

Consiglio Nazionale delle Ricerche

**Trattamento dell'informazione Biomedica
con simulazione numerica di modelli
dinamici ottimali.**

**Applicazione al sistema cardiopolmonare
per la didattica assistita da calcolatore.**

D. Franchi - P. Mancini - E. Marinelli - M. Pirchio - E. Pisani

147

CNUCE

A cura di: D. Franchi
P. Mancini
E. Marinelli
M. Pirchio
E. Pisani

Copyright - Settembre 1978

by - CNUCE - Pisa

Istituto del Consiglio Nazionale delle Ricerche

C.N.U.C.E. Istituto del C.N.R.

' TRATTAMENTO DELL'INFORMAZIONE BIOMEDICA CON SIMULAZIONE
NUMERICA DI MODELLI DINAMICI OTTIMALI. '

- Applicazione al sistema cardiopolmonare per la didattica assistita da calcolatore.

D. Franchi
P. Mancini
E. Marinelli
M. Pirchio
E. Pisani

Questo lavoro e' stato sviluppato nell'ambito delle attivita' di ricerca afferenti al corso di Biomatematica della Scuola Normale Superiore, in collaborazione con il Laboratorio di Fisiologia Clinica del C.N.R. di Pisa, ed e' stato realizzato presso il C.N.U.C.E. Esso e' iniziato nel 1974 con la preparazione di quattro tesi di laurea (45,46,47,48) ed e' stato successivamente sviluppato dalla Unità Operativa "Decisioni sotto incertezza" del subprogetto Card 2 del Progetto Finalizzato "Tecnologie Biomediche".

Gli autori ringraziano I. Donato (professore di Patologia Medica) e N. Onesto (professore di Cibernetica) per il loro contributo di suggerimenti e critica che hanno dato nel corso di questo lavoro e ringraziano inoltre per la loro consulenza su aspetti specifici:

M. Capovani (IEI), S. Chierchia (IFC), S. Distante (LFC), C. Giuntini (LFC), L. Ghione (LFC), G. L'Abbate (LFC), M. Mariani (LFC), C. Marini (LFC), A. Maseri (LFC), R. Mimmo (LFC), P. Morosini (CMA), O. Parodi (LFC), F. Pellegrini (CMA), C. Rimatori (CMA), A. Salvetti (CMP), A. Santolicandro (LFC), S. Severi (LFC) ed il personale dell'ufficio consulenza del CNUCE di Pisa.

Infine gli autori sono lieti di citare l'uso che del simulatore paziente qui descritto, e' stato fatto da parte dei seguenti studenti i quali, sotto la guida del Dott. Distante, si sono resi disponibili per le prime utilizzazioni pratiche:

P. Maltagliati, E. Moscatelli, R. Prediletto, A. Morales,
V. Sabino, G. Gualandi, P. Neri.

(*) CMA : CLINICA MEDICA GENERALE UNIVERSITA' DI ANCONA.
CMP : CLINICA MEDICA 'G. Monasterio' UNIVERSITA' DI PISA.
IEI : ISTITUTO ELABORAZIONE DELL'INFORMAZIONE.
IFC : LABORATORIO DI FISIOLOGIA CLINICA DEL C.N.R.

Indirizzo degli autori: P. Mancini - Scuola Normale Superiore - Pisa.

INDICE

	Pagina
CAPITOLO 1 -Introduzione.....	1
CAPITOLO 2 -Il modello	
- Funzione e struttura in biologia.....	8
- Problemi legati agli interventi terapeutici.....	8
- Descrizione del modello.....	10
- Formulazione del modello.....	13
- Realizzazione.....	14
- Trattamento del tempo.....	15
- Ritardi.....	17
- Verifica di stabilita'.....	19
- Stabilizzazione.....	21
- Modello stocastico.....	23
CAPITOLO 3 -Informazioni	
- Informazioni reperibili.....	24
- Trattazione delle informazioni.....	24
- Integrazione degli effetti.....	26
- Caratteristiche del modello.....	27
CAPITOLO 4 -Stabilita'	
- Stabilita' in grande.....	28
- Stabilita' in piccolo.....	28
CAPITOLO 5 -Stati patologici	
- Ipertensione.....	30
- Scompenso cardiaco.....	31
- Formalizzazione dei parametri anatomici.....	32
CAPITOLO 6 -Sintomi ed Esami clinici.....	
35	
CAPITOLO 7 -Farmaci	
- Descrizione farmaci.....	36
- Formalizzazione dei farmaci.....	37
APPENDICE A	
- Simbologia e metodi di interpolazione usati.....	41
- Elenco variabili.....	44
- Schematizzazione del modello cardiopolmonare.....	46
APPENDICE B	
- Elenco relazioni.....	48
APPENDICE C	
- Elenco farmaci.....	100
- Schematizzazione influenze farmaci.....	105
APPENDICE D	
- Elenco esami clinici.....	118
- Elenco sintomi.....	119
BIBLIOGRAFIA.....	120

INTRODUZIONE

Questo lavoro si propone di affrontare operativamente il problema della integrazione delle informazioni mediche e biologiche che descrivono la fisiopatologia umana.

Questo problema e' di grande complessita' ed e' particolarmente importante, per una corretta lettura di quanto segue, tenere presente che a questo stadio di sviluppo del lavoro ovviamente non sono stati raggiunti risultati definitivi. E' stata pero' utilmente messa in luce la natura di molte delle difficolta' incontrate, e' stata definita una metodologia operativa, ed e' stato sviluppato un primo programma di elaborazione gia' ora utilizzabile a scopi didattici.

La motivazione del lavoro parte dalle seguenti constatazioni:

- attualmente in medicina il processo diagnosi-terapia e' generalmente condotto in modo qualitativo;
- e' disponibile in letteratura una grande quantita' di informazioni di tipo quantitativo, anche se i relativi dati si presentano tra loro scorrelati.
- il dimensionamento ottimale di una terapia e' in generale una operazione molto complessa e dai risultati incerti;
- in molti stati patologici acuti sarebbe necessario decidere tempestivamente una terapia d'urgenza ottimale ;

E' sembrato pertanto opportuno affrontare il problema della razionalizzazione dell'intervento terapeutico cominciando a:

- individuare un metodo di raccolta dei dati biomedici;
- individuare un metodo per valutare la congruenza delle informazioni;
- costruire un modello dinamico ad elementi stocastici e facilmente espandibile che compendi le informazioni di cui sopra;
- applicare il detto modello a stati fisiologici e patologici al fine di valutare la risposta globale alle terapie di cui si conoscano gli effetti elementari.
- valutare la qualita' delle informazioni derivabili da esami clinici standard e la loro efficacia sulla base del tempo necessario all'esame e della perturbazione provocata sul sistema considerato.

Disponendo di un tale modello dinamico, simulato su calcolatore numerico in modo interattivo, risulterebbe pertanto possibile:

- prevedere la probabile evoluzione di un paziente sulla base del suo modello quantitativo sotto l'azione delle terapie prescritte;
- aggiustare la terapia in modo da ottimizzare la prognosi "cosi' come risulta dall'evoluzione del modello;
- addestrare il medico (o lo studente) al processo diagnosi-terapia.

I criteri sopra delineati sono stati applicati al sistema cardiopolmonare per le seguenti considerazioni:

- il sistema cardio-polmonare e' risultato in fase di prestudio, l'insieme relativamente chiuso di organi dell'uomo piu' conosciuto dal punto di vista quantitativo;
- nel Laboratorio di Fisiologia Clinica del C.N.R., a cui hanno fatto riferimento gli autori, esiste un'unita' di cura coronarica per il trattamento delle cardiopatie, con relative conoscenze mediche e possibilita' di concreta applicazione di questo lavoro.
- le malattie del sistema cardiopolmonare presentano spesso una rapida evoluzione, rendendo desiderabile l'esistenza di metodi decisionali applicabili in tempo reale;
- del sistema cardio-polmonare esistono e sono di routine esami clinici in grado di evidenziare in modo quantitativo lo stato istantaneo del paziente.

E' stata consultata la letteratura degli ultimi dieci anni al fine di trovare il piu' piccolo numero di variabili funzionali e di parametri anatomici in grado di descrivere adeguatamente gli stati raggiungibili nelle seguenti patologie:

- i) ipertensione arteriosa;
- ii) scompenso cardiaco.

Inoltre sono state cercate le relazioni matematiche piu' significative tra le variabili ed i parametri scelti. Le informazioni disponibili sono state sufficienti per la formulazione di un modello dinamico che e' stato programmato in FORTRAN e fatto girare su calcolatore numerico. Il modello e' stato preventivamente coerentizzato ricorrendo a criteri di asintotica stabilita' nel punto di normalita'.

Per quanto riguarda l'insieme dei farmaci e' stata svolta una accurata ricerca bibliografica sulla base delle informazioni reperibili in letteratura, consultando direttamente le case farmaceutiche interessate le quali hanno provveduto ad inviare i lavori da loro giudicati piu' significativi.

Le informazioni inizialmente reperite in letteratura non erano sufficienti in generale per lo scopo proposto. Infatti i dati della letteratura sono quasi sempre di tipo qualitativo e quando sono di tipo quantitativo non sempre sono utilizzabili; infatti spesso l'informazione e' incompleta perche' non si tiene conto del metabolismo del farmaco e dello stato globale del paziente osservato. Soltanto con l'introduzione di vincoli che limitino la indeterminatezza del modello, quali le condizioni di stabilita', si puo' arrivare a definire un modello effettivamente simulabile. Allo stato attuale delle cose cio' rende di scarsa utilita' i risultati della simulazione come strumento conoscitivo nello studio sistematico dei sistemi biologici. D'altra parte questo metodo rimane adeguato per gli impieghi didattici dove lo scopo da raggiungere e' l'addestramento a prendere decisioni di fronte all'evoluzione di un sistema complesso che assomigli

ai sistemi reali con cui in seguito avra' a che fare lo studente.

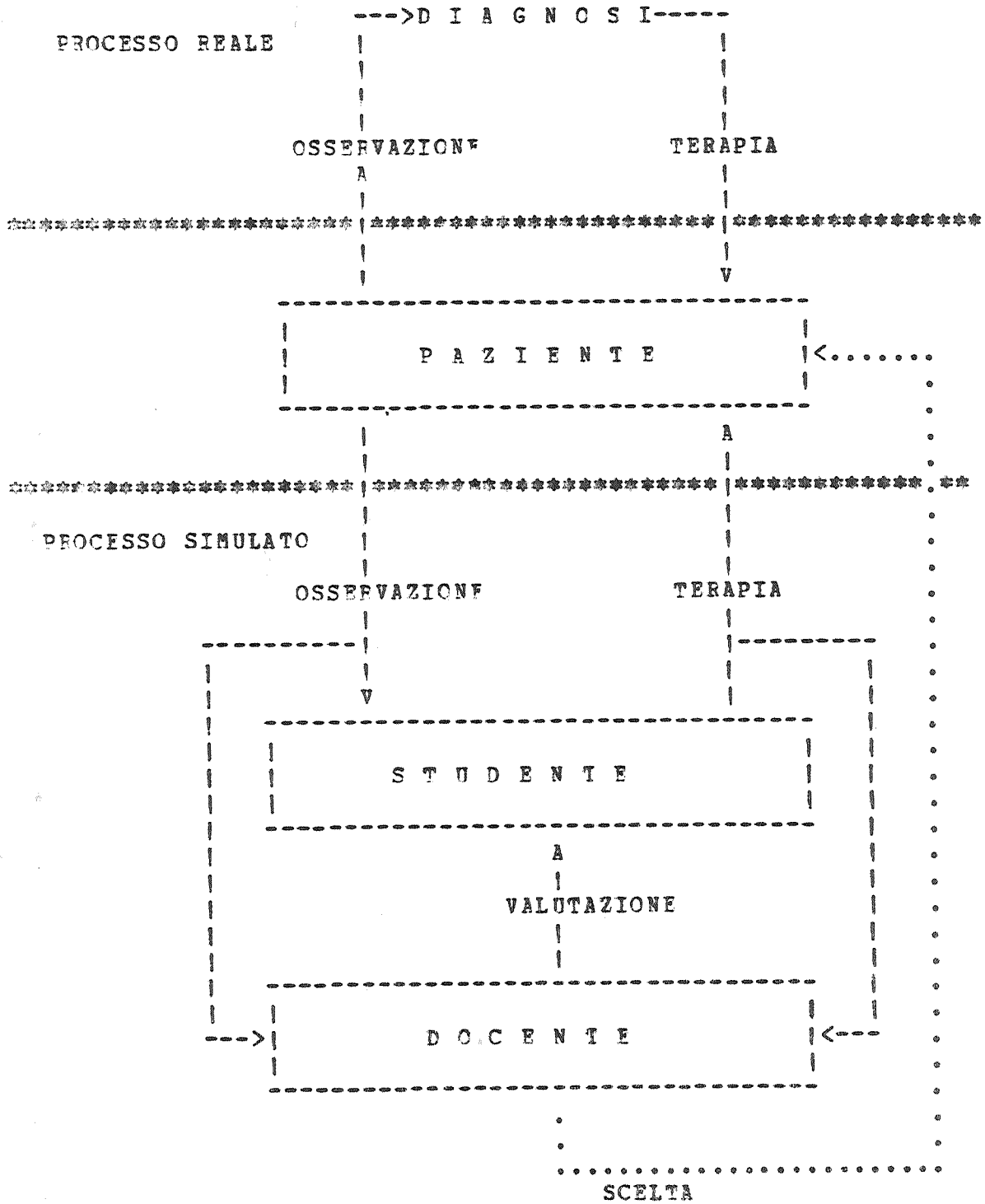
L'applicazione alla didattica della metodologia qui esposta, si attua secondo il seguente schema di principio: Un ipotetico paziente viene simulato con un calcolatore numerico per mezzo di un programma che prevede sia l'osservabilita' del paziente durante la sua evoluzione con criteri e vincoli simili a quelli riscontrabili nella pratica clinica, sia la stimolazione del paziente da parte di fattori esterni perturbanti e da parte di azioni terapeutiche. Il paziente si evolve nel tempo in funzione di uno stato iniziale preassegnato dal docente e in funzione delle stimolazioni esterne, fintanto che il suo stato risulti compatibile con la vita. L'addestramento di un studente avviene ponendo lo studente stesso in interazione con il calcolatore attraverso una telescrivente e assegnandogli come compito quello di portare il paziente simulato verso lo stato di normalita' o almeno di tenerlo in vita il piu' a lungo possibile, agendo su questo con opportune terapie scelte in un insieme ammesso.

Per quanto riguarda la valutazione dell'apprendimento da parte dello studente va notato che il processo Osservazione-Diagnosi-Terapia che normalmente viene seguito dal medico, e' qui verificabile dal docente esclusivamente al livello Osservazione e Terapia; il livello Diagnosi non e' preso in considerazione perche' esso e' implicato dal livello terapia.

Infatti non e' molto rilevante, almeno al di fuori di una certa retorica medica, l'interpretazione verbale dello stato del paziente; l'addestramento avra' certamente raggiunto ottimi risultati se lo studente sara' in grado di assegnare sistematicamente terapie ottimali.

Con il nostro protocollo di colloquio (studente-paziente simulato) il docente ha gli elementi per confrontare la traiettoria del paziente sotto terapia rispetto alla traiettoria del paziente in assenza di terapia, acquistando cosi' utili informazioni sul grado di addestramento raggiunto dallo studente.

Su queste basi il docente pilotera' l'addestramento dello studente modulandogli le difficolta' delle esercitazioni successive secondo lo schema di principio della seguente figura:



Il modello di paziente contiene elementi stocastici a due livelli:

Osservazione - lo stato interno del paziente non e' conosciuto con esattezza e completezza; cio' simula la situazione attuale degli esami clinici che sono in generale affetti da errore;

Evoluzione - la traiettoria dello stato del paziente non e' deterministica; cio' tiene conto delle conoscenze incomplete sulla dinamica dei sistemi reali.

L'opportuno dimensionamento delle alee definite dai suddetti elementi casuali e' un valido mezzo in mano al docente per modulare la difficulta' dell'addestramento e per portare lo studente da un primo stadio praticamente deterministico, durante il quale questi dovra' farsi il senso fisico del sistema, ad uno stadio piu' realistico in cui lo studente dovra' cimentarsi con decisioni da prendersi in tempo reale e sotto incertezza.

In questa prima fase e' stato sviluppato e reso operativo un programma di simulazione SIMPA (simulatore paziente) che si basa sui principi sopra esposti e che e' in grado di operare su un calcolatore generale tramite terminale interattivo, secondo le modalita' d'uso altrove riportate (49).

Il programma SIMPA tiene conto anche del costo, in termini di tempo e di eventuali perturbazioni aggiuntive, dei vari esami clinici.

Il programma e' strutturato secondo la seguente figura:

Un programma cornice gestisce lo scambio di informazioni tra il simulatore, lo studente, il docente.

Il simulatore contiene gli elementi di controllo del tempo reale e consente l'evoluzione ordinata del modello dinamico che a sua volta viene fatto dipendere da un insieme di elementi stocastici.

Attualmente SIMPA e' funzionante con un simulatore di un sistema dinamico limitato che rappresenta il circolo cardiopolmonare, definito con 32 variabili di stato, 10 parametri anatomici, 50 interrelazioni funzionali ed in grado di reagire a 10 farmaci singoli o associati.

Il programma e' costituito in modo da essere automaticamente espanso con l'inserimento di nuove informazioni.

Questo lavoro si inserisce in un filone di ricerca internazionale che confina con la Computer Aided Instruction (37,42,43,44), con la simulazione analogica di modelli biomedici (4,33,34,35,36,38,40) e con la simulazione stocastica del processo diagnosi-terapia (39).

CAPITOLO 2 - IL MODELLO

1- Funzione e struttura in biologia.

Lo studio di un organismo vivente puo' essere condotto da due differenti punti di vista, funzionale e strutturale.

Tale distinzione esiste evidentemente solo nella nostra mente come astrazione e, a volte, utile metodo di indagine, non essendo possibile comprendere a pieno un sistema complesso senza tener conto della funzione che la struttura del sistema e' chiamata a svolgere, o senza specificare il substrato strutturale che consente l'ordinato svolgimento della funzione che il sistema di fatto svolge. Cio' e' valido ad ogni livello d'indagine, dal livello subcellulare e cellulare a quello anatomico.

Quando il medico e' chiamato ad esprimere una diagnosi su un paziente, egli parte con l'eseguire, dopo una prima valutazione soggettiva, una serie di misure cliniche e di esami di laboratorio di tipo funzionale dai cui risultati potra' trarre informazioni sullo stato degli organi interni, indirizzandosi sugli eventuali danni anatomici, da esplorarsi successivamente ed in modo specialistico. Viceversa, danni anatomici di per se' evidenti, possono spesso far prevedere le conseguenti alterazioni funzionali. Nei casi piu' complessi, solo una alternanza prolungata dei due approcci, apparentemente distinti, consente infine una diagnosi attendibile.

Parallelamente alla distinzione tra approccio funzionale e approccio strutturale si puo' operare una distinzione tra variabili funzionali, di tipo prevalentemente dinamico, che descrivono la funzione, ed i parametri anatomici, di tipo prevalentemente statico, che ne misurano il substrato strutturale. Piu' precisamente, per ogni funzione biologica possiamo definire:

Variabili funzionali (VF) = tutte quelle grandezze fisico-chimiche che descrivono l'andamento nel tempo della funzione studiata e che sono misurabili direttamente anche se spesso non agevolmente (es.: portata, pressioni, frequenza, resistenze, ecc.).
Per contro definiamo:

Parametri anatomici (PA) = tutte quelle grandezze fisico-chimiche che descrivono la struttura del substrato anatomico che consente l'ordinato svolgersi della funzione presa in considerazione, anche non misurabili direttamente ma solo ipotizzabili (es.: capacita' contrattile muscolare, compliance polmonare e vasale, coefficienti di funzionalita' vasali e valvolari, ecc.).

2- Problemi legati agli interventi terapeutici.

Al livello terapeutico si devono affrontare e risolvere tre problemi:

- Il primo problema e' quello della conoscenza del sistema in esame, e cioe' dell'organismo umano con i suoi

possibili stati normali o patologici come risultano definiti dai valori assunti dalle VF e dai PA.

