricolare alla *BSA* è espresso sotto forma di equazione polinomiale.

**Risultati**

È, anche in questo caso, possibile ottenere dei grafici con gli andamenti del valore di *EDV* in funzione della *BSA*, riconducibili all'età attraverso il cambio di variabile, data la connessione esistente tra *BSA* e tempo.

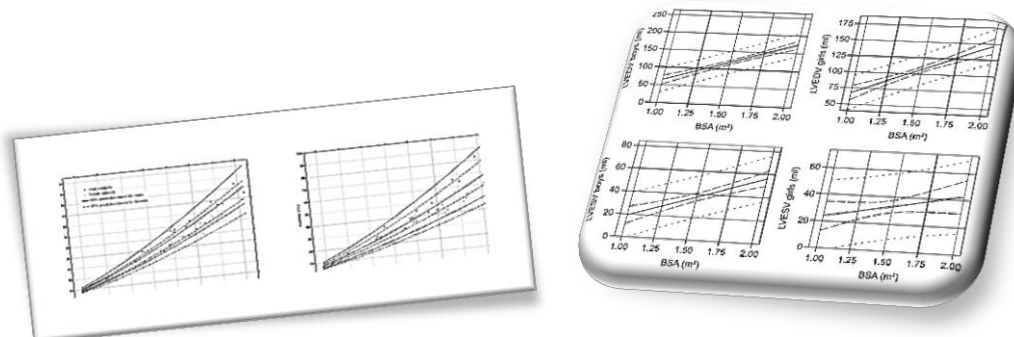


Figura 32. Andamenti del EDV in funzione della BSA forniti dagli articoli (stralci degli articoli)

### 3.7. Pressioni brachiali

#### *Come si misura la pressione*

*“La pressione arteriosa è la pressione esercitata dal sangue, pompato dal cuore, sulla parete delle arterie che distribuiscono il sangue stesso nell’organismo.*

*La pressione del sangue nelle arterie può essere misurata in modo diretto, introducendo un tubicino (catetere) nell’arteria stessa e collegandolo ad un dispositivo misuratore (trasduttore di pressione). In pratica questo avviene solo in particolari circostanze, come ad esempio, nel corso di interventi chirurgici.*

*La comune misurazione della pressione arteriosa è effettuata, invece, in modo indiretto, utilizzando appositi apparecchi che sono in grado di valutare la pressione del sangue dall’esterno, in modo non cruento.*

*Di tali apparecchi, quello più preciso e comunemente usato, sino ad ora, è lo sfigmomanometro a mercurio, ideato dall’italiano Riva Rocci, poco più di un secolo fa. Esso è composto da un bracciale di gomma collegato da un lato ad una piccola pompa a mano, dall’altro ad un manometro a colonna di mercurio.*

*Poiché lo strumento ideato da Riva Rocci era dotato di una colonna in vetro contenente mercurio e sulla quale era indicata la distanza espressa in millimetri, tradizionalmente l’unità di misura con cui si riportano i valori di pressione arteriosa massima e minima è definita come “millimetri di mercurio” (mmHg).*

*La misurazione viene effettuata applicando il manicotto di gomma al braccio del paziente, tra l’ascella e la piega del gomito. All’altezza di quest’ultima, dove si apprezza la pulsazione dell’arteria del braccio (arteria omerale), si posiziona la campana del fonendoscopio, cioè dello strumento destinato a raccogliere e trasmettere all’orecchio i rumori generati dal passaggio di sangue nell’arteria stessa. Contemporaneamente si palpa il polso dal lato del pollice, per percepire la pulsazione dell’arteria radiale.”(www.siia.it, 2017)*

Per questo motivo viene chiamata pressione brachiale, dal nome dell’arteria utilizzata per la misurazione.



**Figura 33. Sfigmomanometro manuale per la misurazione della pressione arteriosa**

#### **Raccolta dati**

Durante la ricerca dei dati, riguardo ai parametri di *HR* e di *PWV*, soprattutto, sono state raccolte diverse informazioni, tra cui i valori di pressione brachiale sistolica *SBP* associate all’età, che, in questa fase, risultano necessari.

Diagrammando i dati di *SBP* in funzione dell’età, reperiti dagli articoli, in particolare dallo studio di *Frese et al.*, (2011), vengono fuori i rispettivi grafici, riportati di seguito:

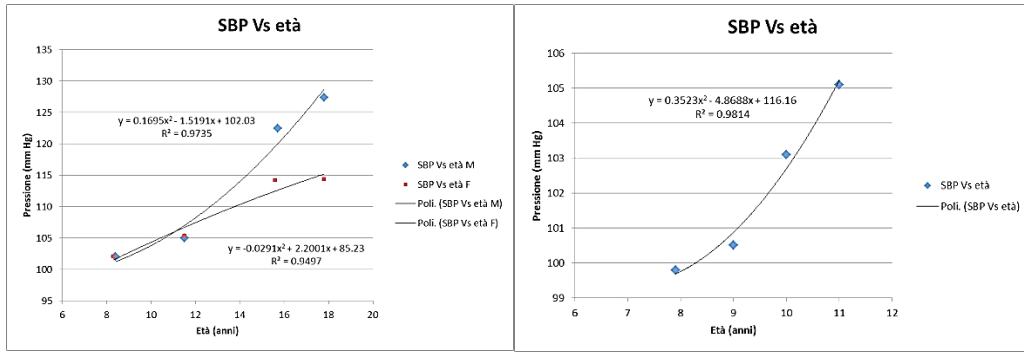


Figura 34. Andamento della pressione sistolica brachiale in funzione dell'età (dati letteratura)

L'andamento delle due curve è assolutamente simile, seppur il secondo sia uno zoom sulla finestra temporale dagli 8 agli 11 anni. In generale, dal primo grafico si può notare come, per quanto concerne i maschi, la curva sia ben approssimata da una polinomiale di secondo ordine, mentre per le femmine il trend si discosti abbastanza, tenendosi molto più bassa.

Si è raccolto, comunque, un ulteriore articolo, (*Moss, 1981*) per validare l'andamento di questo parametro rispetto alla crescita del bambino, e si è provato ad interpolarne i nodi e a tracciarne l'andamento.

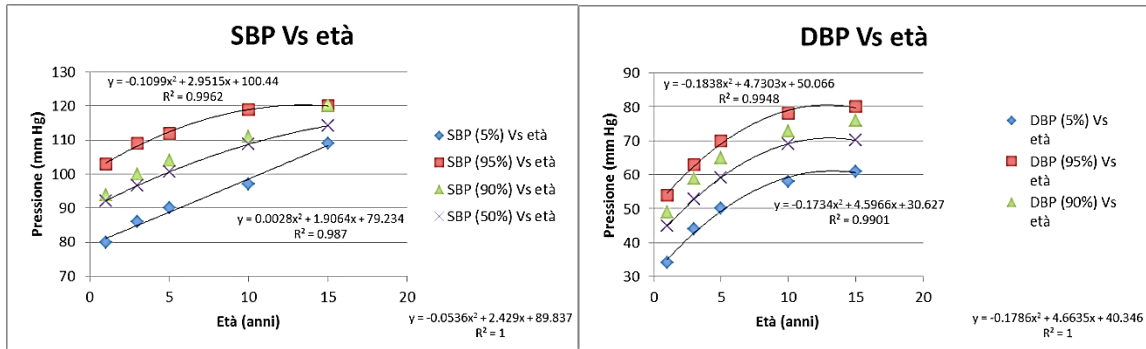


Figura 35. Andamenti della pressione sistolica (a) e diastolica (b) in funzione dell'età (dati letteratura)

In particolare, durante la ricerca bibliografica, è stato possibile risalire ad uno dei grafici "storici" relativi a questo parametro, che raccoglie i percentili di pressione sistolica e diastolica in funzione dell'età.

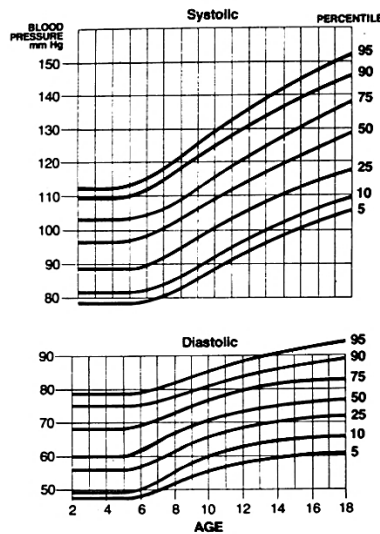
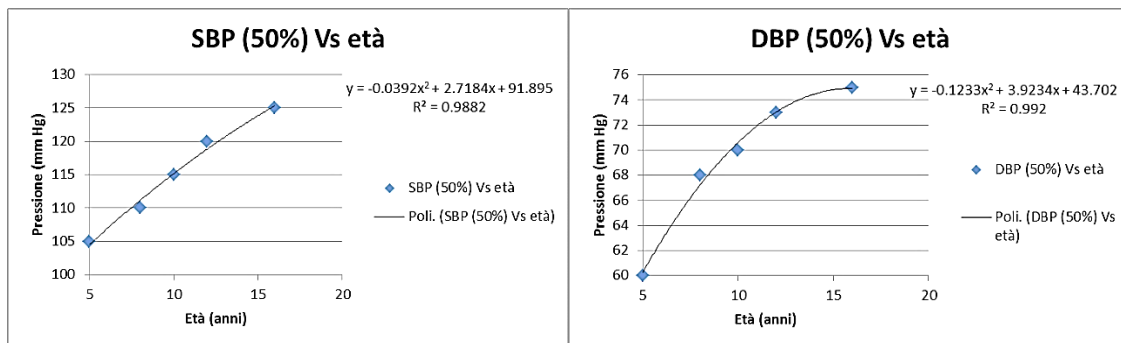


Figura 36. Andamento di SBP e DBP in funzione dell'età (stralcio articolo)

A questo punto, è bastato estrapolare i dati relativi al 50esimo percentile, che indica la media statistica, e rappresentarli, come segue in *figura 37*. Ad avvalorare quello che si era già osservato con la raccolta precedente, le curve di pressione diastolica e sistolica sono totalmente sovrapponibili con quelle di *figura 35*.



**Figura 37. Andamento della pressione sistolica (a) e diastolica (b) del 50esimo percentile**

## 4. Scelta delle relazioni

Proseguendo nell'ottica di reclutamento delle relazioni variabile-tempo, nel prossimo capitolo, sono indicati i criteri di scelta, tra i più interessanti, dell'articolo che descriva al meglio la connessione esistente tra il parametro indagato e l'età. Da ogni articolo rappresentativo del parametro, è stata, poi, estrapolata la formulazione matematica "definitiva" di tale correlazione, per via diretta, laddove fossero presenti gli andamenti stessi, in funzione dell'età, o per via indiretta, ricostruendo le relazioni a partire dall'acquisizione di informazioni pregresse (per esempio altezza, peso, *BSA*, etc.).

### 4.1. Sintesi delle scelte

Si riporta di seguito una sintesi delle scelte effettuate per ogni parametro, ricordando i requisiti base:

- ✚ Numerosità del campione
- ✚ Fascia d'età considerata
- ✚ Chiarezza di trattazione
- ✚ Adeguatezza dei risultati
- ✚ Anno di pubblicazione
- ✚ Tecnica di indagine utilizzata
- ✚ Etnia della popolazione indagata
- ✚ Fonti

La scelta è stata molto semplice e diretta per alcuni parametri, come per i diametri, le velocità e le frequenze cardiache; per altri, non è stata possibile in modo così immediato, bensì si è dovuto svolgere un ulteriore lavoro di analisi, al fine di portare alla luce le relazioni possibili.

Questo processo, di unione delle informazioni e confronto fra le stesse, è stato effettuato come verifica nel caso di velocità e frequenza, avendo la possibilità di partire da relazioni già consolidate, e come costruzione per spessori e volumi, non avendo alcuna legge di base.

#### *Diametro aortico*

Tabella 17. Quadro riassuntivo della ricerca bibliografica sui diametri

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5	Colonna6
articolo	campione	tecnica	paese	diametro medio (mm)	tratto
n.3	126 (21w-10y)	Echocardiography in vivo	Rotterdam	11 (AA), 8 (DA)	OA,AA,AI,DA
n.4	46 (25w-9y)	Echocardiography in vivo	Rotterdam	8.5 (DA)	OA,AI,DA
n.2	205 (6m-18y)	Echocardiogram	Arizona & Indiana	19.5	AR
n.15	229 (1d-15y)	M-mode echocardiography	Turkey	15.8	AR
n.20	32 (32w), 25 (18m)	Ultrasonography e Doppler Velocimetry	Padua & New Jersey	3.6, 7.5	AbA
n.17	53 (2y-20y)	CE-CMRA contrasted enhanced angiography	Zurich	18 (AA), 14.4 (DA)	AR,AA,AI,DA
n.6	48 (2w-23y)	2-D echocardiography	Sidney	15	AA
n.24	137 (0y-20y)	CT computer tomography	Arkansas	8.8 (AA), 8.8 (DA)	AR,AA,AI,DA...

Per i diametri è stato eletto, in maniera indiscussa, l'**articolo 24** in grado di fornire una serie di prestazioni quali:

- ✚ Numerosità campione: 137
- ✚ Fascia d'età considerata: 0-20 anni
- ✚ Chiarezza di trattazione: molto buona
- ✚ Adeguatezza dei risultati: relazione matematica diametro/tempo
- ✚ Anno di pubblicazione: 2014
- ✚ Tecnica di indagine: *CT*
- ✚ Etnia della popolazione: americana
- ✚ Fonti: attendibili

In questo studio, come già spiegato, è condensato tutto quello che si vuole conoscere: infatti, partendo dall'espressione illustrata sulla sinistra (riferita all'anulus aortico), si giunge alla formulazione della funzione logaritmica che lega il diametro predetto con *BSA* e sesso del paziente (*Allegato A, Tabella 25*). I grafici poi ne mostrano l'andamento.

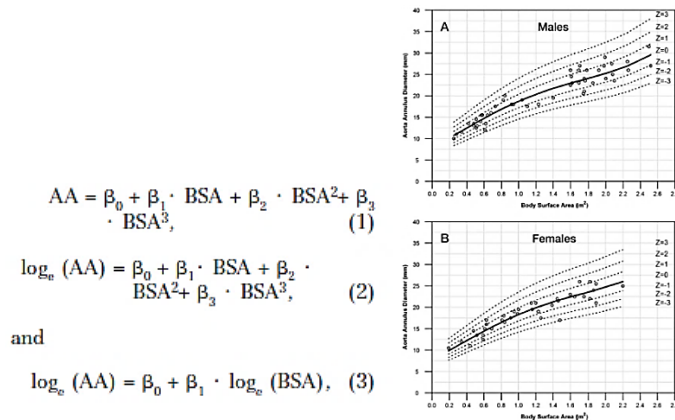


Figura 38. Relazioni che legano il logaritmo del diametro alla *BSA* (articolo 24)

**Pulse wave velocity**

Tabella 18. Quadro riassuntivo della ricerca bibliografica sulla pulse wave velocity

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5	Colonna6
articolo	campione	tecnica	paese	PWW medio (m/s)	tratto
n.2	970 (9.6-17.9y)	volume plethysmographic technique	Kyoto, Japan	9.97±126 (M); 9.47±117 (F)	brachial-ankle
n.5	1008 (6.5-19.9y)	applanation tonometry	Budapest, Hungary	4.97 (M); 4.92 (F)	carotid-femoral
n.10	71 (2.3-28.3y)	3.0 Tesla CMR scanner	Kiel, Germany	3.7 ± 0.9 (M); 3.5 ± 0.6 (F)	aortic segment (between
n.16	50 (10-18y)	applanation tonometry (SphygmoCor 9.0)	Copenhagen, Denmark, Potchefshoom, So	4.32 ± 0.53; 5.10 ± 0.65	carotid-femoral
n.18	1445 (8-22y)	oscillometric device (inbuilt ARCSolver-ai)	München, Germany	4.7 ± 0.38 (M); 4.64 ± 0.29 (F)	left upper arm
n.21	/	applanation tonometry	Prague, Czech Republic, Ottawa, Canada	/	carotid-femoral
n.23	157 (9.36±1.41y)	applanation tonometry	Espirito Santo, Brazil	5.76 ± 0.74 (M); 5.72 ± 0.64 (F)	carotid-femoral
n.26	350 (8-11y)	applanation tonometry	Madrid, Spain, Vitoria, Brazil	5.00 ± 0.83 (M); 5.02 ± 0.83 (F)	carotid-femoral

Per la *pulse wave velocity*, si è costruito un podio di articoli, dal primo al terzo, da cui trarre informazioni utili e si è, infine, confrontato quanto distanziassero tra loro.

Il criterio fondamentale che ha permesso la classificazione è stata la numerosità del campione.

**1°posto: articolo 5**

- 🚩 Numerosità campione: 1008
- 🚩 Fascia d'età considerata: 6.5-19.9 anni
- 🚩 Chiarezza di trattazione: molto buona
- 🚩 Adeguatezza dei risultati: relazione matematica *PWW*/tempo
- 🚩 Anno di pubblicazione: 2010
- 🚩 Tecnica di indagine: *applanation tonometry*
- 🚩 Etnia della popolazione: europea (ungherese)
- 🚩 Fonti: attendibili

Nell'articolo scelto come primo è possibile visionare l'andamento delle curve di *PWW* in funzione dell'età e dell'altezza nei maschi e nelle femmine, a ciascuno dei quali è associata la medesima relazione, espressa come *PWW* in relazione con età, altezza e *MAP* (pressione arteriosa media).

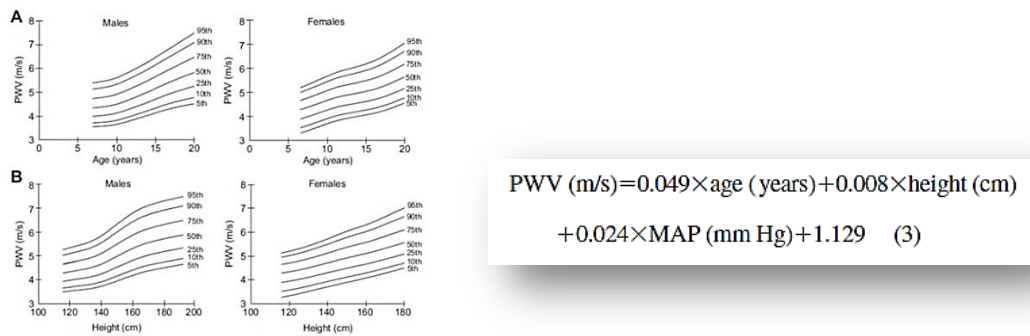


Figura 39. Curve percentili di PWV in funzione dell'età e dell'altezza e sua correlazione matematica (articolo 5)

**2°posto: articolo 26**

- ✚ Numerosità campione: 350
- ✚ Fascia d'età considerata: 8-11 anni
- ✚ Chiarezza di trattazione: buona
- ✚ Adeguatezza dei risultati: relazione matematica *PWV*/tempo
- ✚ Anno di pubblicazione: 2017
- ✚ Tecnica di indagine: *applanation tonometry*
- ✚ Etnia della popolazione: europea (spagnola)
- ✚ Fonti: attendibili

Il lavoro presentato offre la possibilità di studiare le curve della *PWV* al variare di età e altezza divise per sesso, e ne esplicita l'espressione matematica di correlazione, ponendo la *PWV* in funzione della sola altezza per i maschi e dell'età e della *MAP* per le femmine.

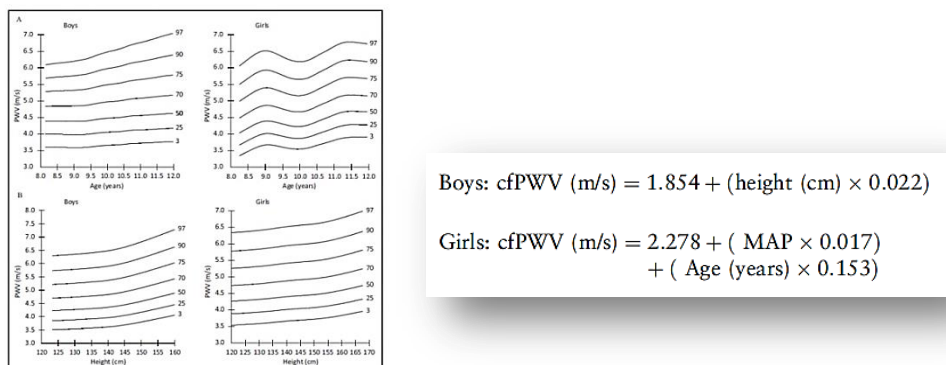


Figura 40. Curve percentili di PWV in funzione dell'età e dell'altezza ed espressione matematica di correlazione (articolo 26)

**3°posto: articolo 23**

- ✚ Numerosità campione: 157
- ✚ Fascia d'età considerata: 8-11 anni
- ✚ Chiarezza di trattazione: buona
- ✚ Adeguatezza dei risultati: relazione matematica *PWV*/tempo
- ✚ Anno di pubblicazione: 2016
- ✚ Tecnica di indagine: *applanation tonometry*
- ✚ Etnia della popolazione: sud-americana (brasileana)
- ✚ Fonti: attendibili

L'articolo seguente consente di osservare le curve della velocità in funzione di età e altezza e, in particolare, riguardo quest'ultima relazione, trae una regressione lineare espressa come legge di *y* funzione di *x*, presente nella didascalia del grafico che segue.

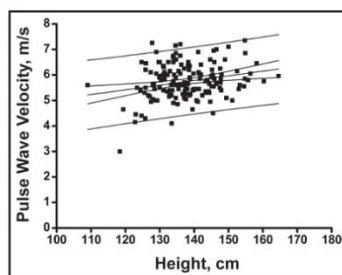


Figura 41. Correlazione tra PWV e altezza espressa come  $Y=0.0182X+3.2298$  (articolo 23)

### Confronto tra gli andamenti

A questo punto, si sono confrontati gli andamenti sviluppati per ogni articolo, al fine di poter chiarire quanto consistente sia la differenza tra loro.

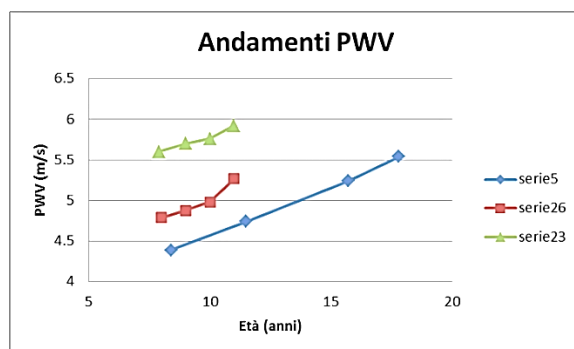


Figura 42. Confronto tra gli andamenti delle PWV in funzione dell'età forniti dai tre articoli

Come è visibile, le tre curve differiscono tra loro in maniera conforme alle differenze etniche, che causano degli sviluppi antropometrici diversi tra popolazioni diverse. Infatti la serie 23 (3°posto in classifica) è riferita ad una gruppo di bambini brasiliani, rispetto agli europei delle altre due serie.

Ammettendo degli scarti dell'ordine di 0.5 cm/s fra le altre due, si è scelto comunque di riferirsi alla serie 5, poiché indaga un campione molto più vasto e per un range di età più esteso.

### Heart rate

Tabella 19. Quadro riassuntivo della ricerca bibliografica sulla frequenza cardiaca

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5
articolo	campione	tecnica	paese	HR medio (bpm)
9	62 (9-32y)	electrocardiogram precision	Düsseldorf, Germany	86 (M); 87.5 (F)
10	1109 (4-16y)	finger probe (Datex S5 Lite monitor)	Wellington, South Africa	83.25
13	346 (4-16y)	finger probe (Datex S5 Lite monitor)	Wellington, South Africa	83
18	470 (8-10y); 561 (8.5-9.5y)	polysomnography	Tucson, AZ, Cleveland, OH, Boston, MA	75.6; 79.9
19	143000 (0-18y)	electrocardiography (altre varie)	Portland, OR, USA, Headington, Oxford, UI	90
21	400 (7-12y)	finger tip pulseoximeter MD 300 C1	Karnataka, India	83.42
30	11786 (3-17y)	oscillometric device	Berlin, Germany	80.55 (M); 83.4 (F)

Per il parametro *heart rate*, si è costruito un podio di articoli, dal primo al terzo, da cui trarre informazioni utili e si è infine confrontato quanto si distanziassero tra loro.

Il criterio fondamentale, che ha permesso tale classificazione, riguarda la presenza in uno solo dei tre, il primo appunto, di una relazione matematica, nonostante un campione più piccolo e la provenienza etnica africana dei bambini.



**1°posto: articolo 10**

- ✚ Numerosità campione: 1109
- ✚ Fascia d'età considerata: 4-16 anni
- ✚ Chiarezza di trattazione: molto buona
- ✚ Adeguatezza dei risultati: relazione matematica *HR*/tempo
- ✚ Anno di pubblicazione: 2005
- ✚ Tecnica di indagine: *finger probe*
- ✚ Etnia della popolazione: africana
- ✚ Fonti: attendibili

In questo caso, lo studio riportato di seguito è l'unico in grado di fornire una relazione matematica di connessione tra la frequenza cardiaca e l'età, espressa sia graficamente che numericamente come  $\log(HR)$ .

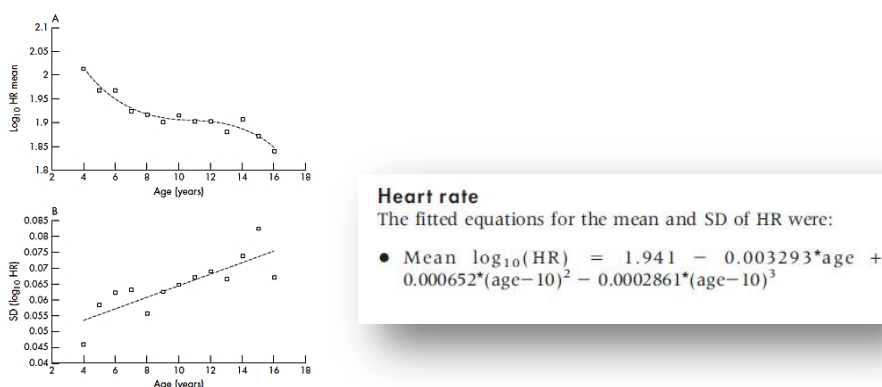


Figura 43. Log decimale del HR medio, dev. standard in funzione dell'età ed equazione associata (articolo 10)

**2°posto: articolo 30**

- ✚ Numerosità campione: 11786
- ✚ Fascia d'età considerata: 3-17 anni
- ✚ Chiarezza di trattazione: buona
- ✚ Adeguatezza dei risultati: correlazione solo grafica
- ✚ Anno di pubblicazione: 2017
- ✚ Tecnica di indagine: *oscillometric device*
- ✚ Etnia della popolazione: europea (tedesca)
- ✚ Fonti: attendibili

Il secondo posto va al seguente articolo, che a fronte di una buona numerosità del campione (11000 bambini tedeschi) e della caratterizzazione etnica idonea, mostra soltanto le curve percentili divise per sesso al variare dell'età.

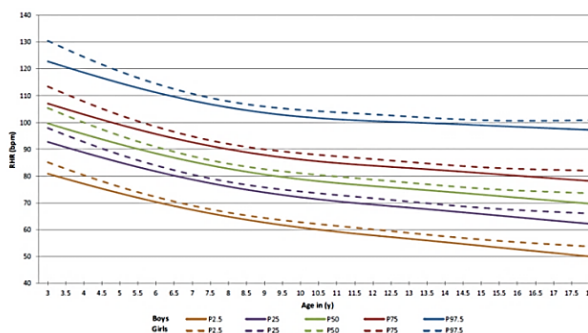


Figura 44. Correlazione tra heart rate ed età, per i maschi e per le femmine (articolo 30)

**3°posto: articolo 19**

- ✚ Numerosità campione: 143000
- ✚ Fascia d'età considerata: 0-18 anni
- ✚ Chiarezza di trattazione: buona
- ✚ Adeguatezza dei risultati: correlazione solo grafica
- ✚ Anno di pubblicazione: 2011
- ✚ Tecnica di indagine: varie
- ✚ Etnia della popolazione: europea e americana (metastudio)
- ✚ Fonti: attendibili

Questo articolo presenta una numerosità di 143000 casi studio, trattandosi di un “metastudio”, per cui risulta statisticamente molto significativo. Tuttavia, è possibile soltanto consultare gli andamenti del *HR* in funzione dell'età, divisi per percentili.

