

# MODELLI MATEMATICI PER LA TECNOLOGIA E LE SCIENZE DELLA VITA

Alfio Quarteroni

MOX, Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano, Italia e CMCS  
(Chair of Modeling and Scientific Computing), EPFL, CH1015 Lausanne

**ABSTRACT:** In this presentation I will review some mathematical models that are used to describe complex phenomena in real life. Applications will concern aeronautics, hydrodynamics, medicine, environmental flow problems, and problems arising from sport competition.

For environmental studies, mathematical models are used to predict, analyze and, possibly, control events of relevant social impact. In sport, mathematical models are often used to try to enhance performances of athletes as well as to improve the design of vehicles that are used in the various disciplines.

In medicine, we will explain how mathematics can be used in the study of the cardiovascular system in order to better understand physiological blood flow processes and design alternative therapeutic surgery.

More in general, we will highlight the role of scientific computing in everyday analysis of problems of real life interest.

**KEY WORDS:** mathematical modelling, scientific computation, applications, hydrodynamics, medicine, environmental flow problems, problems arising from sport competition.

## 1. MODELLI PER LA PROGETTAZIONE E LA SIMULAZIONE

La modellistica matematica sta gradualmente ma inesorabilmente affacciandosi in svariati contesti per proporsi come strumento ausiliario (allorquando non esclusivo) di indagine sia qualitativa sia quantitativa.

Da svariati decenni i modelli matematici vengono usati nell'industria aeronautica (si veda la Fig. A), automobilistica, elettronica, chimica o manifatturiera per la progettazione di prodotti e tecnologie innovative. Le tecnologie industriali diventano sempre più complesse, mentre i cicli di innovazione tendono ad accorciarsi. I modelli matematici, se accuratamente sviluppati, offrono in effetti nuove possibilità per dominare la complessità ed esplorare nuove soluzioni.

Tuttavia si adottano modelli matematici anche per prevedere e simulare processi naturali. E' a tutti evidente il

ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura  
CLXXXIII 725 mayo-junio (2007) 445-455 ISSN: 0210-1963



**RESUMEN:** Se revisan algunos modelos matemáticos usados para describir fenómenos complejos de la vida real. Las aplicaciones comprenden aeronáutica, hidrodinámica, medicina, problemas medioambientales, problemas que surgen en competiciones deportivas, entre otros.

Para problemas medioambientales, los modelos matemáticos se usan para predecir, analizar, y, posiblemente, controlar eventos con un relevante impacto social.

En deportes, los modelos matemáticos son usados a menudo para mejorar los resultados de los atletas y los diseños de vehículos en varias disciplinas.

En medicina, explicaremos como las matemáticas se pueden usar en el estudio del sistema cardiovascular para entender mejor los procesos del flujo sanguíneo y diseñar cirugías alternativas. Más generalmente, apuntaremos el papel de la computación científica en el análisis actual de los problemas de la vida real.

**PALABRAS CLAVE:** modelización matemática, computación científica, aplicaciones, aeronáutica, hidrodinámica, medicina, problemas medioambientales, competiciones deportivas..



Figure A. Simulazione del campo di pressione sulla superficie di un aereo.

ruolo che essi hanno assunto nel campo delle previsioni meteorologiche su scala planetaria, regionale o locale; ma si applicano anche per l'analisi del rischio sismico, la valutazione d'impatto di inondazioni o esondazioni, la simulazione di processi di inquinamento atmosferico o idrico (si veda la Fig. B).

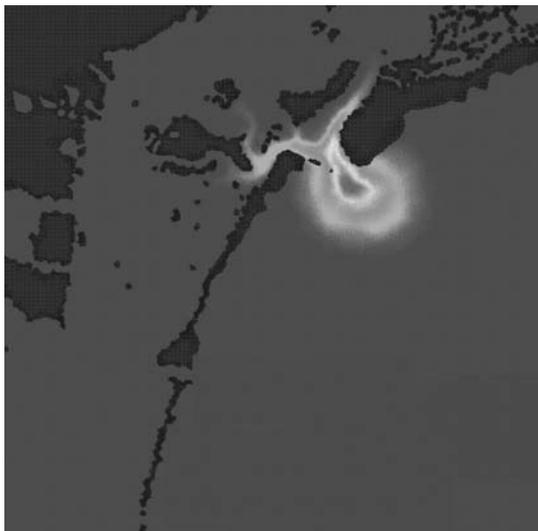


Figure B. Simulazione della diffusione di un inquinante nella Laguna di Venezia.

In effetti, l'uso dei modelli si è alquanto diversificato, ed oggi si usano per descrivere processi economici e finanziari (ad esempio per l'analisi di rischio dei derivati finanziari), per identificare strutture matematiche in una certa area territoriale ed aiutare a pianificare interventi architettonici, così come per aiutare a migliorare le prestazioni nello sport da competizione (si veda la Fig. C).

Per quanto sorprendente possa sembrare, è merito delle conquiste della ricerca matematica se in ogni istante milioni di persone in ogni parte del mondo hanno accesso alle informazioni più disparate in tempi infinitesimali grazie agli algoritmi usati dai motori di ricerca (Google, Yahoo, etc.); se possiamo effettuare raffinate indagini diagnostiche con strumenti quali la

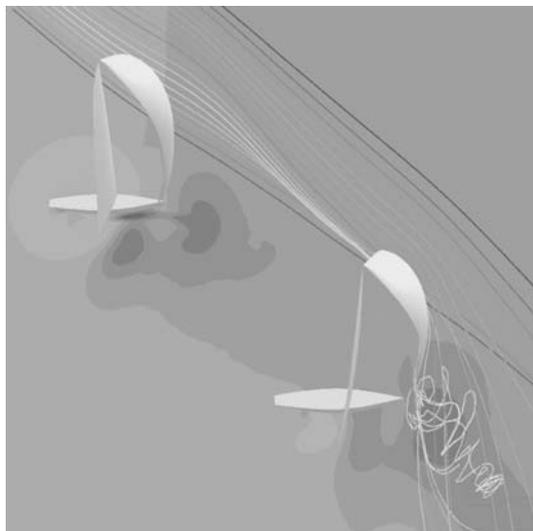


Figure C. Simulazione del campo di vento fra due imbarcazioni di Coppa America

risonanza magnetica o la TAC, entrambe basate sull'uso di complesse trasformazioni matematiche; se riusciamo a trasferire con i nostri telefonini suoni ed immagini usando algoritmi rapidi di compressione e decompressione dell'informazione, ecc.