Tale problema nel nostro studio e' stato affrontato, per motivi di semplicita', restringendo il campo dell'indagine alla funzione cardiopolmonare.

- Il secondo problema consiste nel riconoscimento della malattia del paziente e nella determinazione delle cause di essa (diagnosi). Per risolvere tale problema il medico esegue innanzitutto delle misure su alcune variabili funzionali del paziente facilmente osservabili (polso, pressione, temperatura, ecc.) per la cui conoscenza cioe' egli opera in un tempo breve e con strumenti di misura di facile uso. Il medico pero' puo' anche eseguire delle misure piu' complesse come per la determinazione dei valori della ventilazione polmonare, del pH, della portata cardiaca, delle pressioni atriali o ventricolari, ecc. Tali misure sono caratterizzate da un costo esprimibile in termini di tempo di risposta e di perturbazione del sistema in esame.

Il tempo di risposta e' importante in quanto durante l'esecuzione degli esami necessari per la determinazione dei valori cercati lo stato del paziente puo' variare, complicando di conseguenza l'azione del medico.

La perturbazione del sistema e' importante in quanto ne modifica l'evoluzione temporale in modo spesso imprevedibile, rendendo a volte addirittura inutile la conoscenza appena acquisita sulle misure effettuate.

Ad esempio, per la determinazione dei valori della portata cardiaca CO si usano generalmente due metodi:

a) il metodo della diluizione dell'indicatore:

$$CO = (I * 60) / (C * t)$$

dove I e' la quantita' in mg. dell'indicatore aggiunto, C e' la concentrazione finale dell'indicatore in mg./ml., e t e' il tempo di circolazione di tutto l'indicatore aggiunto;

b) il metodo di Fick:

$$CO = (O_2C * 100) / (VO_2A - VO_2V)$$

dove O₂C e' il consumo totale di ossigeno del paziente in ml./minuto, e VO₂A e VO₂V sono i volumi di ossigeno ogni 100 ml. di sangue arterioso e venoso del paziente.

Il tempo necessario per la determinazione dei valori del CO con tali metodi varia rispettivamente da 15 a 40 minuti e da 20 a 70 minuti a seconda della sede superficiale o profonda dei vasi nei quali vengono eseguite le infusioni o i prelievi, a seconda del fatto che venga operato o no un cateterismo, a seconda del metodo di calcolo usato, ecc.

La perturbazione operata sull'organismo sara' inoltre maggiore nel caso in cui si esegua un cateterismo, con possibilita' di ematomi e tromboembolie locali fino ad aritmie ed embolie sistemiche.

Tale situazione operativa, nel nostro studio e' stata prevista e trova riscontro nei vincoli di interazione studente-paziente programmati nel simulatore.

- Il terzo problema e' quello della scelta di una terapia da adottare e della sua ottimizzazione. Il medico puo' intervenire terapeuticamente in diversi modi: con interventi di terapia chirurgica, di terapia dietetica, di fisioterapia e di farmacoterapia.

Ad esempio, nel caso di edema polmonare si possono applicare dei lacci agli arti in modo da ostacolare il ritorno venoso all'atrio destro; nel caso di uno svenimento si procedera' ad un sollevamento delle gambe al fine da favorire l'afflusso sanguigno al cervello; nel caso di una tachicardia sopraventricolare si potra' eseguire la manovra di Valsalva o il massaggio del seno carotideo o una pressione sui bulbi oculari; ecc. In generale pero' il medico interviene farmacoterapeuticamente con la somministrazione di sostanze farmacologiche che puo' andare dalla infusione di espansioni plasmatiche (ad es. destrano) nel caso di shock cardiogeno e dalle trasfusioni di sangue o plasma e infusioni di acqua fisiologica nel caso di shock da emorragia, fino alla piu' comune somministrazione di veri e propri farmaci.

Il modello dinamico attualmente programmato per il simulatore e' in grado di reagire alla farmacoterapia.

3- Descrizione del modello

Sulla base di quanto detto si e' preso in considerazione un certo numero di VF cardiovascolari e respiratorie con le quali fosse possibile descrivere in sufficiente dettaglio la funzione e la patologia cardiopolmonare (vedi appendice A).

Per ognuna di esse si e' distinto un valore medio normale, un range di valori fisiologici e un range di valori patologici ma compatibili con la vita (vedi appendice A).

Nel nostro modello ad ogni istante di tempo t lo stato cardiopolmonare del paziente e' definito dai valori assunti dalle VF e dai PA considerati.

In generale, supponendo di avere scelto n grandezze tra VF e PA, potremo parlare di uno spazio ad n dimensioni in cui ogni punto, rappresentato per definizione da una n -upla di valori delle VF e dei PA, corrisponde ad uno stato cardiopolmonare Q del paziente simulato.

Si potranno allora avere tre casi:

- a) la n -upla di valori descrive uno stato cardiopolmonare Q di tipo fisiologico;
- b) la n -upla di valori descrive uno stato cardiopolmonare Q di tipo patologico;
- c) la n -upla di valori non e' compatibile con la vita;

Si sono poi prese in considerazione le relazioni R che legano tra loro le VF (vedi appendice B). Queste ultime infatti sono cosi' strettamente correlate che la variazione di una sola di esse comporta, dopo un certo periodo di tempo, una perturbazione di tutto il sistema. Le R in questione fanno tutte parte di feed-back che tendono sempre a riportare il paziente verso lo stato di equilibrio una volta che esso se ne e' discostato.

Dato che la presenza di uno stato patologico significa che qualche feed-back di autoregolazione non funziona piu'

bene, per simulare tale stato occorrerà che siano modificate alcune R.

E' a questo punto allora che vanno presi in considerazione i PA: nel nostro modello le R saranno subordinate ai PA interessati alla funzione cardiopolmonare nel senso che finché essi assumono valori normali (condizioni fisiologiche) le R restano invariate, mentre in conseguenza di uno stato patologico, per cui alcuni PA assumono valori diversi da quelli normali, certe R corrispondenti saranno modificate.

I PA, a loro volta, possono essere modificati:

- 1) dall'esterno (traumi, infezioni, interventi terapeutici di vario tipo, ecc.);
- 2) dal perdurare di una certa situazione interna. Nel nostro modello, cioè, esisteranno dei contatori che controllano per quanto tempo perdurano certe situazioni interne come "alta pressione arteriosa" o "apporto insufficiente di ossigeno al miocardio" ecc. Se tali situazioni perdurano oltre un certo periodo di tempo il programma andrà ad alterare i PA "coefficiente di funzionalità vasale" o "capacità contrattile miocardica" ecc.

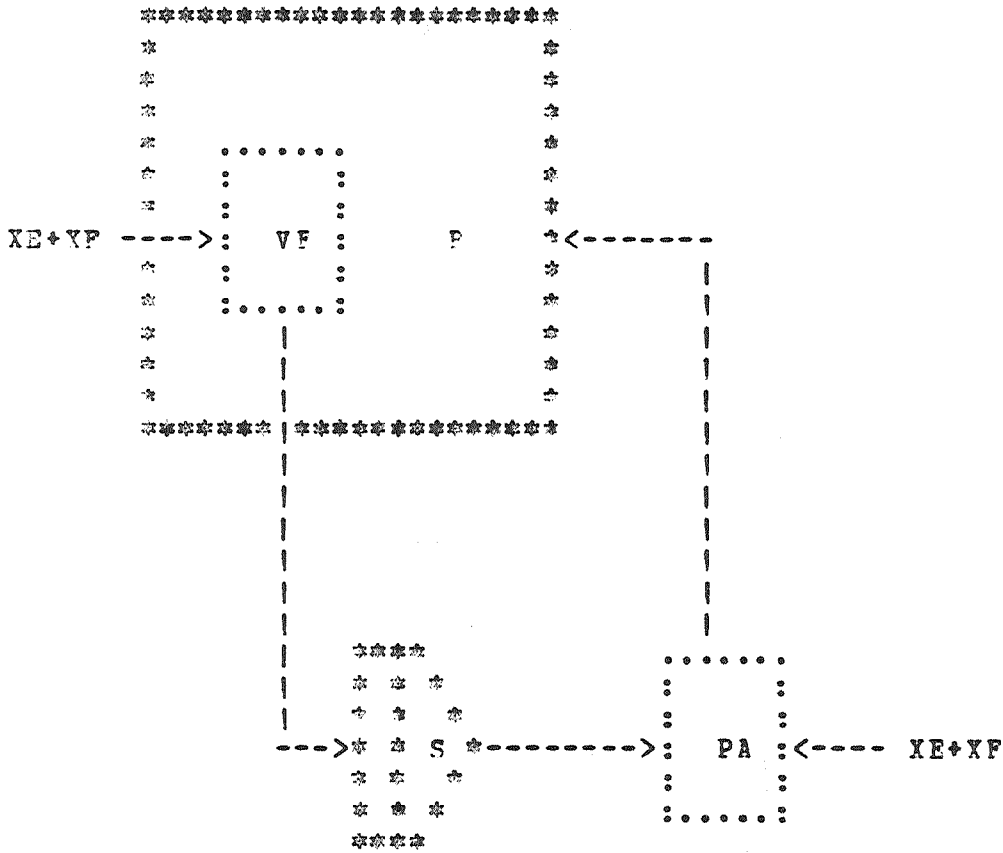
In entrambi i casi le modificazioni dei PA possono essere reversibili o irreversibili. Quando si tratta di modificazioni reversibili l'organismo può da solo riportarsi verso le condizioni normali in un tempo più o meno lungo durante il quale lo stato Q del paziente può essere normale o patologico. Nel caso di modificazioni irreversibili, invece, lo stato Q del paziente è sempre patologico ed è necessario un intervento terapeutico continuo per ripristinare le condizioni fisiologiche o almeno per evitare la morte.

Vogliamo a questo punto far notare come il modello si avvicini sensibilmente alla realtà biologica. Ogni alterazione funzionale infatti richiede a monte un danno strutturale che può aversi non solo a livello anatomico, ma anche a livello cellulare e subcellulare (genetico, enzimatico, ecc). Ogni volta cioè che viene danneggiato il substrato strutturale di una certa funzione si ha inevitabilmente la transizione verso uno stato patologico.

Anche in quei casi infatti in cui il medico non riesce ad identificare le strutture anatomiche danneggiate, e parla perciò di alterazione funzionale, si ha generalmente a che fare con una preesistente alterazione strutturale.

Per simulare quindi degli stati patologici, si dovranno dapprima individuare i PA alterati e poi le R conseguentemente modificate. Nei casi invece in cui non si riescono ad identificare i PA danneggiati si modificheranno semplicemente quelle R che legano alcune VF alle VF alterate. In definitiva nel nostro modello ogni patologia sarà generata cambiando opportunamente certe R.

Il nostro paziente simulato perciò, al pari di un paziente reale, perdurerà nel suo stato normale, cioè le VF varieranno all'interno del range fisiologico grazie alle R che assicurano l'omeostasi, fino a quando non interverranno delle alterazioni abnormi descritte dai PA i quali, cambiando delle R, faranno assumere a qualche VF dei valori patologici.



$Q = (VF.1, \dots, VF.n, PA.1, \dots, PA.m) = \text{stato del paziente}$

VF=variabili funzionali

PA= parametri anatomi ci

R= relazioni che legano le VF

XE= influenze esterne (lesioni, interventi terapeutici, ecc..)

XF= farmaci

S= contatori temporali di condizioni di stress

4- Formulazione del modello

Il modello matematico con cui si e' costruito il simulatore del paziente e' individuato dalle seguenti variabili e relazioni funzionali:

- Variabili d'ingresso. Tali variabili possono essere di due tipi, controllabili e non controllabili. Le prime sono rappresentate dai farmaci che lo studente puo' somministrare con relativo dosaggio. Le seconde sono quelle variabili che rappresentano e definiscono l'ambiente esterno in cui il paziente si evolve.

Si puo' quindi rappresentare l'ingresso del sistema con un vettore

$$X = (X.1, \dots, X.m)$$

Ogni $X.i$ puo' rappresentare per quanto riguarda i farmaci un numero che indica la dose di una certa sostanza, mentre, per quanto riguarda l'ambiente esterno, un numero che indica la grandezza di un certo fattore (per es. concentrazione di ossigeno nell'aria respirata).

- Variabili di stato. Sono le VF e i PA precedentemente definiti che individuano lo stato del paziente e che servono a rappresentare l'anatomia e la funzione degli organi presi in esame.

Lo stato del paziente e' quindi rappresentato da un vettore

$$Q = (q.1, \dots, q.n, p.1, \dots, p.s)$$

dove Q e' lo stato del paziente, ogni $q.i$ e' il valore dell' i -esima VF, e ogni $p.j$ il valore del j -esimo PA.

Poiche' il sistema preso in esame e' un sistema dinamico, lo stato del paziente si evolvera' nel tempo e tale evoluzione sara' descritta dalla funzione F secondo una delle seguenti formulazioni:

-continua

$$Q' = F(Q, X, t)$$

con Q' = derivata prima vettoriale di Q rispetto al tempo t

-discreta

$$Q(t+1) = F(Q(t), X(t), t)$$

con il tempo t quantizzato

Gli argomenti di questa funzione sono: lo stato stesso Q poiche' per ogni variabile esistono piu' relazioni che la legano alle altre variabili di stato, l'ingresso X per mezzo del quale puo' essere modificata l'evoluzione del sistema, ed infine il tempo che puo' comparire esplicitamente nelle varie relazioni (es.: invecchiamento).

- Variabili di uscita. Sono le variabili i cui valori possono essere osservati dall'esterno. Esse rappresentano le misure ottenibili da esami che possono essere eseguiti sul paziente e che servono al medico per individuarne le

condizioni. Saranno rappresentate per mezzo di un vettore.

$$Y = (y.1, \dots, y.s)$$

dove ogni $y.i$ e' il valore della misura richiesta. I valori di ogni variabile $y.i$ dipendono essenzialmente dallo stato in cui si trova il sistema, per cui avremo:

$$Y = G(Q)$$

5- Realizzazione

Per il nostro lavoro siamo partiti dalla realizzazione della funzione F nella formulazione discreta, che rappresenta il modello dinamico per il simulatore, considerando il sistema in evoluzione libera, cioè con ingresso 0.

$$Q(t+1) = F(Q(t))$$

cioè lo stato del paziente ad ogni istante di tempo, e' una funzione dello stato al tempo precedente. Questa ipotesi di lavoro e' stata necessaria per verificare la validità delle relazioni che sono state selezionate.

Si e' dovuto infatti trovare un metodo per mettere insieme tutte le relazioni disponibili in modo che il sistema si comportasse correttamente.

La funzione F e' costituita da un insieme di n funzioni $F.k$ ognuna delle quali ci da' il valore della variabile k -esima ad un dato istante secondo la relazione

$$q.k(t+1) = F.k(Q(t))$$

In letteratura, però, non e' possibile trovare l'espressione analitica di queste funzioni $F.k$. Si trovano in generale delle funzioni di una variabile che legano $q.k$ con altre variabili e che noi rappresentiamo nel modo seguente:

$$q.k = f.k, j(q.j) \quad j=1, \dots, n$$

Allora, in mancanza di una più dettagliata informazione, il valore di $q.k$ al tempo $t+1$ dovrà essere calcolato secondo una espressione del tipo:

$$q.k(t+1) = G.k(f.k, 1(q.1(t)), \dots, f.k, n(q.n(t)))$$

In mancanza di altre informazioni, l'ipotesi più semplice per esplicitare la $G.k$ e' quella differenziale lineare; pertanto la funzione $G.k$ e' stata realizzata mediante la somma delle perturbazioni delle singole $f.k, j$ ottenendo:

$$q.k(t+1) = q^0.k + \text{Somma}(j=1, \dots, n) \text{ di } (f.k, j(q.j(t)) - q^0.k) \quad (2.1)$$

dove $q^0.k$ e' il valore normale della variabile $q.k$.

Per ogni variabile $q.k$ si e' costruita una SUBROUTINE

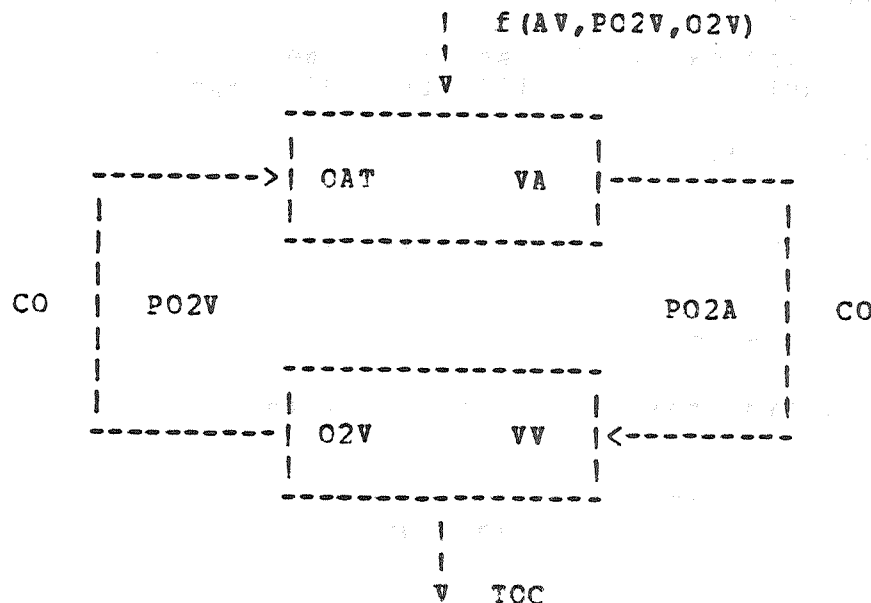
che contiene tutte le f.k,j(q.j) e che da' in uscita il valore della variabile considerata secondo l'espressione (2.1).

6- Trattamento del tempo

La mancanza di relazioni funzioni esplicite del tempo ci ha indotti a definire un modello di simulazione che si evolve per passi discreti; d'altra parte non si sono trovate nemmeno informazioni sul ritardo con cui agiscono le perturbazioni descritte dalle varie relazioni funzionali.

Si e' pensato quindi di risolvere il problema della corrispondenza dei passi di simulazione con il relativo intervallo di tempo reale introducendo alcune variabili di tipo integrale nella cui espressione compare implicitamente il tempo (dt dell'integrale).

Consideriamo il sistema circolatorio suddiviso in maniera tale da evidenziare il ciclo dell'O₂ nel sangue:



- dove:
- AV = ventilazione alveolare
 - PO2V = pressione parziale venosa di O₂
 - PO2A = pressione parziale arteriosa di O₂
 - OAT = quantita' totale arteriosa di O₂
 - O2V = quantita' totale venosa di O₂
 - TOC = consumo totale di O₂
 - CO = portata cardiaca
 - VA = volume di sangue arterioso
 - VV = volume di sangue venoso e capillare

La variazione nel tempo di OAT e di O2V puo' essere espressa dalle equazioni di conservazione:

$$\dot{OAT} = k \cdot PO_{2V} \cdot CO + k \cdot CO \cdot f(AV, PO_{2V}, O_{2V}) - k \cdot PO_{2A} \cdot CO$$

$$\dot{O}_{2V} = k \cdot PO_{2A} \cdot CO - TOC - k \cdot PO_{2V} \cdot CO$$

dove:

- k e' un coefficiente che trasforma le pressioni parziali in concentrazioni;
- $k \cdot PO_{2V} \cdot CO$ indica il flusso di O₂ che il sangue venoso apporta a quello arterioso nell'unita' di tempo;
- $k \cdot CO \cdot f(AV, PO_{2V}, O_{2V})$ indica il flusso di O₂ che viene introdotto nel sangue attraverso i polmoni, che e' funzione anche di PO_{2V} essendo limitata la quantita' di O₂ che il sangue puo' trasportare. La funzione f rappresenta all'equilibrio la differenza artero-venosa di PO₂

$$f(AV, PO_{2V}, O_{2V}) = g(AV, O_{2V}) - PO_{2V}$$

dove g(AV, O_{2V}) e' la pO₂ arteriosa come determinato dalle relazioni T36 e I3;

- $k \cdot PO_{2A} \cdot CO$ indica il flusso di O₂ che il sangue arterioso apporta a quello venoso nell'unita' di tempo.