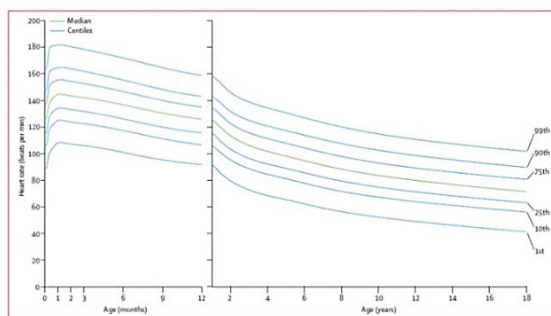


Figura 45. Correlazione tra heart rate ed età (articolo 19)

**Confronto tra gli andamenti**

Anche per questo parametro sono stati confrontati gli andamenti per trovarne le differenze.

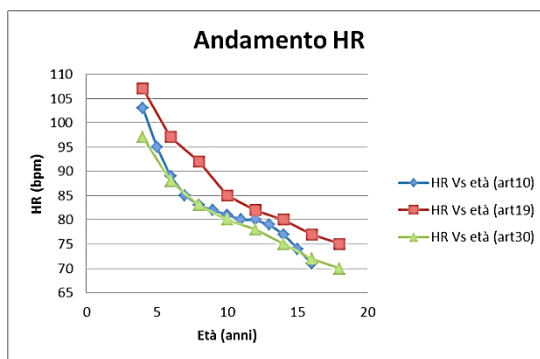


Figura 46. Confronto tra gli andamenti del HR in funzione dell'età forniti dai tre articoli

L'articolo 10, che è stato scelto come il primo della classe, presenta un andamento mediano all'interno delle altre due curve. L'articolo 30 mostra un profilo delle frequenze più basso, conforme alla provenienza etnica europea, rispetto alla curva relativa ai bambini africani dell'articolo precedente, come ci si poteva aspettare. Il metastudio fornito dall'articolo 19 rappresenta invece un limite superiore della fascia di confidenza.

La scelta, che è ricaduta sull'articolo 10, è legata alla sola possibilità di avere un riscontro tra dati e formulazione matematica, già fornita dallo studio stesso, e verificata tramite calcolo.

**Spessore**

**Tabella 20. Quadro riassuntivo della ricerca bibliografica sugli spessori**

Colonna1	Colonna2	Colonna3	Colonna4	Colonna5	Colonna6
articolo	campione	tecnica	paese	spess. medio (mm)	tratto
n.1	28 (≈11y)	High resol. Ultrasound	Turku, Finland; Sidney	aITM (0.44); cITM (0.42)	aorta/ carotide
n.2	60 (5-14y)	High resol. Ultrasonograph	Tsukuba, Japan	cITM (0.44)	carotide
n.4	635 (11-34y)	Technos/MPX Ultrasound	Iowa City, Iowa; Los Angeles	aITM (0.63); cITM (0.49)	aorta/ carotide
n.6	32 (11-17y)	B-mode Ultrasound scan	North Adelaide, SA, Australia	aITM (0.50); cITM (0.42)	aorta/ carotide
n.9	11 (≈5y)	Ultrasound	Yokohama city, Japan	abiTM (0.52)	abdominal aorta
n.12	30 (9-14y)	Color Doppler Ultrasound	Istanbul, Turkey	aITM (0.58)	aorta
n.14	30 (5-16y)	Toshiba Ultrasonography	Cairo, Egypt	aITM (0.45); cITM (0.37)	aorta/ carotide

Per gli spessori, è stata effettuata un’analisi un po’ diversa, considerando l’assenza di formulazione matematica negli articoli raccolti. In particolare è stato condotto un lavoro di assemblaggio tra i dati di tre diversi studi, al fine di mostrare un andamento “medio” dello spessore aortico in funzione dell’età.

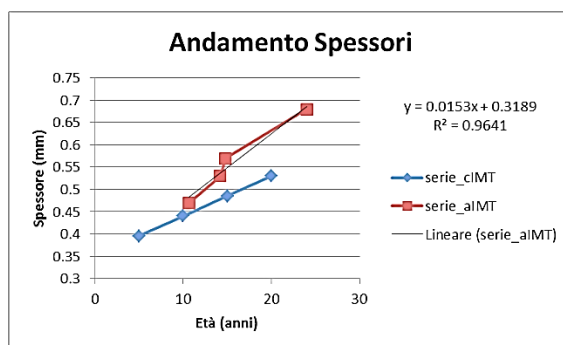
Medio perché costruito con valori medi di spessore aortico (*aIMT*) per ogni fascia d’età considerata nei tre articoli utilizzati (art.4,6,14), che sono gli unici in grado di fornire tali informazioni. Quindi si sono ricavati prima le  $\mu_{età}$  e le  $\mu_{aIMT}$ , per ognuno, e poi sono stati diagrammati tali valori.

A questo punto, si è analizzato l’andamento dello spessore carotideo (*cIMT*), fornito dall’articolo 2, l’unico in cui è presente una relazione matematica.

$$IMT(mm) = (0.009 * età(anni)) + 0.35$$

**Figura 47. Espressione matematica di correlazione tra spessore parietale carotideo ed età (stralcio articolo)**

In questo modo, possono essere confrontati i due andamenti, considerando che ci si aspetta che lo spessore carotideo cresca in modo non dissimile da quello aortico, con la differenza che il secondo sarà sicuramente più grande.



**Figura 48. Confronto tra gli andamenti degli spessori (aortico e carotideo) in funzione dell’età**

Come pronosticato, la linea di tendenza dello spessore aortico non è molto lontana dall’andamento dello spessore carotideo; in particolare, quello che si può osservare è che le due curve sembrano avere origine molto vicina fra loro come valore, e che con la crescita, l’aorta acquisisca uno spessore maggiore più velocemente della carotide (curva più acclive).

**EDV**

Tra le varie relazioni trovate, per quanto concerne il valore del volume ventricolare di fine diastole, si è scelto di riunire sotto un’unica interpolazione i dati raccolti, non potendo scegliere una singola fonte, a priori. L’operazione matematica di accorpamento di una legge polinomiale e di una esponenziale ha prodotto la curva che segue, ovviamente posta in relazione all’età, e non alla *BSA* come per gli articoli trovati.

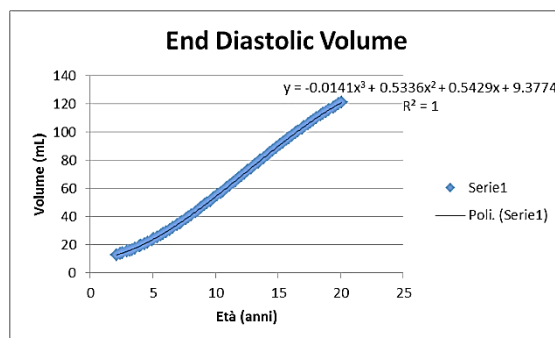


Figura 49. Andamento del EDV in funzione dell'età

### Pressioni

I valori di pressione brachiale rappresentano un parametro “invisibile” all’interno delle relazioni implementate nel codice; tuttavia costituiscono un’informazione molto importante per la ricostruzione del parametro dell’elastanza massima ventricolare, descritto in seguito.

Nel grafico è possibile leggere l’andamento della pressione diastolica in verde, di quella sistolica in rosso (che generalmente sono le pressioni minima e massima misurate) e la pressione arteriosa media che si ottiene dalla relazione:  $MAP = (2DBP + SBP)/3$

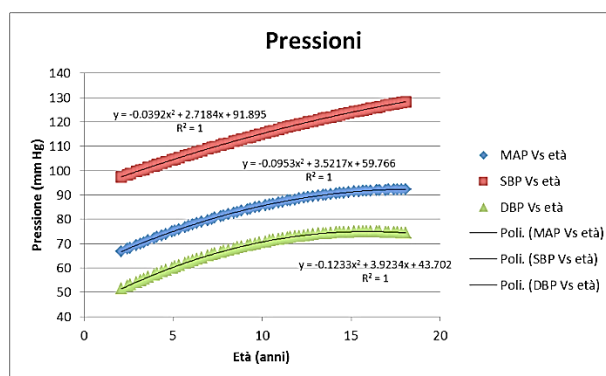


Figura 50. Andamenti delle tre pressioni (sistolica, diastolica e media) in funzione dell'età (letteratura)

Gli andamenti sono stati correlati all’età, attraverso un *best fitting* polinomiale di secondo ordine, ma per non incorrere nella propagazione dell’errore, nel codice vengono presi i valori puntuali ad ogni età.

## 4.2. Relazioni e normalizzazioni

### Diametri

Per quanto riguarda il diametro è stata fatta una doppia ricerca: sono stati analizzati gli andamenti in funzione dell'età di 13 tratti arteriosi, tra cui la maggior parte sono aortici (articolo 24) e poi sono stati accorpati nella stessa legge anche quelli femorali.

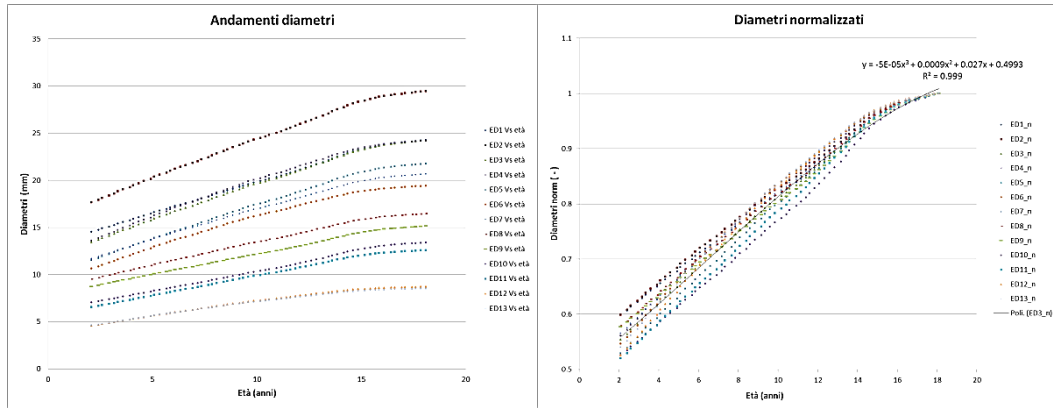


Figura 51. (a) Andamenti dei diametri aortici nei principali tratti in funzione dell'età e (b) loro normalizzazione (letteratura)

Per ogni curva è stata effettuata la normalizzazione rispetto al valore massimo corrispondente ai 20 anni, poiché la logica del software permette di calibrare i nuovi valori dei diametri in ingresso e in uscita ad ogni vaso, scalati rispetto al valore a 20 anni. Così da ottenere una funzione che per  $x$  che tende a 20, tenda a 1.

La relazione in alto nel grafico è quella utilizzata come “fattore di scala” rispetto al valore dei diametri in ingresso e in uscita ( $d0in$  e  $d0out$ ) di ogni vaso.

### Spessori

Per gli spessori non è stato affatto semplice reperire informazioni riguardo le loro evoluzione negli anni. L'unica relazione trovata riguardava lo spessore parietale delle carotidi, di cui però non si aveva interesse ai fini dei vasi indagati da questo studio.

Si è ritenuto comunque valido comparare i pochi dati riguardanti gli spessori aortici con quelli carotidei descritti da tale relazione, ottenendo la legge di variazione di questi in funzione dell'età per similitudine, avendo considerato l'accrescimento dei rami aortici non dissimile da quello della carotide (ovviamente si parla di spessori più grandi per l'aorta rispetto alla carotide).

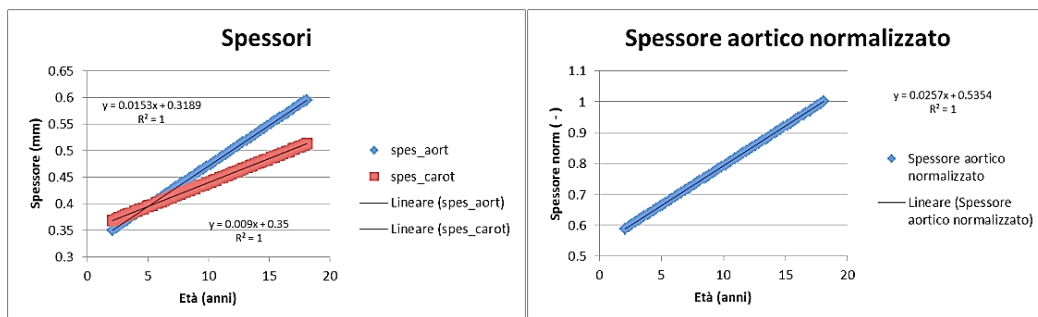


Figura 52. (a) Confronto tra andamento dello spessore aortico e carotideo e (b) sua normalizzazione (letteratura)

È stata eseguita la medesima operazione di normalizzazione anche per gli spessori così da poterla immediatamente a confronto con il dato a 20 anni implementato nel codice.

Anche in questo caso la regressione riportata nel grafico restituisce per un'età di 20 anni uno spessore normalizzato pari a 1.

### Lunghezze

Per il parametro delle lunghezze dei vasi arteriosi, è stata eseguita un'operazione di *scaling* a partire dalle altezze. Infatti, è stato semplice reperire le informazioni riguardanti le altezze dei bambini fino a 20 anni, da cui è stata estrapolata la legge in basso a destra nel grafico di *figura 53(a)*.

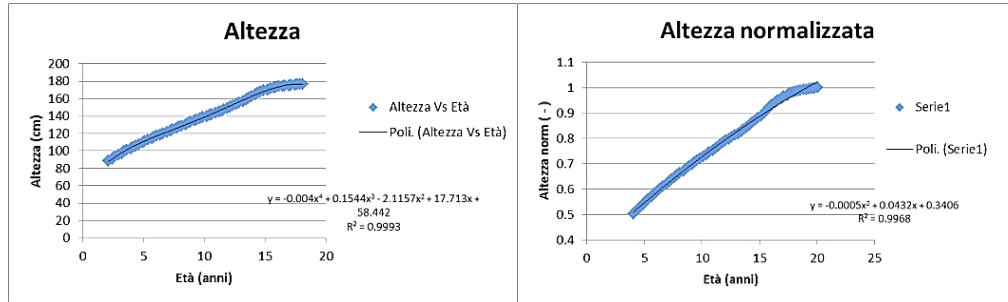


Figura 53. (a) Andamento dell'altezza in funzione dell'età e (b) sua normalizzazione (letteratura)

In base a questa legge, si è proceduto con la solita operazione di normalizzazione e con la funzione presente nel grafico di *figura 53(b)* si sono scalate le lunghezze di ogni vaso.

### PWV

Per la *pulse wave velocity* è stato molto semplice recuperare informazioni: l'andamento mostrato nel grafico sottostante (*figura 54(a)*), ne descrive l'evoluzione in funzione dell'età secondo la letteratura.

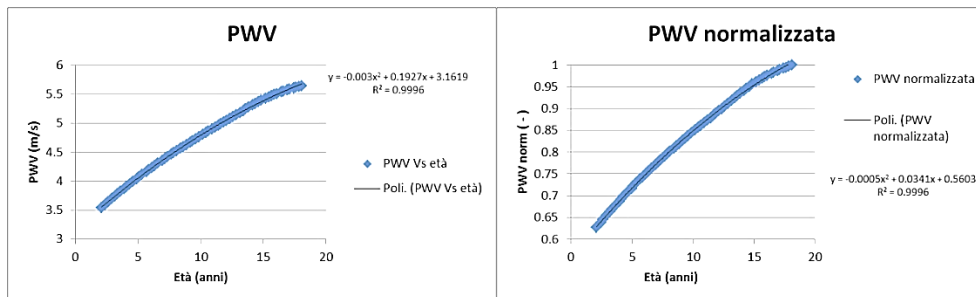


Figura 54. (a) Andamento della PWV in funzione dell'età e (b) sua normalizzazione (letteratura)

È stata eseguita, anche in questo caso, la normalizzazione a 20 anni, andando a valutare la relazione che ad  $x$  che tende a 20, tendesse a 1.

Nell'introdurre tale effetto di "*scaling*" nel codice si è dovuto avere premura di dividere le *PWV* in ingresso ai vasi da quella in uscita, che hanno valori sensibilmente diversi, per l'accuratezza del software. Anche in tal caso, questo stratagemma ha permesso di constatare un leggero abbassamento della curva rispetto al picco dei 20 anni trovato in letteratura. Ovviamente l'affidabilità del dato implementato nel codice è sicuramente più elevata.

### HR

La frequenza cardiaca è stata di facile reperibilità, considerando che rappresenta uno dei valori più misurati in generale, non solo nei bambini. Quello che è stato fatto, è solo un riadattamento al valore implementato nel codice che legava *HR* direttamente ad un periodo cardiaco fisso chiamato *TH*, secondo la relazione:

$$TH = 60/HR$$

In base a quanto detto, è stata fissata, in questo caso, la soglia limite inferiore, considerando che nei bambini la frequenza cardiaca è molto più alta, quasi il doppio a 2 anni. Si è ottenuto l'andamento mostrato in *figura 55*.

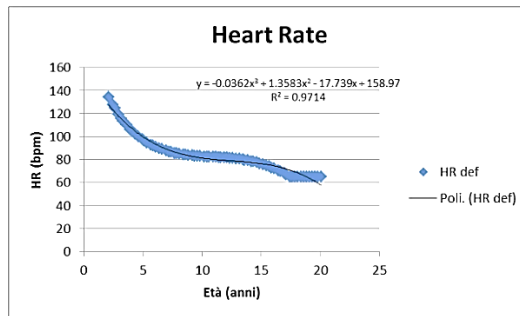


Figura 55. Andamento del HR in funzione dell'età (letteratura)

Come ormai di consueto è stata diagrammata nel codice la funzione (non normalizzata) direttamente in relazione all'età (da 4 a 20 anni) e l'andamento ottenuto è conforme a quanto trovato in letteratura, confrontato, questa volta, con il valore minimo (a 20 anni) presente nel software.

A questo concetto, è connesso anche un altro parametro, sul quale si è effettuata un'accurata ricerca bibliografica, per accertarsi che non si commettessero errori grossolani, lasciando invariato il valore del tempo di contrazione ventricolare  $t_{ce}$ .

Questo tempo rappresenta il più noto  $QTc$ , legato alla fase  $QRS$  dell'ECG, in cui si realizza la contrazione del ventricolo, inserendosi nel più ampio periodo del ciclo cardiaco (v. paragrafo 5.1 "Tempo di contrazione ventricolare"). Si è quindi scoperto che tale valore non è sensibilmente differente tra adulti e bambini ed è per questo motivo, rimasto invariato a  $t_{ce}=0.410$  secondi.

**EDV**

L'ultimo, e non per importanza, tra i parametri "classici" per la calibrazione del codice è l'*end diastolic volume* del ventricolo sinistro. Esso compare infatti tra le righe di codice che descrivono "le caratteristiche" del ventricolo sinistro, ossia della pompa cardiaca in connessione con la valvola di eiezione aortica.

Come per la frequenza cardiaca, è stato inserita direttamente la legge che lega il parametro all'età, senza passare dalla normalizzazione, avendo cura che il valore a 20 anni fosse conforme con quanto già inserito nel codice ( $EDV=121$  ml).

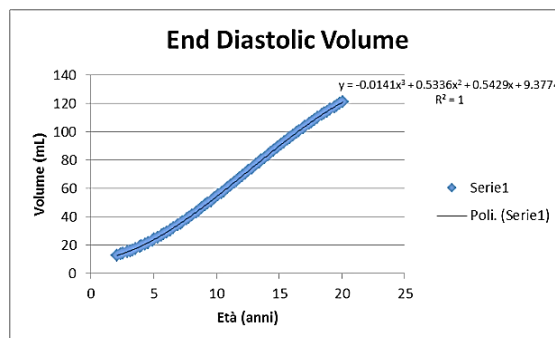


Figura 56. Andamento del EDV in funzione dell'età (letteratura)

## 5. Parametri complementari

Per una completa descrizione del sistema emodinamico e quindi per il corretto funzionamento del codice di calcolo che si utilizzerà, è stato necessario ampliare il campo conoscitivo sui parametri “in gioco” nel modello. In particolare, si è svolta un’approfondita attività di ricerca anche per il tempo di contrazione ventricolare, l’elastanza massima ossia la forza di contrazione ventricolare, e la resistenza distale o periferica, nei bambini. Tutte grandezze fondamentali per la riscrittura dei comandi nel codice e la buona riuscita delle simulazioni.

### 5.1. Tempo di contrazione ventricolare

#### **QRS: Onde QT e T**

Un normale QRS è usualmente rappresentato da un periodo che si aggira intorno ai 40 ms, per gli adulti e descrive la prima parte della curva di contrazione ventricolare letta in un *ECG*, ossia il tempo di contrazione in fase sistolica (v. paragrafo 2.2 “Relazioni tra elettrocardiogramma e ciclo cardiaco”)

Ma l’intervallo più importante è il *QT* o meglio il  $QT_c$ , dove *c* è un coefficiente correttivo per la frequenza cardiaca. Il  $QT_c$  viene calcolato usando la formula di *Bazett* che richiede i valori espressi in secondi. Un periodo di  $QT_c > 0.45$  secondi è solitamente anormale e richiede delle interpretazioni specifiche, soprattutto nel caso della cardiologia pediatrica. In definitiva, risulta molto importante guardare alla morfologia delle onde *T* ricavabile da un semplice *ECG*, poiché queste evidenziano le disfunzioni miocardiche, a tutte le età.

Di seguito si mostra un esempio di *ECG* infantile (*figura 57*), che riporta come valore del  $QT_c$  quello di 0.375 secondi. (*Evans et al., 2010*)

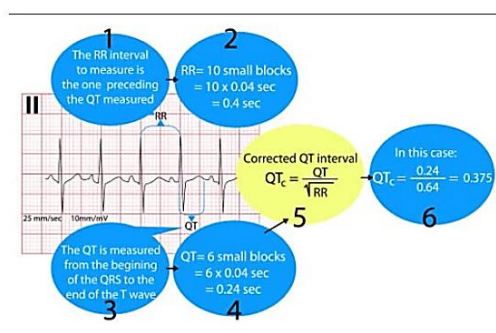


Figura 57. Elettrocardiogramma con correzione dell’intervallo QT (*Evans et al., 2010*)

Nel modello, validato sui 20 anni, il valore preso come riferimento per gli adulti, risulta essere 0.410 secondi, per cui dovendo fare un’analisi che converga a quel valore, e non volendosi spingere molto indietro con gli anni, si è ritenuto possibile lasciare invariato tale dato di input.

### 5.2. Elastanza

#### **Elastanza massima**

L’elastanza in sé è un concetto molto “astratto”, piuttosto difficile da misurare clinicamente, se non con l’utilizzo di un catetere, poiché rappresenta la forza di contrazione, in questo caso del ventricolo sinistro. È quindi un parametro di caratterizzazione meccanica molto importate all’interno di un sistema che descrive il campo di moto del sangue nelle arterie.



Un modello molto realistico di pompa cardiaca è descritto dall'uso di un generatore capace di riprodurre un flusso pulsatile, che sia in grado di simulare, durante il ciclo cardiaco, la variazione di elasticità che caratterizza le pareti ventricolari (figura 58).

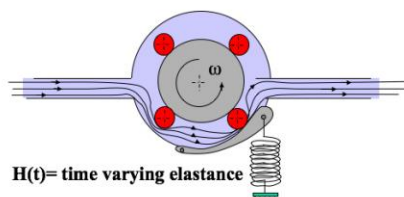


Figura 58. Schema di pompa pulsatile (Casadei, 2017)

Questo ultimo parametro viene indicato come elastanza. Esso si modifica durante il ciclo istantaneamente ed è definito come rapporto tra la variazione di pressione, esistente in una camera elastica, e la sua corrispondente variazione di volume:

$$E_{\text{elastanza}} = \frac{\Delta P}{\Delta V}$$

Esattamente come una portata costante viene associata ad una pressione costante, così un flusso pulsatile è messo in relazione con una pressione pulsatile, cui andamento è condizionato dalla presenza eventuale di valvole e dalle specifiche caratteristiche meccaniche del carico (resistenza idraulica ed elastanza). (Casadei, 2017).

All'interno del codice questo parametro viene analizzato sotto la voce "caratteristiche del ventricolo". La modifica da applicare per la variabilità con l'età, compare come coefficiente di elastanza massima.

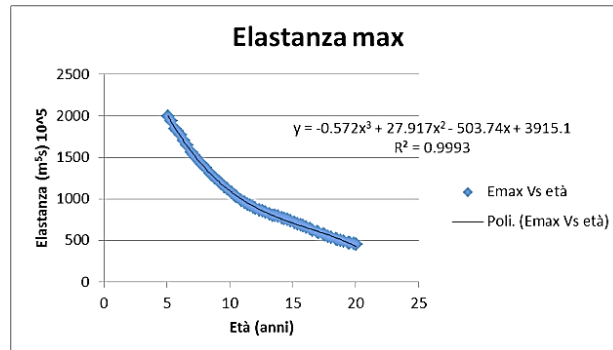


Figura 59. Andamento del coefficiente di elastanza massima in funzione dell'età (ricostruzione da parametri noti)

## 5.3. Resistenza

### Resistenza distale

La pressione media generata dal cuore, nel sistema cardiovascolare e nelle diverse condizioni, varia molto poco e si aggira intorno ai 100 mmHg. La pressione cardiaca, negli adulti, subisce una diminuzione dal centro verso la periferia a causa della resistenza idraulica dei condotti, che ne determinano anche la portata complessiva.

L'aorta e le arterie principali hanno una sezione trasversale grande, per cui la loro resistenza idraulica risulta trascurabile, così come la caduta di pressione lungo il vaso stesso. La pressione cardiaca media, quindi, resta, praticamente inalterata, all'ingresso del sistema periferico, formato dalle arteriole, che assolvono la funzione di irrorazione ematica dei vari organi. È in questo momento che entra in gioco la legge di Poiseuille: le arteriole hanno un raggio piccolo (al contrario delle grandi arterie) perciò presentano una resistenza idraulica

considerevolmente tale da determinare una caduta di pressione elevata, anche con un flusso limitato; inoltre, poiché la resistenza idraulica dipende dall'inverso della quarta potenza del raggio, sono sufficienti variazioni di raggio piccolissime, per determinare variazioni di resistenza e di flusso notevoli. (figura 60).

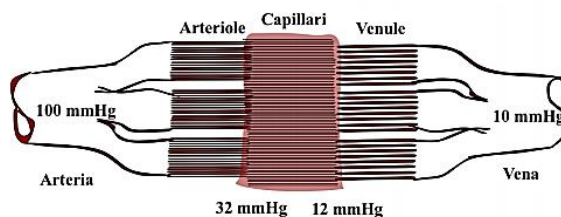


Figura 60. Ramificazione arterie, arteriole e capillari (Casadei, 2017).

Il sistema vascolare, pertanto, distribuisce il sangue ai vari distretti. in maniera proporzionale alle necessità di ognuno, grazie a piccolissime variazioni dei raggi arteriolarli. Poiché il sistema di distribuzione è composto da una moltitudine di piccoli vasi in parallelo, all'uscita della pompa cardiaca, a monte, non vengono considerate le resistenze delle singole arteriole, ma viene apprezzata la resistenza idraulica totale, da cui scaturisce la portata cardiaca. Quando nei modelli si parla di resistenza idraulica, si fa riferimento all'effetto di tutti i vasi arteriolarli, come fossero disposti in parallelo. (Casadei, 2017)

Per quanto concerne quindi il parametro della resistenza distale, esso non è stato cercato in letteratura ma ottenuto come rapporto tra la pressione arteriosa media (MAP) e il prodotto fra lo *stroke volume*  $SV$  e la frequenza cardiaca  $HR$ . Lo *stroke volume* è dato dalla differenza tra il volume ventricolare sinistro di fine diastole  $EDV$  e quello di fine sistole  $ESV$ , precedentemente raccolto anch'esso in funzione dell'età.