## 2. MODELLI PER LE SCIENZE DELLA VITA

Dopo l'innovazione tecnologica, l'ambiente, l'economia e lo sport, i modelli stanno iniziando a svilupparsi in numerosi ambiti delle scienze della vita, come per un'ideale migrazione fra settori a forte componente tecnico-scientifica ad altri in cui l'elemento umano assume il ruolo preponderante.

La scoperta recente della sequenza completa del patrimonio genetico umano (il *genoma*), contenuto in ognuna delle nostre cellule (circa 10mila miliardi, di cui 100 miliardi nel solo cervello) rende possibile l'accesso ad un insieme di circa 30-40 mila geni (pezzi di senso compiuto del genoma) i quali codificano circa 250 mila proteine. La comprensione del ruolo dei *geni regolatori*, ovvero di come l'informazione nel genoma è usata per creare ques-

to "proteoma", resta una sfida importante della biologia molecolare: come i geni formano una proteina, dove e quando la formano, quanta ne formano. La bioinformatica e la modellistica matematica dovranno aiutare a capire la genetica dei caratteri multifattoriali (quali ad esempio quelli che regolano l'altezza, la capacità di resistenza alla fatica, la forma degli occhi o della bocca). Ancora più difficile ed importante sarà il passo successivo: capire i meccanismi d'interazione di decine di migliaia di proteine nella generazione di funzioni biologiche. Questo compito di rappresentare quantitativamente le funzioni fisiologiche umane è oggi chiamato *fisioma*.

La modellistica matematica a livello cellulare e sistemico (ovvero di organi, quale il cuore, e sistemi, quali quello circolatorio, respiratorio, nervoso, scheletrico..) è destinata a giocare un ruolo primario nello svelare il modo in cui l'informazione contenuta nel genoma è stata predisposta al fine di creare sistemi viventi. Essa richiederà lo sviluppo di modelli integrati:

- in senso orizzontale, ovvero basati sull'accoppiamento di differenti processi fisici o biologici alla stessa scala. La comprensione della natura accoppiata di questi processi richiede la messa a punto di diversi modelli matematici in grado di trattare i singoli processi;
- in senso verticale, in quanto si debbono usare dati sperimentali e modelli matematici in grado di trattare scale spaziali dal livello molecolare (inferiori al milionesimo di millimetro) a quello cellulare e tissutale (dal decimillesimo di millimetro sino al millimetro) sino alla scala dei vari organi e dell'intero corpo (fra il millimetro e il decimetro).

Nel fornire una comprensione quantitativa del comportamento di un intero organo in termini di funzioni sub-cellulari, i modelli potrebbero stabilire un legame fra struttura molecolare e comportamenti clinicamente osservabili, aiutando in questo modo nell'interpretazione di immagini ottenute da risonanza magnetica, ultrasuoni o mappe di potenziali elettrici.

L'analisi quantitativa dell'interazione elettrica, meccanica e biochimica della funzione cardiaca, possibile se si dispone di modelli matematici integrati, può ad esempio spiegare il comportamento di una nuova medicina su una membrana che funziona da recettore.

### 3. LA MODELLAZIONE DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE: UN'AVVENTURA MATEMATICA

**Una breve premessa storica.** La fisiologia del sistema cardiovascolare è stata analizzata da alcuni fra i personaggi centrali della storia del genere umano.

Aristotele (384-322 AC), per esempio, identificò il ruolo dei vasi sanguigni nella trasmissione del "calore animale" dal cuore alla periferia del corpo (sebbene ignorasse la circolazione sanguigna). Nel terzo secolo AC, Prassagora ebbe l'intuizione che arterie e vene svolgevano ruoli diversi: congetturo' che le arterie trasportassero aria mentre le vene trasportassero sangue. Galeno (ca. 130-200 DC) fu, in seguito, il primo a riscontrare la presenza di sangue nelle arterie.

Molto più tardi, nel 17° secolo, Sir William Harvey inaugurò la ricerca cardiovascolare moderna con il suo *"De Motu Cordis et Sanguinis Animalibus"*. Dedicandosi alla vivisezione, Harvey osservò che la morfologia delle valvole cardiache nelle vene era tale che esse erano attive soltanto se il sangue fluiva verso il cuore. La sua conclusione fu che... "il sangue ha un movimento, ed esso è circolare".

Più tardi, i grandi matematici Leonhard Euler e Daniel Bernoulli contribuirono in modo determinante alla comprensione della fluidodinamica sanguigna. Nel 1730 Bernoulli, professore di matematica e anatomia all'università di Basilea, mentre studiava la pressione del sangue formulò la sua celebre legge (*equazione della vis viva*):  $p + \frac{1}{2}\rho v^2 = \text{const}$  che stabilisce in quale relazione stiano pressione, densità e velocità, mentre nel 1775 Euler in un celebre lavoro intitolato *"Principia pro motu sanguinis per arterias determinando"* propose le sue famose equazioni differenziali (tuttora fondamentali per descrivere la dinamica dei gas) per rappresentare l'evoluzione della portata e della pressione in un ipotetico vaso sanguigno diritto e monodimensionale. Queste equazioni sono oggi generalizzate per permettere la simulazione del flusso sanguigno in una rete composta da diverse decine di arterie, quelle più significative dell'intero sistema circolatorio.