Risolvendo si ha:

$$\dot{OAT} = k \cdot CO \cdot (PO_{2V} - PO_{2A} + g(AV, O_{2V}) - PO_{2V})$$

$$\dot{O}_{2V} = k \cdot CO \cdot (PO_{2A} - PO_{2V}) - TOC$$

da cui, ritrasformando le pressioni in concentrazioni, si ottiene:

$$\dot{OAT} = -CO \cdot \left(\frac{OAT}{VA} - k \cdot g(AV, O_{2V}) \right) \quad (2.2)$$

$$\dot{O}_{2V} = CO \cdot \left(\frac{OAT}{VA} - \frac{O_{2V}}{VV} \right) - TOC \quad (2.3)$$

Poiche' le derivate usate nel modello sono approssimate dalle seguenti espressioni

$$\dot{OAT} = \frac{OAT(t) - OAT(t-1)}{Dt}$$

$$\dot{O}_{2V} = \frac{O_{2V}(t) - O_{2V}(t-1)}{Dt}$$

dove Dt e' l'intervallo elementare, la (2.2) e la (2.3) diventano:

$$OAT(t) = OAT(t-1) - CO * \left(\frac{OAT(t-1)}{VA} - k * g(AV, O2V) \right) * Dt \quad (2.4)$$

$$O2V(t) = O2V(t-1) + \left(CO * \left(\frac{OAT(t-1)}{VA} - \frac{O2V(t-1)}{VV} \right) - TOC \right) * Dt \quad (2.5)$$

In questo modo siamo riusciti ad esprimere le variabili integrali OAT ed O2V in funzione del passo di simulazione: variando infatti l'intervallo Dt cambia il ritmo di evoluzione di OAT e di O2V e quindi il ritmo dell'intero sistema.

L'unita' di misura di Dt e' il minuto per rispettare le unita' di misura adottate per le altre VF funzioni del tempo. Una scelta ottimale del passo di simulazione e' quella di considerare il massimo di quei Dt che generano una analoga evoluzione del sistema partendo dallo stesso stato iniziale.

Diminuire il passo di simulazione significa avvicinarsi sempre piu' alla reale evoluzione del sistema (che e' quella continua). Cio' pero' comporta un'enorme costo di tempo. In pratica la soluzione migliore e' quella di scegliere il massimo passo di simulazione che dia un'approssimazione accettabile nell'evoluzione del sistema. Fissato un Dt iniziale abbastanza piccolo si controlla quanto differisce lo stato raggiunto dopo alcuni passi da quello raggiunto con un passo di simulazione piu' grande. Se la differenza rientra in limiti accettabili si sceglie il passo piu' grande e si ripete il procedimento, altrimenti si assume il piu' piccolo come passo della simulazione. La soluzione migliore ci e' sembrata quella di far variare dinamicamente il passo durante la simulazione in funzione dello stato raggiunto. Dopo un certo numero di passi di simulazione, tanto piu' grande quanto piu' piccolo e' il valore temporale del passo, si calcola la differenza tra gli stati analoghi raggiunti con il passo attuale e con passo doppio. Se questa differenza rientra in limiti precedentemente stabiliti, si cambia il passo. In caso negativo, si controlla se un dimezzamento del passo attuale comporta variazioni di evoluzione superiori alle stabilite. Questo metodo ha il vantaggio di far evolvere il sistema piu' rapidamente quando si trova in uno stato cronico (cioe' in uno stato in cui le differenze tra stati successivi sono minime), mentre si diminuisce in maniera opportuna il valore del passo quando siamo in presenza di notevoli oscillazioni del sistema (per esempio in conseguenza ad alcuni tipi di patologie acute o di influenze esterne).

L'errore massimo ammesso e' stato determinato sperimentalmente in maniera tale che le varie patologie conservino la stessa dinamica di evoluzione.

7- Ritardi

In letteratura si e' trovato che l'effetto delle variazioni di alcune VF sul valore assunto dalle altre VF e' distribuito nel tempo, per cui e' nata l'esigenza di

$$P'(t) = \frac{P(t) - P(t-2)}{2 \cdot Dt}$$

Stabilito un passo di simulazione unitario avremo che:

$$P'(t) = \frac{P(t) - P(t-2)}{2} \quad (2.8)$$

Sostituendo la (2.8) nella (2.7) si ha:

$$\frac{T \cdot (P(t) - P(t-2))}{2} + P(t) = f(x(t-1))$$

e, ponendo $C(t) = P(t-1)$

$$(T/2 + 1) \cdot P(t) - (T/2) \cdot C(t-1) = f(x(t-1))$$

Infine:

$$P(t) = \frac{f(x(t-1)) + (T/2) \cdot C(t-1)}{T/2 + 1} \quad (2.9)$$

Per ciascuna relazione ritardata si sono introdotte nel sistema due nuove variabili di stato: la $P(t)$ descritta dalla (2.9) e la $C(t)$ uguale al valore di $P(t-1)$.

Queste nuove variabili sono state trattate come tutte le altre costruendo una subroutine per ciascuna di esse.

8- Verifica di stabilita'

Anche applicando il principio della sovrapposizione delle perturbazioni, come descritto nel paragrafo 5, il sistema preso in esame e' fortemente non lineare poiche' molte delle $f.k,j$ note sono non lineari. Tale principio si applica intorno al punto di normalita' $Q^0 = (q^0.1, \dots, q^0.n, p^0.1, \dots, p^0.m)$ che e' quindi uno stato di equilibrio del sistema poiche'

$$f.k,j(q^0.j) = q^0.k \quad \text{per ogni } k \text{ e } j;$$

in sintesi

$$Q^0 = F(Q^0)$$

E' ragionevole pensare che questo stato di equilibrio, per il sistema reale, sia asintoticamente stabile per cui

questa condizione deve essere rispettata anche per il nostro modello. Per verificare tale condizione si e' considerato il sistema linearizzato intorno al punto di normalita'; questo e' stato possibile poiche' le funzioni in quel punto sono tutte continue con le derivate del primo ordine. La linearizzazione da' la possibilita' di considerare lineari le funzioni $f.k,j$ in un intorno del normale e l'intersezione di questi intorni di linearita' rappresenta la zona minima in cui il sistema deve essere asintoticamente stabile.

In questa zona il sistema puo' essere rappresentato nel seguente modo

$$Q(i+1) - Q^0 = A * (Q(i) - Q^0)$$

dove A e' la matrice:

$$\begin{matrix} dF.1/dq.1 & dF.1/dq.2 & \dots\dots & dF.1/dq.n \\ dF.2/dq.1 & dF.2/dq.2 & \dots\dots & dF.2/dq.n \\ \cdot & \cdot & \dots\dots & \cdot \\ \cdot & \cdot & \dots\dots & \cdot \\ \cdot & \cdot & \dots\dots & \cdot \\ dF.n/dq.1 & dF.n/dq.2 & \dots\dots & dF.n/dq.n \end{matrix}$$

Ogni elemento della k-esima riga e' quindi costituito dalla derivata parziale della funzione $F.k$ calcolata nel punto di normalita'. In pratica avremo:

$$A = (a.i, j) \text{ e}$$

$$a.k, j = (dF.k/dq.j) = (df.k, j/dq.j)$$

poiche' $F.k$ e' una somma di funzioni $f.k,i$ e una sola di queste ha come argomento la variabile $q.j$.

Per il calcolo delle derivate parziali delle funzioni $F.k$ si e' usato il metodo di derivazione numerica per due punti simmetrici rispetto al punto di equilibrio Q^0 :

$$\frac{dF.k}{dq.j} = \frac{F.k(q^0.1, \dots, q^0.j+h, \dots, q^0.n) - F.k(q^0.1, \dots, q^0.j-h, \dots, q^0.n)}{2h}$$

$$= \frac{f.k, j(q^0.j+h) - f.k, j(q^0.j-h)}{2h} \quad (2.10)$$

Una volta linearizzato il sistema intorno al punto di normalita', si e' potuto applicare il seguente teorema relativo ai sistemi lineari discreti:

$$Q(t+1) - Q^0 = A * (Q(t) - Q^0)$$

e' asintoticamente stabile se e solo se gli autovalori della matrice A sono in modulo minori di 1. Si sono allora calcolati gli autovalori della matrice A usando un sottoprogramma (11) che calcola gli autovalori con il metodo di Rutishauser. La routine e' stata controllata con delle matrici test (vedi (12) pagg. 10,87,91,97), verificandone anche la velocita' di esecuzione.

Le relazioni trovate in letteratura sono spesso indeterminate a causa di fattori di proporzionalita' non assegnati e di tempi di ritardo delle perturbazioni sconosciuti. Per questi fattori di proporzionalita' e ritardi caratteristici, si dispone soltanto di vaghe approssimazioni numeriche o soltanto di ordini di grandezza. Assegnando detti valori numerici fortemente approssimati, risulta che il sistema e' instabile intorno al punto di normalita' Q^0 . L'ipotesi di stabilita' asintotica delle traiettorie attorno al punto di normalita', risulta pertanto utile a questo punto per trovare una stima ragionevole delle suddette grandezze sconosciute. Cio' e' stato ottenuto con un programma di ricerca automatica come descritto nel prossimo paragrafo.

o- Stabilizzazione

Alcune relazioni risultano pesate con i coefficienti $V.k,j$ e la (2.1) diventa:

$$g.k(t+1) = q^0.k + \text{Somma}(j=1, \dots, n) \text{ di } V.k,j * (f.k,j(g.j(t)) - q^0.k)$$

dove $V.k,j$ e' posto =1 e fisso per quasi tutte le relazioni del sistema ed e' posto in prima approssimazione =1, ma variabile, per quelle funzioni che in appendice B sono classificate con un K.n.

In questo modo i coefficienti $V.k,j$ vanno a moltiplicare le derivate parziali delle $F.k$ nella matrice A, cioe'

$$a.k,j = (dF.k/dg.j) = V.k,j * (df.k,j/dg.j)$$

Come e' stato gia' detto, esistono anche delle $f.k,j$ che sono ritardate per ognuna delle quali sono state introdotte due variabili C e P definite come:

$$P.k(t) = \frac{f.k,j(g.j(t-1)) + 0.5 * T.k,j * C.m(t-1)}{0.5 * T.k,j + 1}$$

$$\text{con } C.m(t) = P.k(t-1)$$

Gli elementi $a.k,j$ relativi a queste variabili saranno del tipo:

$$a.k,j = (dP.k/dg.j) = (df.k,j/dg.j) / (0.5 * T.k,j + 1)$$

$$a.k,m = (dP.k/dC.m) = 0.5 * T.k,j / (0.5 * T.k,j + 1)$$

dove $T.k,j = \text{costante}$ che indica il ritardo della relazione

f.k,j.

E' chiaro quindi che modificando i $v_{k,j}$ e i $T_{k,j}$ si possono cambiare gli elementi della matrice A e quindi i suoi autovalori; nel seguito l'insieme dei $v_{k,j}$ e dei $T_{k,j}$ variabili saranno descritti con un vettore di coefficienti K . Pertanto l'equazione del sistema risultera':

$$Q(t+1) - Q^0 = A(K) * (Q(t) - Q^0)$$

Poiche' il valore dei coefficienti non e' conosciuto a priori, si possono ottenere tali valori in modo che la matrice $A(K)$ abbia autovalori in modulo minori di 1 e quindi il sistema sia asintoticamente stabile nel punto di normalita'. Ogni autovalore e' allora una funzione di K di cui non si conosce l'espressione analitica; si puo' quindi trovare solo una corrispondenza numerica fra coefficienti K e gli autovalori b.r della matrice $A(K)$. Per assicurarci che la condizione

$$|b_i| < 1 \quad i=1, \dots, n$$

sia soddisfatta e' stato usato un programma di minimizzazione per la funzione B cosi' definita:

$$B(K) = |b_{.1}| + |b_{.2}| + \dots + |b_{.n}| \quad (2.11)$$

essa si calcola numericamente una volta assegnato l'insieme dei coefficienti K sconosciuti. Minimizzando la funzione B , costringiamo il piu' grande in modulo degli autovalori b.r a ridursi fino al raggiungimento della condizione di asintotica stabilita'.

La (2.11) e' stata minimizzata usando un metodo di ricerca random del minimo. La ricerca e' iterativa ed i suoi passi sono:

- 1- Si parte da una assegnazione di prima approssimazione per i K , che si memorizzano in $KMIN$, e si calcola la funzione $B(K)$ memorizzandone il valore in MIN .
- 2- Si effettua una generazione random di distribuzione gaussiana con media $KMIN$. Per quanto riguarda la varianza della distribuzione, vengono fissati un valore minimo ed un valore massimo e ad ogni passo il valore della varianza decresce linearmente secondo la funzione:

$$VAR = (X-1) * (VARmin - VARmax) / (Xmax-1) + VARmax$$

dove X indica il numero delle estrazioni, $Xmax$ il numero massimo di estrazioni previste, e VAR la varianza.

- 3- Si calcola il valore della funzione $B(K)$ nel nuovo punto assegnato dal passo 2, e si confronta con MIN . Se il nuovo valore e' migliore, si sostituiscono MIN e $KMIN$ con i nuovi valori. Si ritorna al passo 2 fino al completamento del numero di passi prefissato.

Dei vari metodi di minimizzazione a lungo sperimentati, quello descritto e' risultato di gran lunga il migliore, e come risultato della sua applicazione nel caso

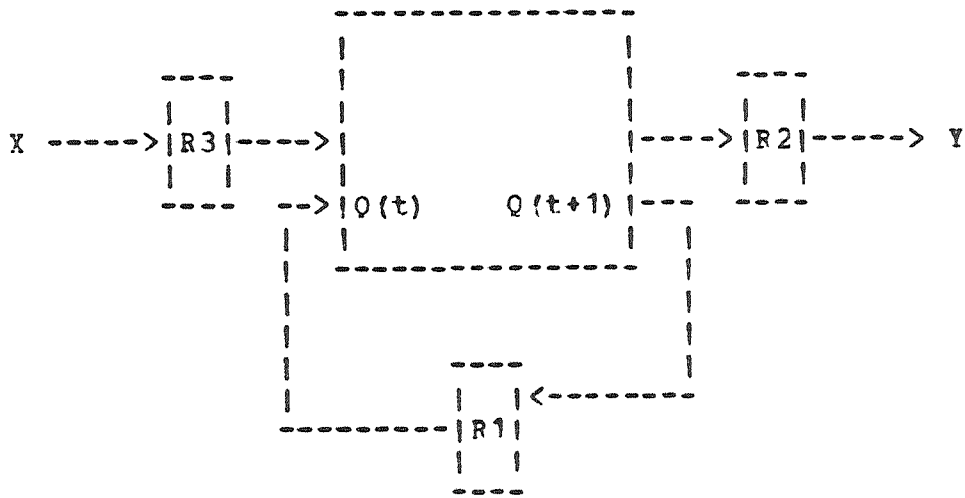
specifico ha portato alla determinazione di un primo punto di stabilita' dopo circa 900 iterazioni a partire dalla prima approssimazione (instabile) che era stata determinata con i valori della letteratura.

10- Modello stocastico

Per quanto il modello sia stato inizialmente realizzato in modo deterministico, al fine di evidenziare meglio i problemi relativi a questo tipo di simulazione, esso e' stato poi implementato in modo da poter essere facilmente tradotto in un modello stocastico.

Una volta ricavato il valore della VF considerata dalle relazioni deterministiche si fa un'estrazione casuale con distribuzione normale. Per ogni variabile detta distribuzione ha per valore medio il valore della VF sopra calcolato, e per deviazione standard un valore fisso preassegnato.

Un modello stocastico di questo tipo ci permette di simulare ogni volta pazienti diversi con un grado di variabilita' determinato dalle deviazioni standard assegnate e dal tipo di patologia simulato.



In figura e' illustrata la schematizzazione del modello completo. X, Y e Q sono rispettivamente l'entrata, l'uscita e lo stato interno del sistema. I blocchi R1, R2 e R3 sono blocchi di randomizzazione che possono essere dimensionati dal docente per modulare la difficulta' dell'esercitazione operando sulle standard deviation delle distribuzioni.

CAPITOLO 3 - INFORMAZIONI

1- Informazioni reperibili

Nel condurre la ricerca delle relazioni e delle variabili da usare nella simulazione, ci siamo trovati a dover trattare informazioni che possono essere suddivise in tre tipi essenziali:

- informazioni già tradotte in relazioni matematiche dove una variabile è funzione di una o più variabili.
- relazioni ricavate da dati sperimentali.
- informazioni generiche o poco attendibili che danno solo l'andamento espresso in forma qualitativa.

È stato necessario un lavoro di selezione per trovare il più grande insieme chiuso di variabili e relazioni, in modo che ogni variabile fosse influenzata e influenzasse le altre rispettando così la struttura a feed-back del sistema. Queste informazioni sono state trattate in modo deterministico per analizzare più facilmente i seguenti problemi:

- Alcune volte due testi diversi presentano misure numericamente differenti e andamenti contraddittori. Queste differenze derivano dal fatto che gli esperimenti sono fatti con strumenti diversi, e quindi con un diverso margine di errore (di cui tra l'altro non viene mai data una valutazione); inoltre spesso le ipotesi di partenza non sono le stesse e non sempre sono tutte esplicite. Di qui la necessità di verificare se le informazioni da noi raccolte sono tra loro compatibili ed omogenee.
- Per molte variabili si sono trovate diverse relazioni perturbanti senza però alcuna informazione circa il contributo relativo che dette relazioni determinano; è sorto quindi il problema di combinare insieme le diverse funzioni in modo da ottenere un corretto funzionamento del simulatore.
- Condizione necessaria perché i primi due punti siano soddisfatti, poiché lo stato normale è uno stato stabile, e che, dato in ingresso al sistema questo stato e calcolate le relazioni in maniera deterministica, si rimanga sempre nello stesso stato.

2- Trattazione delle informazioni

Per realizzare un tale programma si sono dovute tradurre le informazioni qualitative con funzioni matematicamente definite. Il problema è stato risolto analizzando gli andamenti delle curve delle relazioni deterministiche disponibili; in genere questi sono riconducibili a tre tipi: iperboli, parabole e rette. Si sono quindi tradotte le relazioni qualitative con questi tre tipi di funzioni, preoccupandoci inoltre di costruire curve linearizzabili intorno al punto di normalità, rispettando così l'andamento generale delle relazioni biologiche.

Le curve che sono state ricavate da esperimenti, e di cui non siamo riusciti a trovare le espressioni analitiche che ne descrivono l'andamento, sono state discretizzate in

intervalli abbastanza piccoli, e nel programma e' stata fatta un'interpolazione lineare fra punto e punto. Sono stati considerati quegli esperimenti che erano significativi in un range abbastanza ampio di valori.

Alcune volte insieme alla curva che descriveva la relazione fra due variabili e' stata trovata un'ulteriore informazione che ci diceva come alcuni valori di una terza variabile la modificavano. Allora la curva e' stata trattata normalmente, sono state poi ricavate le curve per i valori espliciti della terza variabile, e si e' interpolato fra queste per ricavare le curve per tutti gli altri valori.

Il valore medio normale e gli estremi dell'intervallo fisiologico e patologico di ogni variabile ci sono serviti come riferimento per costruire le curve. Queste curve passano dal punto di normalita' e dagli estremi dell'intervallo fisiologico o patologico, a seconda che l'influenza delle relazioni sia piu' o meno grande. Quando conoscevamo ulteriori informazioni, per esempio punti particolari in cui cambia l'andamento della funzione, si sono usate diverse funzioni per ogni intervallo.

Le curve ricavate da dati sperimentali e che non raggiungevano i valori patologici sono state estrapolate fino a tali valori.

I valori del normale e dell'intervallo fisiologico sono stati ricavati dagli articoli (2), (8) in cui sono riportate le medie ottenute da un certo numero di soggetti sani. Anche in questo caso esistono grosse differenze nei valori riportati da testo a testo, sia per la diversita' degli strumenti di misura usati, sia per il diverso grado di rappresentativita' dei campioni scelti. Di fronte a questa grande varieta' di valori ci siamo attenuti soprattutto a quelli riportati dai testi del Guyton, da cui si e' ricavato la maggior parte delle relazioni. Gli estremi dell'intervallo patologico sono stati ricavati scegliendo il massimo ed il minimo tra i valori che possono essere raggiunti in diversi casi patologici cardiopolmonari.