La resistenza distale viene così espressa come  $R = \frac{MAP}{SV * HR}$  in funzione come sempre dell'età (figura 61).

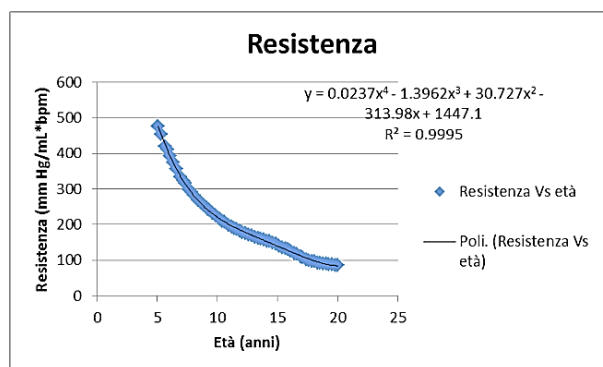


Figura 61. Andamento del coefficiente della resistenza distale in funzione dell'età (ricostruzione da parametri noti)

### Elastanza e Resistenza

Per quanto concerne i parametri di forza contraente del ventricolo sinistro e resistenza periferica del sistema, si è scelto di descrivere tali proprietà per mezzo di coefficienti, che ne modificassero il comportamento, in funzione dell'età, in maniera adeguata.

Come fatto precedentemente per gli altri parametri, questo andamento viene normalizzato in modo tale che il suo valore a 20 anni sia conforme a quanto implementato nel codice, e che quindi la sua normalizzata tenda a 1.

La legge esponenziale scritta in alto a sinistra in figura 62 indica come l'elastanza massima dovrà essere "scalata" in funzione dell'età fino ad assumere i valori che a 20 anni sono già stati immessi.

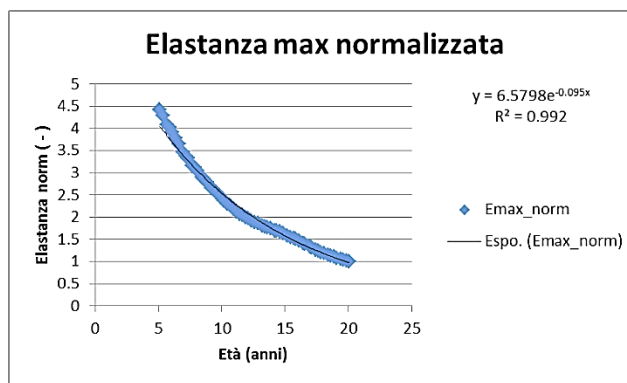


Figura 62. Andamento del coefficiente di elastanza massima normalizzato rispetto allo stesso a 20 anni

Anche per quanto riguarda la resistenza distale, per mezzo della solita normalizzazione rispetto al valore del coefficiente-resistenze, già presente nel codice, viene riscritta la relazione di tale parametro, così che, moltiplicando un fattore fisso pari a 1.95 per l'espressione logaritmica del coefficiente-resistenze ottenuta, la funzione tenda a 1.95 al tendere dell'età a 20 (figura 63).

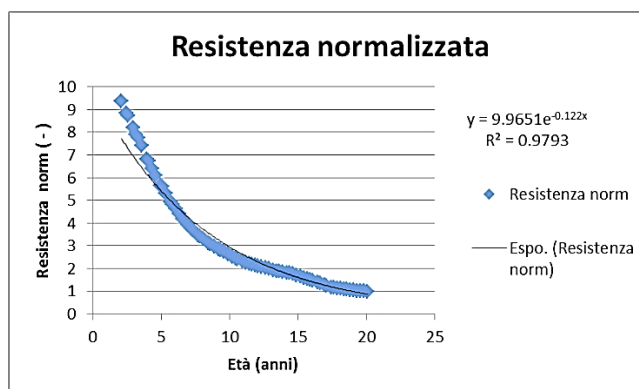


Figura 63. Andamento del coefficiente della resistenza distale normalizzato rispetto allo stesso a 20 anni

## 6. Modello utilizzato

L'apparato cardiovascolare è un sistema dinamico molto complesso che comprende sangue, cuore ed una gerarchia di differenti canali. Il modello del sistema cardiovascolare, ormai fisicamente testato, ha una lunga storia, che comincia con la costruzione del modello "Windkessel" da parte di O. Frank (1899).

Da allora, lo sviluppo è stato impressionante, e grazie all'aiuto importante sia delle immagini nella medicina che delle capacità di calcolo, sono stati proposti una grande varietà di modelli matematici.

Nella moderna letteratura, è stata ampiamente riconosciuta l'efficienza dell'approccio matematico multiscale per la descrizione del sistema cardiovascolare. Esso consiste nell'accoppiamento di sotto-modelli di differenti dimensioni: la modellizzazione multiscale permette di valutare le interazioni di differenti settori, ognuno dei quali, a sua volta, descritto con il miglior grado di dettaglio. Con l'obiettivo di ottenere un buon bilanciamento tra effetti computazionali, dati richiesti e risultati, la descrizione monodimensionale delle grandi arterie è stata adottata dalla maggior parte degli autori, mentre i modelli tridimensionali sono solitamente limitati dalle descrizioni dettagliate delle condizioni locali dei vasi. La descrizione delle dinamiche del cuore proposta da *Sagawa (1988)* ha avuto grande successo, essendo, la variazione temporale dell'elastanza, in grado di riprodurre con accuratezza le principali caratteristiche della contrazione del miocardio.

Le reti di microcircolazione sono state modellizzate, o come reti regolari frattali o con un approccio zero-dimensionale, usando il modello "Windkessel". Il ritorno venoso ha ricevuto meno attenzione, principalmente a causa della complessità fluidodinamica di alcuni condotti. Infine, nonostante il ruolo chiave che rivesta la valvola aortica nell'accoppiamento cuore-arteria, solo pochi autori hanno introdotto una descrizione fisicamente basata del movimento della stessa nel loro modello. La valvola è infatti generalmente approssimata ad un diodo ideale più una resistenza, ignorando del tutto alcune importanti caratteristiche dinamiche.

Molti studi, riguardanti la descrizione meccanica delle pareti arteriose, nominano le cosiddette relazioni costitutive, che legano la tensione e la deformazione. Queste possono avere una descrizione nel campo elastico lineare oppure essere rappresentate da complesse relazioni lineari o non lineari viscoelastiche.

A causa delle difficoltà cliniche e sperimentali, pochi studi riportano una validazione del modello cardiovascolare. Alcuni autori hanno validato le predizioni del loro modello usando un ciclo continuo circolatorio fittizio, mentre altri hanno usato dei modelli realistici delle principali arterie in vitro.

Pochissime validazioni sono state portate avanti con misurazioni *in vivo* su umani: un modello locale sul braccio è stato validato nel progetto di *ARCH Consortium; Raymond et al. (2009)* e *Bollache et al. (2014)* hanno quantitativamente convalidato il loro modello sulle analisi specifiche dei soggetti. In definitiva hanno ritenuto necessario lo sviluppo della procedura di personalizzazione con misure sugli uomini.

La dinamica del ventricolo sinistro è modellizzata dall'elastanza variabile nel tempo. La valvola aortica è descritta da un bilancio dettagliato sul suo occlusore. L'idraulica delle grandi arterie è modellizzata monodimensionalmente e le interazioni fluido-parete prese in considerazione come non lineari viscoelastiche.

La circolazione distale (periferica) è descritta usando il modello "Windkessel a tre elementi". Con il fine di rendere quanto più semplice tale modello, la circolazione destra polmonare del cuore e il ritorno venoso non sono stati modellizzati. Le pressioni dell'atrio sinistro e dei capillari sono assunte costanti, come comunemente accettato.

Il sistema di equazioni differenziali parziali iperboliche è risolto dal metodo discontinuo di *RKDG*.

*"Il metodo che si vuole utilizzare per risolvere l'equazione iperbolica non lineare sulla singola strada deve soddisfare alcune proprietà, tra cui la conservatività locale e l'autosimilarità, e deve essere accurato dove la*

soluzione è regolare e nel caso di shock deve catturare la discontinuità in modo netto e monotono. Il metodo che è stato implementato utilizza una discretizzazione con elementi finiti discontinui in spazio e un'approssimazione di tipo Runge-Kutta in tempo; infine per garantire la stabilità del metodo è stato implementato un limitatore di flusso. I problemi iperbolici non lineari, tra cui il problema in esame relativo al traffico, possono presentare discontinuità nella soluzione; per cogliere meglio il comportamento della soluzione di tali problemi si è scelto di utilizzare un'approssimazione discontinua di tipo Discontinuous Galerkin.” (Azzimonti et al., 2017)

Per prima cosa viene effettuata una discretizzazione spaziale tramite l'approccio discontinuo di Galerkin e in secondo luogo lo schema di Runge-Kutta viene usato per avanzare nel tempo.

Tutte le informazioni che vengono introdotte nel codice sono frutto di un oculato studio dei parametri, a valle di un'intensa attività di ricerca bibliografica, che ha come protagonisti i bambini e gli adolescenti. L'impossibilità di avere una validazione del modello su misurazioni *in vivo* è stata ampiamente colmata dal confronto con i dati presenti nella letteratura pediatrica.

## 6.1. Modello matematico

### *Idraulica delle grandi arterie*

La geometria dei vasi e il campo di moto vengono assunti assialsimmetrici e il flusso laminare. Le pareti arteriose sono considerate impermeabili e connesse longitudinalmente. Il rapporto tra il diametro del vaso e la lunghezza è piccolo e le deformazioni infinitesime e radiali, per cui, le sezioni deformate restano perpendicolari alla direzione assiale e mantengono la lunghezza costante. L'effetto delle particelle sospese è trascurabile e il sangue è assunto come fluido Newtoniano, incomprimibile e caratterizzato da densità e viscosità cinematica costanti. Sotto queste assunzioni, le equazioni di equilibrio di massa e momento, integrate sulle sezioni trasversali sono:

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0; \quad \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{\beta Q^2}{A} \right) = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + F \quad (1a, b)$$

Dove la  $x$  è la coordinata longitudinale,  $t$  il tempo,  $P(x, t)$  è la pressione,  $A(x, t)$  è la sezione trasversale del vaso “cross-section”,  $Q = \int_0^R u(r, x, t) r dr$  è la portata,  $\beta = 2\pi A Q^{-2} \int_0^R u^2(r, x, t) r dr$  è chiamato coefficiente di Coriolis e  $F = 2\pi R \nu \left[ \frac{\partial u}{\partial r} \right]_{r=R}$  è l'attrito di parete per unità di lunghezza.

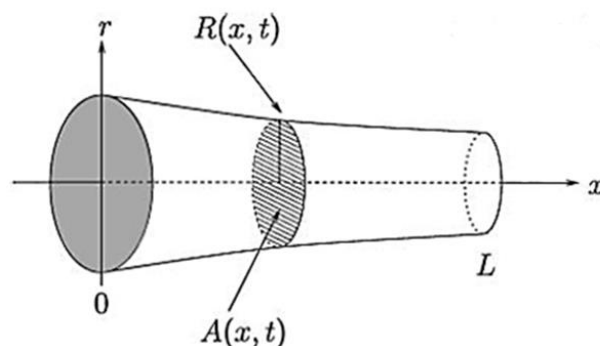


Figura 64. Un tipico vaso riprodotto nel sistema di coordinate cilindriche (Olufsen, 1999)

La figura 64 mostra un la riproduzione di un vaso nel sistema di riferimento cilindrico un cui:  $r$ , è la coordinata radiale;  $x$ , quella longitudinale;  $t$ , è il tempo. In particolare sono evidenziati con  $R(x, t)$  il raggio e con  $A(x, t)$  la sezione trasversale (Olufsen, 1999). Di seguito, invece, si riporta l'onda di flusso espressa come portata nel tempo (figura 65).

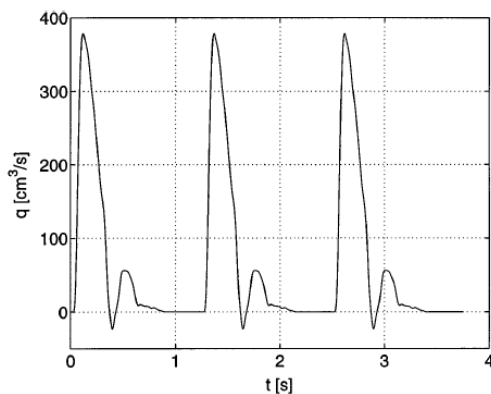


Figura 65. Portata come funzione del tempo in una grande arteria (Olufsen, 1999).

I termini  $\beta$  e  $F$  dell'equazione (1b) richiedono la caratterizzazione del profilo di velocità. Molti profili sono stati proposti in letteratura come il profilo piatto, quello parabolico, e profili che legano diverse componenti. In questo caso è stato scelto un compromesso tra probabilità fisiologica e complessità computazionale, imponendo un profilo piatto centrale unito con un profilo parabolico al contorno di spessore fissato  $\delta$  (altezza strato limite), come descritto da Lighthill (1975).

Utilizzando la definizione di  $Q$ , alla fine si ottiene:

$$\beta = \frac{4A^3 - 4A^{3/2}\sqrt{\pi}\delta + 2A\pi\delta^2}{3(2A - 2\sqrt{A}\sqrt{\pi}\delta + \pi\delta^2)^2} \quad (2a)$$

$$F = \frac{8AQ\sqrt{\pi\nu}}{\delta(6A\sqrt{\pi}\delta - 4\sqrt{A}\pi\delta^2 + \pi^{3/2}\delta^3 - 4A^{3/2})} \quad (2b)$$

### Relazioni costitutive

L'equazione 1 richiede ancora una chiusura di collegamento tra pressione e sezione. Con lo scopo di riprodurre il comportamento viscoelastico non lineare arterioso, si può porre:

$$P = \sum_{i=1}^4 B_i A^{i-1} - \frac{B_5 A^{-1/2} dQ}{dx} \quad (3)$$

Dove la funzione  $B_i$  caratterizza la rigidità della parete del vaso, come una funzione dell'onda di celerità, chiamata *pulse wave velocity*. La derivazione di tale formula è esposta in Guala et al.(2015),1.

### Albero arterioso

Secondo il quadro, di cui sopra, ogni vaso ( $k$ ) dell'albero arterioso è descritto dalle quantità  $Q_k(x, t)$  e  $A_k(x, t)$ , dove  $x$  varia tra zero e la lunghezza del vaso  $l_k$ . I diametri e la topologia della rete arteriosa (48 rami, considerando metà albero) così come i parametri distali sono forniti da Raymond et al.(2009). In particolare nella figura che segue si possono individuare: A principale albero arterioso, basato sul modello di Stergiopoulos et al.(1992); B dettaglio dell'arco aortico e delle reti coronariche; C dettaglio delle principali branche dell'aorta addominale (figura 66).

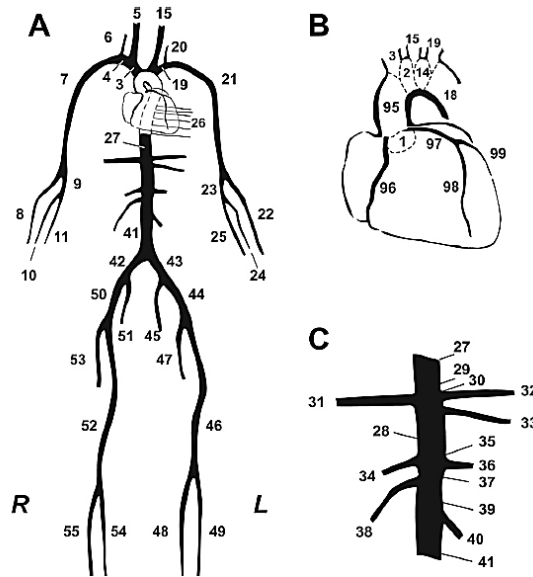


Figura 66. Rappresentazione schematica dell'albero arterioso (Reymond et al. 2009)

Inoltre in *tabella 21* è possibile cercare l'associazione tra il numero del vaso, il suo nome e alcune caratteristiche geometriche e fisiche dello stesso, essenziali per la corretta descrizione del sistema arterioso all'interno del codice.

Tabella 21. Geometria, dilatabilità, proprietà viscoelastiche, resistenze periferiche e compliance dell'albero arterioso (Reymond et al. 2009)

Arterial Segment Name	Arterial Segment Number (Right/Left)	Arterial Segment Length, mm	Proximal Lumen Diameter, mm	Distal Lumen Diameter, mm	Dilatability, $10^{-4}$ $\mu\text{m}/\text{mmHg}$	Viscoelasticity coeff. (k)	Terminal Resistance ( $R_1 + R_2$ ), $\text{mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{ml}^{-1}$	Terminal Compliance ( $C_V$ ), $10^{-5}$ $\text{ml}/\text{mmHg}$
Ascending aorta I	1	5	29.4	29.3	5.46	0.05		
Aortic arch A	2	20	25.1	24.0	4.90	0.05		
Brachiocephalic	3	34	20.2	18.0	4.22	0.05		
Subclavian A	4/19	34	11.5/11.0	9.0/8.5	2.90/2.81	0.09/0.10		
Common carotid	5/15	94/139*	13.5/12.0	7.0/6.0*	2.93/2.68	0.09/0.10		
Vertebral	6/20	149/148	3.7**	2.8*	1.46	0.14		
Subclavian II, axillary, brachial	7/21	422	8.1	4.7	2.19	0.12		
Radial	8/22	235	3.7/3.5	3.1/2.8	1.49/1.43	0.14	39.7	702.9
Ulnar A	9/23	67	3.7/4.3	3.4/4.3	1.53/1.72	0.14/0.13		
Interosseus	10/24	79	2.1/1.8	1.8	1.06/1.08	0.14/0.15	633.8	44.0
Ulnar B	11/25	171	3.2/4.1	2.8/3.7	1.39/1.62	0.14/0.13	39.7	702.9
Internal carotid	12/16	178	5.7/5.3**	4.3/4.1**	1.89/1.82	0.13		
External carotid I	13/17	41*	5.0/4.7	4.5/4.3	1.83/1.77	0.13		
Aortic arch B	14	39	21.4	20.8	4.48	0.05		
Thoracic aorta A	18	32	20.0	18.9	4.26	0.05		
Intercostals	26	80	12.6	9.5	3.04	0.09	10.5	2670.1
Thoracic aorta B	27	134	16.5	12.9	3.60	0.07		
Abdominal aorta A	28	53	12.2	12.2	3.22	0.08		
Celiac A	29	20	7.8	6.9	2.38	0.11		
Celiac B	30	20	5.2	4.9	1.90	0.13		
Hepatic	31	66	5.4	4.4	1.87	0.13	27.3	1022.5
Gastric	32	71	3.2	3.0	1.42	0.14	40.7	686.1
Splenic	33	63	4.2	3.9	1.66	0.13	17.4	1599.8
Superior mesenteric	34	59	7.9	7.1	2.41	0.11	7.0	3991.0
Abdominal aorta II	35	20	11.5	11.3	3.09	0.09		
Renal	36/38	32	5.2	5.2	1.93	0.12	8.5	3284.6
Abdominal aorta C	37	20	11.8	11.8	3.16	0.08		
Abdominal aorta D	39	126	11.6	11.0	3.07	0.09		
Inferior mesenteric	40	50	4.7	3.2	1.64	0.13	51.7	539.5
Abdominal aorta E	41	20	10.8	10.4	2.96	0.09		
Common iliac	42/43	59	7.9	7.0	2.39	0.11		
External iliac	44/50	144	6.4	6.1	2.15	0.12		
Inner iliac	45/51	50	4.0	4.0	1.65	0.13	59.7	467.7
Femoral	46/52	443	5.2	3.8	1.77	0.13		
Deep femoral	47/53	126	4.0	3.7	1.61	0.13	35.9	778.1
Posterior tibial	48/54	321	3.1	2.8	1.38	0.14	35.9	778.1
Anterior tibial	49/55	343	2.6	2.3	1.24	0.14	42.0	664.0
Iliac artery 2	56	20	4.0**	3.6	1.60	0.31		
Superior cerebellar	57/58	10	1.7*	1.4	0.93	0.33	200.8	3.6
Iliac artery 1	59	5	3.1*	2.7	1.36	0.32		
Post. cerebral 1	60/61	2	1.9**	1.9	1.05	0.33		
Post. communicating	62/63	4	1.2**	1.2	0.78	0.33		
Post. cerebral 2	64/65	59	2.0*	1.8	1.12	0.32	80.5	5.8
ICA distal PCo-ant. chor. seg.	66/67	2	3.9	3.8	1.62	0.31		
Ant. cerebral 1	68/69	12	2.1**	2.0	1.10	0.32		
Middle cerebral M1	70/73	8	3.0**	2.8	1.36	0.32		
MCA M2 sup. fr. dist. sylvian bif.	71/74	71	2.0	1.0	0.92	0.33	75.2	2.8
MCA M2 inf. br. dist. sylvian bif.	72/75	70	2.0	1.0	0.92	0.33	75.2	2.8
Ant. cerebral A2	76/78	24	1.8	1.7	0.99	0.33	80.5	4.7
Ant. communicating	77	2	1.3**	1.3	0.84	0.33		
Int. car. sinus	79/81	11	4.3	3.9	1.67	0.31		
Ophthalmic	80/82	11	1.0*	0.5	0.60	0.33	200.8	0.4
External carotid 2	83/85	61	4.0	3.5	1.59	0.13		
Sup. thy. asc. ph. laryng. fac. occ.	84/86	101	2.0	1.0	0.92	0.15	225.6	5.9
Superficial temporal	87/89	61	3.2	3.0	1.42	0.14		
Maxillary	88/90	91	2.2	1.0	0.95	0.15	188.0	5.0
Superficial temporal frontal br.	91/93	101	2.2	1.4	1.02	0.15	188.0	8.2
Superficial temporal parietal br.	92/94	101	2.2	1.4	1.02	0.15	188.0	7.6
Ascending aorta	95	35	29.3	28.8	5.42	0.05		
Right coronary RCA	96	53.7*	3.6*	2.6*	1.42	0.14	55.6	26.6
Left main coronary LCA	97	5*	4.9	4.7	1.84	0.13		
Left anterior descending coronary LAD	98	47*	3.8*	1.5*	1.29	0.14	45.1	26.6
Left circumflex LCAx	99	26*	3.5*	3.1*	1.47	0.14	45.1	26.6
Ant. choroidal	100/102	36	1.5	1.3	0.88	0.15	150.4	15.4
ICA distal cnt. chor.-M1 seg.	101/103	2	3.8	3.8	1.61	0.13		

### Condizioni al contorno

Le condizioni al contorno idonee devono essere imposte (il puntino si riferisce alla derivata temporale):

1. Nel tratto aortico ( $k=I, x=0$ )

$$L\dot{Q}_1 + \sigma_0 Q_1 + \sigma_1 |Q_1| Q_1 = \sigma_2 (1 - \cos\theta)^4 (P_v - P_1) \quad (4a)$$

$$I\ddot{\theta} + \kappa_f \dot{\theta} = \kappa_a Q_1 \cos\theta + \kappa_p (P_v - P_1) + \kappa_v Q_1 \mathcal{H}[P_v - P_1] \sin\theta \quad (4b)$$

$$\dot{V} = (P_a - P_v)/R_m - Q_1 \quad (4c)$$

2. In ciascuna delle biforcazioni tra un generico vaso  $k_f$  (padre) e due  $k_{d1}$  e  $k_{d2}$  (figli)

$$\frac{P_{k_f}}{\rho} \Big|_{x=l_{k_f}} + \frac{[Q_{k_{d1}} + Q_{k_{d2}}]^2}{2A_{k_f, x=l_{k_f}}^2} = \left[ \frac{P_{k_{d1}}}{\rho} + \frac{Q_{k_{d1}}^2}{2A_{k_{d1}}^2} \right]_{x=0} = \left[ \frac{P_{k_{d2}}}{\rho} + \frac{Q_{k_{d2}}^2}{2A_{k_{d2}}^2} \right]_{x=0} \quad (5)$$

3. Nei siti N periferici ( $x=l_{kn}, n=n_1, \dots, n_N$ )

$$r_2 C (r_1 \dot{Q}_{k_n} - \dot{P}_{k_n}) = (P_{k_n} - P_{ven}) - (r_2 + r_1) Q_{k_n} \quad (6)$$

### Valvola aortica

In ordine di esposizione, l'equazione 4a è la legge pressione-flusso per la valvola aortica, dove  $L$  rappresenta l'inertanza del flusso,  $\sigma_0$  è la resistenza viscosa,  $\sigma_1$  è il coefficiente di separazione del moto turbolento e  $\theta(t)$  è l'angolo di apertura della valvola aortica.

L'equazione 4b è l'equilibrio del momento angolare della valvola, dove  $I$  è l'inertza rotazionale dell'occlusore della valvola e i coefficienti  $k$  vengono considerati per la resistenza attrittiva o (frizionale), per le forze dinamica e statica dell'occlusore, e per l'azione dei vortici a valle della valvola, essendo rispettivamente  $\mathcal{H}[P_v - P_1] = 1$  se  $P_v > P_1$  e di zero, in caso contrario.

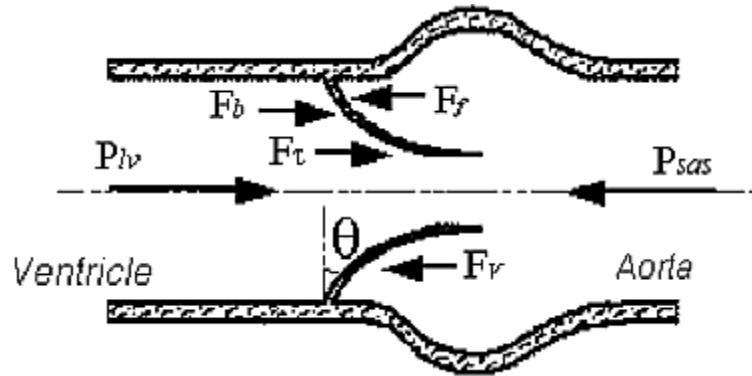


Figura 67. Schema delle tipiche forze agenti sulla valvola aortica (Korakianitis et al. 2006)

### Ventricolo sinistro

L'equazione 4c impone la conservazione della massa per il rimpimento ventricolare  $V(t)$ , dove il primo termine sul lato destro rappresenta il flusso mitrale come un diodo ideale, con resistenza  $R_m$  che tende ad infinito per differenze negative di pressione.  $P_a$  è la pressione dell'atrio sinistro che viene impostato su un valore costante, per semplicità.

La pressione del ventricolo sinistro segue la relazione  $P_v = (V - V_0)E(t)$ , in cui la forza di contrazione è modellizzata attraverso la funzione dell'elastanza.  $E(t) = E_m(1 - \phi) + \phi E_M$ ;  $\phi(t/t_s)$  è una funzione di attivazione che considera una particolare forma d'onda durante le sistole e dipende dalla durata sistolica  $t_s$ , mentre  $E_m$  e  $E_M$  sono il minimo e il massimo valore dell'elastanza.

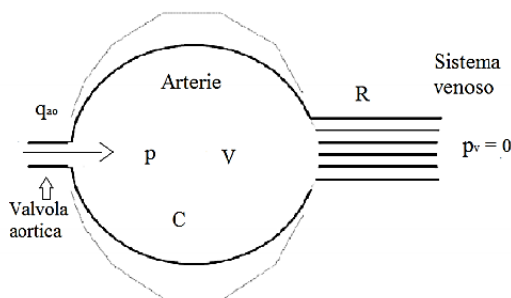


La pressione dell'atrio sinistro è invece bloccata ad un valore costante  $P_a$ . I valori dei coefficienti sono riportati in Korakianitis et al.(2006).

Le condizioni al contorno interne sono imposte alle biforcazioni, in modo tale da assicurare la continuità della pressione totale e la conservazione della massa. Infine, una serie di condizioni al contorno distali o periferiche sono imposte nelle sezioni terminali degli  $N$  vasi distali, tramite il modello "Windkessel".

### **Piccole arterie e microcircolazione**

Nel 1733, Stephen Hales suggerì un semplice modello funzionale dell'albero arterioso sistemico. Fu Otto Frank, nel 1899 ad applicare l'idea di Hales arrivando ad un modello interpretativo che chiamò "Windkessel" (figura 68), la cui traduzione dal tedesco è proprio "serbatoio d'aria".