Nel 19° secolo, J.P. Poiseuille, medico chirurgo e fisico al tempo stesso, stava studiando il flusso del sangue nelle arterie quando derivò il primo modello matematico semplificato del flusso in un tubo cilindrico, un modello che ancora oggi porta il suo nome.

Più tardi, T. Young in una comunicazione alla Royal Society di Londra nel 1809 portò un contributo fondamentale alla ricerca sulle proprietà elastiche dei tessuti arteriosi e sulla propagazione di onde elastiche nella parete arteriosa. All'inizio del 20° secolo, O. Frank propose un modello del sistema circolatorio sfruttando l'analogia con i circuiti elettrici. Nel 1955, J. Womersley, studiando il flusso sanguigno, trovò la controparte analitica del flusso di Poiseuille permettendo una variazione ciclica nel tempo dei gradienti della pressione, una situazione che descrive più accuratamente le effettive variazioni di pressione durante il ciclo cardiaco.

Ma bisognerà attendere gli ultimi tre decenni per vedere uno sviluppo impetuoso di modelli matematici del sistema cardiocircolatorio, modelli che hanno posto le basi per la simulazione sempre più complessa ed accurata di cui oggi possiamo disporre.

**L'esperienza dei nostri giorni: i modelli e le simulazioni al computer.** Durante gli anni Settanta, gli esperimenti *in vitro* o quelli su animali rappresentavano la modalità principale degli studi cardiovascolari. Recentemente, il progredire della fluidodinamica computazionale (ovvero la risoluzione al computer delle complesse equazioni che

governano la dinamica dei fluidi), così come l'aumento impressionante della potenza dei calcolatori elettronici e degli algoritmi, hanno prodotto significativi passi in avanti che promettono di rivoluzionare la ricerca vascolare.

Grandezze fisiche come lo *shear stress* (ovvero lo sforzo tangente) sulla membrana endoteliale, assai problematiche da misurarsi *in vitro*, possono essere calcolate su geometrie reali ottenute con algoritmi di ricostruzione tridimensionale grazie al supporto delle moderne e non invasive tecnologie di acquisizione dei dati (ad esempio, la risonanza magnetica nucleare, l'angiografia digitale, la tomografia computerizzata, l'anemometria doppler).

Un esempio di simulazione dello shear-stress a parete nell'arteria polmonare di un bimbo affetto da tetralogia di Fallot è riportato in Fig. 1.

Scorrendo, il sangue interagisce meccanicamente con le pareti dei vasi, dando origine a complessi problemi di interazione fluido-strutturale. In effetti, il fronte dell'onda pressoria trasferisce energia meccanica alle pareti che si dilatano; tale energia viene restituita al flusso sanguigno nella fase di compressione dei vasi stessi.

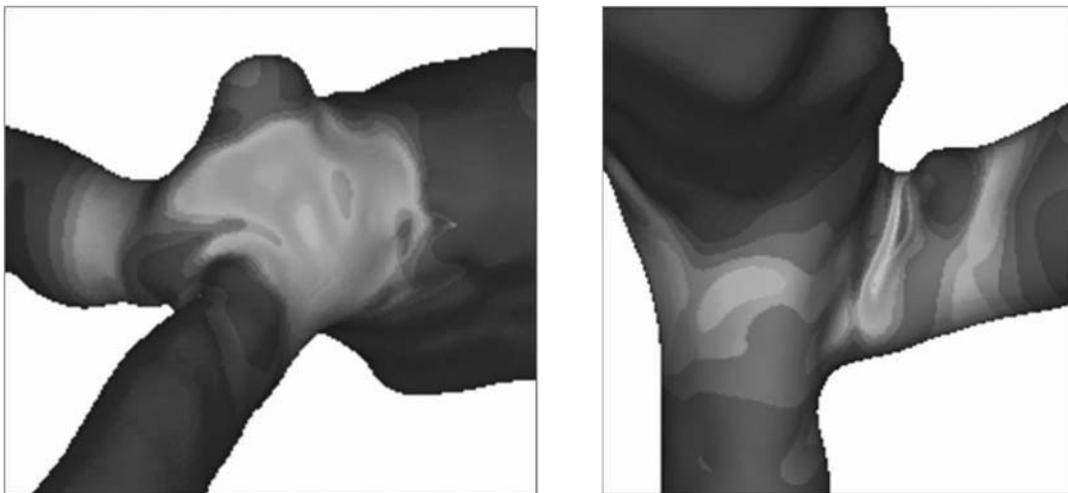


Figure 1. Simulazione dello shear stress sulla superficie dell'arteria polmonare di un bimbo affetto da una malattia cardiaca congenita.

La simulazione matematica dell' interazione fra fluido e parete arteriosa richiede algoritmi che descrivano sia il trasferimento di energia a livello macroscopico tra il fluido (modellato tipicamente dalle equazioni di Navier-Stokes) e la struttura (modellata con le equazioni della meccanica dei solidi), sia l'influenza a livello microscopico dello shear stress sull'orientamento, la deformazione e il danneggiamento delle cellule endoteliali.

Nel contempo, le equazioni del flusso devono essere abbinare a modelli appropriati per descrivere il trasporto, la diffusione e l'assorbimento delle componenti chimiche in gioco (ad esempio ossigeno, lipidi, farmaci) nei diversi strati che compongono la parete delle arterie (intima, media e avventizia). Simulazioni numeriche di questo tipo possono aiutare a chiarire modificazioni biochimiche prodotte da alterazioni nel campo di flusso, dovute ad esempio alla presenza di una stenosi.