Alcune variabili, come la forza di contrazione STC e la stimolazione simpatica SS , non sono misurabili. E' stato quindi necessario parametrizzarle: si e' cioe' fatto corrispondere dei numeri alle minime, medie, massime SS e STC .

Tutte le curve sono state scritte traducendo i valori o come percentuale o come differenza rispetto al valore normale. In questo modo anche cambiando i valori di riferimento delle curve viene mantenuto l'andamento ricavato dalle relazioni.

L'insieme delle variabili da noi usato per simulare la funzione cardiopolmonare, puo' essere cosi' suddiviso:

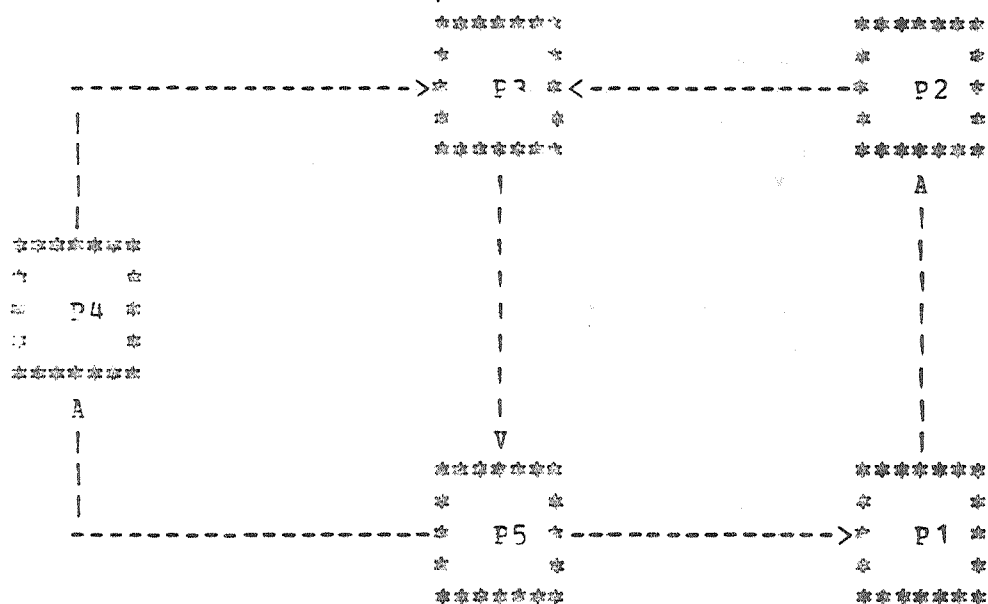
- a- Variabili emodinamiche: pressioni, flussi, resistenze;
- b- Variabili propriamente cardiache: frequenza e forza di contrazione;
- c- Variabili di tipo nervoso: stimolazione simpatica;
- d- Variabili fisico-chimiche del sangue: pressioni parziali di ossigeno e di anidride carbonica e pH.

In appendice A e' fornito l'elenco delle variabili funzionali usate e una tabella che schematizza le influenze tra le variabili.

3- Integrazione degli effetti

I sistemi di controllo che vengono descritti in letteratura non agiscono separatamente ma in sequenze temporali e in strutture tipicamente gerarchiche che assicurano la coordinazione tra controllo centrale e locale.

Al momento di formalizzare il modello e' stato percio' necessario trovare una struttura matematica che ci permettesse di concatenare i singoli feed-back. Si sono infatti presentate situazioni come quella illustrata in figura, dove le variabili P3 e P5 fanno parte di entrambi i feed-back P3-P5-P4 e P1-P2-P3-P5 e dove sulla variabile P3 ci sono due influenze che dobbiamo in qualche modo combinare.



La scelta di sommare gli effetti delle variabili P2 e P4 su P3 ci permette di rappresentare le F.k in modo semplice e facilmente programmabile; ci garantisce inoltre che l'errore, quando ci si allontana dal normale, cresca in modo lineare.

Le f.k,j(Pj) che si trovano mettono in relazione una variabile con un'altra e mai con se stessa. Cioe' le F.k sono funzioni del tipo:

$$F.k = f.k,j(Pj) \quad \text{con } j \neq k.$$

E' stato verificato comunque sperimentalmente se era possibile che una VF fosse funzione di se stessa. Per ogni Vⁿ si e' supposto, ad un certo passo t, di riportare improvvisamente tutto il sistema alla normalita' escluso la Vⁿ considerata. Qualcuna, al passo successivo t+1, ritorna al valore normale; altre, come VT, rimangono al valore che hanno a quel momento. Le VF del tipo VT, cioe', hanno memoria del loro valore al passo precedente; per queste VF la F.k diventa:

$$F.k(Q(t)) = F.k(Q(t-1)) + f.k,j(P.j) \quad \text{con } j \neq k.$$

4- Caratteristiche del modello

Il modello e' stato strutturato in modo da soddisfare una importante caratteristica: l'espandibilita'. Poiche' le informazioni mediche sono in continua espansione ed evoluzione, e quelle esistenti non sono completamente affidabili, si rende necessario l'uso di una struttura elastica in grado di poter essere completata con l'aggiunta di nuove informazioni e l'eventuale correzione di quelle meno esatte. Per soddisfare queste ipotesi si e' costruita una subroutine per ogni variabile dentro la quale mettere le informazioni relative a tale variabile. In ingresso c'e' lo stato del paziente al tempo considerato, in uscita il valore della variabile ricavato dalle relazioni.

Con una tale struttura programmatica aggiungere nuove variabili significa aggiungere nuove subroutines, ed aggiungere una nuova informazione su una variabile equivale al aggiungere la relazione relativa a quella variabile.

Sebbene il sistema debba essere ricalibrato ai fini della stabilita', questo e' fatto automaticamente dal programma con un nuovo calcolo dei coefficienti delle relazioni.

CAPITOLO 4 - STABILITA'

1- Stabilita' in grande

Il metodo che si e' usato per la stabilita' ci garantisce che il punto di normalita' sia un punto asintoticamente stabile, che soddisfi cioe' la seguente condizione:

per ogni $\epsilon > 0$ esiste un $\delta > 0$ tale che per tutti i Q che soddisfano la relazione

$$\| Q - Q^0 \| \leq \delta \text{ si ha che}$$

$$\| F(Q(T+t), C, T+t) - F(Q^0(T+t), C, T+t) \| \leq \epsilon \text{ per ogni } t \geq 0$$

$$\text{e } \lim_{t \rightarrow \infty} \| F(Q(T+t), C, T+t) - F(Q^0(T+t), C, T+t) \| = 0$$

per t che tende a infinito.

dove T e' l'istante iniziale (13).

Poiche' non vengono posti limiti su δ , la condizione del teorema puo' essere soddisfatta per un δ molto piccolo: cio' significa che la zona in cui il sistema e' asintoticamente stabile puo' essere molto piccola. In realta', una volta stabilizzato il sistema nel punto di normalita', non si ha nessuna informazione sull'estensione della zona in cui esso e' asintoticamente stabile; si puo' pero' asserire che tale zona e' ampia almeno quanto il dominio di linearita' delle relazioni del sistema.

Nel nostro modello le dimensioni della zona di stabilita' possono essere troppo piccole a causa dell'inesattezza e approssimazione di molte informazioni reperite. Si e' cercato allora di applicare i criteri della stabilita' in grande in modo da determinare tale zona ed eventualmente massimizzarla variando i coefficienti ed i ritardi delle nostre relazioni.

Esistono metodi per determinare con esattezza la regione di asintotica stabilita' che si basano sulla determinazione di funzioni di Liapunov. Tali metodi, pero', sono per lo piu' di interesse teorico e non si possono applicare praticamente a sistemi di ordine maggiore del secondo non esistendo metodi efficaci e sistematici per la determinazione della funzione di Liapunov, che non e' analiticamente derivabile (10,13).

2- Stabilita' in piccolo

Non potendo determinare la zona di asintotica stabilita' del sistema si e' cercato di assicurarci empiricamente che il sistema fosse il piu' stabile possibile nel punto di normalita' rendendo gli autovalori della matrice A del sistema linearizzato il piu' possibile minori di 1 in modulo. Questo e' stato fatto come descritto nel capitolo 2, per mezzo di un programma di minimizzazione variando opportunamente i coefficienti e i ritardi delle relazioni.

Analizziamo i criteri adottati per la realizzazione

di un tale programma.

Per ogni coefficiente e' stato determinato un limite superiore ed inferiore. Infatti bisogna evitare che un coefficiente assuma valori minori od uguali a zero, perche' in questo modo si cambierebbe addirittura il verso della relazione o si eliminerebbe il suo effetto. Il limite superiore e' stato imposto per evitare che una relazione assuma una eccessiva influenza sul sistema rispetto alle altre.

Per quanto riguarda i ritardi il limite inferiore e' stato imposto in modo che il passo di simulazione sia al massimo la decima parte del minimo ritardo; il massimo e' stato scelto entro limiti realistici.

I limiti massimi entro cui far variare le varianze per le estrazioni casuali nella ricerca del minimo sono stati determinati sperimentalmente. Una varianza troppo grande, sebbene permetta di esplorare in maniera piu' ampia la funzione da minimizzare, comporta una ricerca troppo costosa in tempo di elaborazione. Una varianza troppo piccola, d'altra parte, ha l'inconveniente di limitare la ricerca in uno spazio limitato. Ai fini della ricerca del minimo quest'ultima soluzione comporta che, se il valore iniziale della funzione e' vicino ad un minimo relativo, con grande probabilita' la ricerca terminera' proprio in questo punto. La soluzione e' un compromesso tra il costo della ricerca e la possibilita' di poter raggiungere il minimo assoluto della funzione nel dominio da noi preso in esame.

Il limite inferiore della varianza e' stato determinato in modo che i nuovi coefficienti e ritardi che vengono trovati subiscano variazioni significative del loro valore.

Il criterio con cui si diminuisce la varianza all'aumentare del numero delle estrazioni e' giustificato dall'esigenza di trovare un minimo in un tempo relativamente breve. Diminuire la varianza comporta che, dopo una ricerca iniziale abbastanza ampia, ci si restringa in un intorno del minimo trovato pur persistendo una probabilita' se pur piccola di potersi allontanare da tale punto per trovare un valore ancora piu' piccolo.

CAPITOLO 5 - STATI PATOLOGICI

Questo capitolo, in cui sono presi in considerazione l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, vuole essere un esempio di come il nostro modello possa generare patologie.

1- Ipertensione

Elencheremo alcuni tipi di ipertensione specificando, in ogni caso, i parametri anatomici la cui alterazione è responsabile della malattia.

- Ipertensione renale.

I reni sono interessati nell'omeostasi della pressione arteriosa con il sistema renina-angiotensina e con il metabolismo idro-elettrolitico.

Di conseguenza i reni possono causare ipertensione 1) attivando il sistema renina-angiotensina (come in tutte quelle malattie renali nelle quali esiste una situazione ischemizzante il glomerulo -nefropatie monolaterali causate da malattie del parenchima renale e delle vie urinarie o da lesioni vascolari-) oppure 2) alterando il ricambio idro-salino (glomerulo nefriti acute ecc.).

Nel caso 1) il danno renale altera la relazione che lega la variabile funzionale PMA con la variabile funzionale "concentrazione di renina nel sangue"; quest'ultima variabile funzionale non figura esplicitamente tra le nostre variabili funzionali scelte. Il perdurare però di un'alta concentrazione di renina nel sangue produce un aumento del VT e una alterazione del parametro anatomico "lume vasale" (vedi appendice C fig. 1). In definitiva verranno ad essere traslate verso destra le relazioni I19, I40, I14, I16, e verso sinistra le relazioni I11, I17, I38; verrà inoltre ad essere ruotata in senso antiorario la relazione I8.

Nel caso 2) invece il danno anatomico produce un aumento di ritenzione sodica e quindi un aumento del VT. Viene traslata verso destra la relazione I16.

- Ipertensione endocrina.

- Feocromocitoma. In questo caso risulta piuttosto facile individuare il danno anatomico nella neoplasia della midollare surrenale. Si viene ad avere una più alta concentrazione di adrenalina nel sangue con una conseguente traslazione verso sinistra delle relazioni I18, G23, e una rotazione antioraria delle relazioni I51, I52.

- Paraganglioma. Anche qui il danno anatomico è rappresentato da una neoplasia del tessuto cromaffine, in sede però paraaortica e paracarotidea, con aumentata produzione di noradrenalina. Vengono traslate verso sinistra le relazioni I17, I38, e verso destra la relazione I14.

- Iperaldosteronismo primitivo (morbo di Conn). Si tratta in questo caso di un adenoma della corteccia surrenale con aumentata produzione di aldosterone il quale, a sua volta, causa un aumento del VT e una alterazione del parametro anatomico "lume vasale" (vedi appendice C fig. 1). Vengono quindi ad essere traslate verso sinistra le

relazioni I17, I38, e verso destra le relazioni I14, I16.

Nell'ipertensione esiste un circolo vizioso: quali che siano cioè i fattori che hanno determinato l'ipertensione, questa poi si sgancia dalla causa che l'ha determinata causando danni a dei parametri anatomici i quali mantengono l'ipertensione nonostante l'allontanamento della causa primitiva.

Si possono avere cioè alterazioni vasali con riduzione del lume vasale a causa 1) dell'ispessimento dell'intima e dell'ipertrofia della media e/o 2) dell'accorciamento permanente delle fibre muscolari conseguente alla contrazione prolungata della parete arteriolare e/o 3) della progressiva sostituzione fibrosa delle preesistenti lesioni arteriolari conseguenti all'elevato carico pressorio. Vengono perciò ad essere traslate verso sinistra le relazioni I17, I38, e verso destra la relazione I14.

Si può pensare anche ad un adattamento dei pressocettori arteriosi ad un livello tensivo superiore per cui la loro soglia di stimolazione permane elevata nonostante il recedere della causa che ha indotto inizialmente l'ipertensione. Viene ad essere traslata verso destra la relazione I19.

Si possono avere poi lesioni nervose, renali, cardiache ecc. Le lesioni cardiache ci interesseranno particolarmente per la genesi dello scompenso cardiaco da ipertensione.

2- Scompenso cardiaco

Anche in questo caso prenderemo in considerazione solo alcuni tipi di scompenso.

Nel caso ad esempio di una insufficienza mitralica si determinerà una traslazione verso destra della relazione G6 e una rotazione antioraria della relazione I42. Il progressivo aumento della pressione endoventricolare diastolica e dell'atrio sinistro porteranno poi ad un interessamento del territorio vascolare polmonare con i caratteristici segni di stasi polmonare sino all'edema polmonare acuto.

Si osservano così danni a certi parametri anatomici come "diminuita compliance", diminuita capacità di diffusione per "ispessimento della membrana alveolo-capillare", "maggior numero di shunt artero-venosi", "diminuzione della superficie alveolare" disponibile per gli scambi gassosi, tutte alterazioni causate in ultima analisi dall'"iperdistensione del polmone" conseguente alla trasudazione idro-salina negli spazi alveolari. Vengono ad essere traslate verso destra la relazione G32, e verso sinistra la relazione G30; vengono inoltre ruotate in senso antiorario la relazione I41, e in senso orario la relazione G36.

Per quanto riguarda lo scompenso da ipertensione l'alto regime pressorio determina un'ipertrofia ventricolare

sinistra che a lungo andare però non riesce più ad assicurare un sufficiente CO. In altre parole gli stessi parametri anatomici che con la loro alterazione avevano causato l'ipertensione possono poi causare uno scompenso cardiaco. Verrà quindi ad aversi una traslazione verso destra della relazione G6 e una rotazione antioraria della relazione I42 e, successivamente, per quanto riguarda il quadro polmonare, una traslazione verso destra della relazione G32, una traslazione verso sinistra della relazione G30, una rotazione antioraria della relazione I41, e una rotazione oraria della relazione G36. È chiaro che in questo caso saranno alterate anche le relazioni interessate nella genesi dell'ipertensione.

3- Formalizzazione dei PA (parametri anatomici)

Ogni parametro anatomico viene rappresentato nel simulatore con un parametro di stato che può assumere valori compresi tra 0 e 1. Il valore 0 rappresenta l'integrità del parametro anatomico mentre il valore 1 la massima alterazione prevista.

Poiché i parametri anatomici agiscono sulle relazioni tra le variabili funzionali mediante traslazioni o rotazioni delle curve che rappresentano tali relazioni, le influenze di questi parametri saranno realizzate mediante dei termini additivi o moltiplicativi che vanno a modificare i valori ottenuti dalle relazioni.

Ad esempio se la relazione che lega la variabile funzionale $g.k$ alla variabile funzionale $g.j$ dipende dal parametro anatomico $p.s$ in maniera additiva avremo:

$$g.k = f.k,j(q.j + a.k,s * p.s)$$

dove il coefficiente $a.k,s$ indica di quanto la curva viene traslata.

Se la $f.k,j$ dipende da $p.s$ in maniera moltiplicativa avremo invece:

$$g.k = f.k,j(q.j) * (a.k,s * p.s + 1)$$

I coefficienti $a.k,s$ sono stati scelti arbitrariamente sulla base dell'intervallo massimo di variazione delle variabili funzionali. Ciò è giustificato dal fatto che i parametri anatomici non sono una misura della patologia ma soltanto un indice del percorso della patologia stessa. Le tabelle seguenti elencano i parametri anatomici scelti e le relazioni coinvolte.

PARAMETRI ANATOMICI

PA1=COEFFICIENTE DI FUNZIONALITA' DEL PARENCHIMA RENALE

PA2=COEFFICIENTE DI FUNZIONALITA' GLOMERULARE

PA3=LUME VASALE

PA4=COEFFICIENTE DI FUNZIONALITA' DELLA MIDOLLARE SUPRARENALIA

PA5=COEFFICIENTE DI FUNZIONALITA' DEL TESSUTO CROMAFFINE

PA6=COEFFICIENTE DI FUNZIONALITA' DELLA CORTECCIA SUPRARENALIA

PA7=COEFFICIENTE DI FUNZIONALITA' DEI PRESSOCETTORI

PA8=COEFFICIENTE DI FUNZIONALITA' VALVOLARE

PA9=COEFFICIENTE DI FUNZIONALITA' POLMONARE

PA10=CAPACITA' CONTRATTILE CARDIACA

	REL.RUOTATA IN SENSO ANTIORARIO	REL.RUOTATA IN SENSO ORARIO	REL.TRASLATA A SINISTRA	REL.TRASLATA A DESTRA
PA1	I8		I11	I16,I19,I40
PA2				I16
PA3			I17,I38	I14
PA4	I51,I52		I18,G23	
PA5			I17,I38	I14
PA6				I16
PA7				I19
PA8	I42			G6
PA9	I41	G36	G30	G32
PA10	I42		I47	I55

CAPITOLO 6 - SINTOMI ED ESAMI CLINICI

Nel caso reale la sintomatologia clinica ed i risultati degli esami di laboratorio sono i mezzi principali per valutare lo stato interno del paziente onde somministrare le terapie del caso.

Sempre nel caso reale questo tipo di dati presenta un errore di misura spesso rilevante e quindi la loro interpretazione e' affetta da incertezza.

Importante notare che intercorre sempre un tempo di risposta, dipendente dal tipo di esame, tra la sua richiesta e la disponibilita' del risultato, mentre lo stato patologico del paziente si evolve indipendentemente. Altro fattore da tener presente e' la perturbazione dello stato interno del paziente che certi esami possono apportare con la loro semplice esecuzione.

Infine i risultati degli esami sono a volte modificati in modo imprevedibile dalla stessa terapia somministrata, altre volte questa modificazione e' addirittura utile per formulare una diagnosi (ex-iuvantibus).

Nel modello di interazione tra paziente simulato e studente sono state inserite le suddette condizioni operative in modo da avvicinarsi il piu' possibile al caso reale. Allora sono stati classificati sintomi ed esami in due gruppi:

- a) quelli a risposta immediata e privi di effetti perturbanti (quali ad esempio i segni Cianosi, Angina, Dispnea, Cefalea, e le misure della frequenza cardiaca e delle pressioni arteriose massima e minima);
- b) quelli a risposta differita con o senza perturbazione (quali ad esempio il Cateterismo e la Spirometria).