**Figura 68. Rappresentazione del più semplice modello Windkessel, secondo la proposta di Frank (Di Fusco, G., 2017)**

*“La teoria relativa al modello Windkessel concepisce le arterie come un sistema di tubi elastici interconnessi che hanno la capacità di accumulare fluido. Il fluido entra in modo intermittente da una parte (eiezione ventricolare) mentre il flusso in uscita attraverso la resistenza periferica è approssimativamente stazionario e al livello venoso a pressione nulla. Nella descrizione del modello, le variazioni di pressione sono contemporanee in tutto il volume, il che equivale a dire che la velocità di propagazione delle perturbazioni pressorie è infinita. Ciò è ragionevolmente accettabile per basse frequenze. È facile trovare l’analogia del modello con un circuito elettrico in cui una capacità  $C$  (serbatoio elastico) e una resistenza  $R$  (microcircolazione periferica cioè dalle arteriole alle venule) siano in parallelo. In questo analogo elettrico  $q_{ao}(t)$  è la portata aortica istantanea mentre  $p(t)$  la pressione aortica.*

*Questo modello, chiamato modello Windkessel a due elementi (WK2), è capace di imitare il comportamento dell’albero arterioso a basse frequenze ma non riesce a rappresentare correttamente tali proprietà su una gamma di frequenze più ampia.*

*Nel 1971 Westerhof et al.(2004) hanno mostrato che, quando un secondo elemento resistivo  $Z_c$  inserito a rappresentare le proprietà aortiche, viene posto in serie con il modello RC, le risposte in frequenza del modello migliorano significativamente. Questo accade in special modo nei range di media-alta frequenza, perciò questo modello, che viene indicato come Windkessel a tre elementi (WK3), è capace di generare profili di onde di pressione che si avvicinano molto alle onde di pressione misurate nell’albero arterioso. Ovviamente vi sarà anche un analogo elettrico per questa nuova configurazione” (figura 69). (Di Fusco, 2017)*

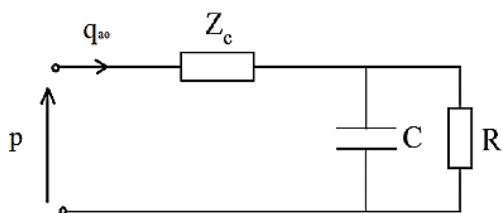


Figura 69. Analogo elettrico del modello Windkessel a tre elementi (WK3) (Di Fusco, 2017)

Queste rappresentazioni dei volumi della microcircolazione sono unificate per mezzo di una resistenza  $R_1$ , seguita da una combinazione in parallelo di resistenza  $R_2$  e di capacità  $C$ .

Quando i riflessi svaniscono alle alte frequenze, la prima resistenza  $R_1$  è uguale all'impedenza caratteristica del canale di terminazione, mentre la seconda resistenza è calcolata come differenza tra la resistenza totale  $R_T$  e  $R_1$ . Il condensatore  $C$  considera l'effetto della *compliance* volumetrica delle arteriole distali.

Questo modello distale corrisponde a:

$$\frac{dQ}{dt} - \frac{1}{R_1} \frac{dP}{dt} = \frac{P - P_{ven}}{R_1 R_2 C} - \left(1 + \frac{R_1}{R_2}\right) \frac{Q}{R_1 C} \quad (7)$$

dove  $Q$  e  $P$  sono il flusso e la pressione al confine distale,  $P_{ven} = 5$  mmHg è la pressione costante corrispondente alla microcircolazione e al sistema venoso, che non viene perciò dinamicamente modellizzato.

Il quadro completo di equazioni differenziali parziali iperboliche è risolto dal metodo *RKDG* con le opportune condizioni numericamente efficienti e compatibili, scritte in termini di pseudo-caratteristiche variabili che garantiscono che il problema sia ben posto (ulteriori dettagli sono riportati in *Guala et al.(2015),1*).

In questo lavoro, si propone un modello matematico, precedentemente validato in diversi studi (*Guala et al.(2015),1* e *Guala et al.(2015),2*), che combina in una singola trama, un risolutore monodimensionale dell'albero arterioso con un modello zero-dimensionale del cuore, con una rifinitura della dinamica valvolare aortica, un efficiente modello numerico per la simulazione e un'effettiva verifica dei risultati.

## 7. Validazione del modello

Nel seguente capitolo si procede con la validazione del modello, questa volta, relativamente al mondo dei bambini: è necessario testarne l'attendibilità attraverso il confronto tra i dati di output, forniti dal codice sotto forma di simulazioni, e le leggi costitutive raccolte in letteratura.

Per prima cosa, quindi, è necessario capire come leggere, in maniera adeguata, i risultati prodotti dal codice; poi si analizzano gli andamenti di pressione arteriosa e volumi ventricolari ricostruiti dalle informazioni bibliografiche, ai quali vengono accostati tali risultati. Al fine di migliorare l'esito globale delle simulazioni in conformità con quanto la fisiologia pediatrica suggerisce, segue una fase di calibrazione di alcune delle relazioni introdotte. Solo quando i dati di output del modello si avvicinano in maniera significativa a quanto riscontrato in letteratura, allora il modello può dirsi validato.

### ***Lettura dei risultati***

Il codice è in grado di fornire delle simulazioni, che coprono un arco temporale che va dai 10 ai 20 anni. Da queste simulazioni è possibile estrarre dei risultati, attraverso i quali monitorare la qualità del lavoro prodotto, in termini, appunto, di "vicinanza" alle informazioni bibliografiche ormai consolidate. In particolare, il modo per poter effettuare questa verifica, passa dalle pressioni e dai volumi ventricolari.

I dati di output sono stati analizzati attraverso le informazioni offerte dai quattro tipi di pressione:

- ✚ *PP Pulse Pressure* (differenza tra sistolica e diastolica);
- ✚ *MAP Mean Arterial Pressure*;
- ✚ *SBP Systolic Blood Pressure*;
- ✚ *DBP Diastolic Blood Pressure*;

insieme ai valori di uscita dei volumi *EDV End Diastolic Volume* e *ESV End Systolic Volume*.

Nello specifico, per ogni simulazione prodotta dal codice, ossia per ogni età (es. 12-14-16-18 anni), sono stati realizzati i diagrammi delle onde di pressione all'ingresso e all'uscita del vaso 21 (braccio sinistro) e i diagrammi di pressione-volume del ventricolo sinistro.

Da questi grafici si è potuto estrarre l'andamento a regime, dell'onda di pressione in uscita, che restituisce, come massimo della curva, la pressione sistolica e, come minimo, quella diastolica; da queste sono state calcolate le altre due pressioni, *PP* e *MAP*. Dal diagramma di ciclo continuo del ventricolo sinistro, invece, sono stati raccolti i valori per ogni età simulata, del *EDV* e del *ESV*, rispettivamente come massimo e minimo volume, a pressione minore.

Di seguito, è riportata una simulazione a 12 anni, espressa attraverso le immagini, a titolo del tutto esemplificativo. In particolare per poter comprendere che dati trattare, si guarda a:

- ✚ onda di pressione all'uscita del vaso 21, in arancione (*figura 70*)
- ✚ *loop* del ventricolo sinistro (*figura 71*)

Le frecce indicano i punti-chiave per la lettura dei valori significativi: pressione sistolica (picco in alto), pressione diastolica (picco in basso), *EDV* (punto a destra), *ESV* (punto a sinistra).

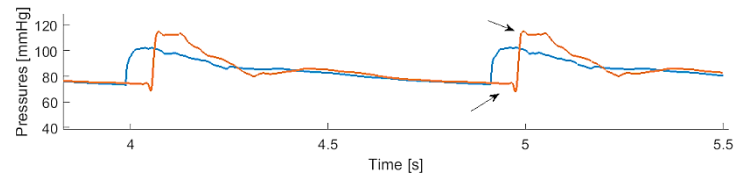


Figura 70. Curve di pressione in ingresso e in uscita del vaso 21 in funzione del tempo simulato

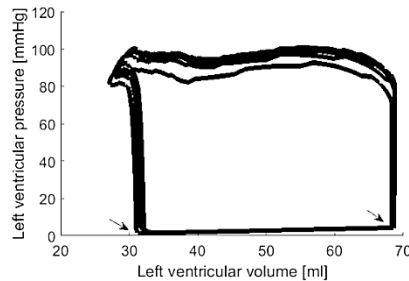


Figura 71. Diagramma di carico pressione-volume del ventricolo sinistro

### Dati di riferimento (letteratura)

I dati con cui si confrontano i risultati delle simulazioni sono stati precedentemente trattati nel *Capitolo 3, paragrafo 3.7 e 3.6*, e riguardano le pressioni e i volumi ventricolari, raccolti durante la fase di ricerca e analisi bibliografica. In questo caso, si fa riferimento ai due articoli, già nominati, per lo studio della pressione arteriosa dei bambini e degli adolescenti:

- ✚ *Blood pressure in infants, children and adolescents (Medical Progress). West J Med, Apr 1981*
- ✚ *Blood Pressure Measurement Guidelines for Physical Therapists (Cardiopulmonary Physical Therapy Journal). June 2011*

Per quanto concerne, invece, i volumi ventricolari in ambito pediatrico, si fa fede a quanto riportato negli articoli, citati precedentemente:

- ✚ *Normal right and left ventricular volumes and myocardial mass in children measured by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance (Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance). June 2009*
- ✚ *Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children (Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance). April 2015*
- ✚ *Normal biventricular function, volumes, and mass in children aged 8 to 17 years (Journal of Magnetic Resonance Imaging). February 2009*

### Confronto tra prima configurazione e letteratura

Per prima cosa, occorre spiegare come si intende procedere: il codice realizza delle simulazioni per ogni età, ossia con le relazioni implementate, ossia quelle scelte finora per ogni parametro, è possibile simulare l'andamento delle onde di pressione in un vaso qualsiasi, così come realizzare il diagramma "pressione-volume" del ventricolo sinistro. L'insieme delle simulazioni che utilizzano le stesse relazioni, ma variano soltanto l'età introdotta all'interno di queste, sono frutto di una specifica configurazione del codice.

Per cui con la prima configurazione, sono state realizzate simulazioni a 13, 15 e 17 anni e, successivamente, sono stati raccolti i dati, in termini di onda di pressione all'uscita del vaso 21 (arancione) e loop del

ventricolo sinistro, per poter costruire le curve che mostrano l'andamento delle pressioni e dei volumi ventricolari, in funzione dell'età.

Queste curve vengono poi sovrapposte con quelle costruite con i dati di letteratura relativi a pressioni e volumi, riferiti agli articoli citati, al fine di verificare l'attendibilità delle simulazioni prodotte.

Nei grafici di *figura 72* sono rappresentate le curve relative alle quattro pressioni utilizzate per il monitoraggio dei risultati (*PP*, *MAP*, *SBP*, *DBP*). Se si osservano i punti in rosso, chiamati *configurazione1* ad indicare l'appartenenza alla prima configurazione, si può subito notare quanta differenza esista rispetto alla curva di riferimento chiamata appunto *letteratura*, in blu.

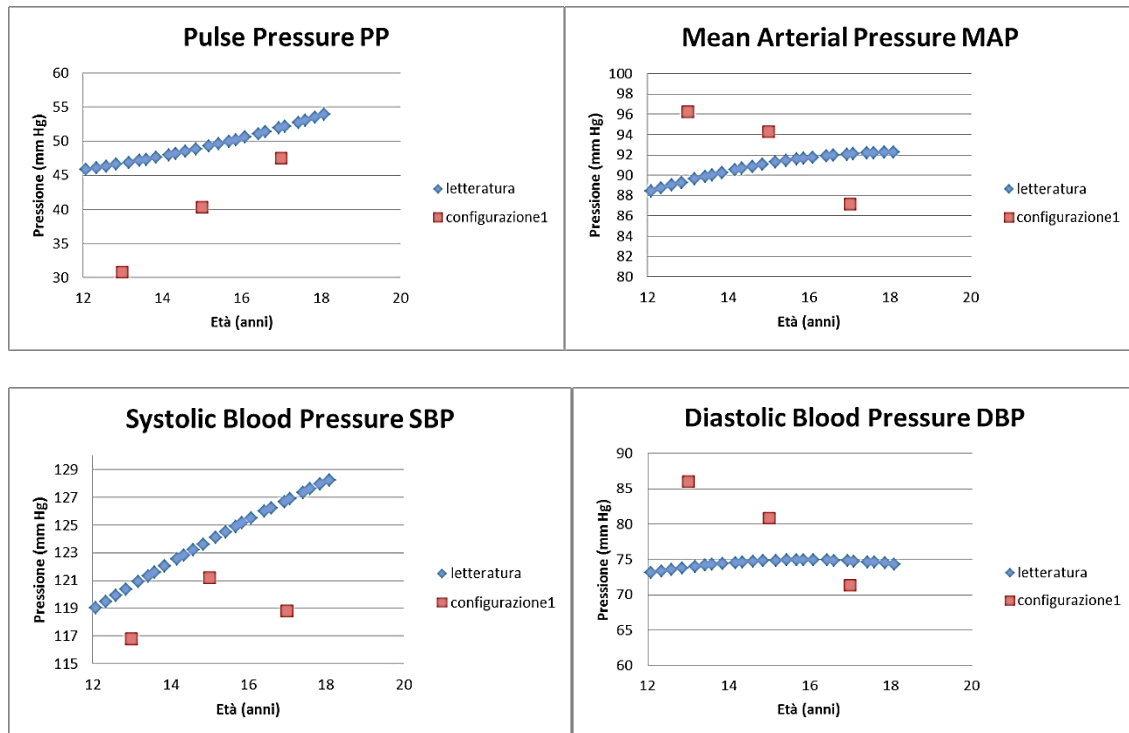


Figura 72. Confronto tra i dati di letteratura e i risultati della prima simulazione: pressioni PP, MAP, SBP, DBP

Come si può apprezzare dai grafici, i punti sono parecchio distanti dalla curva di letteratura, e soprattutto sembrano non seguire assolutamente gli andamenti per nessuna delle tipologie di pressione analizzate.

Per i volumi ventricolari, sia di fine sistole che di fine diastole, non si sono osservati scarti significativi: i punti in rosso si adagiano molto bene sulla curva di letteratura.

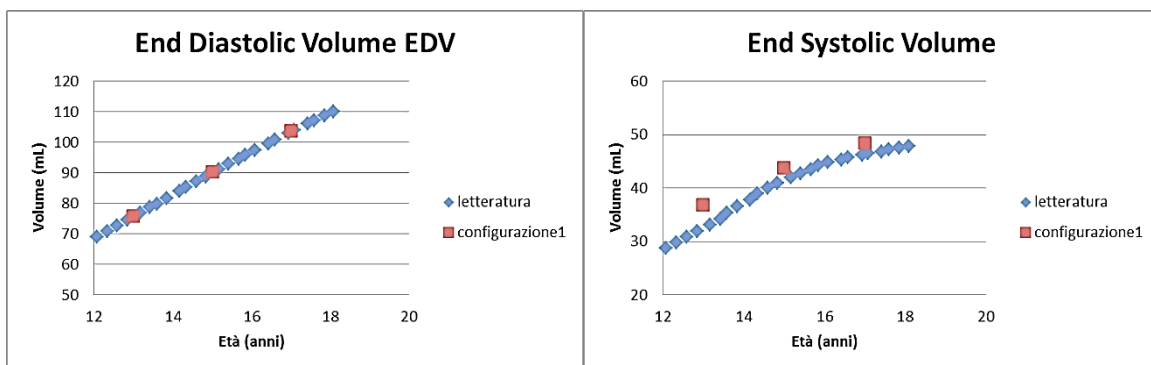


Figura 73. Confronto tra i dati di letteratura e i risultati della prima simulazione: volumi ventricolari EDV e ESV

Questo indica chiaramente che tra le undici equazioni utilizzate nella fase di modifica del codice, ossia le leggi costitutive relative a ciascun parametro studiato, ce ne sia qualcuna che non funzioni correttamente, o meglio, che non permetta il buon funzionamento dell'intero modello.

Per individuare, quale parametro abbia potuto influenzare negativamente l'esito della simulazione, in riferimento al valore delle pressioni, si è dovuto ragionare per esclusione. Infatti, fermo restando la sicurezza sulla parte geometrica delle relazioni, ossia su parametri quali diametro, spessore e lunghezza, ampiamente convalidati dalla ricerca bibliografica, si è pensato di indagare sulle caratteristiche dinamiche del sistema, per esempio sulla celerità d'onda o sulla frequenza cardiaca.

Tuttavia, anche da queste grandezze, non sarebbero potuti sorgere problemi, poiché il "malfunzionamento" di ognuna di queste avrebbe compromesso anche i valori dei volumi ventricolari e non solo quelli pressori, e questo non è accaduto.

Allora, riflettendo sui legami esistenti tra le pressioni stesse e considerando la buona performance sui volumi ventricolari, la ricerca dell'errore è ricaduta sui due "regolatori" del sistema emodinamico: la pompa e le resistenze periferiche. Infatti la caratterizzazione della pompa cardiaca passa attraverso la relazione utilizzata per descrivere la forza contraente del ventricolo sinistro, ossia il coefficiente di elastanza massima (*coeff E<sub>max</sub>*); mentre la relazione relativa alle resistenze distali, si articola per mezzo del coefficiente di resistenza (*coeff Res*).

$$\text{coeff } E_{max} = 6.5798 * [\exp(-0.095 * age)]$$

$$\text{coeff } Res = 9.9651 * [\exp(-0.122 * age)] * 1.95$$

Per questo motivo, sono state modificate gradualmente, dal punto di vista matematico, entrambe le funzioni relative ai parametri di elastanza e resistenza, andando a monitorare, volta per volta, gli effetti che tali modifiche avevano sui risultati delle simulazioni con la solita metodologia di verifica (pressioni nel vaso 21 e volumi ventricolari). Sono state prodotte molte simulazioni, "calibrando" le relazioni in funzione di quanto ottenuto nella precedente, andando a creare, ogni volta, una configurazione diversa.

### ***Modifica della configurazione e risultati ottenuti***

Nei grafici di *figura 74* sono riportati i risultati ottenuti, procedendo per tentativi, dopo aver apportato alcune modifiche alle relazioni di elastanza e resistenza. In particolare, si può notare come si è proceduto: la prima curva ottenuta è quella relativa alla configurazione iniziale (*configurazione1*) di colore rosso.

La curva relativa alla prima configurazione mostra, come già osservato, una notevole differenza tra i suoi punti e quelli di riferimento, per tutte le pressioni analizzate, in particolare per la pressione differenziale *PP* e per quella media *MAP*. Anche nel caso della diastolica, i valori sono esageratamente alti rispetto a quanto osservato in letteratura.

Procedendo per tentativi nella modifica delle relazioni, in particolare, calibrando la funzione che associa la resistenza all'età, si ottiene la curva *configurazione5*, in verde. I numeri che contraddistinguono le curve relative alle due configurazioni, indicano il passaggio dalla 1 alla 5, di quattro configurazioni intermedie, prima di giungere al risultato migliore.

Infatti, soltanto con quest' ultima modifica alle relazioni di elastanza e resistenza, si è potuto apprezzare una buona sovrapposizione tra la curva di modello (*configurazione5*, in verde) e quella di letteratura nei rispettivi quattro grafici di *PP*, *MAP*, *DBP* e *SBP*.

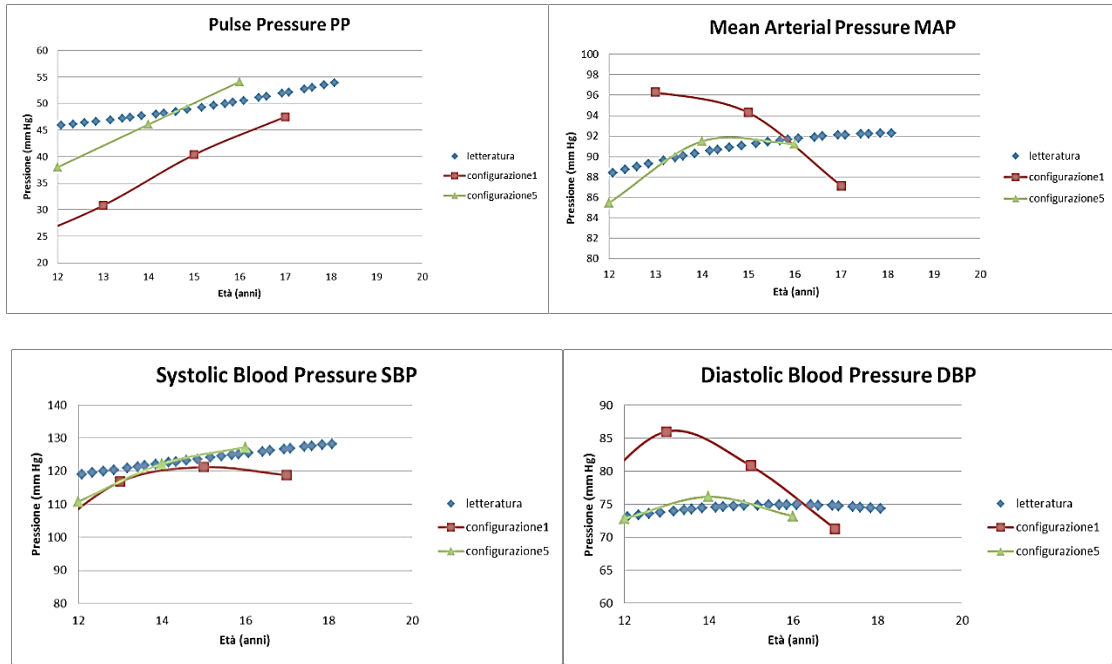


Figura 74. Confronto tra dati di letteratura e i risultati delle cinque simulazioni: pressioni PP, MAP, SBP, DBP

Per quanto riguarda i valori dei volumi, come si può osservare dai grafici di figura 75, tutti i punti dei modelli si adagiano su quelli di letteratura, con ottima approssimazione.

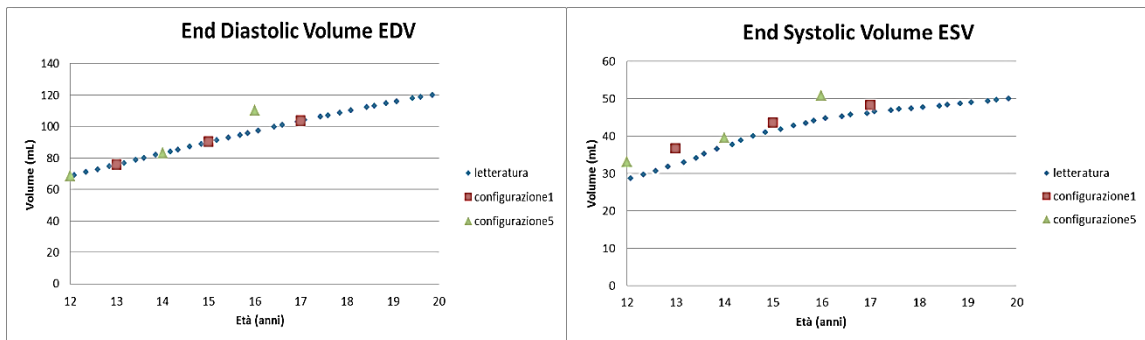


Figura 75. Confronto tra dati di letteratura e i risultati delle cinque simulazioni: volumi ventricolari EDV e ESV

### Confronto tra “vecchie” e “nuove” relazioni implementate

Le relazioni di partenza, relative all’elastanza e alla resistenza, erano state ottenute dalla composizione di diversi parametri, raccolti, a loro volta, dalla letteratura esistente in ambito pediatrico. Confrontando i grafici presenti in figura 76(a,b) e 77(a,b) è possibile visualizzare le curve che descrivono la prima coppia di relazioni immessa nel codice e accanto l’andamento delle nuove funzioni, quelle associate all’ultima configurazione del modello (configurazione5)

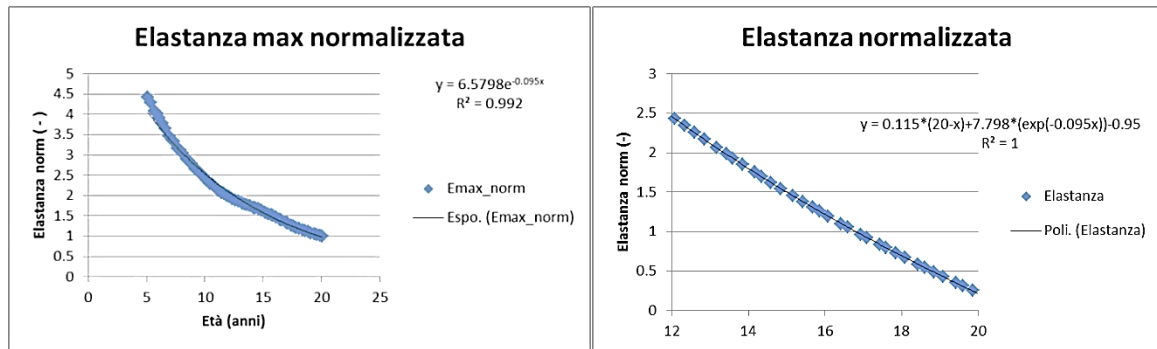


Figura 76. Confronto tra le relazioni modificate nel codice (a) prima e (b) dopo la calibrazione

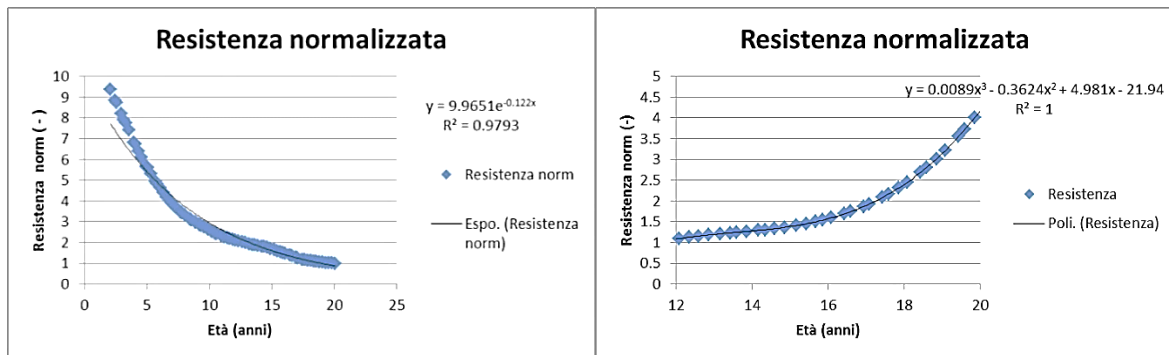


Figura 77. Confronto tra le relazioni modificate nel codice (a) prima e (b) dopo la calibrazione

Per quanto riguarda il coefficiente di elastanza, la funzione di origine mostra un andamento decrescente, con il massimo a 4.5 (per  $x$  che vale 5 anni) e il minimo che tende ad 1 (in corrispondenza dei 20 anni), essendo frutto di una normalizzazione (figura 76(a)). Questa è stata rimaneggiata più volte fino ad assumere l'aspetto della curva presente nel grafico di destra (figura 76(b)): la modifica è stata effettuata in modo tale da ridurne il valore massimo (rendendola meno ripida e più progressiva) e riportando il minimo nell'intorno di 0 (a 20 anni).

Il motivo di tale variazione è associato all'impossibilità fisiologica di raggiungere un valore di elastanza massima normalizzata così elevato all'età di 5 anni, e quindi alla necessità di riscalarla nella sua interezza. Infatti la composizione di più parametri nel calcolo del coefficiente di elastanza, per quanto questi siano stati singolarmente validati dalla ricerca bibliografica, non conduce a valori realistici. D'altro canto, non vi è possibilità di reperire direttamente l'andamento di tale caratteristica dalla letteratura pediatrica.

Per quanto concerne il coefficiente di resistenza, si possono mettere a confronto le due funzioni presenti in figura 77: sulla sinistra è presente la relazione iniziale e a destra quella utilizzata nell'ultima configurazione. Ciò che si può subito notare è che la monotonia è praticamente invertita: da decrescente la funzione si trasforma in crescente, all'aumentare dell'età. La resistenza in principio era stata calcolata come pressione media su portata media, ovvero  $MAP / SV * HR$  (figura 77(a)).