Nel sistema cardiovascolare, si riscontrano condizioni di flusso separato e/o generazione di moti circolatori secondari a valle di biforcazioni (per esempio quella carotidea nei suoi rami interno ed esterno, si veda la Fig. 2), in presenza di vasi a grande curvatura (come ad esempio l'arco aortico o le coronarie), a valle di regioni con restrizioni (ad esempio dovute alla presenza di stenosi); zone con inversione del flusso (da regioni distali a prossimali); aree a shear stress basso o temporalmente oscillante.

Queste circostanze sono oggi riconosciute quali potenziali fattori nello sviluppo di patologie arteriose. Una comprensione dettagliata del cambiamento emodinamico locale, degli effetti della modificazione delle pareti vascolari sullo schema del flusso, del graduale adattamento nel medio-lungo periodo del sistema globale a seguito di interventi chirurgici, è oggi non più impossibile grazie all'uso di raffinate simulazioni al computer e potrebbe rilevarsi estremamente utile nella fase preliminare alla realizzazione di un trattamento terapeutico e/o chirurgico.

**Modelli per la chirurgia vascolare.** Simulare il flusso in un bypass coronarico, in particolare la ricircolazione che si determina a valle del re-innesto nella coronaria (si veda la Fig. 3), può contribuire alla comprensione degli effetti della morfologia delle arterie sul flusso e quindi all'evoluzione post-chirurgica.

Ogni anno l'8% dei pazienti che si sottopongono all'intervento per l'impianto di un bypass rischiano la ri-occlusione (dopo 10 anni l'80% dei bypass impiantati devono essere sostituiti, fonti [www.heartcenteronline.com](http://www.heartcenteronline.com) e [www.fightcoronarydiseases.com](http://www.fightcoronarydiseases.com)). La ripetizione di procedure di intervento chirurgico comporta un alto rischio di complicazioni: per questo molti aspetti devono essere compresi e controllati per evitare complicazioni e fallimenti post-operatori causati da ricircolazioni, flussi anomali e perturbati, ristenosi, iperplasia, etc.

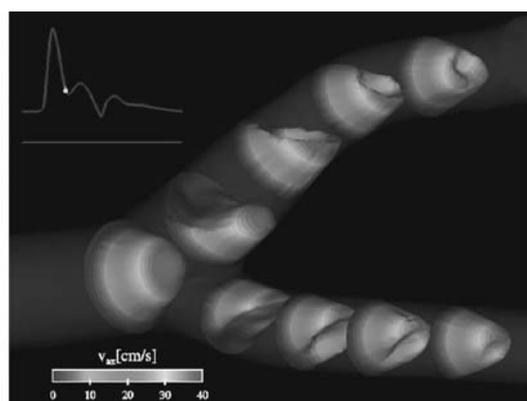
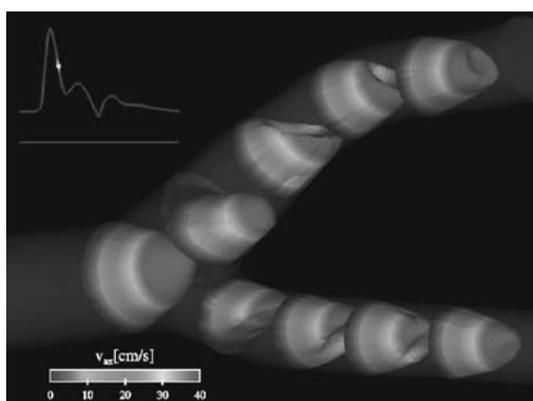


Figure 2. Simulazione del campo di velocità a valle della biforcazione carotidea per due diversi istanti della fase sistolica-diastolica.

Vorticity after bypass implanting

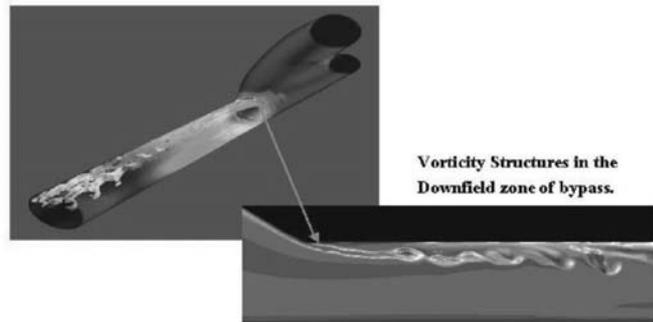


Figure 3. Simulazione numerica della vorticità creata a valle di un by-pass coronarico.

Acknowledgments E.Loth, S. Lee, F.Fischer. University Illinois, Chicago and Argonne National laboratory.

Attualmente sono disponibili varie procedure di innesto e varie tipologie di bypass; la simulazione numerica applicata a strumenti matematici di ottimizzazione (individuate opportune grandezze da osservare e ottimizzare) favorisce la comprensione di fenomeni molto complessi all'interno del bypass e quindi una potenziale prevenzione di complicazioni, suggerendo configurazioni ottimizzate a vari livelli: dalla geometria locale (soprattutto nelle zone di innesto, dove si possono studiare varie forme a cuffia

(Taylor, Miller)) alle grandezze che concorrono a costituire tutta la struttura del bypass (angolo di innesto, rapporto tra il diametro del bypass e dell'arteria nella zona di innesto, distanza tra il nuovo innesto e la stenosi, etc.).