Nel protocollo di interazione studente-paziente, gli esami del primo gruppo vengono forniti automaticamente; gli altri solo su richiesta specifica. Il programma tiene conto del tempo reale che intercorre tra la richiesta e la disponibilita' del risultato. La perturbazione viene simulata agendo sulle dispersioni delle distribuzioni casuali della parte stocastica del modello.

In Appendice D e' fornito l'elenco dei sintomi e degli esami di laboratorio trattati dal programma.

CAPITOLO 7 - FARMACI

1- Descrizione farmaci

La terapia farmacologica e' senz'altro la piu' usata nei paesi occidentali. Di conseguenza una notevole parte del nostro lavoro e' stata dedicata allo studio bibliografico dei farmaci piu' comunemente usati negli stati patologici cardiovascolari.

Tali farmaci sono stati suddivisi in 5 gruppi e per ognuno di essi sono stati tracciati dei diagrammi che illustrano il loro effetto qualitativo sulle VF del sistema cardiovascolare (vedi appendice C) (6, 15, 16, 20, 21, 22, 30).

Si sono cercati soprattutto effetti quantitativi, ma, analogamente a quanto avvenuto nella raccolta di informazioni sulle P, non si e' potuto fare altro che constatare la scarsita' di informazioni di tipo quantitativo reperibili in letteratura. Soltanto in questi ultimi anni (17, 29) si sta cercando di quantizzare l'effetto dei farmaci con un approccio diverso, compiendo uno studio a due differenti livelli:

- 1- per ogni dose ev. o im. somministrabile determinare gli andamenti delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci in funzione del tempo;
- 2- per ogni concentrazione plasmatica dei farmaci determinare quantitativamente gli effetti in funzione del tempo.

Cio' al fine di risolvere i problemi legati alla maggiore o minore capacita' del paziente di metabolizzare ed eliminare i farmaci e di asscrbirli nel caso di somministrazioni orali. Questi studi pero' sono soltanto agli inizi e non si dispone quindi al momento attuale di informazioni di questo tipo sufficientemente esatte.

Inoltre, nei lavori compiuti fino ad ora secondo l'approccio tradizionale dello studio del rapporto dose-effetto, vengono descritti dei risultati completamente opposti sull'effetto di alcuni farmaci su certe VF. Cio' dipende da molti fattori:

- 1- non vengono usate generalmente dosi uguali in ogni studio;
- 2- l'effetto viene spesso misurato in associazione con altri farmaci;
- 3- un farmaco viene spesso usato in associazione con altri farmaci;
- 4- l'effetto varia a seconda delle cause che hanno indotto uno stesso stato patologico;
- 5- i pazienti possono presentare alterazioni collaterali; in particolare possono avere una minore funzionalita' renale e/o epatica e quindi una minore capacita' di metabolizzare il farmaco.

Per quanto riguarda ad esempio gli effetti del propanololo e dei beta-bloccanti in genere sull'ipertensione arteriosa, secondo alcuni autori non vi sarebbe alcun effetto antiipertensivo (26, 31), secondo altri tale effetto sarebbe modesto (27) o rilevabile solo in posizione supina (24, 25); per altri ancora vi sarebbe un notevole effetto

dove in generale $K = F(VF.1, \dots, VF.n, PA.1, \dots, PA.m)$.
Passando alla formulazione discreta avremo:

$$C(i) = C(i-1) + (X(i) - K * C(i-1)) * Dt \quad Dt = \text{passo di simulazione}$$

Per ragioni di semplicità considereremo nella simulazione la quantità di farmaco presente nel sangue invece della concentrazione, per cui avremo (detta M la quantità di farmaco):

$$M(i) = M(i-1) + (Y(i) - K * M(i-1)) * Dt$$

dove $Y(i) = X(i) * V$ ($V = \text{volume di sangue}$) e quindi $Y(i)$ sarà espresso in mg/min. Sapendo che la curva di diluizione del farmaco si può esprimere come $y = Q * e^{**}(-Kt)$ (dove Q è la quantità di farmaco nel sangue) e che $y(T) = 0.5 * Q$ (dove T = half life), otterremo che $K = -1/T * \ln(0.5)$, relazione utile quando si conosca l'half life del farmaco.

Si ottiene con questo formalismo che l'andamento della quantità di farmaco in funzione del tempo sarà crescente finché $X > K * C$ per diminuire esponenzialmente con una costante di tempo funzione del valore dell'half life quando $X = 0$. Questo modo di rappresentazione ci permette di trattare sia farmaci che vengono somministrati continuamente (nel qual caso si avrà che la quantità di farmaco nel sangue crescerà fino a raggiungere un plateau); sia farmaci che vengono forniti a tempi discreti (assegnando un piccolo tempo di somministrazione con alto flusso specifico). L'azione globale del farmaco si ottiene assegnando quelle che sono le sue azioni elementari. Pertanto le osservazioni cliniche che possono essere trovate in letteratura vanno interpretate al fine di individuare, tra tutti gli effetti osservati, i soli effetti elementari che determinano nel sistema gli effetti secondari in virtù della interazione tra le VF. Inoltre in letteratura è già difficile trovare gli effetti in funzione della concentrazione della sostanza attiva nel sangue. Una prima schematizzazione dell'azione dei farmaci comporta le seguenti ipotesi. Si sono suddivisi i farmaci in due categorie: quelli che aumentando la concentrazione vanno incontro a fenomeni di saturazione, e quelli che ad un aumento della concentrazione provocano un aumento dell'effetto fino a valori non compatibili con la vita. Le curve del primo tipo sono state così costruite: si considera la curva formata da due rette: una è la retta $y = \text{effetto massimo}$, e l'altra è la retta che passa per i punti concentrazione zero-effetto zero e che ha per pendenza quella calcolabile per piccole concentrazioni sulla base dei dati disponibili in letteratura. Si applica poi lo smoothing a tale curva per togliere i punti angolosi. Non si trattano invece, in questo lavoro, le curve del secondo tipo.

L'effetto di un farmaco su una VF in genere è ritardato di un certo tempo T. Per questi ritardi si è seguita la stessa struttura già usata per le VF, cioè si sono introdotte per ciascuna relazione altre due variabili per creare un ritardo del primo ordine. Poiché in letteratura si trova solo il valore del ritardo con cui

agisce il farmaco, si e' usato come ritardo della relazione concentrazione-effetto il valore dato dalla differenza tra i picchi della concentrazione e dell'effetto (cioe' la differenza tra il ritardo dell'effetto e quello della concentrazione).

In appendice C e' fornita la schematizzazione delle influenze dei farmaci.

APPENDICE A

SIMBOLOGIA E METODI DI INTERPOLAZIONE USATI

Le relazioni qui descritte vengono indicate in tre modi diversi:

- In : Implicazioni; queste relazioni sono state tradotte da informazioni di tipo qualitativo.
 - Gn : Tabelle; ottenute discretizzando le curve trovate in letteratura quando non si conoscono le funzioni che descrivono le relazioni.
 - Un : Uguaglianze; le relazioni in questo caso sono state trovate sotto forma di espressione analitica.
- dove n e' un numero progressivo distintivo.

Per mantenere l'andamento delle relazioni indipendente dai valori normali del paziente e dagli intervalli fisiologici e patologici trovati, le curve sono state descritte sempre in riferimento (additivo o moltiplicativo) al valore normale. Per le tabelle i valori sulla sinistra rappresentano la VF indipendente, quelli sulla destra la VF dipendente. La ricerca del valore della funzione nelle tabelle e' fatta secondo la funzione di interpolazione:

$$I1 = 1 + (RAP - Q) / P$$
$$X0 = Q + (I1 - 1) * P$$

dove P e' l'intervallo con cui si sono discretizzati i valori sull'ascissa. RAP il rapporto tra il valore attuale della variabile indipendente e il suo valore normale. Q il primo valore della variabile indipendente nella tabella. I1 rappresenta l'intervallo in cui cade il valore della VF indipendente. X0 il valore del primo estremo di tale intervallo. Infine si interpola linearmente secondo la formula:

$$VF = TAB(I1) + (RAP - X0) * (TAB(I1+1) - TAB(I1)) / P$$

Il massimo patologico di una VF P1 e' indicato come "P1max", il minimo "P1min"; il massimo ed il minimo dell'intervallo fisiologico rispettivamente come "P1maxf" e "P1minf". Il valore normale viene indicato con "P1c".

La VF stimolazione simpatica (SS) e la forza di contrazione (STC) le quali non sono misurabili, sono state parametrizzate come:

$$\begin{aligned} SS_{min} \text{ e } STC_{min} &= 0 \\ SS_{minf} \text{ e } STC_{minf} &= 1 \\ SS_0 \text{ e } STC_0 &= 2 \\ SS_{maxf} \text{ e } STC_{maxf} &= 3 \\ SS_{max} \text{ e } STC_{max} &= 4 \end{aligned}$$

I coefficienti T.n vengono indicati in calce alla descrizione di ogni relazione, specificando anche se trattasi di ritardi. I valori riportati sono quelli ottenuti dall'ultima ottimizzazione effettuata sulla condizione di stabilita' asintotica delle traiettorie del sistema attorno al punto di normalita'.

I coefficienti di tipo moltiplicativo producono una

rotazione delle relazioni intorno al punto di normalita' fino a garantire che il sistema sia stabile asintoticamente in questa zona. Poiche' in questo modo l'andamento delle relazioni fuori di questa zona viene alterato, e' stato necessario trovare un metodo con cui si potessero modificare le relazioni in modo che rispettassero sia la condizione di stabilita' intorno al normale, sia gli andamenti assegnati agli estremi dell'intervallo di definizione. Si e' pertanto costruita, per ognuna di queste relazioni, una funzione F raccordata:

$$F=f * g$$

dove f e' la funzione originaria e g una funzione di raccordo cosi' definita: chiamati x1 e x2 gli estremi dell'intervallo di definizione e x0 il punto di normalita' $g(x1)=g(x2)=g(x0)=1$. Se Tx e' il coefficiente assegnato alla relazione e df(x0) la derivata della funzione originaria nel punto di normalita', avremo che:

$$dF(x0) = d(f(x0) * g(x0)) = df(x0) * g(x0) + dg(x0) * f(x0)$$

Considerando che la funzione f e' normalizzata ($f(x0)=1$), sostituendo otterremo:

$$dF(x0) = df(x0) + dg(x0) \quad \text{da cui}$$

$$dg(x0) = dF(x0) - df(x0)$$

Poiche' $dF(x0) = Tx * df(x0)$ otterremo:

$$dg(x0) = Tx * df(x0) - df(x0) = df(x0) * (Tx - 1)$$

Fornito in ingresso un valore che indica l'errore massimo che si attribuisce alla curva originaria, si considerano le due rette parallele all'asse X ottenute sommando e sottraendo tale valore dalla retta $y=1$. Si determina cosi' una fascia entro la quale va costruita la funzione g risultante. I valori dei punti di intersezione X3 e X4 determinati dall'incontro della retta passante in X0 con la derivata dg(X0) con le due rette sopra determinate (chiamate Y1 e Y2), sono dati dall'espressione:

$$X3 = \frac{(Y2 + dg(X0) - 1)}{dg(X0)}$$

$$X4 = \frac{(Y1 + dg(X0) - 1)}{dg(X0)}$$

(a seconda del segno di dg(X0) Y1 e Y2 sono invertiti). Si costruiscono poi le rette passanti per i punti (X1, 1); (X3, Y2) e (X2, 1); (X4, Y1) che hanno quindi le derivate:

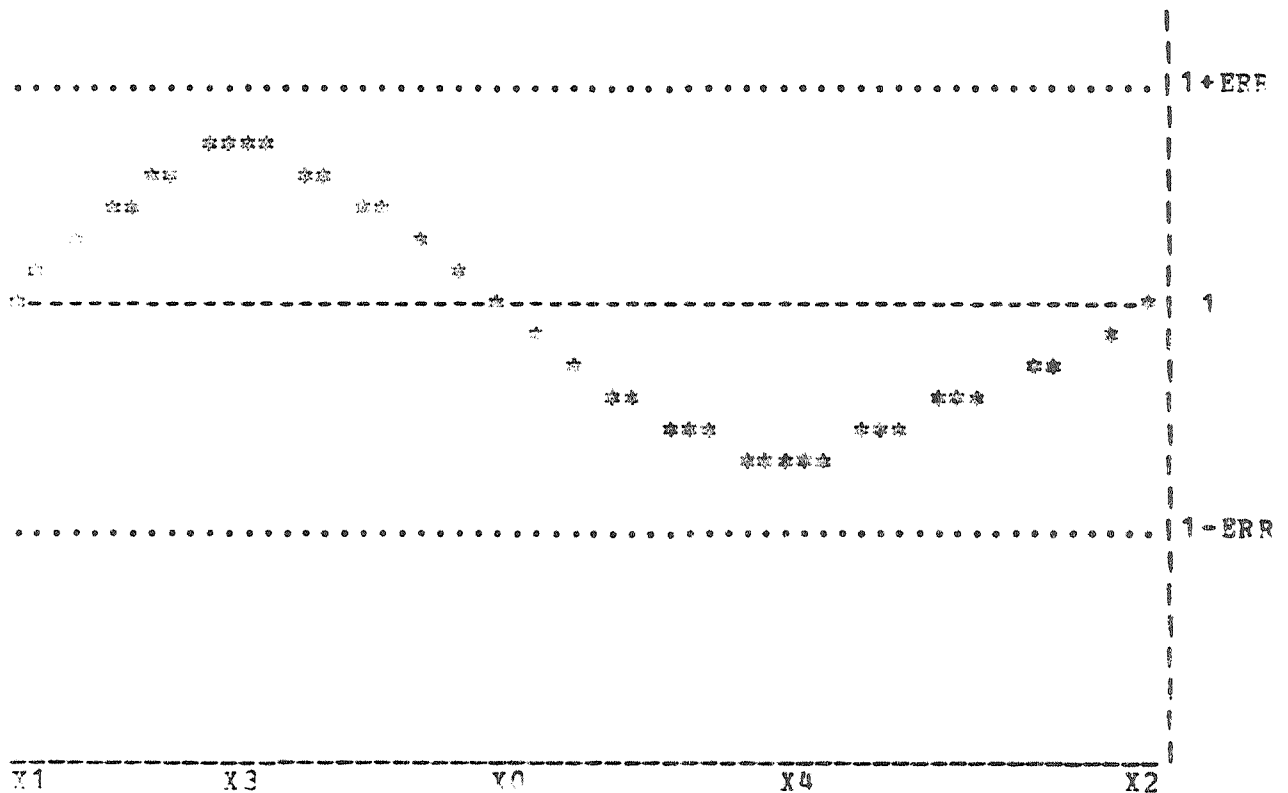
$$dg(X1) = \frac{(Y1-1)}{(X3-X1)}$$

$$dg(X2) = \frac{(Y2-1)}{(X4-X2)}$$

(se $dg(X0) < 0$ $Y1$ e $Y2$ sono invertiti).

La prima approssimazione che si ottiene della curva g e' allora la curva formata dall'intersezione delle tre rette passanti per $X1, X2, X0$ e rispettivamente con derivate $dg(X1), dg(X2), dg(X0)$. Dopo aver discretizzato la curva, si applica la tecnica dello smoothing iterativamente per stondere i punti angolosi per un numero di volte tale da non indurre apprezzabili variazioni della funzione risultante F nella zona di normalita'. Se la funzione f era monotona, si controlla che sia rispettata la condizione di monotonicita' della F continuando con lo smoothing nella zona dove non lo e'.

La curva F ottenuta dal prodotto $f \cdot g$, avra' cosi' il pregio di mantenere lo stesso andamento della funzione originaria f ed inoltre di rispettare la condizione di stabilita'. Inoltre si potra' variare l'affidabilita' delle relazioni qualitative modificandone le percentuali di errore assegnate. Per visualizzare meglio l'andamento della funzione g , ne riportiamo in figura un esempio nel caso di $df(X0) > 0$ e $Tx < 1$ (oppure $df(X0) < 0$ e $Tx > 1$).



ELENCO DELLE VARIABILI

SIMBOLO	SIGNIFICATO	UNITA' DI MISURA
PAS	PRESSIONE ATRIO SINISTRO	mmHg
PMA	PRESSIONE MEDIA ARTERIOSA	mmHg
PMS	PRESSIONE MEDIA SISTEMICA	mmHg
SS	STIMOLAZIONE SIMPATICA	param.
RPS	RESISTENZE PERIFERICHE SISTEMICHE	PRU
RCC	RESISTENZE CORONARICHE	PRU
STC	FORZA DI CONTRAZIONE	param.
HR	FREQUENZA CARDIACA	battiti/min
CO	PORTATA CARDIACA	ml/min
RV	RITORNO VENOSO	ml/min
FC	FLUSSO CORONARICO	ml/min
O2A	APPORTO DI OSSIGENO AL CUORE	ml/min
VT	VOLUME TOTALE DI SANGUE	ml
OAT	QUANTITA' DI OSSIGENO ARTERIOSO	ml
O2V	QUANTITA' DI OSSIGENO VENOSO	ml
COR	RISERVA DI OSSIGENO DEL CUORE	ml
TOC	TASSO DI METABOLISMO	ml/min
PO2	pO2 ARTERIOSA	mmHg
PCO2	pCO2 ARTERIOSA	mmHg
O2C	CONSUMO DI OSSIGENO DEL CUORE	ml/min
PH	pH ARTERIOSO	mmHg
AV	VENTILAZIONE ALVEOLARE	l/min

mmHg=millimetri di mercurio, ml=millilitri, min=minuto,
 param= variabile parametrizzata, PRU=(mmHg*min)/(60*ml).

TABELLA RANGE

	min pat	min fis	normale	max fis	max pat
1 PAS	-4	0	4	12	40
2 PMA	20	70	100	120	250
3 PMS	0.5	3.5	7	9	17
4 SS	0	1	2	3	4
5 EPS	0.25	0.6	1.2	1.8	4
6 RCC	7	15.2	25.6	38.5	162
7 STC	0	1	2	3	4
8 HR	20	50	72	100	250
9 CO	0	4000	5000	7000	24000
10 RV	0	4000	5000	7000	24000
11 FC	0	202.5	255	315	1080
12 O2A	0	-	43.6 ^F	-	216
13 VT	3000	4200	5000	5800	7000
14 OAT	0	-	232.8	-	300
15 O2V	0	-	547.2	-	831.6
16 COR	0	-	12.15	-	216
17 TCC	0	240	250	-	4000
18 PO2	0	-	05	-	140
19 PC2	0	-	40	-	175
20 O2C	0	-	31.5	-	140
21 PH	7	-	7.4	-	7.8
22 AV	0	-	4.2	-	100

SCHEMATIZZAZIONE DEL MODELLO CARDIOPOLMONARE

Nella schematizzazione seguente usiamo la simbologia:

$VF.j \leftarrow VF.k \{\pm, R.1, K.r\}, \dots VF.s \{\pm, R.n, K.m\}$
che significa: la variabile funzionale $VF.j$ e' una funzione delle relazioni $R.1, \dots R.n$ dove: \pm indica il senso ($+$ = eccitazione, $-$ = inibizione) della perturbazione; $VF.k \dots VF.s$ sono le variabili funzionali da cui la $VF.j$ e' perturbata secondo le R ; $K.r \dots K.m$ sono gli eventuali coefficienti ottenuti dalle condizioni di asintotica stabilita'.