Questa era stata addebitata alle sole resistenze distali, senza contare che, con la riduzione dei diametri nei bambini (rispetto a quelli dell'albero arterioso di un adulto) queste diventano importanti anche nei vasi. Infatti, si può calcolare "brutalmente" che le resistenze aumentano con l'inverso della quarta potenza del diametro, come si può vedere dall'equazione di Poiseuille, da cui si ricava  $R = (8 * \eta * L) / (\pi * r^4)$  detta resistenza idraulica, dove  $\eta$  è la viscosità del sangue,  $L$  e  $r$ , la lunghezza del vaso e il suo raggio. Il raggio del vaso che compare nell'equazione alla quarta potenza, rappresenta il parametro le cui variazioni incidono maggiormente nel determinare variazioni di flusso e di resistenza.



Per questo motivo il valore puramente distale da letteratura risultava troppo elevato, e si è dovuto cambiare completamente il modo di ragionare, giungendo alla funzione presente in *figura 77(b)*, con andamento crescente.

In particolare, la legge per le resistenze è stata ricavata in modo iterativo. Avendo appurato che la legge calcolata dai dati di letteratura evidentemente creava un errore (simile tra sistolica e diastolica, classico di una differenza resistiva) proporzionale con l'età, si è proceduto a modificare il valore della resistenza a varie età finché per ciascuna simulazione risultasse una pressione simile a quella che si voleva ottenere. Una volta note le resistenze che producevano pressioni corrette a diverse età, si è sviluppato un *fitting* dei punti da cui si è ottenuta la relazione finale della resistenza in funzione dell'età. A questo punto sono state riprodotte le simulazioni usando la resistenza fornita dalla legge di *best fitting* e i risultati si sono confermati attendibili.

### Configurazione definitiva

Il risultato migliore è stato, quindi, ottenuto con l'ultima configurazione descritta. Per giungere al traguardo, sono state adottate definitivamente le nuove relazioni di elastanza e resistenza, espresse anch'esse in funzione dell'età:

$$coeff\ Res = -21.94 + 4.981 * age - 0.3624 * age^2 + 0.008933 * age^3$$

$$coeff\ Emax = 0.115 * (20 - age) + 7.798 * [\exp(-0.095 * age)] - 0.95$$

In *figura 78*, si riportano gli andamenti delle pressioni e dei volumi ventricolari conseguiti come risultato della configurazione aggiornata del codice; in particolare si è incrementato il numero di età simulate, partendo dai 12 anni fino ai 18, una per ogni anno. I simboli in verde, che rappresentano i risultati del modello definitivo, sono molto prossimi alla curva di letteratura, dovendo considerare ammissibili scarti minimi, legati alle semplificazioni di default del modello stesso.

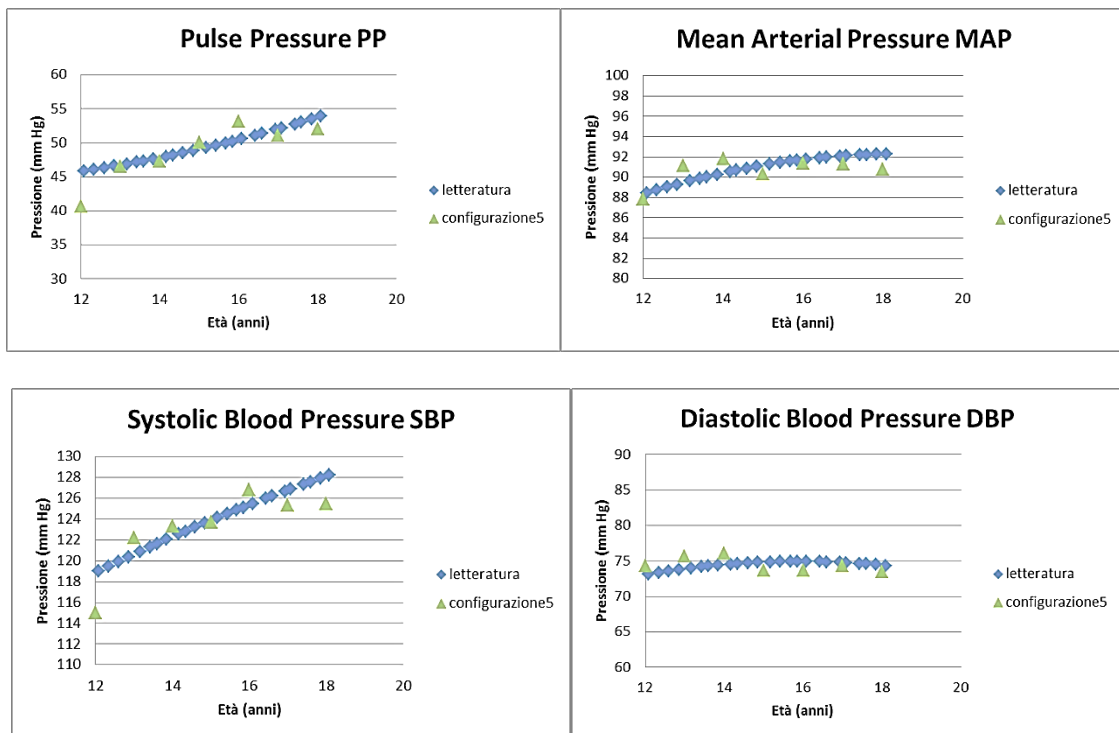


Figura 78. Confronto tra dati di letteratura e i risultati dell'ultima simulazione: pressioni PP, MAP, SBP, DBP

Anche per la verifica sui volumi, i valori di *EDV* risultano praticamente identici a quelli trovati in letteratura, mentre quelli relativi al *ESV* sono perfettamente conformi fino ai 16 anni, e subiscono un leggero incremento da questo punto in poi, dovuto alle semplificazioni insite nel modello.

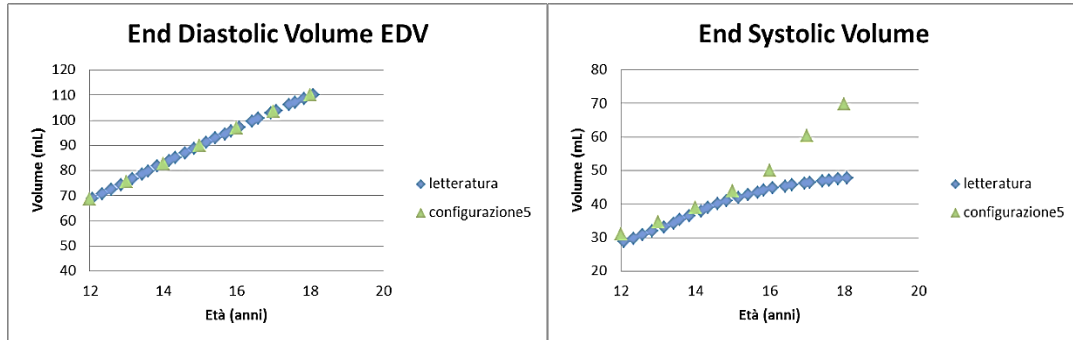


Figura 79. Confronto tra dati di letteratura e i risultati dell'ultima simulazione: volumi ventricolari EDV e ESV

Per riassumere e riordinare le idee, si riportano le undici equazioni finali implementate nel codice, ognuna in riferimento al parametro di input richiesto e tutte espresse in funzione dell'età.

🚦 *Dati relativi al cuore*

$$EDV_{age} = -0.0141 * (age^3) + 0.5336 * (age^2) + 0.5429 * age + 9.3774$$

🚦 *Caratteristiche generali*

$$HR_{age} = -0.0362 * (age^3) + 1.3583 * (age^2) - 17.739 * age + 158.97$$

$$t_{ce} = 0.410$$

🚦 *Caratteristiche ventricolo e fattori di modifica resistenze*

$$coeff_{Emax} = 0.115 * (20 - age) + 7.798 * [\exp(-0.095 * age)] - 0.95$$

$$coeff_{Res} = -21.94 + 4.981 * age - 0.3624 * (age^2) + 0.008933 * (age^3)$$

🚦 *Geometria e condizioni iniziali*

$$d0in_{age} = d0in * [-5 * 10^{-5} * (age^3) + 0.0009 * (age^2) + 0.027 * age + 0.4993]$$

$$d0out_{age} = d0out * [-5 * 10^{-5} * (age^3) + 0.0009 * (age^2) + 0.027 * age + 0.4993]$$

$$spessore_{age} = spessore * (0.0257 * age + 0.5354)$$

$$lunghezze_{age} = lunghezze * [-0.0005 * (age^2) + 0.0432 * age + 0.3406]$$

🚦 *Costanti caratteristiche*

$$PWVin_{age} = PWVin * [-0.0005 * (age^2) + 0.0341 * age + 0.5603]$$

$$PWVout_{age} = PWVout * [-0.0005 * (age^2) + 0.0341 * age + 0.5603]$$

In ognuna delle equazioni è presente, al primo membro, il parametro che varia al variare dell'età (es.  $EDV_{age}$ ) e, al secondo membro, la relazione che ne descrive la variabilità, espressa, quasi sempre, come polinomio di  $age$ , in forma diretta, o come prodotto della funzione normalizzata rispetto al valore assunto a 20 anni, già memorizzato nel codice.

In conclusione, è possibile produrre delle simulazioni, in riferimento al campo di moto del sangue nel sistema arterioso dei bambini, che offrono valori di output verosimilmente conformi agli andamenti che le stesse caratteristiche emodinamiche assumono nella bibliografia pediatrica. Per cui, la validità del modello è stata appurata.

Tuttavia, è importante sottolineare, che il range di variabilità dell'età deve mantenersi limitato alla fascia compresa tra i 12 e 20 anni, affinché i risultati siano corretti e non si incorra in errori piuttosto grossolani, legati alla struttura stessa del modello, non idonea a rappresentare la fisiologia dei bambini sotto i 12 anni. Questa riflessione è confermata dai risultati estratti dalle simulazioni, che iniziano a distanziarsi in maniera significativa dalla curva di letteratura, proprio al limite dei 12 anni.

## 8. Simulazioni e analisi

Dopo la validazione del modello, si giunge alla parte più interessante e rappresentativa di tutto il lavoro: le simulazioni e l'analisi dei risultati.

Una volta appresi gli strumenti per analizzare i risultati, si è potuto applicare tale conoscenza, per descrivere al meglio quelli ottenuti dal codice che lavora sull'emodinamica del sistema arterioso degli adolescenti. In particolare, sono stati riprodotti i grafici ritenuti maggiormente significativi, tutti riferiti ad una fascia d'età compresa tra i 12 e i 18 anni.

Le curve più scure (in nero) sono riferite alle simulazioni eseguite per i 18 anni, le altre via via più chiare (scala di grigi), al decrescere dell'età, rappresentano soggetti fino ai 12 anni. Per motivi di chiarezza nella lettura dei grafici, sono state scelte le rappresentazioni a 12, 15 e 18 anni, tranne nell'ultimo, in cui è stato possibile ampliare la gamma con sei simulazioni sempre nello stesso range.

I risultati ottenuti vengono mostrati nei grafici che seguono, sotto forma di:

- ✚ Ciclo continuo pressione-volume del ventricolo sinistro;
- ✚ Onde di pressione in diverse sezioni (vasi 1, 21, 22, 46 e 48) in funzione del tempo;
- ✚ Onda di pressione lungo i tratti dell'aorta in funzione del tempo;
- ✚ Onda di pressione nell'aorta ascendente scomposta in onde dirette e a ritroso, nel tempo;
- ✚ Onda di pressione sistolica lungo l'aorta in funzione della distanza normalizzata rispetto al cuore;

### 8.1. Risultati adolescenza

Il primo risultato della simulazioni viene osservato attraverso il ciclo pressione-volume del ventricolo sinistro e riguarda quindi le caratteristiche emodinamiche e fisiologiche della pompa cardiaca, nella fattispecie, del rendimento di quest'ultima, descritto attraverso i volumi ventricolari e le loro caratteristiche.

#### *Volumi ventricolari*

La *figura 80* mostra il classico *loop* pressione-volume del ventricolo sinistro, ma analizzato nelle tre età considerate per il confronto. Infatti si può notare, attraverso la rappresentazione in scala di grigio, come, a partire dai 12 anni (più chiaro), passando dai 15, fino ad arrivare ai 18 (più scuro), il ciclo si sposti verso destra, dimostrando l'incremento di volume, sia di fine diastole che di fine sistole.

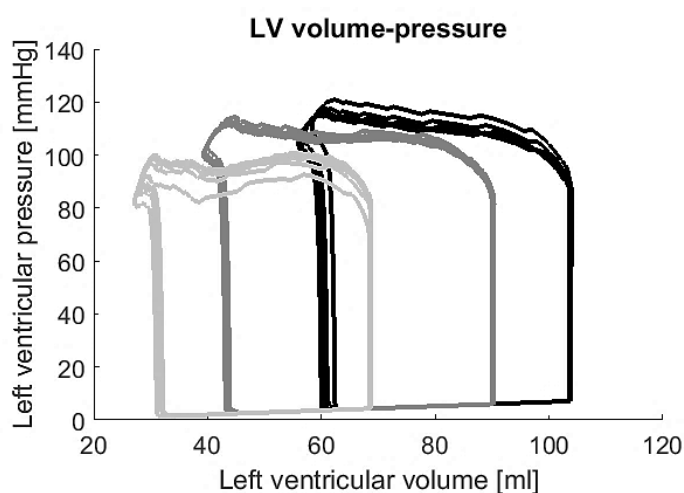


Figura 80. Comparazione tra simulazioni a 12,15 e 18 anni, del ciclo pressione-volume del ventricolo sinistro. La tonalità di grigio passa dal più chiaro (12 anni) al nero (18 anni)

I dati fisiologici di *EDV* e *ESV* relativi ad un bambino di 12 anni sono perfettamente in accordo con quanto mostrato dal grafico: il volume di fine sistole è circa 30 ml (punto in basso a destra del ciclo) e quello di fine diastole circa 70 ml (punto in basso a sinistra del ciclo).

Nel corso dell'accrescimento corporeo, subisce un incremento significativo anche il ciclo, toccando a 15 anni i 45 ml per l'*ESV* e i 90 ml per l'*EDV*. Crescono contemporaneamente anche i valori di pressione, che passano da un massimo di 80-100 mmHg per il ciclo a 12 anni, ad uno di 100-120 per quello a 15 e a 18.

Per questo ultimo ciclo, cambiano ulteriormente i valori di *ESV* ed *EDV*, che crescono rispettivamente fino a circa 60 ml e 105 ml. È ben evidente il riflusso, tipico della fase di rilassamento iniziale, che accompagna la chiusura della valvola, nell'angolo in alto a sinistra del ciclo, per tutte le età considerate.

Un altro aspetto interessante, che si evince dal grafico di *figura 80*, riguarda lo *stroke volume SV*, che si calcola come differenza tra i volumi di fine diastole e sistole. Questa aliquota, infatti, oscilla, per le tre simulazioni, tra i 40 ml e i 45 ml. Tramite questa informazione è possibile calcolare anche la *E<sub>f</sub> ejection fraction* come:  $E_f = (SV/EDV) * 100$ , che a 12 anni risulta pari al 57%, a 15 pari al 50% e a 18 al 45%, quindi in diminuzione con l'età.

La relazione tra *EDV* ed età, costruita attraverso la letteratura ed utilizzata nel codice, si ricorda essere:

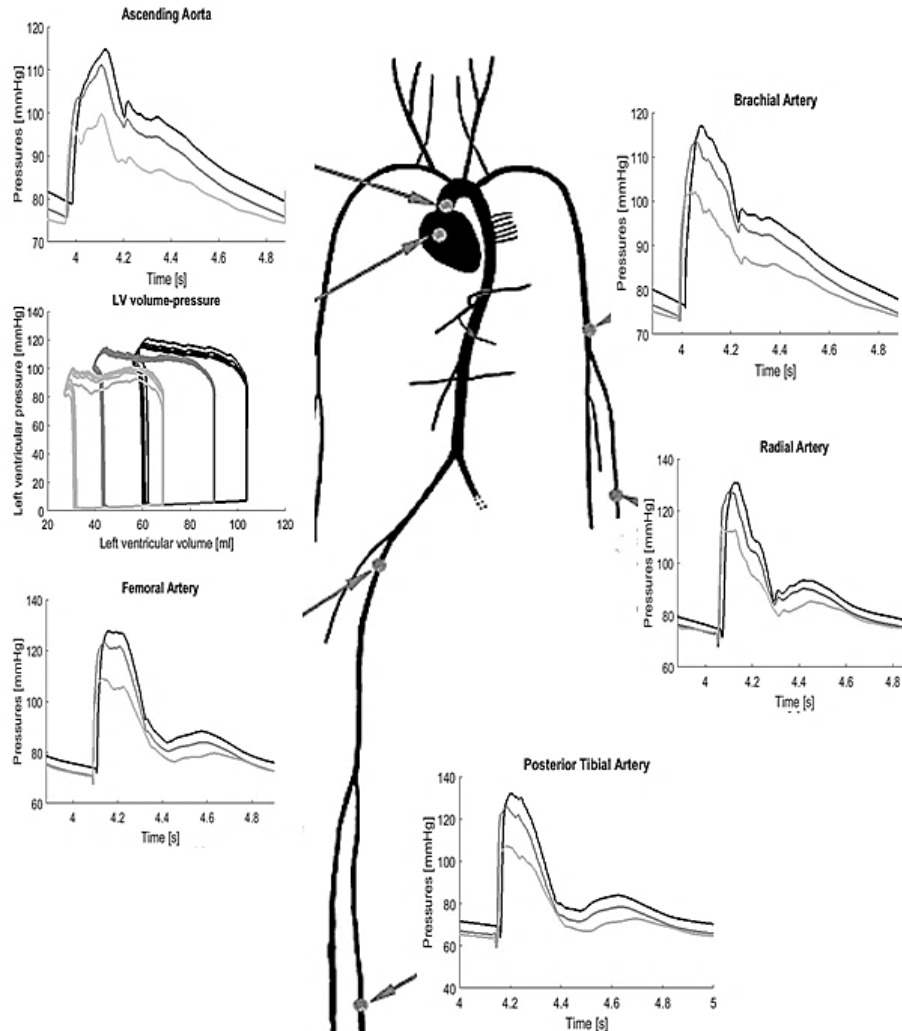
$$EDV_{age} = -0.0141 * (age^3) + 0.5336 * (age^2) + 0.5429 * age + 9.3774$$

I dati ottenuti sostituendo l'età nella formula e quelli osservati nel grafico per le tre simulazioni sono concordi:

- ✚ *EDV* letteratura: 12 anni → 68 ml, 15 anni → 89.99 ml, 18 anni → 109.80 ml
- ✚ *EDV* simulazione: 12 anni → 70 ml, 15 anni → 90 ml, 18 anni → 105 ml

### Onde di pressione nei diversi siti

La *figura 81* mostra il confronto tra le onde di pressione simulate in diverse sezioni, anche questa volta, per le tre diverse età: 12, 15 e 18 anni. Per completezza nell'immagine, è riportato nuovamente il grafico del ciclo continuo del ventricolo sinistro, già commentato.



**Figura 81. Comparazione di tre simulazioni a 12,15 e 18 anni: onde di pressione e LV loop. La tonalità di grigio passa dal più chiaro (12 anni) al nero (18 anni)**

In generale, per ogni sito, le curve rappresentate mostrano un andamento dei picchi crescente al crescere dell'età, il che dimostra come, sia la pressione diastolica, che quella sistolica aumentino con l'avanzare degli anni. In particolare, sia la forma, che i valori di picco delle simulazioni risultano in stretto accordo con quanto trovato in letteratura, avendo riscontrato il trend crescente, di *SBP* e *DBP*, in funzione dell'età. Anche la sincronizzazione delle creste, per ogni sito, appare molto conforme tra le simulazioni stesse, dimostrando che la propagazione delle onde lungo il sistema arterioso è stata sviluppata correttamente. Volendo, inoltre confrontare il comportamento relativo alla pressione differenziale o *PP*, si nota come questo sia prossimo a quanto ci si aspettava, con valori che partono da 25 mmHg a 12 anni e giungono a 35 mmHg a 18.

Proseguendo è possibile osservare in *figura 81* come il picco sistolico nei pressi del cuore (sezione dell'aorta ascendente) si attesti attorno ad un valore che passa dai 95 mmHg per i 12 anni ai 115 mmHg per i 18, nonché mostri un secondo picco sistolico abbastanza ravvicinato, tipico dei primissimi tratti aortici, e presente, allo stesso modo, nelle tre simulazioni. A differenza di ciò che accade nei tratti arteriosi distali (tibiale e radiale), in cui il secondo picco sistolico giunge con un ritardo considerevole rispetto a quello nel tratto aortico.

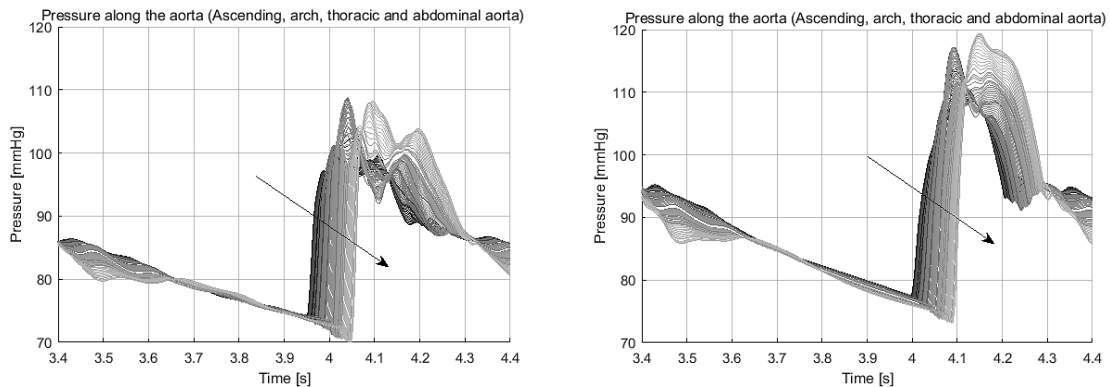
I valori di pressione diastolica non hanno una variabilità molto grande, infatti si passa da circa 70 mmHg a 12 anni, ad una massimo di 80 mmHg a 18 anni.

La pressione media *MAP*, calcolata come il doppio del valore diastolico sommato a quello sistolico, tutto diviso per 3, aumenta da un minimo a 12 anni di circa 83 mmHg ad un massimo di 92 mmHg.

I valori di massimo e minimo della pressione restano alquanto simili tra le varie sezioni indagate: questo è giustificato ovviamente dall'idraulica del sistema emodinamico. Infatti, per diametri via via decrescenti, e quindi, per sezioni trasversali più piccole, quali quelle distali, aumenterà certamente la celerità dell'onda *PWV*, dovendosi mantenere, la pressione, pressoché costante.

### ***Onde di pressione lungo l'aorta (nel tempo)***

Nella *figura 82* è presente il confronto tra due simulazioni estreme (12 e 18 anni) mediante la rappresentazione della pressione lungo l'aorta: la freccia indica l'incremento della distanza dal cuore, partendo dall'aorta ascendente fino al tratto addominale.



**Figura 82. Pressione lungo l'aorta a 12 anni (a) e 18 anni (b). La freccia indica la distanza crescente a partire dal cuore**

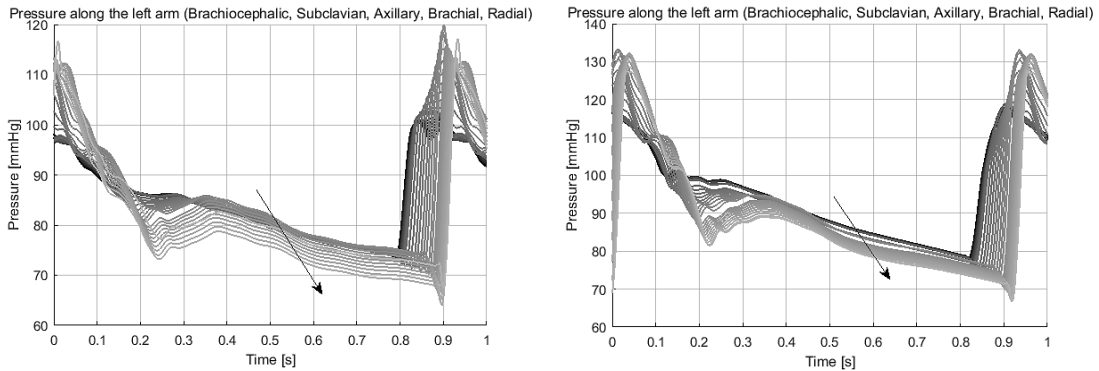
L'andamento delle creste, che identificano il susseguirsi dei picchi sistolici, lungo i vasi, appare conforme a quanto indicato dalla fisiologia. Infatti in entrambe le simulazioni sono presenti dei picchi in corrispondenza del tratto toracico e successivamente addominale.

Ciò che appare molto evidente, invece, sono le differenze nei valori massimi e minimi tra le due età: a 12 anni si legge una pressione diastolica prossima ai 70 mmHg, per quasi tutto lo sviluppo dell'aorta, viceversa i picchi sistolici non raggiungono mai il valore di 110 mmHg nei punti più alti. Al contrario, a 18 anni, la pressione diastolica è sempre superiore ai 75 mmHg, per tutto i vasi, e i massimi sistolici sono prossimi ai 120 mmHg.

Sia i valori delle pressioni alle due diverse età, che la tendenza crescente allontanandosi dall'arco aortico sono in accordo con i dati raccolti dalla letteratura pediatrica. Ovviamente come spiegato in precedenza, anche la celerità dell'onda aumenta allontanandosi dal cuore, tendendo quasi a raddoppiare passando dai vasi prossimi al cuore a quelli distali (a 18 anni può passare da valori intorno ai 4 m/s, nell'arco aortico, a valori maggiori di 8 m/s nella arteria tibiale).

**Onde di pressione lungo il braccio sinistro (nel tempo)**

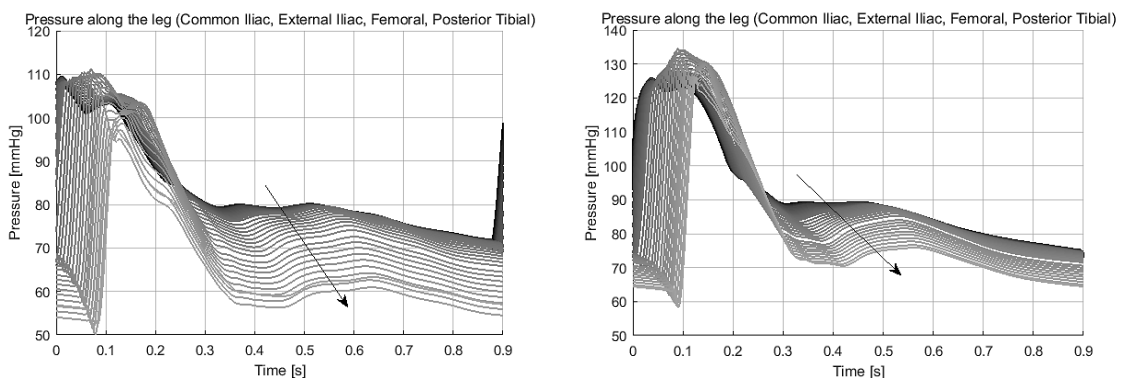
Si è voluto realizzare il confronto tra l'andamento della pressione lungo il braccio sinistro, relativamente all'età di 12 e 18 anni. Nella *figura 83* è evidente come i picchi sistolici siano differenti: infatti, nel primo grafico (*figura 83(a)*) è presente un valore di massimo che tocca i 120 mmHg, e uno di minimo (pressione diastolica) che sia aggira intorno ai 75 mmHg, mentre nel secondo (*figura 83(b)*) la pressione sistolica raggiunge e supera i 130 mmHg e quella diastolica si mantiene comunque sotto gli 80 mmHg. La freccia indica, come fatto in precedenza, la direzione di allontanamento dal cuore, partendo dal tratto brachiocefalico, fino all'arteria radiale.