In Fig. 4 si mostra come la teoria del controllo ottimale di forma può aiutare a "progettare" un by-pass che minimizzi la vorticità prodotta a valle del re-innesto nella coronaria. Analogamente, lo studio degli effetti delle protesi vasco-

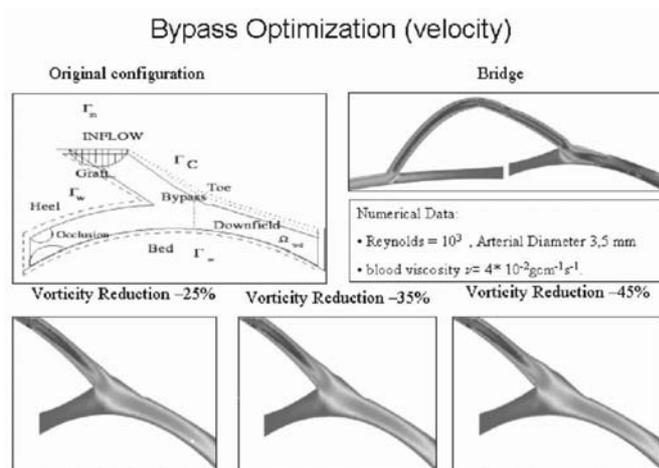


Figure 4. Processo di ottimizzazione della forma di un by-pass coronarico.

lari e degli impianti di valvole artificiali sull'emodinamica locale e globale può avanzare grazie a simulazioni sufficientemente accurate del campo di flusso del sangue.

Il trattamento degli stadi avanzati delle patologie coronariche richiede nella maggior parte dei casi un intervento chirurgico del tipo bypass, angioplastica o l'impianto di uno stent. Lo stent è una micro-struttura costituita da filamenti metallici intrecciati e opportunamente sagomati (si veda la Fig.5). Esso viene collocato ed espanso in corrispondenza delle placche aterosclerotiche fino al diametro originale dell'arteria, al fine di ripristinare una sufficiente sezione del lume dell'arteria e permettere il regolare flusso del sangue. Generalmente questi dispositivi medici vengono lasciati permanentemente nel sito dove sono stati impiantati, tipicamente le arterie coronarie. L'impianto di uno stent e l'angioplastica sono operazioni molto meno invasive e gravose dell'operazione chirurgica di bypass di una coronaria ostruita, oltre ad essere più convenienti anche dal punto di vista economico. Per queste ragioni, gli interventi per mezzo di stent o di angioplastica sono in ampia crescita. Dati estratti da Heart Disease and Stroke,

Statistics 2004 dell'American Heart Association confermano che dal 1979 al 2001 il numero di questi interventi negli Stati Uniti è triplicato e nel solo 2001 ne sono stati eseguiti circa 1.208.000.

Gli stent cardiovascolari devono soddisfare numerosi requisiti talvolta contrastanti. Ad esempio devono essere estremamente flessibili lungo il loro asse longitudinale per poter essere spinti attraverso arterie di diametro ridotto e di forma tortuosa; devono essere sufficientemente visibili con tecniche radiologiche per essere guidati dall'esterno e posizionati, devono essere facilmente espandibili fino al diametro originale dell'arteria che devono mantenere dilatata; resistere alle sollecitazioni meccaniche imposte da questa; infine devono risultare poco invasivi rispetto al flusso sanguigno e minimizzare i fenomeni trombotogenici.

Lo studio dell'impatto di uno stent sul flusso sanguigno e sulla pressione arteriosa nella regione dell'impianto e sull'intero sistema cardiovascolare è un problema estremamente complesso in cui la modellistica matematica può venire in aiuto. L'impianto di uno stent in un'arteria

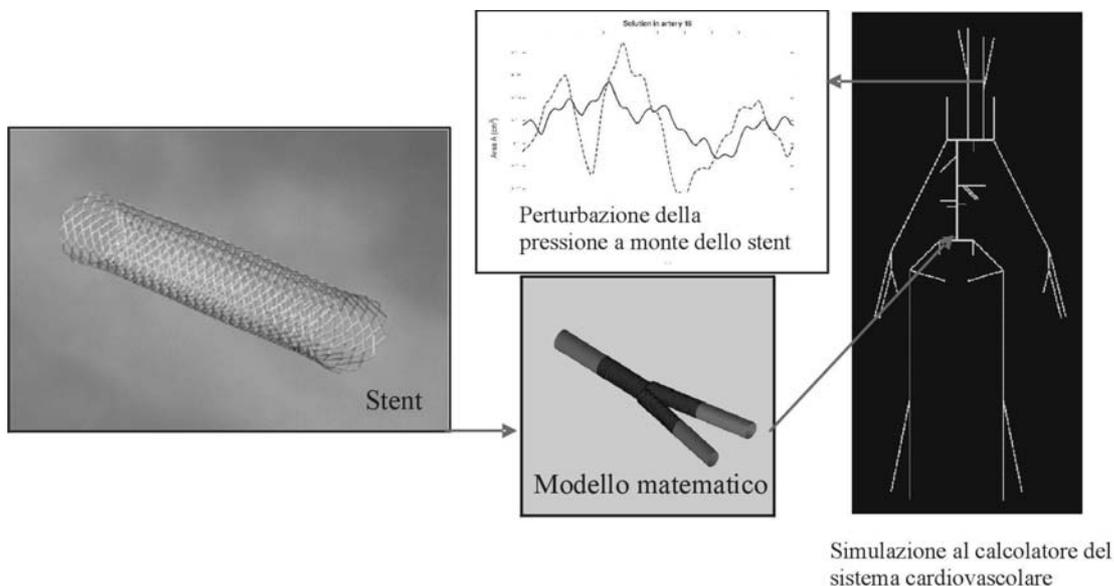


Figure 5. Simulazione numerica della perturbazione della pressione arteriosa in prossimità della biforcazione carotidea dovuta all'impianto di uno stent nella biforcazione iliaca.

modifica infatti le proprietà elastiche e di rigidità della parete vascolare. Per questa ragione il tratto di arteria in considerazione reagirà, dopo l'impianto, in modo completamente diverso rispetto alla propagazione delle onde di pressione generate dal battito cardiaco. In particolare, l'aumento di rigidità fa sì che parte dell'energia che si propaga come onda di pressione venga riflessa nella zona prossimale ed accelerata in quella distale, generando in alcuni casi una significativa perturbazione sui carichi pressori.