VARIABLE INFLUENZATE

PAS \leftarrow CO $\{-, I1, K9\}$, RV $\{+, I2, K12\}$
PMA \leftarrow RPS $\{+, U2, 1\}$, CO $\{+, U2, 1\}$, VT $\{+, I65, K8\}$
EMS \leftarrow CO $\{+, I4, K10\}$
SS \leftarrow PMA $\{-, I19, K3\}$, TOC $\{+, I8, K31\}$, PO2 $\{-, I40, K22\}$, PC2 $\{+, I11, K24\}$
RPS \leftarrow SS $\{+, I17, K15\}$, CO $\{-, I14, 1\}$, PO2 $\{+, I38, K21\}$
RCC \leftarrow SS $\{-, I73, K18\}$, FC $\{+, I70, K14\}$, COR $\{+, I71, 1\}$
STC \leftarrow PMA $\{-, I55, K4\}$, SS $\{+, I47, K17\}$, RV $\{+, I43, K13\}$, COR $\{+, I72, 1\}$
HR \leftarrow PAS $\{+, G23, 1\}$, SS $\{+, I18, K16\}$
CO \leftarrow PAS $\{+, G6, 1\}$, PMS $\{-, I20, K6\}$, STC $\{+, I51, K19\}$, HR $\{+, G21, 1\}$
RV \leftarrow PAS $\{-, G6, 1\}$, PMS $\{+, I20, K6\}$, STC $\{+, I51, K19\}$, HR $\{+, G21, 1\}$
FC \leftarrow PAS $\{-, U75, 1\}$, PMA $\{+, G16, K2\}$, RCC $\{-, U75, 1\}$
O2A \leftarrow FC $\{+, I10, 1\}$, PO2 $\{+, G40, 1\}$, PH $\{+, I50, K26\}$
VT \leftarrow PMA $\{-, I16, K1\}$, VT {valore precedente}
OAT \leftarrow CO $\{+, U22, 1\}$, VT $\{+, U22, 1\}$, OAT {valore prec, U22}, O2V $\{+, I3, 1\}$,
PH $\{+, I50, K26\}$, AV $\{+, G36, 1\}$
O2V \leftarrow CO, $\{+, U3, 1\}$, VT $\{+, U3, 1\}$, OAT $\{+, U3, 1\}$, O2V {val. prec, U3},
TOC $\{-, U3, 1\}$
COR \leftarrow FC $\{+, U23, 1\}$, O2A $\{+, U23, 1\}$, VT $\{+, U23, 1\}$, O2C $\{-, U23, 1\}$,
COR {val. prec., U23}
TOC \leftarrow O2C $\{+, I32, 1\}$, AV $\{+, G41, 1\}$
PO2 \leftarrow OAT $\{+, G42, 1\}$, PH $\{-, I49, K27\}$
PC2 \leftarrow TOC $\{+, I6, K32\}$, AV $\{-, G35, K29\}$
O2C \leftarrow PMA $\{+, I41, K5\}$, CO $\{+, I42, K11\}$
PH \leftarrow TOC $\{-, I7, K33\}$, AV $\{+, G34, K30\}$
AV \leftarrow TOC $\{+, I5, K34\}$, PO2 $\{+, G32, K23\}$, PC2 $\{+, G30, K25\}$, PH $\{+, G31, K28\}$

Riportiamo ora lo schema delle influenze delle variabili funzionali usando espressioni del tipo:

$VF.j \rightarrow VF.k \{ \pm, R.s, K.r \}, \dots VF.n \{ \pm, R.v, K.m \}$

che significa: la variabile funzionale VF.j influenza le variabili funzionali VF.k, ... VF.n attraverso le relazioni R.s, ... R.v pesate dai coefficienti K.r, ... K.m.

VARIABILI INFLUENZANTI

PAS-->HP {+, G23, 1}, CO {+, G6, 1}, RV {-, G6, 1}, FC {-, U75, 1}
PMA-->SS {-, I19, K3}, STC {-, I55, K4}, FC {+, G16, K2}, VT {-, I16, K1},
O2C {+, I41, K5}
PMS-->CO {-, I20, K6}, FV {+, I21, K6}
SS-->RPS {+, I17, K15}, RCC {-, I73, K18}, STC {+, I47, K17}, HR {+, I18, K16}
RPS-->PMA {+, U2, 1}
RCC-->FC {-, U75, 1}
STC-->CO {+, I51, K19}, FV {+, I52, K19}
HR-->CO {+, G21, 1}, RV {+, G21, 1}
CO-->PAS {-, I1, K9}, PMA {+, U2, 1}, PMS {+, I4, K10}, RPS {-, I14, 1},
OAT {+, U22, 1}, O2V {+, U3, 1}, O2C {+, I42, K11}
RV-->PAS {+, I2, K12}, STC {+, I43, K13}
FC-->RCC {+, I70, K14}, O2A {+, I10, 1}, COR {+, U23, 1}
O2A-->COR {+, U23, 1}
VT-->PMA {+, I65, K8}, OAT {+, U22, 1}, O2V {+, U3, 1}, COR {+, U23, 1},
{se stesso}
OAT-->O2V {+, U3, 1}, {SE STESSO con U22}, PO2 {+, G42, 1}
O2V-->OAT {+, I3, 1}, {SE STESSO con U3}
COR-->RCC {+, I71, 1}, STC {+, I72, 1}, {SE STESSO con U23}
TOC-->SS {+, I8, K31}, O2V {-, U3, 1}, PC2 {+, I6, K32}, PH {-, I7, K33},
AV {+, I5, K34}
PO2-->SS {-, I40, K22}, RPS {+, I38, K21}, O2A {+, G40, 1}, AV {+, G32, K23},
PC2-->SS {+, I11, K24}, AV {+, G30, K25}
O2C-->COR {-, U23, 1}, TOC {+, I32, 1}
PH-->O2A {+, I50, K26}, OAT {+, I50, K26}, PO2 {-, I49, K27}, AV {+, G31, K28}
AV-->OAT {+, G36, 1}, TOC {+, G41, 1}, PC2 {-, G35, K29}, PH {+, G34, K30}

APPENDICE B

TABELIA G6

Aumenta (diminuisce) la pressione dell'atrio sinistro -->
Aumenta (diminuisce) la portata cardiaca.

Se $PAS/PASo < -0.25$ allora $CC/CCo = 0$

Se $PAS/PASo \geq 3.75$ allora $CO/CCo = 2.6$; altrimenti la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

PAS	CO
-0.25	0.
0	0.1
0.25	0.3
0.5	0.52
0.75	0.76
1.	1.
1.25	1.26
1.5	1.5
1.75	1.75
2.	1.96
2.25	2.16
2.5	2.3
2.75	2.4
3.	2.46
3.25	2.54
3.5	2.58
3.75	2.6
4.	2.6

TABELLA G16

Aumenta (diminuisce) la pressione media arteriosa -->
Aumenta (diminuisce) il flusso coronarico.

$$FC/FCo = PMA/PMAo$$

TABELLA G21

Se la frequenza cardiaca aumenta fino a circa tre volte il valore normale --> la portata cardiaca aumenta; dopo tale valore la portata cardiaca diminuisce.

Per valori della frequenza cardiaca al di sotto del normale, se la frequenza cardiaca scende al 30 % del normale la portata cardiaca arriva al 25 %.

Se $HR < HR_0$ e $HR/HR_0 < 0.28$ allora $CO/CO_0 = 0.75 \cdot HR/HR_0 / 0.28$

Se $HR < HR_0$ e $HR/HR_0 \geq 0.28$ allora $CO/CO_0 = (HR/HR_0 - 1) / 2.88 + 1$

Se $HR \geq HR_0$ e $HR/HR_0 \geq 4.19$ allora $CO/CO_0 = 0$; altrimenti la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

HR	CO
1.29	1.1
1.58	1.22
1.87	1.36
2.16	1.52
2.45	1.64
2.74	1.48
3.03	1.
3.32	0.62
3.61	0.48
3.9	0.3
4.19	0.

TABELLA G23

Aumenta (diminuisce) la pressione dell'atrio sinistro -->
Aumenta (diminuisce) la frequenza cardiaca.

Se $PAS/PAS_0 < 0.5$ allora $HF/HF_0 = 0.06 * HR/HR_0 + 0.94$

Se $PAS/PAS_0 \geq 3.5$ allora $HF/HF_0 = 1.4$; altrimenti la relazione
e' descritta dalla seguente tabella:

PAS	HF
0.5	0.97
1.	1.
1.5	1.11
2.	1.18
2.5	1.25
3.	1.34
3.5	1.4

TABELLA G30

$$\text{Ritardo} = 2 \cdot K25 = 28.43587$$

La tabella esprime la ventilazione alveolare in funzione della pressione parziale di CO₂ nel sangue.

Se $PC_2/PC_{2o} < 0.75$ allora $AV/AV_0 = 0$

Se $PC_2/PC_{2o} \geq 1.5$ allora $AV/AV_0 = 6.35$

Se $0.75 \geq PC_2/PC_{2o} < 1.5$ la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

PC_2/PC_{2o}	AV/AV_0
0.75	0.
0.8125	0.2
0.875	0.4
0.9375	0.5
1.	1.
1.0625	1.7
1.125	2.2
1.1875	3.
1.25	3.8
1.3125	4.7
1.375	5.6
1.4375	6.35
1.5	6.35

TABELLA G31

$$\text{Ritardo} = 2 * K28 = 22.09233 \text{ sec}$$

La tabella esprime la ventilazione alveolare in funzione del PH.

Se $PH/PH_0 < 0.946$ allora $AV/AV_0 = 6.2$

Se $PH/PH_0 \geq 1.027$ allora $AV/AV_0 = 0.45$

Se $0.946 \leq PH/PH_0 < 1.027$ la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

PH/PH ₀	AV/AV ₀
0.946	6.2
0.95275	5.9
0.9595	5.4
0.96625	4.
0.973	3.
0.97975	2.35
0.9865	1.6
0.99325	1.3
1.	1.
1.00675	0.85
1.0135	0.6
1.02025	0.5
1.027	0.45

TABELLA G32

$$\text{Ritardo} = 2 \cdot K_{23} = 29.59113 \text{ sec}$$

La tabella esprime la ventilazione alveolare in funzione della pressione parziale di O_2 nel sangue arterioso.

Se $P_{O_2}/P_{O_2o} < 0.2$ allora $AV/AV_o = 4.75$

Se $P_{O_2}/P_{O_2o} \geq 1.4$ allora $AV/AV_o = 0.8$

Se $0.2 \leq P_{O_2}/P_{O_2o} < 1.4$ la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

P_{O_2}/P_{O_2o}	AV/AV_o
0.2	4.75
0.3	3.8
0.4	3.1
0.5	2.2
0.6	1.85
0.7	1.5
0.8	1.15
0.9	1.05
1.	1.
1.1	0.98
1.2	0.9
1.3	0.85
1.4	0.8

TABELLA G34

$$\text{Ritardo} = 2 \cdot K_{30} = 32.3148 \text{ sec}$$

La tabella esprime il PH in funzione della ventilazione alveolare.

Se $AV/AV_0 < 0.25$ allora $Y = -0.45$

Se $AV/AV_0 \geq 2.5$ allora $Y = 0.12 \cdot AV/AV_0 - 0.02$

Se $0.25 \leq AV/AV_0 < 2.5$ la relazione è descritta dalla seguente tabella:

AV/AV ₀	Y
0.25	-0.45
0.5	-0.25
0.75	-0.1
1	0
1.25	0.07
1.5	0.13
1.75	0.2
2.	0.22
2.25	0.25
2.5	0.28

Il valore del PH si ottiene infine dalla formula:

$$PH/PH_0 = (Y + PH_0) / PH_0$$

TABELLA G35

$$\text{Ritardo} = 2 * K29 = 41.40852 \text{ sec}$$

La tabella esprime la pressione parziale di CO₂ nel sangue in funzione della ventilazione alveolare. La relazione e' stata tradotta con la funzione:

Se $AV < 0.978$ litri allora $PC_2/PC_{2o} = 4.375$; altrimenti

$$PC_2/PC_{2o} = AVc/AV$$

TABELLA G36

La tabella esprime la pressione parziale di O₂ nel sangue arterioso in funzione della ventilazione alveolare.

AV/AVo	PO ₂ /PC _{2o}
0.	0.
0.5	0.3
1.	1.
1.5	1.14
2.	1.2
2.5	1.24
3.	1.28
3.5	1.3
4.	1.32

Se $AV > 4 \cdot AVo$ allora $PC_2/PO_{2o} = 0.04 \cdot AV/AVo + 1.16$

Se $PO_2/PO_{2o} > 1.5$ allora $PO_2/PC_{2o} = 1.5$

TABELLA G40

Aumenta (diminuisce) la pressione di O₂ nel sangue -->
Aumenta (diminuisce) la quantità di O₂ nel sangue.
Il valore della tabella moltiplicato per FC/100 ci dà
l'apporto di O₂ nel sangue.

PO ₂ -PO _{2o}	O ₂ per 100 ml.
-90	1.
-80	4.3
-70	9.
-60	13.
-50	15.9
-40	17.
-30	18.
-20	18.5
-10	18.9
0	19.4
10	19.6
20	19.8

TABELLA G41

La tabella esprime il consumo di O₂ da parte dei polmoni in funzione della ventilazione alveolare. Chiamato Y il consumo di O₂ da parte dei polmoni ed Y₀ il suo valore normale (=1.05), si ha:

Se $AV \leq 50$ allora $Y - Y_0 = -10 * (AV - 40) / (AV_{min} - 40) + 8.95$;
altrimenti la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

AV-AV ₀	Y-Y ₀
45.8	13.95
55.8	20.95
65.8	33.95
75.8	48.95
85.8	68.95
95.8	148.95

Il consumo totale di O₂ e' ricavato dalla seguente formula:

$$TOC/TOC_0 = 1 + (Y - Y_0)/TOC_0$$

TABELLA G42

Questa tabella da la pressione parziale di O₂ arteriosa in funzione del volume di O₂ arterioso; e' stata ottenuta dalla tabella G40 cambiando tra loro la variabile indipendente e dipendente.

Se $OAT/12 \leq 1$ allora $PO_2/PO_{2o} = -90/PO_{2o} + 1$

Se $OAT/12 > 19.8$ allora $PO_2/PO_{2o} = (50 * OAT/12 - 970) / PO_{2o} + 1$

Chiamato K l'indice del valore nella tabella G40 per cui si ha $OAT/12 \leq G40(K)$, per $1 < OAT/12 \leq 19.8$ si ha:

$PO_2/PO_{2o} = (-90 + (K-1) * 10 - (OAT/12 - G40(K)) * 10 / (G40(K-1) - G40(K))) / PO_{2o} + 1$

IMPLICAZIONE I1

$$T9 = 0.14284$$

Aumenta (diminuisce) la portata cardiaca --> Diminuisce
(aumenta) la pressione dell'atrio sinistro.

Se $CO/CO_0 < 0.1$ allora $PAS/PAS_0 = 10$; altrimenti:

$$PAS/PAS_0 = CO_0/CO$$

IMPLICAZIONE I2

T12= 0.11965

Aumenta (diminuisce) il ritorno venoso --> Aumenta
(diminuisce) la pressione dell'atrio sinistro.

$$PAS/PASo = RV/RVo$$

IMPLICAZIONE 13

Questa relazione e' utilizzata per calcolare la PO2 venosa conosciuta la quantita' di ossigeno venoso ed il volume totale di sangue.

$$PO2_{ven}/PO2_{veno} = C2V/(0.76*VT)$$

IMPLICAZIONE 14

$$K10 = 0.11609$$

Aumenta (diminuisce) la portata cardiaca --> Aumenta
(diminuisce) la pressione media sistemica.

$$PMS/PMS_0 = CO/CO_0$$

IMPLICAZIONE I5

R34= 2.05934

Aumenta (diminuisce) il consumo totale di O₂ --> Aumenta (diminuisce) la ventilazione alveolare.

Se $TOC/TOCo < 2$ allora $AV/AVo = 0.1012 * TOC/TOCo + 0.8988$;
altrimenti la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

TOC	AV
2.	1.1012
3.	1.175
4.	1.22
5.	1.27
6.	1.31
7.	1.35
8.	1.38
9.	1.41
10.	1.435
11.	1.455
12.	1.47
13.	1.485
14.	1.49
15.	1.495
16.	1.5

IMPLICAZIONE 16

K32= 0.59262

Aumenta (diminuisce) il tasso di metabolismo --> Aumenta
(diminuisce) la pressione parziale di CO₂.

$$PC_2/PC_{2o} = (TCC/TCCo-1)*0.2+1$$

IMPLICAZIONE I7

K33= 2.74282

Aumenta (diminuisce) il consumo totale di O2 --> Diminuisce (aumenta) il PH.

Se $TOC/TOCo < 3$ allora $PH/PHo = -0.007 * TCC/TOCo + 1.007$;
altrimenti la relazione e' descritta dalla seguente
tabella:

TOC	PH
3.	0.986
4.	0.979
5.	0.973
6.	0.968
7.	0.964
8.	0.961
9.	0.958
10.	0.955
11.	0.953
12.	0.951
13.	0.9495
14.	0.948
15.	0.947
16.	0.946

IMPLICAZIONE 18

T31= 1.94492

Aumenta (diminuisce) il consumo totale di O₂ --> Aumenta (diminuisce) la stimolazione simpatica.

Se $TOC/TOCo > 2$ allora $SS/SSo = 0.065 * TOC/TOCo + 0.96$; altrimenti la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

TOC	SS
0.	0.9
0.2	0.908
0.4	0.915
0.6	0.927
0.8	0.9655
1.	1.
1.2	1.0345
1.4	1.04
1.6	1.06
1.8	1.076
2.	1.09

IMPLICAZIONE I10

Aumenta (diminuisce) il flusso coronarico --> Aumenta (diminuisce) l'apporto di O2 al cuore.

La relazione e' strettamente dipendente dal valore della pressione di O2 nel sangue.

Se $P_{O2} - P_{O2o} \geq 20$ allora
 $O_2A/O_2Ao = ((P_{O2} - P_{O2o}) * 0.02 + 19.4) * FC / (O_2Ao * 100)$

Se $P_{O2}/P_{O2o} < 20$ allora $O_2A/O_2Ao = 0.40 (P_{O2}) * FC / (O_2Ao * 100)$

IMPLICAZIONE I11

K24= 0.87688

Aumenta (diminuisce) la pressione di CO2 nel sangue -->
Aumenta (diminuisce) la stimolazione simpatica.

La relazione e' descritta dalla seguente tabella:

PC2	SS
0.	0.
0.2	0.47
0.4	0.69
0.6	0.83
0.8	0.92
1.	1.
1.2	1.04
1.4	1.09
1.6	1.13
1.8	1.17
2.	1.22
2.2	1.25
2.4	1.29
2.6	1.34
2.8	1.39
3.	1.45
3.2	1.51
3.4	1.59
3.6	1.65
3.8	1.72
4.	1.8
4.2	1.89
4.4	2.

IMPLICAZIONE I14

Diminuisce (aumenta) la portata cardiaca --> Aumenta
(diminuisce) la resistenza periferica sistemica.

Se $CO/CO_0 \leq 0.3$ allora $RPS/RPS_0 = 3.33$; altrimenti:

$$RES/RPS_0 = CO_0/CC$$

IMPLICAZIONE I16

$$K1 = 0.63407$$

Aumenta (diminuisce) la pressione media arteriosa -->
Diminuisce (aumenta) il volume totale di sangue.

$$VT/VTo = (2.5 - PMA/PMAo) * 0.1 / 1.5 + 0.9$$

IMPLICAZIONE I17

$$K15 = 1.01478$$

Aumenta (diminuisce) la stimolazione simpatica --> Aumenta (diminuisce) la resistenza periferica sistemica.

$$\text{Se } SS/SSo \leq 0.5 \text{ allora } RPS/RPSo = 0.755 * SS/SSo + 0.5$$

$$\text{Se } 0.5 < SS/SSo \leq 1.5 \text{ allora } RPS/RPSo = 0.245 * SS/SSo + 0.755$$

$$\text{Se } SS/SSo > 1.5 \text{ allora } RPS/RPSo = (SS/SSo - 1.5) * 1.355 + 1.1225$$

IMPLICAZIONE I18

$$K16 = 0.41312$$

Aumenta (diminuisce) la stimolazione simpatica --> Aumenta (diminuisce) la frequenza cardiaca.

$$HR/HRo = 0.55*(SS/SSo)**2+0.15*SS/SSo+0.3$$

IMPLICAZIONE I19

K3= 0.14589

Aumenta (diminuisce) la pressione media arteriosa -->
Diminuisce (aumenta) la stimolazione simpatica.