**Figura 83. Pressione lungo il braccio sinistro a 12 (a) e 18 anni (b). La freccia indica la distanza crescente a partire dal cuore**

**Onde di pressione lungo la gamba sinistra (nel tempo)**

Per completezza, si è analizzato anche il tratto relativo alle arterie della parte inferiore del corpo, nello specifico, nei grafici di *figura 84* si possono seguire gli andamenti delle onde di pressione, nella gamba sinistra, sempre confrontando i 12 anni con i 18. In questo caso è facile apprezzare la differenza tra i picchi sistolici (110 mmHg per la *figura 84(a)* e 133 mmHg per la *figura 84(b)*). Anche la pressione diastolica cresce, passando da un valore di 80 mmHg per i 12, a uno di quasi 90 mmHg per i 18 anni. Le variazioni di pressione espresse sia nelle arterie del braccio che in quelle della gambe (dal tratto iliaco all'arteria tibiale posteriore) sono notevoli rispetto ai valori pressori riscontrati lungo l'aorta. Infatti, considerando che i diametri nei tratti distali sono molto più piccoli di quelli delle arterie vicine al cuore (come dell'aorta), nonostante un incremento importante della celerità d'onda (*PWW*), la pressione tende ugualmente ad avere un piccolo incremento, per entrambe le età analizzate.

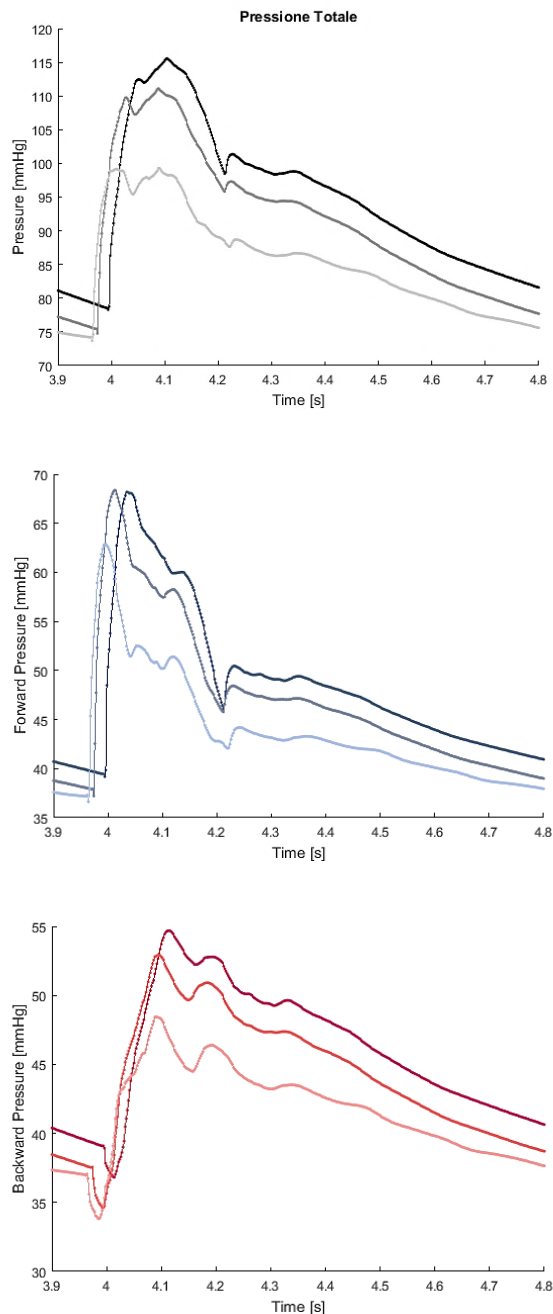


**Figura 84. Pressione lungo la gamba sinistra a 12 (a) e 18 anni (b). La freccia indica la distanza crescente a partire dal cuore**



**Componenti dell'onda di pressione: diretta e a ritroso**

La *figura 85* mostra l'evoluzione del comportamento della pressione centrale lungo il tratto dell'aorta ascendente, al variare dell'età, sempre dai 12 ai 18 anni, prendendo in considerazione tre simulazioni. In particolare, in questa serie di grafici è possibile scomporre l'onda di pressione totale (in nero) nelle sue componenti in avanti e indietro chiamate, *forward* (in blu) e *backward* (in rosso).



**Figura 85. Evoluzione del comportamento della pressione centrale tra 12, 15 e 18 anni: (a) totale (b) diretta (c) a ritroso. La tonalità del colore passa dalla più chiara (12 anni) alla più scura (18 anni)**

Le diverse tonalità di ogni colore, dal più chiaro (12 anni) al più scuro (18 anni) ne evidenziano l'evoluzione negli anni, sempre in funzione del tempo di simulazione.

In giovane età, la porzione sistolica mostra una chiara inflessione tra picchi sistolici precoci e tardivi (primo e secondo picco), offrendo la possibilità di poterne analizzare il comportamento a ritroso negli anni. Infatti, facendo riferimento al grafico di *figura 85(a)* della pressione totale, un aspetto interessante da commentare è

legato al calcolo del *Augmentation Index* che si ottiene, alle varie età, come differenza tra i due picchi sistolici (P2-P1), diviso per la *pulse pressure* ( $P_{\text{sistolica}} - P_{\text{diastolica}}$ ). Nella sezione dell'aorta ascendente ad esempio:

- ✚ a 12 anni  $\rightarrow A_{ix}$  pari a  $(90-100)/(100-75) = -0.40$ ;
- ✚ a 15 anni  $\rightarrow A_{ix}$  pari a  $(100-110)/(110-78) = -0.31$ ;
- ✚ a 18 anni  $\rightarrow A_{ix}$  pari a  $(105-115)/(115-80) = -0.28$ .

Questo andamento è indubbiamente ragionevole considerando che un  $A_{ix}$  negativo è associato ai giovani, in particolare con l'età che decresce dai 18 ai 12 questo aumenta, in modulo, dimostrando come il rapporto tra l'ampiezza dell'onda riflessa, meno l'ampiezza dell'onda diretta, e la pressione differenziale, sia sempre "più negativo" andando indietro con l'età.

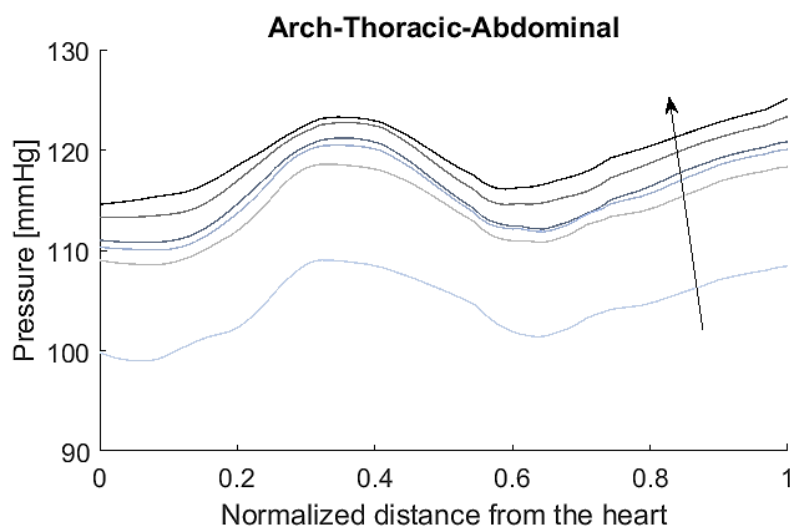
Anche osservando il decadimento diastolico riferito alla pressione totale, si può notare come questo cambia al variare dell'età. Infatti partendo da un andamento piuttosto regolare e concavo nella discesa della curva (18 anni), a ritroso verso i 12 anni, questo appare meno appiattita, con più irregolarità e sbalzi. Tuttavia, la sua inclinazione risulta essere meno acclive, rispetto a quello dei diciottenni, avendo una differenza diastolica fra i 12 e i 18, modesta rispetto a quella sistolica fra gli stessi.

Guardando alle onde dirette (*figura 85(b)*) si notano, immediatamente, alcuni aspetti comuni tra le curve: esse crescono rapidamente all'inizio e raggiungono il loro massimo in corrispondenza con l'inflessione locale antecedente il picco sistolico nella pressione totale. Questo accade identicamente nelle tre simulazioni, con la differenza che i picchi vengono raggiunti prima a 12, poi a 15 e poi a 18, prendendo in considerazione lo stesso intervallo temporale. Queste poi declinano, con altri piccoli picchi, più accentuati, come già visto per la totale, al decrescere dell'età, a causa delle onde a ritroso che si riflettono sull'interfaccia ventricolare-aortica.

Infine, per quanto riguarda le onde a ritroso (*figura 85(c)*), è evidente un fenomeno specifico, rappresentato dall'allineamento del massimo di quest'onda con quello dell'onda pressoria totale, per le tre simulazioni. Questo significa che la componente a ritroso si verifica con un ritardo rispetto alla componente in avanti.

### ***Onda di pressione sistolica (nello spazio)***

La *figura 86* mostra l'andamento della pressione sistolica lungo l'aorta, in una fascia di età che parte da 12 e con sei simulazioni arriva a 18 anni, seguendo la freccia. I tratti indagati sono l'arco aortico, l'aorta toracica e quella addominale, e questi sono diagrammati in funzione della distanza normalizzata rispetto al cuore.



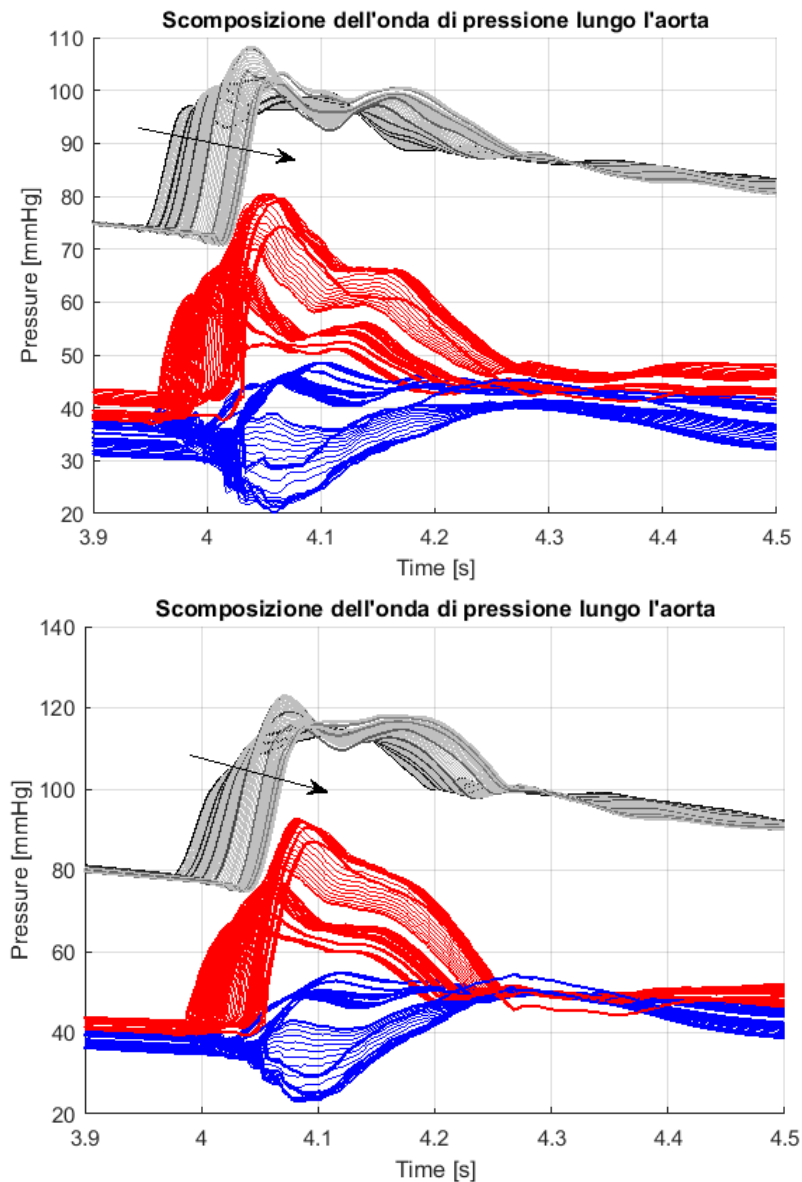
**Figura 86. Pressione sistolica lungo l'aorta in età diverse (sei simulazioni da 12 a 18 anni), seguendo il senso della freccia. La distanza è normalizzata rispetto al cuore**

Quello che il grafico evidenzia principalmente è il picco di pressione sistolica nel tratto toracico. Questo fenomeno è visibile a tutte le età, con la sostanziale differenza che tra i valori massimi e quelli minimi della simulazione a 12 anni (curva più in basso, in azzurro chiaro) e di quella a 18 anni (in cima, in nero) intercorre un *gap*. Infatti la curva più “giovane”, partendo da una pressione sistolica di 100 mmHg all’imbocco dell’arco aortico, prosegue lungo l’aorta, arrivando ad un massimo di 108 mmHg nel tratto toracico, e successivamente ad un minimo di 102 mmHg all’ingresso nel tratto addominale, cui segue una nuova risalita.

Identicamente nella curva più “vecchia”, in alto, si osservano rispettivamente: 115 mmHg all’inizio dell’arco aortico, 123 mmHg nel picco toracico e 117 mmHg nel punto di flesso del tratto addominale, corrispondente alla distanza di normalizzata di 0.6.

**Scomposizione onde di pressione lungo l’aorta (nel tempo e nello spazio)**

Come ultima rappresentazione dell’analisi, si riporta di seguito la *figura 87* che mostra la scomposizione dell’onda di pressione lungo l’aorta nelle sue due componenti. In grigio l’andamento della pressione totale, in rosso quella dell’onda diretta e in blu quella dell’onda a ritroso. La *figura 87(a)* è riferita all’età di 12 anni, mentre la *figura 87(b)* rappresenta la simulazione delle onde a 18 anni.



**Figura 87. Scomposizione dell’onda pressoria lungo i punti interni ai vasi che costituiscono l’aorta: (a) 12 anni e (b) 18 anni. In grigio onda totale, in rosso onda diretta, in blu onda a ritroso**

La peculiarità di tali grafici è rappresentata, oltre che dalla possibilità di poter visualizzare contemporaneamente gli andamenti dell'onda totale e delle sue componenti, istante per istante, anche dalla capacità di farlo punto per punto, in ogni vaso. Infatti, seguendo il senso della freccia, si ricostruisce la curva di pressione, all'interno di più punti, appartenenti allo stesso vaso, e, a loro volta, al termine di un vaso sussegue il successivo, anch'esso poi diviso per punti interni chiamati "spezzoni". Per cui, quello che si può vedere è un insieme di curve, più chiare, che si succedono (spezzoni) e che terminano con una curva più scura (fine del vaso) per poi riprendere con altre curve chiare, fino all'estremità del vaso seguente. In particolare, i vasi analizzati sia per il grafico di destra che di sinistra, sono quelli cosiddetti principali, ossia le arterie che partendo dall'innesto dell'aorta (ascendente) proseguono nel tratto dell'arco, dell'aorta discendente, della toracica, fino all'addominale. I vasi descritti sono numerati nel modello come vaso 1, 2, 14, 18, 27, 28, 35 e 37.

Si possono, rapidamente confrontare in *figura 87*, i picchi sistolici dell'onda di pressione totale (grigio): a 12 anni, si arriva quasi a 110 mmHg, nel tratto toracico; viceversa, a 18 anni, lo stesso picco tocca e supera i 120 mmHg. Come visto nella *figura 85(c)*, l'onda a ritroso ha il suo apice sistolico in leggero ritardo rispetto a quello dell'onda totale, in entrambe le età, passando da un valore massimo di circa 50 mmHg a 12 anni, ad uno di quasi 60 mmHg a 18. La caratteristica che più affascina, è di nuovo, l'anticipo del secondo picco sistolico, che nella rappresentazione dell'onda totale e diretta a 18 anni, è evidente, rispetto al secondo picco nei più giovani. Questo ad avvalorare, ancora una volta, la tesi per cui "invecchiando" il secondo picco si avvicina al primo e la discesa diastolica si rende più regolare, esattamente come osservato in *figura 85*.

## 8.2. Sintesi dei risultati

Dai grafici realizzati, si possono tracciare gli andamenti di alcuni elementi caratteristici fondamentali per la descrizione del sistema emodinamico, in generale, ma ai fini del lavoro condotto, durante l'adolescenza. Si possono sintetizzare i risultati ottenuti dell'analisi svolta considerando i seguenti punti salienti:

### ***Pressione Sistolica***

La pressione sistolica nel primo tratto di aorta (ascendente) varia da 95-100 mmHg a 12 anni, fino a 115 mmHg a 18. Nei tratti seguenti, quindi in quello toracico passa da 108 mmHg a 12 anni, fino a 123 mmHg a 18, mentre in quello addominale parte da 102 mmHg a 12 e raggiunge 117 mmHg a 18 anni. La pressione sistolica, quindi, cresce all'aumentare dell'età.

Il secondo picco sistolico risulta più vicino al primo, nei tratti prossimi al cuore, mentre in quelli distali si allontana leggermente.

### ***Pressione Diastolica***

La pressione diastolica nel primo tratto di aorta (ascendente) varia da 75 mmHg a 12 anni, a circa 80 mmHg a 18 anni. Resta pressoché uguale a quella presente nel tratto ascendente anche nei tratti toracico e addominale sia per i 12, che per i 18 anni. La pressione diastolica aumenta con il passare degli anni.

La discesa diastolica è più irregolare a 12 anni, mentre presenta meno asperità, con l'avanzare dell'età.

### ***Pulse Pressure***

La pressione differenziale nel tratto di aorta ascendente varia da 20-25 mmHg a 12 anni, fino a 35 mmHg a 18. Nel tratto toracico, a 12 anni è 33 mmHg, mentre a 18 raggiunge i 43 mmHg. Nel tratto addominale cambia da 27 mmHg a 12 anni a 37 mmHg a 18 anni. La pressione differenziale cresce con l'età.

### ***Augmentation Index***

L'*Augmentation Index*, differenza tra primo e secondo picco sistolico, divisa per la pressione differenziale,  $A_{ix}$  nell'aorta ascendente passa da -0.40 a 12 anni, a -0.31 a 15, fino a -0.28 a 18 anni. L'*Augmentation Index* cresce con l'avanzare degli anni.

### ***Volumi ventricolari***

I volumi ventricolari: *EDV* passa da 70 ml a 12 anni, a 90 ml a 15, fino a 105 ml a 18 anni. *ESV* passa da 30 ml a 12 anni, a 45 a 15, fino a 60 ml a 18 anni. Lo *stroke volume*, o volume netto, resta circa costante a 40-45 ml. L'*ejection fraction* o frazione eiettata passa dal 57% a 12 anni, al 50% a 15 anni, fino al 45% a 18. I volumi ventricolari aumentano con l'età. Il volume netto resta costante. La frazione eiettata diminuisce con l'età.

### ***Onde dirette e a ritroso***

Per l'onda di pressione totale, tra 12 e 18 anni, si ha un leggero anticipo del primo picco sistolico e un delta tra i picchi di pressione sistolica (tra le due età) maggiore del delta tra i valori di pressione diastolica. Quindi la discesa dal picco sistolico al valore diastolico, è meno acclive a 12 anni rispetto ai 18, ma con un percorso più frastagliato.

Per l'onda diretta, i picchi sistolici sono tutti in corrispondenza dell'inflessione locale della *P* totale, ma tra i 12 anni e i 18, c'è un anticipo, molto più evidente di quello della *P* totale.

Per l'onda a ritroso, i picchi sono tutti in corrispondenza del rispettivo picco della *P* totale, quindi onda a ritroso in ritardo rispetto all'onda diretta.

In conclusione, è possibile racchiudere i valori salienti dei parametri in gioco, per ognuna delle tre età comparate, in modo tale da confrontare sinotticamente la loro evoluzione (*tabella 22*).

**Tabella 22. Confronto tra le pressioni nell'aorta ascendente e tra i volumi ventricolari per 12, 15 e 18 anni**

	12 (anni)	15 (anni)	18 (anni)
<b><i>SBP (mmHg)</i></b>	100	110	115
<b><i>DBP (mmHg)</i></b>	75	78	80
<b><i>PP (mmHg)</i></b>	25	32	35
<b><i>MAP (mmHg)</i></b>	83	89	92
<b><math>A_{ix} (-)</math></b>	-0.40	-0.31	-0.28
<b><i>EDV (ml)</i></b>	70	90	105
<b><i>ESV (ml)</i></b>	30	45	60
<b><i>SV (ml)</i></b>	40	45	45
<b><math>E_f (%)</math></b>	57	50	45

## 9. Discussione dei risultati

In quest'ultima fase del lavoro, si vuole eseguire un'operazione di inquadramento dei risultati ottenuti per l'adolescenza, in termini di pressioni, volumi e altre caratteristiche emodinamiche, in un contesto più ampio e già sondato. Infatti, con il supporto degli studi precedentemente citati, che tracciano il quadro emodinamico a 20 anni e poi lo proiettano nel tempo, con l'effetto *ageing*, è possibile confrontare quanto evidenziato in questo lavoro, in maniera continua nel tempo.

L'operazione di confronto e inquadramento permette di incastrare, come pezzi di un puzzle, tutti gli elementi caratteristici, descritti nel capitolo precedente, all'interno di un contesto più vasto, che analizza l'evoluzione del sistema emodinamico arterioso, seguendo le tappe della vita fisiologica dell'uomo dall'adolescenza, fino alla vecchiaia.

Per rendere più chiaro il percorso evolutivo del sistema emodinamico, è possibile seguire alcuni dei punti chiave già analizzati, questa volta, correlandoli ad un range d'età molto più esteso. In particolare è utile porre l'attenzione sullo sviluppo di:

- ✚ Pressione sistolica, diastolica e differenziale
- ✚ Augmentation Index
- ✚ Onde dirette e a ritroso, picchi in anticipo e in ritardo

### Volumi ventricolari

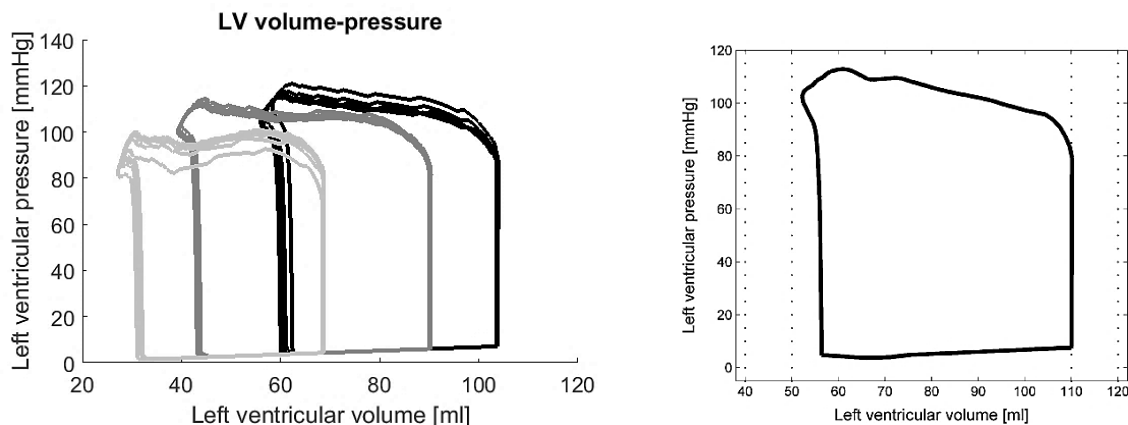
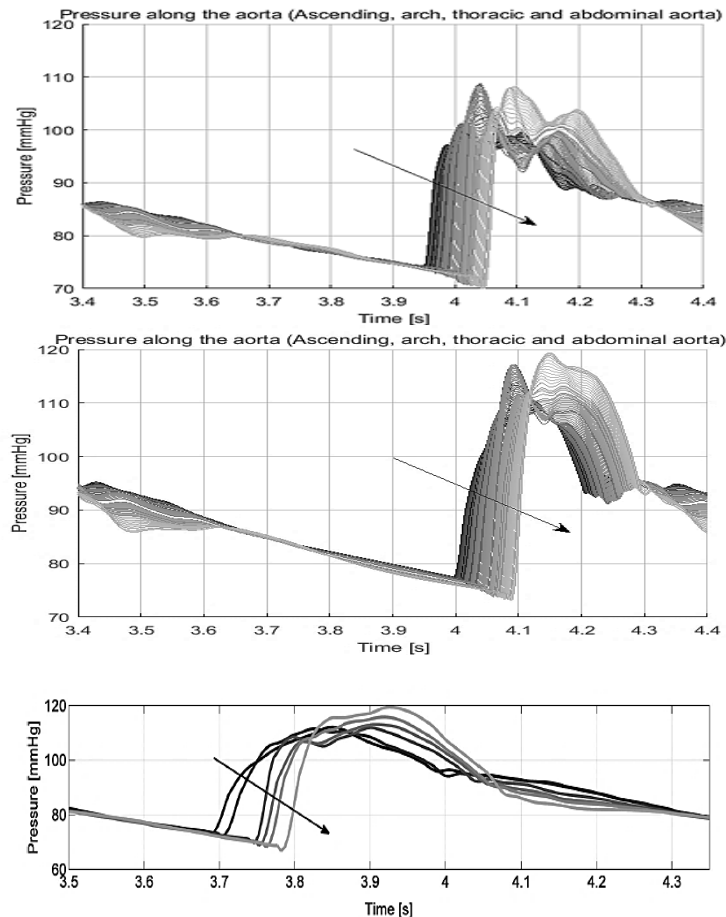


Figura 88. Ciclo pressione-volume del ventricolo sinistro: (a) 12, 15, 18 anni, (b) 20 anni (Guala et al. 2015,1)

Si può notare l'evoluzione dei volumi ventricolari, a partire dai 12 anni fino ai 18, nella *figura 88(a)* e all'età dei 20 anni, nella *figura 88(b)*. L'andamento del ciclo è proporzionale per ogni età, all'incremento dei valori di *EDV* e di *ESV*: infatti confrontando l'ultimo ciclo del grafico a sinistra con quello a destra, si passa da un *EDV* di 105 ml ad uno di 110 ml, e da un *ESV* di 60 ml ad uno circa uguale. In particolare dal grafico a 20 anni, si possono estrarre le seguenti informazioni: rendimento cardiaco di 4.4.L/min, frazione di eiezione del 48%, e un riempimento, durante il primo terzo del tempo di eiezione, uguale al 65%, che dimostra, infatti, una buona performance del modello e un'ottima continuità con i dati estrapolati dai cicli a 12,15 e 18 anni. Inoltre in tutti i cicli è presente allo stesso modo, il reflusso che accompagna la chiusura della valvola è evidente nell'angolo in alto a sinistra del *loop*, in cui appare un piccolo incremento nella fase di rilassamento iniziale.

**Pressione lungo l'aorta (nel tempo)**

L'eiezione periodica del ventricolo sinistro induce le onde di pressione e di flusso che si propagano e si riflettono lungo l'albero arterioso. In *figura 89* vengono posti, uno di seguito all'altro, i grafici che rappresentano l'evoluzione dell'onda di pressione lungo l'aorta, partendo dal tratto ascendente fino a quello addominale. Come ulteriore conferma a quanto analizzato per i 18 anni, la pressione centrale nella *figura 89(c)*, relativa ai 20 anni varia tra 80 e 120 mmHg. Infatti gli scostamenti esistenti tra i valori di picco sistolico e di minimo diastolico tra 18 e 20 anni, sono irrilevanti.



**Figura 89. Pressione in differenti siti lungo l'aorta e in diverse età: 12(a), 18(b), 20(c). La freccia indica la distanza crescente rispetto al cuore (Guala et al. 2015,1)**

In particolare la *figura 89(c)* mostra che le onde di pressione diventano correttamente più ripide e aumentano in ampiezza durante la propagazione, mentre la loro celerità cambia. Le simulazioni di modello forniscono la celerità dell'onda di impulso media intorno a 3,7 m/s nell'aorta ascendente, 4,2 m/s nell'aorta toracica, 5,2 m/s alla biforcazione iliaca, 7 m/s nell'arteria femorale e di 8,5 m/s nel posteriore tibiale.