La seconda fonte di perturbazione introdotta dagli stent è dovuta alla loro interazione con le cellule della parete vascolare con cui sono a contatto. Metalli come ferro, nichel etc., di cui sono composti alcune famiglie di stent, possono interagire con le cellule dell'intima e della media (gli strati che costituiscono la parete vascolare) causando una reazione infiammatoria che può portare ad una proliferazione incontrollata delle cellule muscolari lisce contenute nella media, riducendo il lume vascolare. Per contrastare questo fenomeno la ricerca è molto attiva nello sviluppo degli stent a rilascio di farmaco, rivestiti da un microstrato di materiale capace di immagazzinare e rilasciare lentamente un farmaco. I principali elementi di interesse sono la scelta del farmaco ed il design di una opportuna matrice capace di immagazzinare e rilasciare il farmaco scelto per lo stent. Inoltre, lo sviluppo di nuove microtecnologie consente di forare opportunamente i filamenti dello stent e di riempire i fori con strati di materiali o sostanze diverse. Questo apre la strada a innumerevoli possibilità per progettare uno stent con un profilo di rilascio predeterminato nel tempo di uno o più farmaci che possono interagire con la parete vascolare o con la superficie di contatto tra lo stent ed il sangue. A tal fine, la modellistica matematica e la simulazione al computer permettono di valutare il comportamento di diverse configurazioni, rapidamente e con costi estremamente ridotti rispetto all'indagine sperimentale, mettendo in evidenza quali siano le soluzioni tecnologiche più efficaci. Un ulteriore sviluppo in questa direzione è dato dall'applicazione delle tecniche di controllo ottimale. In questa cornice, un obiettivo non ancora raggiunto ma alla portata delle tecnologie progettuali e produttive è quello di concepire una famiglia di stent a partire da un comune design geometrico diversificati per tipo di farmaco e profilo di rilascio, al fine di adattarsi in modo ottimale alle diverse patologie delle coronarie.

#### **Modelli matematici per la circolazione polmonare e sistemica in individui con difetti cardiaci congeniti.**

Una caratteristica peculiare dei difetti cardiaci congeniti è l'estrema varietà della morfologia di ciascun difetto. L'immediata conseguenza di ciò è l'estesa variabilità delle caratteristiche fisiopatologiche, essendo l'emodinamica principalmente influenzata dalla morfologia intracardiaca di ciascun individuo.

Si possono evidenziare diversi fattori responsabili di una vasta gamma di situazioni cliniche. Da un lato, la relazione tra l'età e la risposta cardiaca a sollecitazioni in termini di pressione o flusso sanguigno nel caso di malformazioni cardiache. D'altro lato, la dipendenza dell'emodinamica da numerose variabili tra loro correlate, come la crescita e lo sviluppo del sistema di arterie polmonari, l'equilibrio tra la resistenza del circolo sistemico e quello polmonare, l'influenza di fattori ematologici e metabolici.

Alla luce di queste osservazioni, le procedure di diagnosi e l'intervento terapeutico devono tenere conto delle caratteristiche individuali di ciascun paziente. Contemporaneamente a ciò, la medicina basata sull'evidenza sta suscitando sempre più interesse, spinta dalle richieste pressanti degli enti sanitari e dalla crescente conoscenza dei pazienti e delle loro famiglie in termini di medicina, che determina naturalmente una crescita delle loro aspettative. Il risultato di queste dinamiche è la tendenza alla razionalizzazione ed allo studio quantitativo di tutti i parametri che influenzano il trattamento delle malattie cardiache congenite.

Per queste ragioni, la ricerca internazionale si è concentrata negli ultimissimi anni a mettere a punto modelli matematici e simulazioni al computer al fine di migliorare gli strumenti a disposizione per capire le diverse situazioni fisiopatologiche, misurare l'efficacia delle terapie proposte e affinare l'analisi del rischio paziente/malattia.

Il nostro approccio consiste nell'approntare un modello matematico per la simulazione di un cuore sano accoppiato alla circolazione sistemica e polmonare, nel quale sia possibile modificare i vari parametri (come la pressione nei ventricoli e negli atri e la resistenza del circolo polmonare e sistemico) in funzione dell'età e del peso del paziente.

Una volta validato questo modello per un individuo sano, vi si introduce una variante che simuli un difetto ventricolare (ad esempio del setto ventricolare) al fine di valutare i cambiamenti che esso induce sull'emodinamica del cuore e della circolazione polmonare e sistemica.

Nel caso questo specifico studio si dimostri efficace e fornisca simulazioni quantitativamente attendibili, il modello sviluppato potrà essere applicato per analizzare diverse patologie (come la presenza di un'ostruzione della circolazione sistemica o polmonare), come anche per sviluppare nuove procedure di intervento per curare il difetto considerato.

Un esempio è illustrato in Fig 6 in cui si mostrano due modalità in cui uno shunt (cioè una connessione tra due vasi) può essere realizzato nella circolazione polmonare di neonati con malformazioni cardiache. In questo caso, le simulazioni numeriche possono aiutare il chirurgo a comprendere gli effetti di diverse soluzioni sulla circolazione sanguigna e fornire una guida nella selezione della procedura più indicata per un dato paziente.