Se $PMA/PMAo \leq 1.5$ allora $SS/SSo = -0.969 * PMA/PMAo + 1.969$
Se $PMA/PMAo \geq 2.5$ allora $SS/SSo = 0$; altrimenti la relazione e'
descritta dalla seguente tabella:

PMA	SS
1.5	0.5155
1.6	0.43
1.7	0.35
1.8	0.285
1.9	0.22
2.0	0.152
2.1	0.125
2.2	0.08
2.3	0.06
2.4	0.03
2.5	0.

IMPLICAZIONE I20

$$K6 = 1.58571$$

Aumenta (diminuisce) la pressione media sistemica -->
Diminuisce (aumenta) la portata cardiaca.

Quando la pressione media sistemica aumenta, la sua influenza sulla portata cardiaca e' debole finche' si mantiene intorno al normale.

$$\text{Se } PMS/PMS_0 \leq 0.5 \text{ allora } CO/CO_0 = (0.5 - PMS/PMS_0) * 3.4075 + 1.067$$

$$\text{Se } 0.5 < PMS/PMS_0 \leq 9/7 \text{ allora } CO/CO_0 = -0.134 * PMS/PMS_0 + 1.134$$

$$\text{Se } PMS/PMS_0 > 9/7 \text{ allora } CO/CO_0 = (2.4 - PMS/PMS_0) * 0.549 + 0.35$$

IMPLICAZIONE I32

Aumenta (diminuisce) il consumo di O₂ del cuore --> Aumenta (diminuisce) il tasso di metabolismo.

$$TOC/TOCo = (O_2C - O_2Co) / IOCo + 1$$

IMPLICAZIONE I38

K21= 1.21599

Diminuisce (aumenta) la pressione di O₂ nel sangue -->
Diminuisce (aumenta) la resistenza periferica sistemica.

Se $P_{O_2}/P_{O_2o} \leq 0.7$ allora $RPS/RPS_o = P_{O_2}/P_{O_2o} * 0.4 / 0.7 + 0.5$

Se $0.7 < P_{O_2}/P_{O_2o} \leq 1.3$ allora $RPS/RPS_o = 0.1 * (P_{O_2}/P_{O_2o} - 0.7) / 0.3 + 0.9$

Se $P_{O_2}/P_{O_2o} > 1.3$ allora $RPS/RPS_o = (P_{O_2}/P_{O_2o} - 1.3) * 0.9 / 0.17 + 1.1$

IMPLICAZIONE I40

K22= 1.00883

Diminuisce (aumenta) la PC2 nel sangue --> Aumenta
(diminuisce) la stimolazione simpatica.

La relazione e' descritta dalla seguente tabella:

PO2	SS
0.	2.
0.1	1.75
0.2	1.6
0.3	1.46
0.4	1.36
0.5	1.27
0.6	1.19
0.7	1.13
0.8	1.09
0.9	1.04
1.	1.
1.1	0.96
1.2	0.9
1.3	0.78
1.4	0.52
1.5	0.

IMPLICAZIONE I41

$$K5 = 0.22615$$

Aumenta (diminuisce) la pressione media arteriosa -->
Aumenta (diminuisce) il consumo di O₂ del cuore.

$$O2C/O2Co = PMA/PMAo$$

IMPLICAZIONE I42

$$K11 = 2.10878$$

Aumenta (diminuisce) la portata cardiaca --> Aumenta
(diminuisce) il consumo di O₂ del cuore.

$$O_2C/O_2Co = 0.2 * CO/CCo + 0.8$$

IMPLICAZIONE I43

K13= 1.44719

Aumenta (diminuisce) il ritorno venoso --> Aumenta
(diminuisce) la forza di contrazione.

Se $RV/RVo < 2.5$ allora $STC/STCo = 0.3405 * RV/RVo + 0.6595$;
altrimenti la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

RV	STC
2.5	1.51075
2.75	1.6
3.	1.67
3.25	1.75
3.5	1.785
3.75	1.835
4.	1.88
4.25	1.925
4.5	1.96
4.75	1.99
4.8	2.

IMPLICAZIONE I47

K17= 1.19196

Aumenta (diminuisce) la stimolazione simpatica --> Aumenta (diminuisce) la forza di contrazione.
La forza di contrazione aumenta del 70 % quando la stimolazione simpatica e' massima; diminuisce del 20 % quando si ha la massima inibizione simpatica.

La relazione e' descritta dalla seguente tabella:

SS	STC
0.	0.8
0.1	0.835
0.2	0.87
0.3	0.9
0.4	0.925
0.5	0.945
0.6	0.96
0.7	0.975
0.8	0.985
0.9	0.9922
1.	1.
1.1	1.0078
1.2	1.017
1.3	1.028
1.4	1.04
1.5	1.075
1.6	1.12
1.7	1.185
1.8	1.27
1.9	1.4
2.	1.7

IMPLICAZIONE I49

$$K27 = 0.87784$$

Aumenta (diminuisce) il PH --> Diminuisce (aumenta) la
pressione di O2 arteriosa.

$$PC2/PC2o = PHo/PH$$

IMPLICAZIONE I50

$$K26 = 0.20900$$

All'aumentare del PH la TABELLA G40 viene ruotata in senso antiorario; per cui all'aumentare del PH l'apporto di O2 al cuore aumenta proporzionalmente.

$$O2A/O2Ao = PH/PHo$$

IMPLICAZIONE I51

K19= 2.35444

Aumenta (diminuisce) la forza di contrazione --> Aumenta
(diminuisce) la portata cardiaca.

Se $STC/STCo \geq 0.9$ allora $CO/COo = 0.084 * STC/STCo + 0.916$;
altrimenti la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

STC	CO
0.	0.
0.1	0.22
0.2	0.38
0.3	0.535
0.4	0.65
0.5	0.75
0.6	0.825
0.7	0.895
0.8	0.96
0.9	0.9916

IMPLICAZIONE I55

$$K4 = 0.13466$$

Aumenta (diminuisce) la pressione media arteriosa -->
Diminuisce (aumenta) la forza di contrazione.

Se $PMA/PMAo \geq 2.2$ allora $STC/STCo = 0$; altrimenti:

$$STC/STCo = 1. - 0.25 * (PMA/PMAo - 1) / 0.3$$

IMPLICAZIONE I65

$$T8 = 2.57036$$

Aumenta (diminuisce) il volume totale di sangue --> Aumenta (diminuisce) la pressione media arteriosa.
Quando il volume totale di sangue diminuisce del 35 % la pressione media arteriosa cade a 0. E' stata costruita una retta passante per i punti (0.65,0) ; (1,1).

Se $VT/VTO < 0.65$ allora $PMA/PMAo = 0$; se $VT/VTO \geq 1.35$ allora $PMA/PMAo = 2$; altrimenti:

$$PMA/PMAo = (VT/VTO - 0.65)/0.35$$

IMPLICAZIONE I70

$$K14 = 0.13064$$

Aumenta (diminuisce) il flusso coronarico --> Aumenta
(diminuisce) la resistenza coronarica.

$$RCC/RCCo = FC/FCo$$

IMPLICAZIONE I71

Diminuisce la riserva di O₂ nel cuore --> Diminuisce la resistenza coronarica.

Se $COR/COR_0 \geq 0.9$ allora $RCC/RCC_0 = 1$; altrimenti:

La relazione e' descritta dalla curva:

COR	RCC
0.	0.24138
0.1	0.47
0.2	0.62
0.3	0.72
0.4	0.8
0.5	0.86
0.6	0.91
0.7	0.95
0.8	0.98
0.9	1.

IMPLICAZIONE I72

Diminuisce la riserva di O₂ nel cuore --> Diminuisce la forza di contrazione.

Se $COR/COR_0 \geq 0.95$ allora $STC/STC_0 = 1$; altrimenti la relazione e' descritta dalla seguente tabella:

COR	STC
0.	0.
0.05	0.15
0.1	0.25
0.15	0.33
0.2	0.4
0.25	0.46
0.3	0.54
0.35	0.6
0.4	0.66
0.45	0.715
0.5	0.76
0.55	0.795
0.6	0.83
0.65	0.865
0.7	0.89
0.75	0.915
0.8	0.94
0.85	0.96
0.9	0.98
0.95	1.

IMPLICAZIONE I73

K18= 0.77113

Aumenta (diminuisce) la stimolazione simpatica -->
Diminuisce (aumenta) la resistenza coronarica.

$$RCC/RCCo = (2-SS/SSo)*0.736+0.264$$

UGUAGLIANZA U2

La pressione media arteriosa e' uguale al prodotto tra la portata cardiaca e le resistenze periferiche sistemiche.

$$PMA/PMAo = CO * RPS / (CO * RPSo)$$

UGUAGLIANZA U3

Il volume di O₂ nel sangue venoso al tempo i e' ottenuto dalla seguente formula:

$$O_{2V} = O_{2V} + (CO * (O_{2A} / (0.26 * VT) - O_{2V} / (0.74 * VT)) - TCC) * Dt$$

dove le variabili che compaiono al secondo termine sono calcolate al tempo i-1. Il termine 0.26*VT rappresenta il volume di sangue arterioso ed il termine 0.74*VT il volume di sangue venoso, nel quale si e' considerato anche il sangue capillare. Dt e' il passo di simulazione.

UGUAGLIANZA U22

Il volume di O₂ nel sangue arterioso al tempo i e' ottenuto dalla seguente formula:

$$OAT = OAT-CO * (OAT / (0.26 * VT) - K * g(AV, O2V)) Dt$$

Dove le variabili al secondo termine sono calcolate la tempo $i-1$ e Dt e' il passo di simulazione. La funzione $g(AV, O2V)$ e' calcolata tramite la tabella G36, da cui si ricava la PO₂ arteriosa, e trasformata in volume di O₂ arterioso con la tabella G40; nel caso che la PO₂ arteriosa cosi' calcolata sia minore della PO₂ venosa come calcolata dalla relazione I3, si assume quest'ultima come valore della funzione g .

UGUAGLIANZA U23

La riserva di O₂ nel cuore al tempo t si ottiene dalla seguente formula:

$$\text{COR}(t) = \text{COR}(t-1) + (\text{O}_2\text{A}(t-1) - \text{O}_2\text{C}(t-1) - \text{FC}(t-1) * \text{COR}(t-1) / w) * \text{Dt}$$

dove Dt e' il passo di simulazione, w indica il volume di sangue coronarico che abbiamo assunto uguale al 4.5 % del volume totale di sangue.

UGUAGLIANZA U75

$$K2 = 0.60836$$

Il flusso coronarico e' uguale al gradiente di pressione (pressione media arteriosa meno pressione atrio sinistro) diviso la resistenza coronarica.

$$FC = \frac{PMA - PAS}{RCC}$$

La legge fisica e' considerata a meno di un certo errore dato da:

$$F \approx K2 * (F(PMA) - G16)$$

dove F(PMA) e' la relazione precedente, K2 un coefficiente calcolato in modo da mantenere l'asintotica stabilita' nel punto di normalita', e G16 e' un dato sperimentale che fornisce il valore del flusso coronarico al variare della pressione media arteriosa.

L'espressione del flusso coronarico e' allora data da:

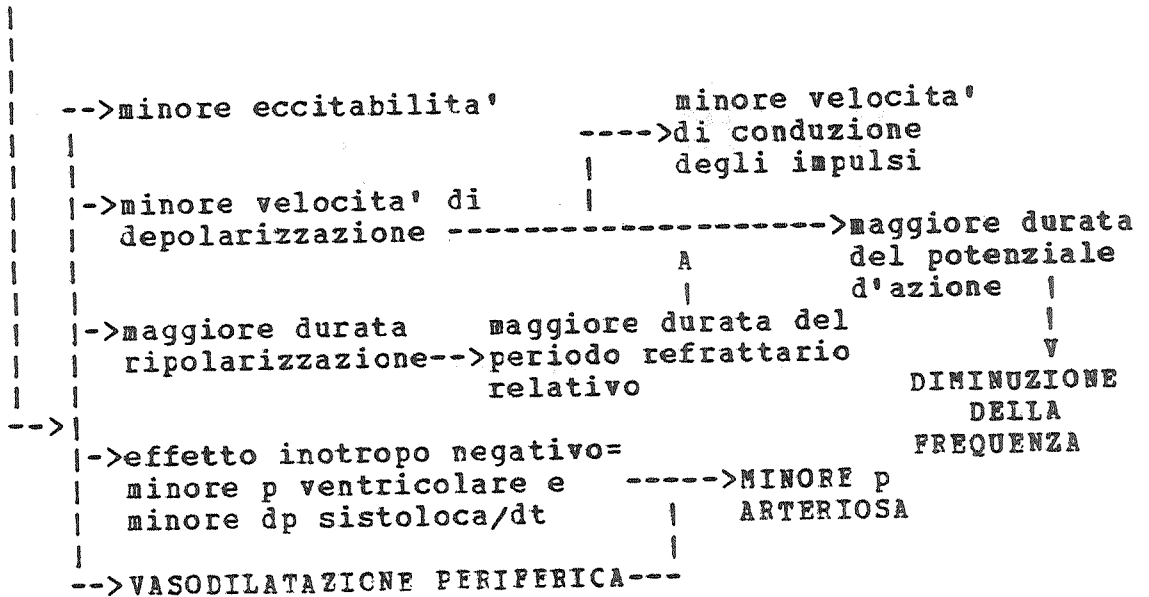
$$FC/FCo = F(PMA) - K2 * (F(PMA) - G16)$$

APPENDICE C

ANTIARITMICI (16,20,21,22)

CHINIDINA, AIMALINA (Aritmia, Ritmos), PROCAINAMIDE (Procainide),
LIDOCAINA (Xilocaina).

riduzione delle disponibilita'
di sodio-carriers



effetto atropino-simile---->AUMENTO DELLA FREQUENZA

DIFENILIDANTOINA (Dintoina) --> effetto stabilizzante sulla membrana
|-->magior velocita' di depolarizzazione e minor durata della ripolarizzazione

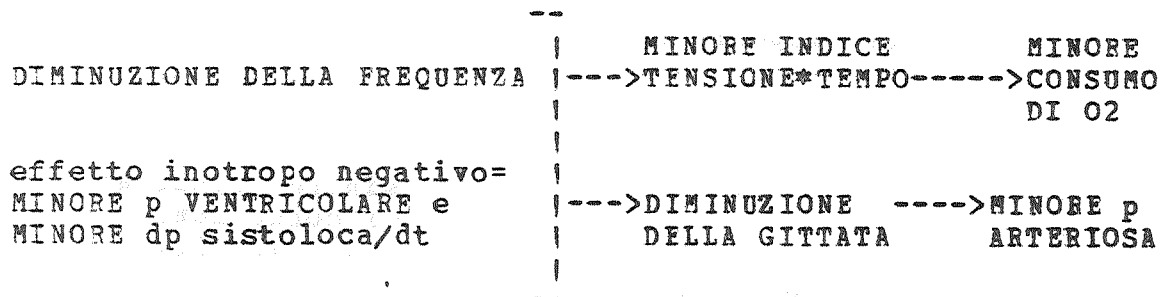
AMIODARONE (Cordarone) --> VASODILATAZIONE CORONARICA E MINORE CONSUMO DI O2
|-->magior durata del periodo refrattario e del potenziale d'azione

ATROPINA --> effetto parasimpaticolitico = AUMENTO DELLA FREQUENZA, VASOCOSTRIZIONE PERIFERICA, VASODILATAZIONE CORONARICA

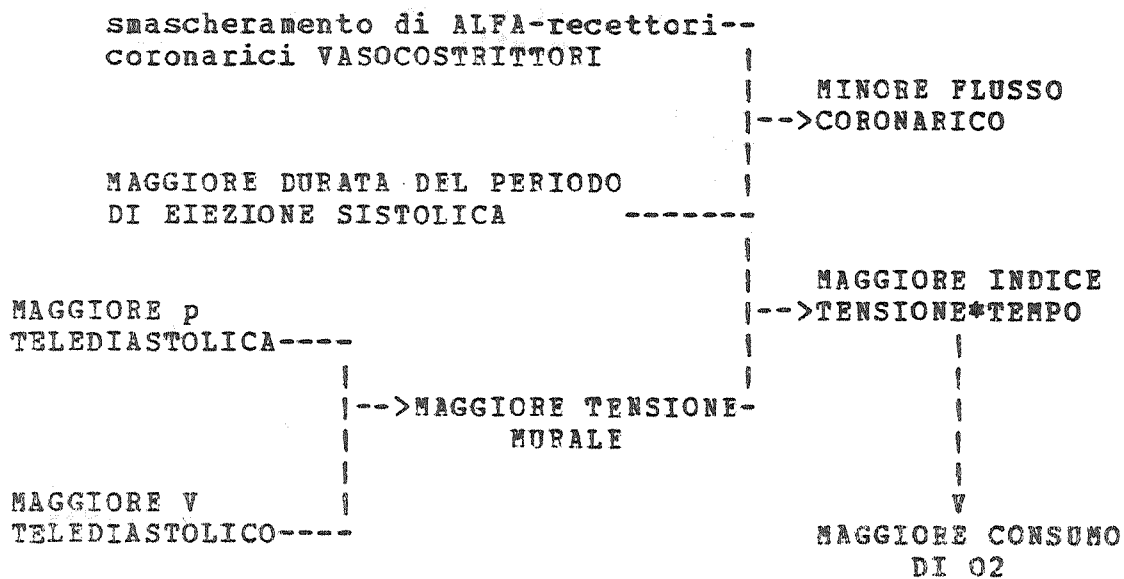
BETA-BLOCCANTI

PROPRANOLOLO (Inderal), PRACTOLOLO (Eraldin), OXPRENOLOLO (Trasicor)

effetti benefici:

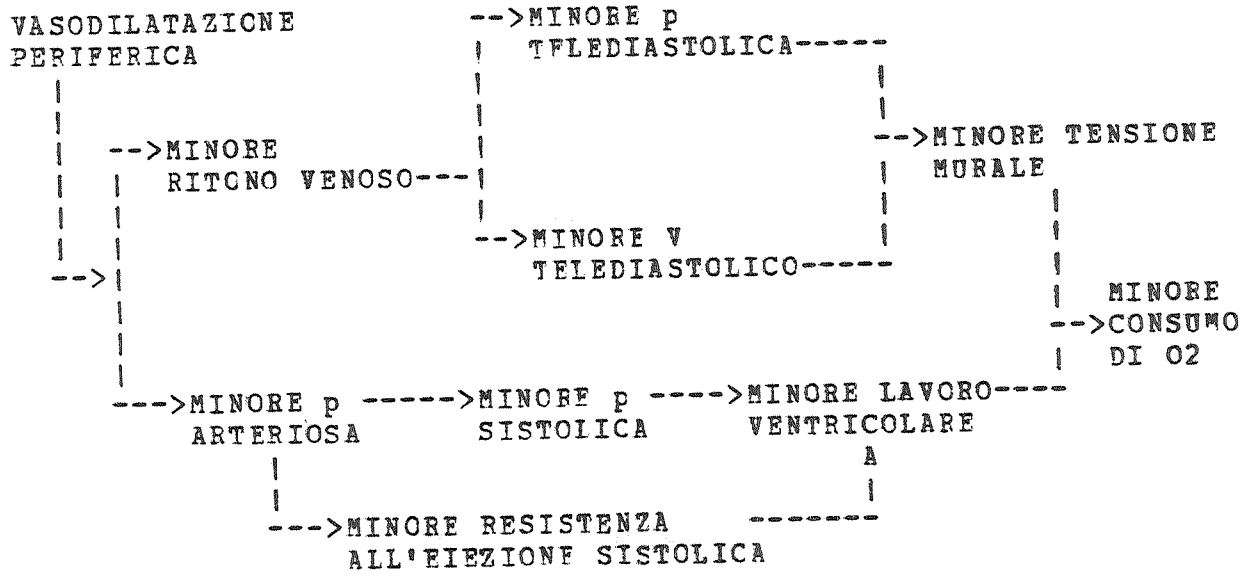


effetti dannosi:



CORONARODILATATORI (15, 16, 20, 21)