Entrambi i valori e la tendenza crescente allontanandosi dall'arco aortico sono in accordo con i dati fisiologici tipici. Anche la propagazione delle onde del flusso si combina molto bene con il comportamento fisiologico, esibendo la tipica riduzione dell'ampiezza. Quest'ultima è dovuta (i) alla *compliance* delle arterie, che ospitano il flusso durante la fase sistolica, (ii) alle forze inerziali, che devono limitare le accelerazioni del sangue e (iii) alle biforcazioni, dove il flusso si divide in diversi rami.

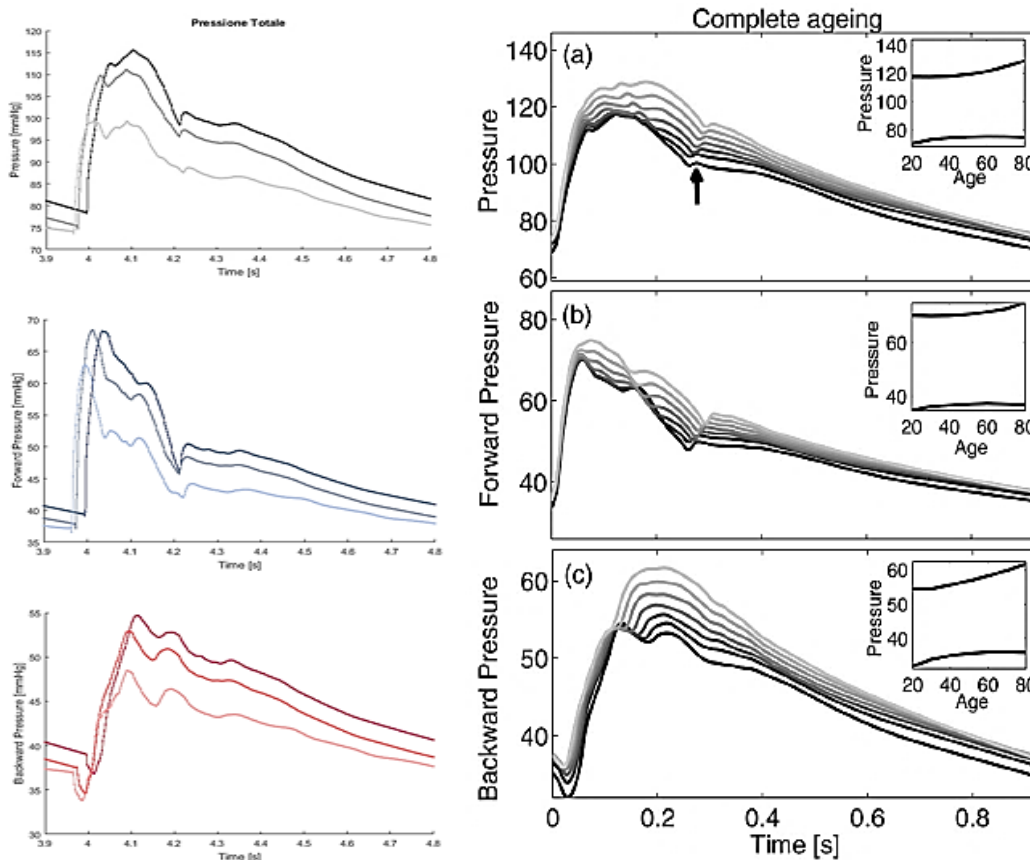
Quello che maggiormente colpisce è come i picchi che si registrano nel tratto toracico e poi addominale, via via che l'età aumenta, tendono ad essere meno visibili rispetto agli altri tratti. Questa caratteristica è ovviamente poco leggibile fino ai 20 anni, ma come si vedrà in seguito, sarà tangibile nel caso dell'invecchiamento.

**Componenti dell'onda di pressione: diretta e a ritroso**

Si passano in rassegna, in questa fase, i grafici più rappresentativi per quanto riguarda lo studio dell'invecchiamento del sistema emodinamico arterioso. In questo modo, la descrizione qualitativa e quantitativa delle pressioni mette in luce le differenze più consistenti, che nascono con il trascorrere degli anni, nell'apparato circolatorio dell'uomo.

Nella *figura 90*, sono riproposte le curve che rappresentano la pressione totale lungo il tratto aortico ascendente, la componente diretta e quella a ritroso: sulla sinistra sono presenti le simulazioni analizzate nel capitolo precedente, relative all'adolescenza, sulla destra invece le curve descrivono l'evoluzione delle componenti pressorie durante l'invecchiamento. Infatti partendo dalla curva più scura in basso nel pannello (a) di destra sono rappresentate le curve relative ad età sempre crescenti da 20 a 80 anni (più chiara), con un passo di 10 anni.

La *figura 90(destra)* mostra il comportamento della pressione lungo il tratto dell'aorta ascendente. In giovane età, come già analizzato, la porzione sistolica mostra una chiara inflessione tra picchi sistolici precoci e tardivi, mentre il decadimento diastolico ha un locale e debole sbalzo, subito dopo la tacca dicrotica (contrassegnata da una freccia). Con l'avanzare dell'età, sorge un secondo picco sistolico tardivo, che tende ad unirsi al primo picco e travolgendolo, mentre l'inflessione scompare. Allo stesso tempo, il decadimento diastolico diventa sempre più regolare e concavo. In definitiva si può affermare che con l'invecchiamento i fenomeni più evidenti relativi ai picchi sono: il ritardo del primo picco sistolico, l'anticipo del secondo, e la regolarità della discesa diastolica.



**Figura 90. Evoluzione del comportamento della pressione centrale durante l'adolescenza (sinistra) e l'invecchiamento (destra) (Guala et al. 2015,2)**

Il modello mostra che, durante l'invecchiamento, il valore sistolico cresce con l'aumentare dell'età, mostrando un incremento di oltre 10 mmHg da 20 a 80 anni. Questo è in accordo con i 12 mmHg di aumento della pressione sistolica misurata in modo invasivo da *McEniery et al.* (2005) in un'analogia fascia d'età.



D'altra parte, la pressione diastolica cresce prima, fino all'età di 55 anni, e poi leggermente diminuisce con l'avanzare dell'età. Sia il comportamento di andamento crescente che decrescente, che la posizione del massimo intorno ai 55 anni, è ben documentata in letteratura.

I modelli sistolici e diastolici determinano che la *pulse pressure*, cioè la differenza tra il massimo e il minimo di pressione, prima diminuisce e poi si “gonfia”. Più specificamente, all'età di 20 anni, la *PP* è di 48 mmHg, poi scende al suo valore minimo di 44, che è raggiunto intorno ai 42 anni. Successivamente, la *PP* aumenta e raggiunge un valore di 54 mmHg all'età di 80 anni. Valori molto simili sono stati ottenuti da *McEniery et al (2005)*, che ha misurato i valori di 50, 47 e 57 mmHg a 20, 40 e 80 anni, rispettivamente.

Le onde dirette (*figura 90(destra b)*) crescono rapidamente nella fase sistolica iniziale, raggiungono il loro valore massimo quando la pressione totale presenta l'inflessione locale, e quindi iniziano a declinare, sebbene altri picchi (più piccoli) si verifichino durante il decadimento, quando le onde a ritroso si riflettono nell'interfaccia ventricolare-aortica. La componente a ritroso si verifica con un ritardo e il suo massimo è allineato al massimo di pressione totale.

Durante l'invecchiamento precoce, piccoli cambiamenti influenzano la componente della pressione in avanti, così come i valori massimi e minimi sono sostanzialmente conservati (anche se con un leggero ritardo). Questa caratteristica è dovuta all'interazione ben equilibrata tra (i) l'aumento della forza di contrazione del cuore, che tende ad aumentare i valori massimi, (ii) l'impedenza caratteristica della radice aortica, che diminuisce fino all'età di 60 anni e poi aumenta (inducendo una tendenza simile alla componente in avanti), e (iii) la maggiore quantità di onde di pressione all'indietro riflesse nell'interfaccia tra l'aorta e il ventricolo, che migliora il secondo picco della componente diretta.

Fino a circa 60 anni di età, l'effetto della maggiore forza di contrazione viene attenuato dalla riduzione delle caratteristiche d'impedenza (come rilevato da *Segers et al (2007)*), mentre dopo questa età l'impedenza caratteristica aumenta, portando ad un incremento del picco in avanti.

Al contrario, la componente a ritroso (*figura 90(destra c)*) mostra delle modifiche più significative: il secondo picco si verifica prima come un sintomo della crescente celerità dell'onda e diventa più grande, travolgendo il primo e dominando l'evoluzione della pressione totale. Al contrario, i valori minimi vengono modificati solo leggermente durante l'invecchiamento. Tali comportamenti indotti dall'età, sia della componente in avanti che delle onde di pressione riflesse, sono coerenti con i risultati clinici.

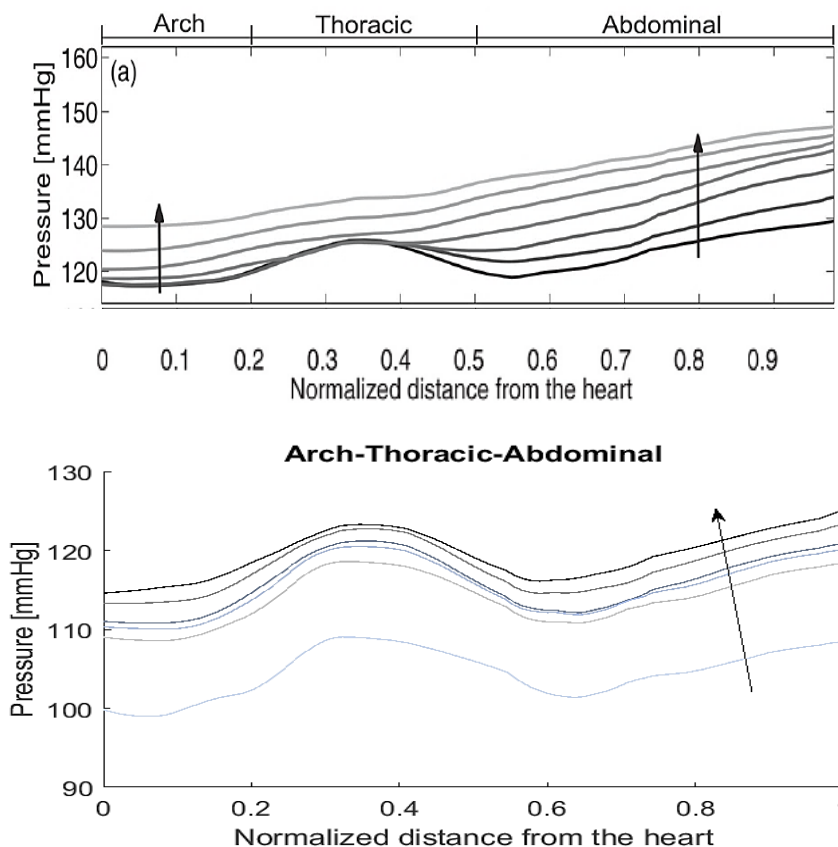
In particolare, si è visto che, man mano che l'età aumenta, superando di gran lunga i 20 anni (effetto *ageing*), il picco dell'onda a ritroso tende a spostarsi in avanti poiché, per una serie di condizioni legate all'invecchiamento (forza di contrazione del cuore e impedenza della radice aortica), il secondo picco si verifica prima e travolge il primo. In questo specifico caso, non è presente un unico picco, poiché si è ancora distanti dal fenomeno dell'*ageing*, ma si può notare come siano molto più netti quelli a 12 anni, rispetto ai 18. Questo è sintomo della crescente celerità dell'onda con il passare degli anni, andamento già riscontrato nella fase di analisi dei dati di letteratura della *PWV*.

Risulta degno di nota come un *Augmentation Index* negativo sia normalmente associato a una condizione giovane. Infatti come visto, nell'analisi della fase adolescenziale, questo indice aumenta da 12 anni a 18, passando da un valore di -0.40 a uno di -0.28, mantenendosi sempre negativo.

Con l'invecchiamento, invece, l'andamento ha verso opposto, con un  $A_{ix}$  dai valori positivi, sempre crescenti: questo spiega come il secondo picco anticipi il primo, travolgendolo, come è visibile nel grafico di *figura 90(destra)*.

**Pressione sistolica lungo l'aorta (nello spazio)**

Infine nella *figura 91* è presente l'andamento della pressione sistolica, in funzione dello spazio, per le diverse età: le distanze sono normalizzate rispetto alla lunghezza aortica e le curve, partendo dalla prima nel grafico in basso, che rappresenta il comportamento a 12 anni, già visto nel capitolo precedente, fino ad arrivare all'ultima nel grafico in alto, che descrive l'onda di pressione sistolica lungo l'aorta in un soggetto di 80 anni. Nel pannello in alto è rappresentato il comportamento dai 20 agli 80 anni, con un passo di 10 anni. Le frecce indicano le età in avanzamento, in entrambe le rappresentazioni.



**Figura 91. Pressione sistolica lungo l'aorta in età diverse: adolescenza (sotto), invecchiamento (sopra) (Guala et al. 2015,2). La distanza è normalizzata rispetto al cuore. La freccia indica l'età crescente.**

Con questa comparazione diretta si può notare immediatamente come l'ultima curva del grafico in basso, relativa ai 18 anni, sia ben coordinata rispetto alla prima del grafico in alto, ossia alla curva dei 20 anni: infatti tra i due andamenti, non sussistono scarti considerevoli, potrebbero essere sovrapposte. Infatti i due grafici sono perfettamente ricongiungibili, si potrebbero incastrare tra loro.

Inoltre i valori sempre in aumento dei picchi sistolici per ogni tratto aortico, evidenziano come la tendenza crescente negli anni che caratterizza la pressione, perdura anche durante l'invecchiamento. In particolare, se a 12 anni nel tratto ascendente si può leggere un valore di pressione sistolica prossimo a 100 mmHg, all'estremo opposto, a 80 anni questo si sarà innalzato di quasi 30 mmHg. Così come, guardando al valore di pressione in corrispondenza del punto di normalizzazione 1, quindi alla fine dell'aorta (termine del tratto addominale), si può notare che la curva più giovane supera di poco i 120 mmHg, mentre la più vecchia sfiora i 150 mmHg, mantenendo lo stesso delta del primo tratto aortico.

Parimenti importante risulta il fenomeno dell'appiattimento dei picchi: nel tratto toracico e poi in quello addominale, si verificano dei massimi, che si "livellano" sempre di più con il passare degli anni. Infatti se si osservano le curve in alto, nel grafico relativo all'invecchiamento (*figura 91(sopra)*), dai 40 anni in su, questi sembrano praticamente spariti: l'andamento della pressione sistolica finisce per diventare quasi lineare lungo tutta l'aorta, come mostra, in maniera inconfutabile, l'ultima curva, quella relativa agli 80 anni.

## 10. Conclusioni

Negli ultimi anni, la meccanica dei fluidi ha dimostrato di assumere un ruolo sempre più importante nella scoperta sia dei processi fisiologici che patologici del sistema cardiovascolare. Il presente lavoro conferma la bontà di questo approccio: infatti il modello proposto, nato da un'accurata rielaborazione di un modello già convalidato, è in grado di catturare le più importanti caratteristiche emodinamiche, qualitative e quantitative, del sistema arterioso di un adolescente.

Nei precedenti studi, l'operazione di modellizzazione dell'albero arterioso aveva riguardato prima un prototipo di uomo vent'enne sano e poi era stata estesa alla fase di invecchiamento, fino agli 80 anni. Tenendo conto della volontà di mantenere la modellizzazione semplice, al fine di ridurre le misurazioni *in vivo* necessarie per la sua calibrazione, il modello aveva dimostrato di essere molto adatto alla funzione predittiva dello stato di salute dell'apparato cardiocircolatorio. I piccoli errori tra quantità misurate e simulate avevano già confermato che l'impostazione dei parametri fosse corretta e che l'esclusione del ritorno venoso e della circolazione polmonare non precludesse affatto l'efficacia nel descrivere l'emodinamica dell'albero arterioso. Inoltre il metodo Discontinuous-Galerkin, accoppiato con un adeguato schema di anticipo del tempo, aveva dimostrato di essere preciso ed efficiente, confermando la sua idoneità per fenomeni complessi di propagazione delle onde.

In virtù di quanto già consolidato, è stato possibile ricostruire un quadro globale esaustivo della caratterizzazione del sistema arterioso durante l'adolescenza, intervenendo sullo stesso codice, attraverso il rimaneggiamento delle leggi costitutive alla base del modello, al fine di renderlo adeguato all'età considerata.

I risultati quantitativi dello studio fanno luce su alcuni aspetti salienti, che pur appartenendo alle caratteristiche emodinamiche classiche, quali onde di pressione e volumi ventricolari, risultano difficilmente reperibili in letteratura.

In generale, riguardo le onde pressorie, si può asserire, con certezza, che la pressione sistolica cresce all'aumentare dell'età. Il secondo picco sistolico risulta più vicino al primo, nei tratti prossimi al cuore, mentre in quelli distali si allontana leggermente. La pressione diastolica aumenta con il passare degli anni. La discesa diastolica è più irregolare a 12 anni, mentre presenta meno asperità, con l'avanzare dell'età. La pressione differenziale cresce, anch'essa, con l'età.

Quello che si vuole far notare è che, seppur sia noto in campo fisiologico, che gli andamenti di pressione sistolica e diastolica siano crescenti con l'età, con una certa pendenza, quello che non è riscontrabile, se non con misurazioni *in vivo*, è, per esempio, l'evoluzione dell'*Augmentation Index*. Infatti questo dato, analizzato solo a valle dello studio sui picchi di pressione, mette in evidenza come la variazione dello stesso negli anni, non solo sia crescente, ma passi addirittura da un valore negativo ad un positivo.

L'indice di aumento brachiale e aortico ( $A_{IV}$ ) (convertito utilizzando una funzione di trasferimento) può essere determinato in aggiunta alle diverse velocità di onda ( $PWV$ ) e alla pressione arteriosa centrale. Questi parametri sono una misura della rigidità arteriosa, per cui l'*Augmentation Index* diventa un parametro riconosciuto per la valutazione della elasticità delle arterie. Il primo picco (P1) è il risultato dell'espulsione del sangue dal cuore: quest'onda si riflette sui rami e sulle costrizioni, principalmente sulla biforcazione dell'aorta. Il riflesso è indicato dal secondo picco (P2). La curva di pressione cambia con l'avanzare dell'età. Questo cambiamento è sintomatico di una maggiore rigidità arteriosa; infatti più le arterie sono rigide, più velocemente l'onda viaggia all'interno del vaso, per cui l'onda riflessa arriva prima in P1. Pertanto, se si verificano incrementi positivi, al di fuori del normale contesto dell'invecchiamento, si può ipotizzare una ridotta elasticità arteriosa. Viceversa, questo indica come nella fase adolescenziale i canali presentino una elasticità di gran lunga maggiore rispetto all'età adulta.

Così come avviene per le pressioni, i volumi ventricolari sia di fine sistole che di fine diastole, aumentano con l'età. Il volume netto o *stroke volume* resta costante: questo indica che la variazione di volume  $EDV$  tra

l'adolescenza e l'età adulta, è uguale a quella di  $ESV$ , visto che la loro differenza non cambia con il passare del tempo. La frazione eiettata diminuisce con l'età, indicando una "potenza" di pompa in assestamento dai 12 ai 20 anni, che tenderà poi ad essere costante.

Tornando alle onde di pressione, è possibile fare riflessioni interessanti sia per quanto concerne l'onda totale che per la sua scomposizione nelle componenti diretta e a ritroso. Infatti per l'onda di pressione totale, tra 12 e 18 anni, si ha un leggero anticipo del primo picco sistolico e una variazione tra i picchi di pressione sistolica (tra le due età) maggiore del delta tra i valori di pressione diastolica. Quindi la discesa dal picco sistolico al valore diastolico, è meno acclive nella fase adolescenziale che in età adulta, ma presenta un percorso più frastagliato. Per l'onda diretta, i picchi sistolici sono tutti in corrispondenza dell'inflessione locale della  $P$  totale, ma tra i 12 e i 18 anni, è presente un anticipo, molto più evidente di quello della  $P$  totale. Per l'onda a ritroso, i picchi sono tutti in corrispondenza del rispettivo picco della  $P$  totale, quindi l'onda a ritroso risulta in ritardo rispetto all'onda diretta. Questa caratteristica è tanto più evidente quanto più "giovani" sono le onde. Il quadro definitivo mostra come ogni aspetto del sistema emodinamico si evolva continuamente e quanto sottile sia l'equilibrio esistente tra le sue componenti.

Sulla base dei risultati soddisfacenti appena documentati, risulta interessante indirizzare i prossimi studi verso gli effetti che l'ipertensione e lo stile di vita hanno sul sistema cardiocircolatorio, attraverso una ulteriore caratterizzazione soggetto-specifica dell'insieme dei parametri. Ciò permetterà di espandere la convalida alle popolazioni di ipertesi, e di utilizzare, quindi, il modello in contesti clinici, senza porsi limiti di età, dall'adolescenza alla fase di invecchiamento.

# Bibliografia

- Archbold, K. H., Johnson, N. L., Goodwin, J. L., Rosen, C. L., & Quan, S. F. (2010). Normative heart rate parameters during sleep for children aged 6 to 11 years. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 6(1), 47.
- Azzimonti L., Baraldo S. *Metodi RKDG con limitatore di flusso per la risoluzione di un problema di traffico monodimensionale su rete.* (Doctoral dissertation)
- Bollache, E., Kachenoura, N., Redheuil, A., Frouin, F., Mousseaux, E., Recho, P., & Lucor, D. (2014). Descending aorta subject-specific one-dimensional model validated against in vivo data. *Journal of biomechanics*, 47(2), 424-431.
- Buechel, E. V., Kaiser, T., Jackson, C., Schmitz, A., & Kellenberger, C. J. (2009). Normal right-and left ventricular volumes and myocardial mass in children measured by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 11(1), 19.
- Caroli, A., Manini, S., Antiga, L., Passera, K., Ene-Iordache, B., Rota, S., ... & Vanholder, R. (2013). Validation of a patient-specific hemodynamic computational model for surgical planning of vascular access in hemodialysis patients. *Kidney international*, 84(6), 1237-1245.
- Casadei, L. *Simulazione biomeccanica del sistema ventricolo-arteria polmonare per lo studio dell'ipertensione arteriosa polmonare* (Doctoral dissertation).
- Cosmi, E., Visentin, S., Fanelli, T., Mautone, A. J., & Zanardo, V. (2009). Aortic intima media thickness in fetuses and children with intrauterine growth restriction. *Obstetrics & Gynecology*, 114(5), 1109-1114.
- D'silva, C., Vaishali, K., & Venkatesan, P. (2012). Six-minute walk test-normal values of school children aged 7–12 y in India: a cross-sectional study. *The Indian Journal of Pediatrics*, 79(5), 597-601.
- Dawson, J. D., Sonka, M., Blecha, M. B., Lin, W., & Davis, P. H. (2009). Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(24), 2273-2279.
- Di Fusco, G. *Confronto dei modelli Windkessel a tre o a quattro elementi per la circolazione sistemica* (Doctoral dissertation)
- El-Asrar, M. A., Elbarbary, N. S., Ismail, E. A. R., & Bakr, A. A. (2016). Circulating angiopoietin-2 levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to carotid and aortic intima-media thickness. *Angiogenesis*, 19(3), 421-431.
- Elmenhorst, J., Hulpke-Wette, M., Barta, C., Dalla Pozza, R., Springer, S., & Oberhoffer, R. (2015). Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis*, 238(1), 9-16.
- Epstein, M. L., Goldberg, S. J., Allen, H. D., Konecke, L., & Wood, J. (1975). Great vessel, cardiac chamber, and wall growth patterns in normal children. *Circulation*, 51(6), 1124-1129.
- Ersoy, M., Duru, H. N. S., Eleveli, M., Ersoy, O., & Civilibal, M. (2015). Aortic intima-media thickness and mean platelet volume in children with type 1 diabetes mellitus. *Iranian journal of pediatrics*, 25(2).
- Evans, W. N., Acherman, R. J., Mayman, G. A., Rollins, R. C., & Kip, K. T. (2010). Simplified pediatric electrocardiogram interpretation. *Clinical pediatrics*, 49(4), 363-372.

- Fleming, S., Thompson, M., Stevens, R., Heneghan, C., Plüddemann, A., Maconochie, I., ... & Mant, D. (2011). Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *The Lancet*, *377*(9770), 1011-1018.
- Frese, E. M., Fick, A., & Sadowsky, H. S. (2011). Blood pressure measurement guidelines for physical therapists. *Cardiopulmonary physical therapy journal*, *22*(2), 5.
- Guala, A., Camporeale, C., & Ridolfi, L. (2015),2. Compensatory effect between aortic stiffening and remodelling during ageing. *PloS one*, *10*(10), e0139211.
- Guala, A., Camporeale, C., Tosello, F., Canuto, C., & Ridolfi, L. (2015),1. Modelling and subject-specific validation of the heart-arterial tree system. *Annals of biomedical engineering*, *43*(1), 222-237.
- Hall, J. E. (2015). *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Harrington, J., Peña, A. S., Gent, R., Hirte, C., & Couper, J. (2010). Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*, *156*(2), 237-241.
- Hegde, S. V., Lensing, S. Y., & Greenberg, S. B. (2014). Determining the normal aorta size in children. *Radiology*, *274*(3), 859-865.
- Hvidt, K. N., Olsen, M. H., Holm, J. C., & Ibsen, H. (2013). Aortic stiffness in obese children and adolescents: Comparison of two distance measures of carotid–femoral pulse wave velocity. *Artery Research*, *7*(3-4), 186-193.
- Ishizu, T., Ishimitsu, T., Yanagi, H., Seo, Y., Obara, K., Moriyama, N., ... & Yamaguchi, I. (2004). Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart and vessels*, *19*(4), 189-195.
- Järvisalo, M. J., Jartti, L., Näntö-Salonen, K., Irjala, K., Rönnemaa, T., Hartiala, J. J., ... & Raitakari, O. T. (2001). Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*, *104*(24), 2943-2947.
- Kaiser, T., Kellenberger, C. J., Albisetti, M., Bergsträsser, E., & Buechel, E. R. V. (2008). Normal values for aortic diameters in children and adolescents—assessment in vivo by contrast-enhanced CMR-angiography. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *10*(1), 56.
- Kawel-Boehm, N., Maceira, A., Valsangiacomo-Buechel, E. R., Vogel-Claussen, J., Turkbey, E. B., Williams, R., ... & Bluemke, D. A. (2015). Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *17*(1), 29.
- Kervancioglu, P., Kervancioglu, M., & Tuncer, C. M. (2006). Echocardiographic study of aortic root diameter in healthy children. *Saudi medical journal*, *27*(1), 27-30.
- Korakianitis, T., & Shi, Y. (2006). Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves. *Journal of biomechanics*, *39*(11), 1964-1982.
- Kudielka, B. M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). Differential heart rate reactivity and recovery after psychosocial stress (TSST) in healthy children, younger adults, and elderly adults: the impact of age and gender. *International journal of behavioral medicine*, *11*(2), 116-121.
- Lighthill, S. J. (1975). *Mathematical biofluidynamics*. Society for Industrial and Applied Mathematics.