Procedure di shunt differenti e geometrie differenti, per esempio, possono essere simulate prima di un intervento chirurgico, e dati quantitativi quali pressione e flusso in luoghi specifici possono indicare quale sia la configurazione ottimale. Nel caso illustrato in Fig. 6, basato su dati relativi ad un neonato, una classica procedura di Norwood con un diametro dello shunt di 3mm garantirebbe un'intensità del flusso di 0.67 e 0.5 l/min rispettivamente alle arterie polmonare destra e coronaria principale. La procedura di Blalock-Taussig modificata, con lo stesso diametro di shunt, risulterebbe in intensità di 0.45 e 0.54 l/min rispettivamente. In un tale ambito di "chirurgia virtuale", il risultato di trattamenti alternativi per un paziente particolare può essere previsto dalle simulazioni. Questo approccio numerico è un aspetto di un nuovo paradigma della pratica clinica conosciuto come "medicina predittiva".

**Modelli per simulare condizioni estreme.** Una volta sviluppati, i modelli per la simulazione del sistema cardiovascolare possono essere usati per studiare condizioni di flusso in contesti non convenzionali.

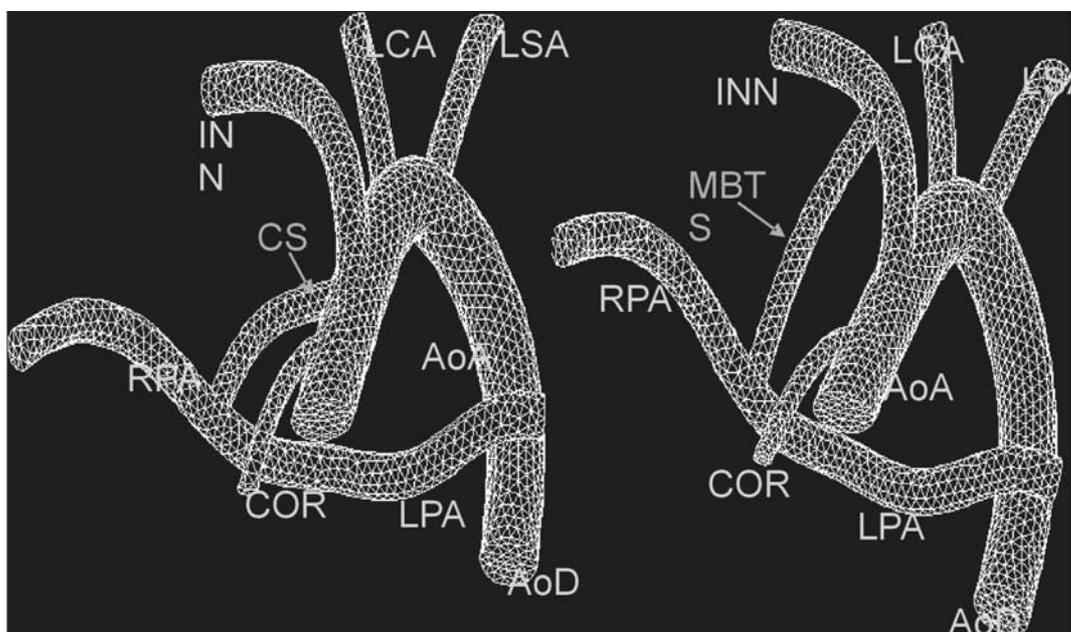


Figure 6. Due diverse modalità di realizzazione di uno shunt: central Norwood (C, a sinistra) e Modified Blalock-Taussig (MBT, a destra).

Fra i tanti esempi che si possono citare, mi soffermerò su un paio che mi sembrano assai significativi ad illustrare il potenziale offerto dalla modellistica matematica in questo ambito.

Da qualche anno la NASA ha lanciato un programma scientifico ambizioso, detto "*Digital Astronaut*", che mira a costruire un modello biomeccanico per valutare la risposta del sistema cardiocircolatorio dell'astronauta in regime prolungato di gravità ridotta. L'obiettivo è quello di trovare contromisure durante la missione e rimedi per favorire il ritorno a condizioni di normalità a missione finita. Dal punto di vista del modello è necessario: sviluppare un sistema integrato capace di ricostruire un modello geometrico accurato delle principali componenti del sistema circolatorio, partendo da sofisticati sistemi di risonanza magnetica per acquisizioni di immagini; simulare la fluidodinamica nel sangue nei grandi vasi (attraverso modelli newtoniani e non newtoniani) nonché nei piccoli vasi e nei capillari; tenere conto della dinamica dell'interazione fra sangue e parete dei vasi nonché della cinetica chimica di sostanze che vengono assorbite dalle pareti (si veda la Figura 7). Ma diventa particolarmente importante la capacità del modello di simulare l'auto-regolazione e il controllo che

l'organismo umano sa attivare per contrastare l'alterazione delle condizioni esterne: ad esempio le caratteristiche elastiche dei vasi sanguigni in assenza di gravità cambiano rispetto a quelle standard, in quanto la muscolatura liscia che li circonda è costantemente sotto controllo di stimoli nervosi che reagiscono a qualsiasi variazione biochimica o meccanica.