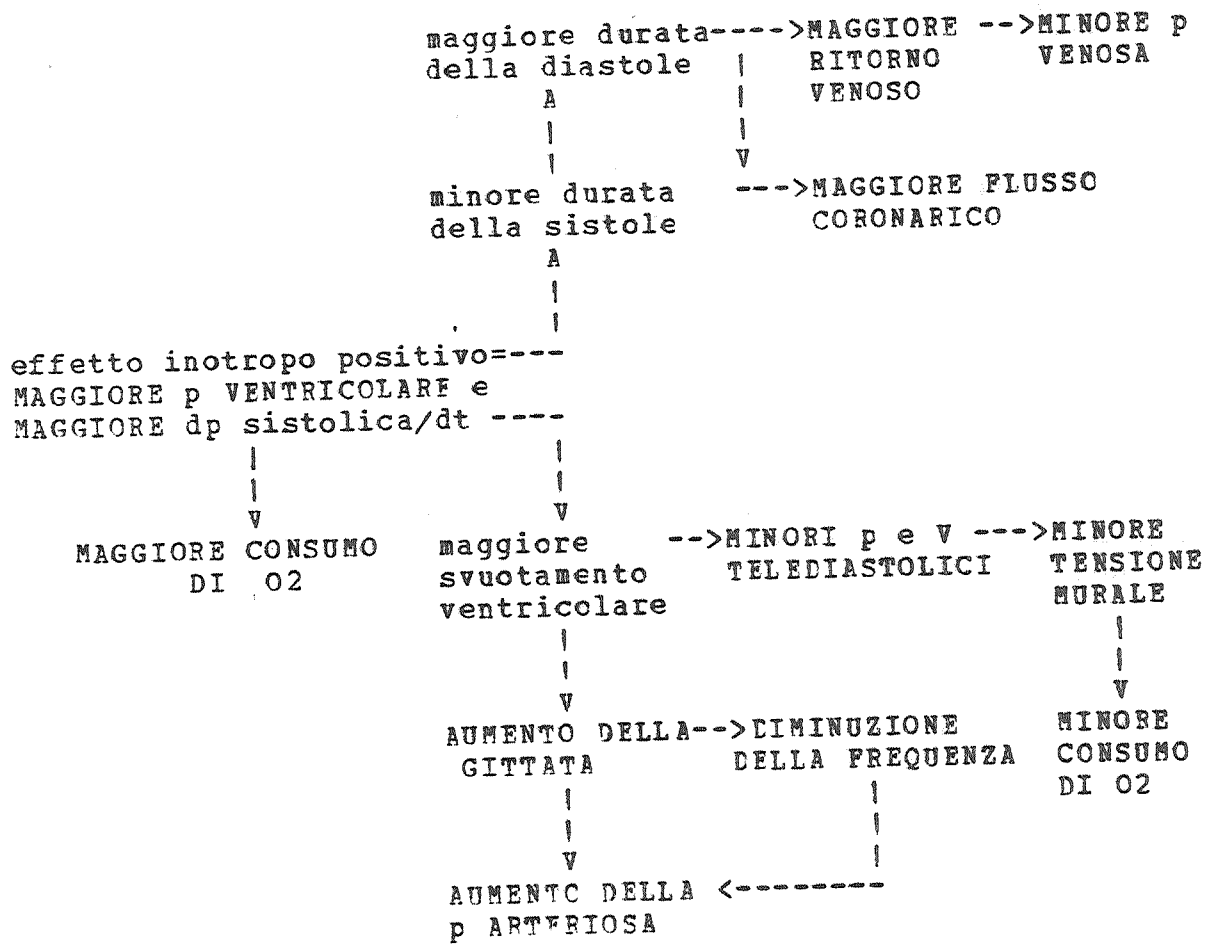
NITROGLICERINA, ISOSORBIDE DINITRATO (Carvasin).



Piu' sensibili alla vasodilatazione sono le coronarie.

GLICOSIDI (16,20,21)

DIGOSSINA (Digitossina erba, Lanoxin, Lanicor), LANATOSIDE C (Cedilanid)



ELENCO INFLUENZE FARMACI

Adottando la simbologia usata nella descrizione delle relazioni del modello cardiopolmonare, possiamo così schematizzare l'influenza dei farmaci sulle variabili funzionali:

1 PROPANOLOLO --> HR{-, F1.1, 1}, STC{-, F1.2, 1}
2 LANATOSIDE C --> STC{+, F2.1, 1}
3 FUROSEMIDE --> VT{-, F3.1, 1}
4 RESERPINA --> HR{-, F4.1, 1}, SS{-, F4.2, 1}
5 ALFA-METIL-DOPA-->RPS{-, F5.1, 1}, SS{-, F5.2, 1}
6 GUANETIDINA --> RPS{-, F6.1, 1}, CO{-, F6.2, 1}, HR{-, F6.2, 1}
7 CLCNITIDINA --> CO{-, F7.1, 1}, SS{-, F7.1, 1}
8 IDROCLOROTIAZIDE-->VT{-, F8.1, 1}, RPS{-, F8.1, 1}
9 TRINITROGLICERINA-->RCC{-, F9.1, 1}, RPS{-, F9.2, 1}
A ISOSORBIDE DINITRATO-->RCC{-, FA.1, 1}, RPS{-, FA.2, 1}
B TRASFUSIONE DI SANGUE-->VT{+, FB.1, 1}

Ogni farmaco si suppone iniettato direttamente in circolo. Per ogni relazione concentrazione-effetto, dato che in genere essa descrive un effetto ritardato, si sono introdotte, in analogia alle perturbazioni ritardate delle VF, due variabili P(t) e C(t) così definite:

$$C(t) = P(t-1)$$

$$P(t) = (f(x(t-1)) + C(t-1) * T/2) / (T/2 + 1)$$

dove f(x(t-1)) è il valore istantaneo della relazione concentrazione-effetto e T il suo ritardo (espresso in numero di passi di simulazione. Se moltiplicato per il valore temporale del passo di simulazione si ottiene il valore del ritardo espresso in minuti.).

PROPRANOLOLO

Half life = 2.34 ore
Massima concentrazione = 0.006mg/ml
Ritardo dopo cui si ha l'effetto massimo = 10 min

RELAZIONE F1.1

5 mg di Propanololo --> diminuzione del 20 % di HR
30 mg di Propanololo --> diminuzione del 30 % di HR

RELAZIONE F1.2

5 mg di Propanololo --> diminuzione del 20 % di STC
30 mg di Propanololo --> diminuzione del 30 % di STC

LANATOSIDE C

Half life = 36 ore

Massima concentrazione = 0.0003mg/ml

Ritardo dopo cui si ha l'effetto massimo = 2 ore

RELAZIONE F2.1

0.75 mg di Lanatoside C --> aumento del 36 % di STC

1.5 mg di Lanatoside C --> aumento del 50 % di STC

FUROSEMIDE

Half life = 20 min

Massima concentrazione = 0.04mg/ml

Ritardo dopo cui si ha l'effetto massimo = 20 min

RELAZIONE F3.1

40 mg di Furosemide --> diminuzione del 10 % VT

200 mg di Furosemide --> diminuzione del 20 % VT

RESERPINA

Half life = 4 ore

Massima concentrazione = 0.0002mg/ml

Ritardo dopo cui si ha l'effetto massimo = 2 ore

RELAZIONE P4.1

0.35 mg di Reserpina --> diminuzione del 10 % di HR

1. mg di Reserpina --> diminuzione del 15 % di HR

RELAZIONE P4.2

0.35 mg di Reserpina --> diminuzione del 15 % di SS

1. mg di Reserpina --> diminuzione del 20 % di SS

ALFA-METIL-DOPA

Half life = 24 ore

Massima concentrazione = 0.0004mg/ml

Ritardo dopo cui si ha l'effetto massimo = 6 ore

RELAZICNE F5.1

1. mg di Alfa-Metil-Dopa --> diminuzione del 10 % RPS
2. mg di Alfa-Metil-Dopa --> diminuzione del 15 % RPS

RELAZICNE F5.2

1. mg di Alfa-Metil-Dopa --> diminuzione del 10 % SS
2. mg di Alfa-Metil-Dopa --> diminuzione del 15 % SS

GUANETIDINA

Half life = 4 ore

Massima concentrazione = 0.03 mg/ml

Ritardo dopo cui si ha l'effetto massimo = 2 ore

RELAZICNE F6.1

25 mg di Guanetidina --> diminuzione del 15 % RPS

150 mg di Guanetidina --> diminuzione del 25 % RPS

RELAZICNE F6.2

25 mg di Guanetidina --> diminuzione del 10 % CO e HR

150 mg di Guanetidina --> diminuzione del 15 % CO e HR

CLONITIDINA

Half life = 2 ore

Massima concentrazione = 0.001 mg/ml

Ritardo dopo cui si ha l'effetto massimo = 45 min

RELATICNE F7.1

- 1. mg di Clonitidina --> diminuzione del 10 % CO e SS
- 5. mg di Clonitidina --> diminuzione del 15 % CO e SS

IDROCLOROTIAZIDE

Half life = 1 ora

Massima concentrazione = 0.006 mg/ml

Ritardo dopo cui si ha l'effetto massimo = 1 ora

RELAZICNE F8.1

10 mg di Idroclorotiazide --> diminuzione del 10 % VT e RPS

30 mg di Idroclorotiazide --> diminuzione del 15 % CT e RPS

TRINITROGLICERINA

Half life = 2 min

Massima concentrazione = 0.0002 mg/ml

ritardo dopo cui si ha l'effetto massimo = 2 min

RELAZIONE F9.1

0.35 mg di Trinitroglicerina --> diminuzione del 20 % RCC
1. mg di Trinitroglicerina --> diminuzione del 30 % RCC

RELAZIONE F9.2

0.35 mg di Trinitroglicerina --> diminuzione del 15 % RPS
1. mg di Trinitroglicerina --> diminuzione del 20 % RPS

ISOSORBIDE DINITRATO

Half life = 24 min

Massima concentrazione = 0.002 mg/ml

Ritardo dopo cui si ha l'effetto massimo = 2 min

RELAZICNE FA.1

5 mg di Isosorbide Dinitrato --> diminuzione del 20 % RCC

10 mg di Isosorbide Dinitrato --> diminuzione del 30 % RCC

RELAZICNE FA.2

5 mg di Isosorbide Dinitrato --> diminuzione del 15 % RPS

10 mg di Isosorbide Dinitrato --> diminuzione del 20 % RPS

TRASFUSIONE DI SANGUE

La quantità di sangue (in ml) da trasfondersi (X) e' trasformata in flusso specifico al secondo (tramite il tempo di durata della trasfusione T), ed ad ogni passo di simulazione (Dt) moltiplicata per il valore temporale del passo e sommata al volume totale di sangue (VT); cioè:

$$VT(t) = VT(t-1) + (X/T) * Dt$$

Questa relazione resta valida solo per il tempo T.

APPENDICE D

ELENCO ESAMI CLINICI

PRELIEVO SANGUE:

Tempo di risposta = 1 ora ; si misurano le variabili VT e PH.

METABOLISMO:

Tempo di risposta = 2 ore ; si misura la variabile TOC.

SPIROMETRIA:

Tempo di risposta = 6 ore ; si misurano le variabili CO e AV.

CATETERISMO:

Tempo di risposta = 1 giorno ; si misurano le variabili VT CO CAT O2V PO2 PC2.

CATETERISMO CORONARICO:

Tempo di risposta = 1 giorno ; si misurano le variabili FC e O2A.

ELENCC SINTOMI

ANGINA: si ha angina lieve se la riserva di O₂ del cuore e' compresa tra 9.5 e 11.5 mmHg; e' grave quando COR e' minore di 9.5 mmHg.

CEFALEA: si ha quando la pressione arteriosa massima supera i 200 mmHg.

CIANOSI: si ha cianosi lieve se la pressione di O₂ arteriosa e' compresa tra 40 e 85 mmHg; e' considerata grave se invece la PO₂ e' minore di 40 mmHg.

DISPNEA: si ha dispnea lieve quando la portata cardiaca e' minore di 4900 ml/min e la ventilazione alveolare resta compresa tra 4300 e 4500 ml/min; e' invece grave o se la ventilazione alveolare supera i 4500 ml/min ed il CO e' minore di 4900 ml/min, oppure quando AV e' maggiore di 4300 ml/min ed il CO e' minore di 4600 ml/min.

BIBLIOGRAFIA

- (1) A.C.GUYTON, Textbook of Medical Physiology 4th edn., W.B.Saunders Company, London 1971.
- (2) J.W.HURST e R.B.LOGUE, The Heart (arteries and veins), 2th edn., Mc Graw-Hill Book Company, 1970
- (3) T.C.RUCH, H.D.PATTON, Fisiologia e Biofisica, di Fulton-Howell, trad. dalla XIX ed. Americana, S.E.U. Roma, 1971
- (4) A.C.GUYTON, C.E.JONES, T.G.COLEMAN, Cardiac output and its regulation, 2nd edn., W.B.Saunders Company, London 1973
- (5) A.C.GUYTON, T.G.COLEMAN, Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension, Circulation Research, vol.24, suppl. 1, 1969, pag. 1.
- (6) U.TEODORI, Trattato di patologia medica, 2a ed., S.E.U. Roma.
- (7) BISHOP, STONE and GUYTON, Cardiac Function Curves, Am. J. Physiol. 207:681, 1964.
- (8) MARIANI, MASERI, GIUNTINI, DONATO, Rilievi emodinamici nei soggetti normali.
- (8 bis) R.M.BERNE, Regulation of coronary blood flow, Physiol. Rev., 44, 1964.
- (9) G.GORDON, System Simulation, Prentice-Hall, Inc., 1969
- (10) D.G.SHULTZ, The generation of Liapunov functions, Advances in control systems, vol. 2, Acc. Press., 1965
- (11) Una biblioteca di sottoprogrammi per l'algebra lineare, raccolta a cura di M.JUNELLI, Collana di Informatica, F. Angeli ed., 1972
- (12) GREGORY and KARNEY, A Collection of Matrices for testing computational algorithms, Wiley-Interscience, 1969.
- (13) RINALDI, Teoria dei Sistemi, ed. Hoepli Milano, 1974.
- (14) E.J.WASSCHER, in Collected Algorithms from C.A.C.M., 203-P 1-0.
- (15) L.S.GOODMAN and A.GILMAN, The Pharmacological Basics of Therapeutics, 4th edn., The Mac Millan Co., n.y., 1970.
- (16) A.BERTELLI, Aspetti attuali di farmacologia e farmacoterapia, Tamburini ed., Milano, 1972.
- (17) G.KUSCHINSKJ e H.LULLMANN, Farmacologia, 3a ed., Piccin ed. Padova, 1974.
- (18) W.S.ARONOW, Management of Stable Angina, The New England Journal of Medicine, September 6, 1973.
- (19) J.E.DOHERTY and J.J.KANE, Clinical Pharmacology and Therapeutic Use of Digitalis Glycosides, Drugs 6: 182-221, 1973.
- (20) E.D.FROLICH, P.C.TARAZI, H.P.DUSTAN, D.H.PAGE, The paradox of Beta-adrenergic blockade in hypertension, Circulation, 37: 417-423, 1968.
- (21) D.G.GIBSON, Pharmacodynamic Properties of Beta-Adrenergic Receptor Blocking Drugs in Man, Drugs 7: 8-38, 1974.
- (22) O.PINOTTI, A.ALELLA, Basi fisiopatologiche delle aritmie cardiache, in Simposio sull'Almalina, Cernobbio 26 aprile 1969.
- (23) B.N.C.PRICHARD, P.M.S.GILLAM, Propranolol in hypertension, Am. J. Card., 18: 387-393, 1966.

- (24) B.N.C.PRICHARD, P.F.S.GILLAM, Treatment of hypertension with Propranolol, Br. M. J., 7-16, 1969.
- (25) B.N.C.PRICHARD, E.SHINEBOURNE, J.FLEMING, J.HAMER, Hemodynamic studies in hypertensive patients treated by oral propranolol, Br. M. J. 32: 236-240, 1970.
- (26) D.W.RICHARDSON, J.FREUND, A.S.GEAR, H.P.MANCK, L.W.PRESTON, Effects of Propranolol on elevated arterial pressure, Circulation, 37:534-542, 1968.
- (27) F.A.RICHARDS, Propranolol in hypertension, Am.J.Card., 18: 384-386, 1966.
- (28) G.SCHRODER, L.WERHC, Hemodynamics studies and clinical experience with Nethalide, Beta-Adrenergic blocking agent, Am.J.Card., 15: 58-65, 1965.
- (29) D.G.SHAND, Pharmacokinetic Properties of the Beta-Adrenergic Receptor blocking Drugs, Drugs 7: 39-47, 1974.
- (30) A.M.TOMASI, C.M.FINZI, F.ROSSI, A.MASONI, La reattivita' vascolare prima e dopo trattamento diuretico negli ipertesi, Bollettino della Societa' Italiana di Cardiologia, vol. V, n. 5, pagg. 589-600, 1960.
- (31) M.ULRYCH, E.D.FROLICH H.P.DUSTON, J.H.PAGE, Immediate hemodynamic effects of Beta-Adrenergic blockade with Propranolol in normotensive and hypertensive man, Circulation 37: 411-416, 1968.
- (32) ALBERGONI, COBELLI, FRANZINI, Biological systems: an engineering approach to physiology, Pitagora ed. Bologna, 1974.
- (33) D.G.BOYERS, J.G.CUTHBERTSON, Simulation of the human cardiovascular system: a model with normal response to change of posture, blood loss, trasfusion, and automatic blockade, Simulation vol. 18, pag. 197.
- (34) R.S.LEDLEY, Use of computer in biology and medicine, Mc Graw-Hill, 1965, pag. 302.
- (35) J.H.MILSUM, Biological control systems analysis, Mc Graw-Hill, 1966.
- (36) V.C.RIDEOUT, Cardiovascular system simulation in biomedical engineering education, IEEE Biomedical Engineering, 1972, pag. 101.
- (37) I.RUPEIKS, Computer-aided medical instruction using on interactive graphics of the normal and congenitally defective heart, IEEE Biomedical Engineering, vol. 2, 1972, pag. 28.
- (38) R.H.ROSEMBERG, C,C,CHAC, A new mathematical model of electrical cardiac activity, Mathematical Bioscience, vol.18, 1973.
- (39) H.R.WARNER, A.BUDKIN, A "Link Trainer" for the coronary care unit, Computer and Biomedical Research, vol. 2, 1968, pag. 135-144.
- (40) M.ZLOFF, H.R.ROSENBERG, J.ABBOTT, A computer model for atrio-ventricular blocks, Mathematical Bioscience, vol. 18, 1973.
- (41) System/360 Scientific Subroutine Package IBM.
- (42) M.D.BITZER, Teaching nursing by computer: an evolutive study, computer in Biology and Medicine, vol.3, 1973, pag. 187.
- (43) H.S.DIAMOND, M.WAINER, C.N.FLCTZ, Computer simulation of chart teaching of reumatic diseases, Medinfo '74,

- pag. 235.
- (44) E.P.HOFFER, Experience with the use of computer simulation models in Medical education, Computer in Biology and Medicine, vol. 3, 1973, pag. 269.
- (45) D.FRANCHI, Modelli biomedici per la didattica medica assistita dal calcolatore: organizzazione di un programma di simulazione di un modello biologico espandibile ed interattivo: Tesi di laurea in Informatica, relatori P.Mancini, N.Onesto, D.P.Bovet, Luglio 1975.
- (46) E.MARINELLI, Modelli biomedici per la didattica medica assistita da calcolatore: scelta e strutturazione dell'informazione fisiopatologica per la realizzazione di un programma di simulazione di tipo interattivo, Tesi di laurea in Informatica, relatori P.Mancini, N.Onesto, D.P.Bovet, Luglio 1975.
- (47) E.PISANI, Modelli biomedici per la didattica medica assistita da calcolatore: Studio dei vincoli di un modello biologico ad informazione incompleta, per la simulazione della sua evoluzione in condizioni di stabilita' asintotica. Tesi di laurea in Informatica, relatori P.Mancini, N.Onesto, D.P.Bovet, Luglio 1975.
- (48) M.PIRCHIO Un tentativo di programmazione degli interventi terapeutici: un'esempio di modello del sistema cardio-polmonare. Tesi di laurea in Biologia relatori P.Mancini, A.Maseri, Luglio 1975.
- (49) D.FRANCHI, P.MANCINI Modalita' di accesso al simulatore paziente SIMPA1: manuale d'uso per il docente e lo studente, CNUCE, 1978.