- Luciano, A., Zoppi, G., Bressani, F. (1997). Gli standard per la crescita staturale-ponderale dai 2 ai 18 anni. *CenÉsthesis*.
- McEniery, C. M., Hall, I. R., Qasem, A., Wilkinson, I. B., Cockcroft, J. R., & Acct Investigators. (2005). Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*, 46(9), 1753-1760.
- Mora-Urda, A. I., Molina, M. D. C. B., Mill, J. G., & Montero-López, P. (2017). Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in Healthy Spanish Children: Reference Percentile Curves. *The Journal of Clinical Hypertension*, 19(3), 227-234.
- Moss, A. J. (1981). Blood pressure in infants, children and adolescents. *Western Journal of Medicine*, 134(4), 296.
- Niboshi, A., Hamaoka, K., Sakata, K., & Inoue, F. (2006). Characteristics of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese children. *European journal of pediatrics*, 165(9), 625-629.
- Olufsen, M. S. (1999). Structured tree outflow condition for blood flow in larger systemic arteries. *American journal of physiology-Heart and circulatory physiology*, 276(1), H257-H268.
- Reusz, G. S., Cseprekal, O., Temmar, M., Kis, É., Cherif, A. B., Thaleb, A., ... & Salvi, P. (2010). Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*, 56(2), 217-224.
- Reymond, P., Merenda, F., Perren, F., Rufenacht, D., & Stergiopoulos, N. (2009). Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 297(1), H208-H222.
- Robbers-Visser, D., Boersma, E., & Helbing, W. A. (2009). Normal biventricular function, volumes, and mass in children aged 8 to 17 years. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 29(3), 552-559.
- Sagawa, K. (1988). Cardiovascular interaction. *Cardiac contraction and the pressure-volume relationship*.
- Sarganas, G., Rosario, A. S., & Neuhauser, H. K. (2017). Resting Heart Rate Percentiles and Associated Factors in Children and Adolescents. *The Journal of pediatrics*, 187, 174-181.
- Segers, P., Rietzschel, E. R., De Buyzere, M. L., Vermeersch, S. J., De Bacquer, D., Van Bortel, L. M., ... & Verdonck, P. R. (2007). Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension*, 49(6), 1248-1255.
- Sheil, M. L., Jenkins, O., & Sholler, G. F. (1995). Echocardiographic assessment of aortic root dimensions in normal children based on measurement of a new ratio of aortic size independent of growth. *American Journal of Cardiology*, 75(10), 711-715.
- Shimizu, T., Fujii, T., Iwasaki, J., Nakano, Y., Sakurai, M., Miura, F., ... & Itabashi, K. (2014). Abdominal aortic intima-media thickness in preschool children born preterm. *Pediatric cardiology*, 35(1), 121-125.
- Silva, A. B., Capingana, D. P., Magalhães, P., Molina, M. D. C. B., Baldo, M. P., & Mill, J. G. (2016). Predictors and reference values of pulse wave velocity in prepubertal Angolan children. *The Journal of Clinical Hypertension*, 18(8), 725-732.
- Stergiopoulos, N., Young, D. F., & Rogge, T. R. (1992). Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *Journal of biomechanics*, 25(12), 1477-1488.

Šuláková, T., Feber, J., Strnadel, J., Pavlíček, J., Obermannová, B., Petruželková, L., ... & Šumník, Z. (2016). The importance of pulse wave velocity measurement in paediatric population with an increased risk of cardiovascular diseases—Type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Cor et Vasa*, 58(6), e623-e630.

van Meurs-Van Woezik, H. I. L. D. E., & Krediet, P. I. E. T. (1982). Measurements of the descending aorta in infants and children: comparison with other aortic dimensions. *Journal of anatomy*, 135(Pt 2), 273.

van Meurs-Van Woezik, H., Klein, H. W., & Krediet, P. (1977). Normal internal calibres of ostia of great arteries and of aortic isthmus in infants and children. *Heart*, 39(8), 860-865.

Voges, I., Jerosch-Herold, M., Hedderich, J., Pardun, E., Hart, C., Gabbert, D. D., ... & Rickers, C. (2012). Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 14(1), 77.

Wallis, L. A., & Maconochie, I. (2006). Age related reference ranges of respiratory rate and heart rate for children in South Africa. *Archives of disease in childhood*, 91(4), 330-333.

Wallis, L. A., Healy, M., Undy, M. B., & Maconochie, I. (2005). Age related reference ranges for respiration rate and heart rate from 4 to 16 years. *Archives of disease in childhood*, 90(11), 1117-1121.



# Sitografia

*[www.centrocliniconous.com](http://www.centrocliniconous.com)*

*[www.cuorevivo.it](http://www.cuorevivo.it)*

*[www.elemaya.it](http://www.elemaya.it)*

*[www.mespad.it](http://www.mespad.it)*

*[www.mypersonaltrainer.it](http://www.mypersonaltrainer.it)*

*[www.professionegenitori.it](http://www.professionegenitori.it)*

*[www.siaa.it](http://www.siaa.it)*

# Allegato A

Tabella 23. Valori dei centili per altezza e peso nei maschi dai 2 ai 18 anni

Tabella 1 - Valori dei centili per altezza (cm) - Maschi									Tabella 2 - Valori dei centili per peso (kg) - Maschi								
ANNI	MESI	CENTILI							ANNI	MESI	CENTILI						
		3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%			3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
2	1	82.9	84.7	86.6	88.9	91.3	93.7	96.2	2	1	11.27	11.89	12.59	13.45	14.43	15.44	16.56
2	5	84.9	86.8	88.8	91.2	93.6	95.9	98.4	2	5	11.65	12.31	13.05	13.96	14.99	16.05	17.23
2	7	86.7	88.7	90.8	93.2	95.6	97.9	100.3	2	7	11.98	12.67	13.45	14.41	15.49	16.60	17.83
2	11	88.8	90.9	93.1	95.5	98.0	100.3	102.6	2	11	12.37	13.10	13.92	14.94	16.08	17.24	18.53
3	2	90.6	92.7	95.0	97.4	100.0	102.2	104.5	3	2	12.70	13.47	14.34	15.40	16.60	17.81	19.15
3	4	92.2	94.4	96.7	99.2	101.8	104.1	106.3	3	4	13.03	13.84	14.75	15.87	17.12	18.38	19.77
3	7	93.8	96.1	98.4	101.0	103.6	105.9	108.2	3	7	13.38	14.24	15.20	16.37	17.69	19.00	20.45
3	11	95.3	97.7	100.1	102.7	105.3	107.7	110.0	3	11	13.74	14.65	15.66	16.89	18.27	19.65	21.16
4	1	96.8	99.2	101.7	104.4	107.0	109.4	111.8	4	1	14.08	15.04	16.09	17.39	18.84	20.28	21.87
4	4	98.3	100.8	103.3	106.1	108.8	111.3	113.6	4	4	14.45	15.44	16.55	17.91	19.43	20.96	22.63
4	7	99.7	102.4	105.0	107.8	110.6	113.1	115.5	4	7	14.84	15.87	17.03	18.46	20.06	21.68	23.45
4	11	101.2	104.0	106.7	109.7	112.5	115.1	117.5	4	11	15.26	16.35	17.56	19.06	20.76	22.48	24.38
5	1	102.6	105.5	108.3	111.4	114.3	116.9	119.4	5	1	15.70	16.82	18.09	19.67	21.46	23.29	25.34
5	4	104.0	107.0	109.9	113.0	116.0	118.6	121.2	5	4	16.13	17.29	18.61	20.26	22.16	24.12	26.33
5	8	105.4	108.4	111.4	114.6	117.7	120.4	123.0	5	8	16.58	17.77	19.14	20.88	22.89	25.00	27.41
5	10	106.7	109.7	112.7	116.0	119.1	121.9	124.6	5	10	16.99	18.22	19.63	21.44	23.56	25.82	28.44
6	1	108.0	111.1	114.1	117.4	120.6	123.5	126.3	6	1	17.41	18.67	20.13	22.02	24.27	26.69	29.55
6	4	109.4	112.4	115.5	118.8	122.1	125.1	128.0	6	4	17.83	19.12	20.64	22.61	24.99	27.58	30.70
6	7	110.7	113.7	116.8	120.2	123.7	126.7	129.7	6	7	18.24	19.57	21.14	23.20	25.70	28.47	31.84
6	11	112.2	115.2	118.4	121.9	125.3	128.5	131.6	6	11	18.70	20.08	21.72	23.88	26.52	29.47	33.11
7	2	113.5	116.7	119.8	123.4	126.9	130.1	133.3	7	2	19.14	20.57	22.28	24.53	27.31	30.44	34.32
7	4	114.8	118.0	121.2	124.7	128.4	131.6	134.9	7	4	19.56	21.06	22.83	25.18	28.09	31.38	35.48
7	8	116.2	119.3	122.6	126.2	129.9	133.2	136.5	7	8	20.04	21.60	23.45	25.92	28.98	32.43	36.75
7	10	117.4	120.6	123.9	127.6	131.3	134.7	138.0	7	10	20.49	22.13	24.07	26.65	29.85	33.45	37.95
8	1	118.6	121.9	125.2	129.0	132.7	136.2	139.6	8	1	20.98	22.69	24.72	27.42	30.76	34.52	39.20
8	5	119.9	123.2	126.6	130.4	134.2	137.7	141.2	8	5	21.50	23.28	25.41	28.23	31.72	35.66	40.55
8	7	121.1	124.4	127.9	131.7	135.6	139.2	142.7	8	7	22.00	23.86	26.06	29.01	32.64	36.74	41.85
8	10	122.3	125.7	129.2	133.1	137.1	140.7	144.3	8	10	22.55	24.47	26.77	29.84	33.63	37.91	43.24
9	2	123.6	127.1	130.6	134.6	138.6	142.2	145.8	9	2	23.11	25.12	27.52	30.71	34.66	39.11	44.65
9	4	124.8	128.3	131.9	135.9	140.0	143.6	147.3	9	4	23.63	25.72	28.21	31.53	35.63	40.24	45.95
9	7	125.9	129.5	133.2	137.3	141.4	145.1	148.7	9	7	24.16	26.33	28.93	32.38	36.62	41.38	47.26
9	10	127.0	130.7	134.4	138.6	142.7	146.4	150.1	9	10	24.67	26.92	29.61	33.18	37.58	42.50	48.56
10	2	128.1	131.9	135.7	139.9	144.1	147.8	151.5	10	2	25.20	27.54	30.32	34.02	38.58	43.68	49.95
10	5	129.2	133.0	136.9	141.1	145.3	149.1	152.8	10	5	25.74	28.16	31.03	34.85	39.56	44.84	51.35
10	7	130.4	134.2	138.0	142.3	146.6	150.4	154.2	10	7	26.30	28.78	31.74	35.68	40.56	46.03	52.80
10	11	131.6	135.4	139.3	143.6	147.9	151.8	155.7	10	11	26.93	29.47	32.51	36.59	41.64	47.34	54.44
11	2	133.0	136.7	140.5	144.8	149.2	153.3	157.4	11	2	27.59	30.19	33.32	37.52	42.76	48.72	56.20
11	5	134.3	137.9	141.8	146.2	150.7	154.9	159.1	11	5	28.27	30.94	34.14	38.47	43.90	50.13	58.03
11	7	135.5	139.2	143.0	147.5	152.1	156.5	160.9	11	7	28.96	31.69	34.98	39.44	45.06	51.54	59.82
11	10	136.7	140.5	144.4	149.0	153.8	158.3	162.9	11	10	29.73	32.55	35.95	40.57	46.39	53.10	61.66
12	1	137.8	141.7	145.8	150.5	155.4	160.0	164.7	12	1	30.47	33.41	36.95	41.73	47.72	54.57	63.24
12	4	138.9	143.0	147.2	152.1	157.2	161.9	166.6	12	4	31.24	34.34	38.04	43.01	49.16	56.09	64.69
12	7	139.9	144.2	148.7	153.8	158.9	163.7	168.5	12	7	32.01	35.29	39.17	44.33	50.62	57.58	66.03
12	10	141.0	145.6	150.3	155.5	160.8	165.6	170.4	12	10	32.86	36.33	40.42	45.77	52.20	59.17	67.43
13	2	142.2	147.0	151.9	157.3	162.7	167.6	172.3	13	2	33.77	37.44	41.73	47.27	53.83	60.81	68.91
13	5	143.5	148.6	153.6	159.2	164.6	169.5	174.2	13	5	34.76	38.63	43.11	48.83	55.51	62.52	70.50
13	7	144.9	150.2	155.4	160.9	166.4	171.2	175.8	13	7	35.79	39.83	44.46	50.34	57.13	64.17	72.10
13	10	146.5	151.9	157.2	162.8	168.2	172.9	177.4	13	10	36.97	41.15	45.94	51.96	58.85	65.94	73.84
14	2	148.4	153.9	159.2	164.7	170.0	174.6	179.0	14	2	38.28	42.59	47.49	53.63	60.62	67.76	75.66
14	4	150.2	155.7	160.9	166.4	171.6	176.1	180.3	14	4	39.53	43.93	48.91	55.14	62.20	69.38	77.31
14	7	152.3	157.6	162.7	168.0	173.1	177.4	181.6	14	7	40.93	45.37	50.41	56.69	63.81	71.05	79.03
14	10	154.2	159.3	164.1	169.3	174.2	178.5	182.6	14	10	42.24	46.70	51.76	58.07	65.22	72.50	80.54
15	2	156.2	160.9	165.6	170.5	175.3	179.5	183.5	15	2	43.63	48.07	53.12	59.42	66.59	73.91	82.02
15	5	158.0	162.4	166.8	171.6	176.2	180.3	184.2	15	5	44.93	49.35	54.36	60.65	67.81	75.15	83.32
15	8	159.5	163.7	167.9	172.5	177.0	181.0	184.9	15	8	46.20	50.57	55.54	61.78	68.93	76.28	84.50
15	10	160.8	164.8	168.8	173.3	177.7	181.6	185.4	15	10	47.37	51.68	56.59	62.78	69.89	77.25	85.53
16	1	161.9	165.7	169.6	173.9	178.2	182.1	185.9	16	1	48.49	52.72	57.56	63.69	70.76	78.11	86.44
16	5	162.7	166.5	170.3	174.5	178.7	182.5	186.3	16	5	49.53	53.69	58.46	64.51	71.52	78.86	87.22
16	7	163.3	166.9	170.7	174.9	179.1	182.9	186.6	16	7	50.41	54.50	59.20	65.18	72.13	79.43	87.78
16	11	163.7	167.3	171.1	175.2	179.4	183.2	187.0	16	11	51.33	55.34	59.97	65.85	72.73	79.97	88.30
17	1	163.9	167.6	171.4	175.6	179.7	183.5	187.2	17	1	52.11	56.06	60.61	66.42	73.21	80.39	88.69
17	5	164.1	167.9	171.7	175.9	180.0	183.8	187.5	17	5	52.87	56.76	61.24	67.06	73.87	80.77	89.01
17	7	164.2	168.1	171.9	176.2	180.3	184.0	187.7	17	7	53.58	57.42	61.83	67.47	74.09	81.10	89.23
17	10	164.3	168.3	172.2	176.4	180.6	184.3	187.9	17	10	54.27	58.06	62.42	67.99	74.50	81.40	89.39
18	1	164.4	168.5	172.4	176.7	180.9	184.6	188.1	18	1	54.95	58.70	63.01	68.50	74.91	81.68	89.50

Tabella 24. Valori dei centili per altezza e peso nelle femmine dai 2 ai 18 anni

Tabella 3 - Valori dei centili per altezza (cm) - Femmine

ANNI	MESI	CENTILI						
		3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
2	2	82.00	83.8	85.8	88.0	90.4	92.5	94.7
2	5	83.8	85.8	87.8	90.1	92.5	94.7	96.9
2	8	85.7	87.7	89.8	92.1	94.5	96.7	98.9
2	11	87.5	89.6	91.7	94.1	96.6	98.8	101.0
3	2	89.2	91.4	93.6	96.1	98.6	100.8	103.1
3	4	91.0	93.2	95.5	98.0	100.5	102.8	105.1
3	7	92.7	95.0	97.3	99.9	102.4	104.8	107.1
3	11	94.4	96.7	99.1	101.7	104.3	106.7	109.1
4	2	96.0	98.4	100.8	103.5	106.2	108.6	111.0
4	4	97.6	100.0	102.5	105.3	108.0	110.5	112.9
4	7	99.1	101.6	104.2	107.0	109.8	112.3	114.8
4	10	100.6	103.2	105.8	108.7	111.5	114.1	116.6
5	2	102.1	104.8	107.4	110.3	113.3	115.9	118.5
5	5	103.7	106.3	109.0	112.0	115.0	117.7	120.3
5	7	105.2	107.8	110.6	113.6	116.6	119.4	122.1
5	10	106.7	109.4	112.1	115.2	118.3	121.1	123.9
6	2	108.2	110.8	113.6	116.7	119.9	122.8	125.7
6	4	109.6	112.3	115.1	118.2	121.4	124.4	127.4
6	7	110.9	113.6	116.5	119.7	123.0	126.0	129.0
6	11	112.1	114.9	117.9	121.2	124.5	127.5	130.6
7	2	113.3	116.2	119.2	122.6	126.0	129.1	132.2
7	4	114.4	117.4	120.6	124.0	127.5	130.6	133.7
7	7	115.5	118.6	121.9	125.4	129.0	132.1	135.3
7	10	116.6	119.8	123.1	126.8	130.4	133.7	136.9
8	2	117.7	121.1	124.5	128.2	131.9	135.2	138.5
8	4	119.0	122.3	125.8	129.6	133.4	136.8	140.2
8	8	120.2	123.6	127.0	130.9	134.8	138.4	142.0
8	10	121.5	124.8	128.3	132.3	136.3	140.0	143.7
9	2	122.8	126.1	129.7	133.7	137.8	141.6	145.5
9	5	124.1	127.5	131.1	135.1	139.4	143.3	147.4
9	7	125.5	128.9	132.5	136.6	141.0	145.0	149.2
9	10	126.8	130.3	133.9	138.2	142.6	146.7	151.0

Tabella 4 - Valori dei centili per peso (kg) - Femmine

ANNI	MESI	CENTILI						
		3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
2	2	10.71	11.36	12.07	12.91	13.80	14.67	15.58
2	5	11.05	11.74	12.49	13.38	14.35	15.28	16.26
2	8	11.40	12.13	12.92	13.87	14.90	15.90	16.96
2	11	11.74	12.50	13.34	14.35	15.44	16.52	17.66
3	2	12.07	12.88	13.76	14.82	15.98	17.13	18.36
3	4	12.43	13.27	14.20	15.32	16.56	17.79	19.12
3	7	12.81	13.69	14.66	15.85	17.17	18.49	19.92
3	11	13.19	14.11	15.13	16.38	17.78	19.19	20.73
4	2	13.55	14.50	15.57	16.90	18.38	19.88	21.53
4	4	13.93	14.92	16.04	17.43	19.01	20.61	22.38
4	7	14.31	15.35	16.52	17.98	19.65	21.35	23.26
4	10	14.73	15.80	17.03	18.56	20.33	22.15	24.20
5	1	15.14	16.26	17.54	19.15	21.02	22.96	25.17
5	5	15.53	16.69	18.03	19.72	21.68	23.75	26.12
5	7	15.92	17.13	18.51	20.28	22.35	24.54	27.07
5	10	16.35	17.60	19.04	20.89	23.07	25.40	28.10
6	2	16.79	18.09	19.60	21.54	23.84	26.31	29.21
6	4	17.19	18.54	20.12	22.15	24.57	27.19	30.28
6	7	17.63	19.03	20.68	22.81	25.37	28.15	31.46
6	11	18.10	19.56	21.28	23.53	26.23	29.19	32.73
7	2	18.58	20.11	21.91	24.27	27.12	30.26	34.03
7	4	19.02	20.62	22.50	24.97	27.97	31.28	35.30
7	7	19.43	21.10	23.06	25.65	28.81	32.31	36.57
7	10	19.85	21.58	23.63	26.35	29.66	33.35	37.86
8	2	20.31	22.12	24.26	27.10	30.59	34.47	39.23
8	4	20.74	22.62	24.85	27.82	31.48	35.56	40.58
8	8	21.19	23.15	25.49	28.60	32.44	36.73	42.03
8	10	21.61	23.66	26.10	29.36	33.38	37.88	43.45
9	2	22.15	24.29	26.84	30.24	34.45	39.17	45.00
9	5	22.67	24.90	27.57	31.12	35.51	40.44	46.51
9	7	23.20	25.53	28.32	32.03	36.62	41.76	48.09
9	10	23.79	26.23	29.15	33.04	37.83	43.18	49.75

10	1	128.1	131.7	135.4	139.7	144.2	148.4	152.7
10	4	129.4	133.1	136.9	141.3	145.9	150.1	154.4
10	7	130.8	134.6	138.5	143.0	147.6	151.8	156.1
10	10	132.2	136.1	140.1	144.7	149.3	153.5	157.7
11	2	133.4	137.5	141.7	146.3	150.9	155.1	159.2
11	4	134.7	138.9	143.2	147.8	152.5	156.6	160.7
11	8	136.0	140.4	144.7	149.4	154.1	158.2	162.1
11	11	137.4	141.9	146.3	151.0	155.6	159.7	163.6
12	1	138.7	143.2	147.6	152.4	157.0	161.0	164.8
12	4	140.0	144.5	148.9	153.6	158.2	162.1	165.9
12	7	141.4	145.8	150.2	154.8	159.3	163.2	166.9
12	10	142.7	147.0	151.3	155.9	160.3	164.2	167.9
13	1	143.9	148.2	152.4	156.9	161.3	165.1	168.7
13	4	145.1	149.2	153.3	157.8	162.0	165.8	169.5
13	7	146.1	150.2	154.2	158.5	162.7	166.5	170.1
13	10	147.1	151.0	154.9	159.1	163.3	167.1	170.7
14	2	148.0	151.8	155.6	159.7	163.9	167.6	171.3
14	5	148.8	152.4	156.1	160.2	164.3	168.1	171.7
14	7	149.3	152.9	156.5	160.6	164.7	168.4	172.0
14	10	149.8	153.3	156.9	160.9	164.9	168.6	172.3
15	2	150.3	153.7	157.2	161.2	165.2	168.9	172.5
15	5	150.7	154.1	157.6	161.5	165.5	169.2	172.8
15	7	151.0	154.3	157.8	161.7	165.7	169.4	173.0
15	10	151.2	154.6	158.1	162.0	165.9	169.6	173.2
16	1	151.4	154.8	158.3	162.2	166.1	169.8	173.4
16	5	151.6	155.0	158.4	162.4	166.3	170.0	173.6
16	7	151.8	155.1	158.6	162.5	166.5	170.1	173.7
16	10	151.8	155.2	158.7	162.6	166.6	170.2	173.8
17	2	151.9	155.3	158.8	162.7	166.7	170.3	173.9
17	4	152.0	155.4	158.9	162.8	166.8	170.3	173.9
17	7	152.1	155.5	159.0	162.9	166.8	170.3	173.9
17	10	152.1	155.5	159.0	162.9	166.8	170.3	173.8
18	1	152.1	155.6	159.0	162.9	166.8	170.3	173.7

10	1	24.42	26.97	30.01	34.06	39.04	44.59	51.36
10	4	25.08	27.74	30.91	35.12	40.28	46.00	52.94
10	7	25.77	28.55	31.85	36.23	41.56	47.45	54.56
10	10	26.47	29.36	32.80	37.33	42.83	48.87	56.10
11	2	27.28	30.30	33.88	38.58	44.25	50.42	57.75
11	4	28.04	31.18	34.87	39.70	45.49	51.74	59.10
11	8	28.93	32.19	36.01	40.97	46.88	53.20	60.57
11	11	29.84	33.21	37.14	42.22	48.22	54.60	61.97
12	1	30.78	34.25	38.29	43.49	49.58	56.00	63.36
12	4	31.78	35.35	39.48	44.76	50.91	57.34	64.66
12	7	32.85	36.49	40.69	46.01	52.17	58.58	65.81
12	10	33.95	37.65	41.89	47.24	53.40	59.77	66.91
13	1	35.03	38.78	43.06	48.45	54.63	60.98	68.08
13	4	36.11	39.89	44.20	49.60	55.78	62.12	69.17
13	7	37.16	40.94	45.24	50.62	56.76	63.03	70.01
13	10	38.16	41.92	46.18	51.52	57.59	63.79	70.69
14	2	39.08	42.81	47.04	52.33	58.35	64.54	71.38
14	5	39.88	43.57	47.75	52.99	58.97	65.10	71.94
14	7	40.58	44.21	48.34	53.51	59.42	65.50	72.30
14	10	41.23	44.80	48.86	53.97	59.81	65.84	72.60
15	2	41.82	45.34	49.34	54.37	60.16	66.14	72.88
15	5	42.34	45.79	49.74	54.71	60.44	66.38	73.10
15	7	42.78	46.18	50.06	54.97	60.63	66.53	73.23
15	10	43.16	46.50	50.33	55.17	60.77	66.63	73.30
16	1	43.48	46.78	50.55	55.33	60.88	66.69	73.35
16	5	43.78	47.02	50.74	55.47	60.97	66.75	73.39
16	7	44.04	47.25	50.92	55.60	61.06	66.81	73.44
16	10	44.30	47.47	51.11	55.75	61.18	66.91	73.54
17	2	44.56	47.70	51.31	55.92	61.33	67.05	73.69
17	4	44.80	47.92	51.50	56.09	61.48	67.20	73.86
17	7	45.04	48.13	51.70	56.27	61.65	67.39	74.10
17	10	45.27	48.35	52.11	56.67	62.08	67.88	74.73
18	1	45.50	48.56	52.11	56.67	62.08	67.88	74.73

Tabella 25. Formule di calcolo del diametro predetto per ogni tratto indagato (articolo 24)

Table 3				
Formulae to Calculate the Predicted Diameter on a Natural Log Scale				
Aortic Level	Formula	Sample Size*	$\sqrt{MSE}$	$R^2$
Annulus	$\log_e(ED) = 2.049 + 0.022 \cdot M + 1.359 \cdot BSA - 0.614 \cdot BSA^2 + 0.112 \cdot BSA^3$	88	0.084	0.912
Sinus of Valsalva	$\log_e(ED) = 2.145 + 0.061 \cdot M + 1.519 \cdot BSA - 0.724 \cdot BSA^2 + 0.134 \cdot BSA^3$	88	0.095	0.896
Sinotubular junction	$\log_e(ED) = 1.761 + 0.0081 \cdot M + 1.930 \cdot BSA - 0.977 \cdot BSA^2 + 0.189 \cdot BSA^3$	87	0.106	0.898
Mid ascending aorta	$\log_e(ED) = 1.747 - 0.016 \cdot M + 2.053 \cdot BSA - 1.044 \cdot BSA^2 + 0.195 \cdot BSA^3$	88	0.116	0.875
Arch	$\log_e(ED) = 1.519 + 0.038 \cdot M + 2.047 \cdot BSA - 1.006 \cdot BSA^2 + 0.187 \cdot BSA^3$	88	0.109	0.908
Isthmus	$\log_e(ED) = 1.295 + 0.058 \cdot M + 2.396 \cdot BSA - 1.276 \cdot BSA^2 + 0.245 \cdot BSA^3$	88	0.095	0.928
Proximal descending aorta	$\log_e(ED) = 1.467 + 0.080 \cdot M + 1.880 \cdot BSA - 0.937 \cdot BSA^2 + 0.176 \cdot BSA^3$	88	0.103	0.904
At the diaphragm	$\log_e(ED) = 1.492 + 0.058 \cdot M + 1.593 \cdot BSA - 0.739 \cdot BSA^2 + 0.132 \cdot BSA^3$	88	0.095	0.905
Superior to the celiac axis	$\log_e(ED) = 1.499 + 0.023 \cdot M + 1.454 \cdot BSA - 0.663 \cdot BSA^2 + 0.123 \cdot BSA^3$	110	0.102	0.872
Level of renal arteries	$\log_e(ED) = 1.205 + 0.043 \cdot M + 1.555 \cdot BSA - 0.658 \cdot BSA^2 + 0.115 \cdot BSA^3$	109	0.118	0.870
Above the bifurcation	$\log_e(ED) = 1.021 + 0.042 \cdot M + 1.826 \cdot BSA - 0.812 \cdot BSA^2 + 0.138 \cdot BSA^3$	109	0.109	0.874
Right common iliac artery	$\log_e(ED) = 0.388 + 0.079 \cdot M + 2.475 \cdot BSA - 1.272 \cdot BSA^2 + 0.233 \cdot BSA^3$	108	0.130	0.860
Left common iliac artery	$\log_e(ED) = 0.417 + 0.062 \cdot M + 2.486 \cdot BSA - 1.323 \cdot BSA^2 + 0.252 \cdot BSA^3$	108	0.120	0.872

Note.—ED = effective diameter,  $\log_e$  = natural log,  $M$  = male,  $\sqrt{MSE}$  = square root of the MSE; male = 1 when patient is male and male = 0 when patient is female.  
 \* Sample size for final model after removing 0–2 outliers.