Fenomeni di adattamento e regolazione sono una caratteristica peculiare di qualsiasi sistema biologico: spesso sono centinaia i meccanismi di *feed-back* che agiscono sullo stato di cellule e tessuti. Tali processi sono codificati tramite complesse reazioni enzimatiche, e, soprattutto nel caso di organismi complessi come l'uomo, risultano particolarmente difficili da descrivere in maniera puramente fenomenologica e sperimentale. Per questo motivo, recentemente si assiste allo sviluppo della cosiddetta biologia computazionale: i processi biochimici a livello cellulare vengono sempre più spesso studiati oltre che in laboratorio al calcolatore, consentendo una indagine rapida e precisa. Numerosi sono i fenomeni che si riescono a simulare senza bisogno di apparecchiature dedicate: in particolare, citiamo la diffusione e il trasporto di specie chimiche nei tessuti, e l'insieme di reazioni accoppiate

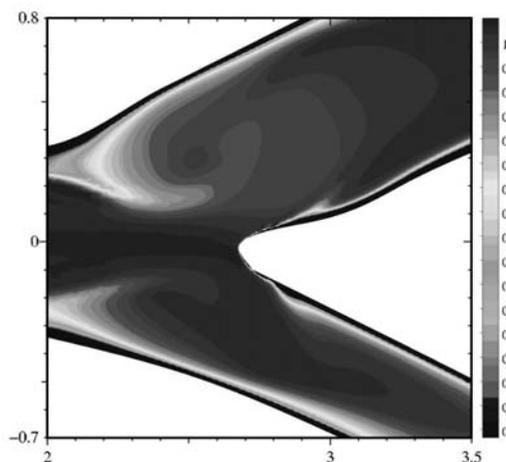


Figure 7. Simulazione della concentrazione di ossigeno nella biforcazione di un'arteria

che caratterizzano l'attività metabolica cellulare. In questo campo, per avere risultati affidabili e validare i calcoli effettuati, il confronto con i dati sperimentali è comunque una tappa obbligata: soprattutto se si tiene conto che non esistono per la biochimica degli assiomi di validità "assoluta", come sono le leggi di Newton per la fluidodinamica. Le equazioni che vengono trattate dal calcolatore sono in tal caso a parametri stimati: ad esempio tramite algoritmi genetici, il modello che meglio rappresenta la realtà viene selezionato agendo opportunamente sui parametri incerti, consentendo di adattare le simulazioni a situazioni diversificate e intrinsecamente variabili, e di valutare l'errore commesso. Questo approccio può essere esteso allo studio del sistema cardiovascolare e dei tessuti alimentati da quest'ultimo in condizioni non-standard, come ad esempio sotto sforzo, o in caso di patologie, oppure ancora dopo l'introduzione di sostanze chimiche nella circolazione. Nei casi sopraelencati, si assiste ad una perturbazione metabolica (ad esempio carenza di ossigeno nei muscoli o nel cervello) che si ripercuote sulla meccanica dei vasi (le arterie e i capillari

si dilatano o si restringono, la pressione sanguigna varia) in seguito a principi di auto-regolazione del corpo umano (un esempio ampiamente noto in fisiologia è il controllo per via simpatica e parasimpatica della pressione arteriosa). In questo ambito stiamo sviluppando una *modellistica dello sforzo* durante l'attività fisica. I modelli emodinamici precedentemente descritti sono adattati per tenere conto della dipendenza di certi parametri fisiologici (si pensi alla resistenza idraulica dei capillari) dal metabolismo dei muscoli. In questo modo, è possibile prevedere contemporaneamente il carico di lavoro sul sistema cardiovascolare e le variazioni di concentrazione di sostanze chimiche di interesse (ossigeno, acido lattico, glucosio sono alcuni esempi) che un esercizio o una patologia o ancora la somministrazione di un farmaco provoca nei tessuti e nel sangue. Incidentalmente, la modularità insita in questo tipo di approccio consente di mantenere compatibilità con la descrizione multi-scala del sistema cardiovascolare, dando spazio pertanto all'analisi dei fenomeni di interesse sia su scala globale mediante modelli ridotti, sia su scala locale con strumenti più raffinati e complessi.

**Ringraziamenti.** Le simulazioni numeriche presentate in questa nota sono state realizzate da M. Sala (Fig. A), E. Miglio (Fig. B), M. Sawley (Fig. C), J. Wynne (Fig. 1), M. Prosi (Fig. 2), P. Fischer (Fig. 3), G. Rozza (Fig. 4), L. Formaggia (Fig. 5), G. Dubini e F. Migliavacca (Fig. 6).

#### BIBLIOGRAFIA

Laganà, K., Dubini, G., Migliavacca, F., Pietrabissa, R., Pennati, G., Veneziani, A., Quarteroni, A. (2002): "Multiscale modelling as a tool to prescribe realistic boundary conditions for the study of surgical procedures", *Biorheology*, 39 (3-4), pp. 359-364.

Prosi, M., Zunino, P., Perktold, K., Quarteroni, A. (2005): "Mathematical and numerical models for transfer of low density lipoproteins through the arterial walls: a new methodology for the model set up with applications to the study of

disturbed lumenal flow", *Journal of Biomechanics*, Vol. 38, pp. 903-917.

Quarteroni, A. (2001): "Modeling the Cardiovascular System - A Mathematical Adventure", in *SIAM News*, 34 (5), (Part I) and *SIAM News*, 34 (6) (Part II).

Quarteroni, A., Formaggia, L., Veneziani, A. (Eds.) (2006): *Complex Systems in Biomedicine*, Springer, 2006.

Quarteroni, A., Rozza, G. (2003): "Optimal Control and Shape Optimization in Aorto-Coronary Bypass Anastomoses", *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, Vol. 13 (12), pp. 1801-1823.

Quarteroni, A., Saleri, F. (2006): *Calcolo Scientifico con MATLAB y Octave*, Springer.

Quarteroni, A., Veneziani, A., Zunino, P. (2001): "Mathematical and numerical modelling of solute dynamics in blood flow and arterial walls", *SIAM J. Numer. Anal.*, Vol. 39, n.º 5, pp. 1488-1511.

**Recibido:** 10 de octubre de 2006

**Aceptado:** 17 de octubre de 2006