

La Matematica “Numerica” e la Medicina “Predittiva”

*Nuovi strumenti per la Medicina,
nuove sfide per la Matematica*

Alessandro Veneziani
MOX (Modellistica e Calcolo Scientifico)
Dipartimento di Matematica “F. Brioschi”
Politecnico di Milano
alessandro.veneziani@polimi.it

E' ben noto fin dai tempi di Galileo Galilei che la realtà che ci circonda si presta ad essere descritta in termini matematici [1]. A partire da quella intuizione, lontana nel tempo, ma estremamente attuale, oggi l'uso di modelli matematici si sta affermando in molti contesti come strumento per comprendere, a livello qualitativo e anche quantitativo, fenomeni di interesse reale. Vi sono alcuni settori industriali, quello aeronautico e automobilistico per primi, ma anche quello elettronico e chimico che fanno riferimento a modelli matematici per “capire” ma anche per “progettare” o migliorare i prodotti o le tecnologie produttive. D'altra parte, siamo tutti esposti all'uso “predittivo” dei modelli matematici ogniqualvolta ascoltiamo le previsioni del tempo. Di fatto, l'uso di strumenti matematici sempre più sofisticati si sta consolidando non solo in contesti tradizionalmente “tecnologici”, ma anche in ambiti in cui prevale il fattore umano (cfr. Figura 2), in quelle che vengono chiamate in genere “scienze della vita”, a supporto di studi relativi all'ambiente, all'inquinamento, agli effetti dei cambiamenti climatici, dei grandi – talvolta catastrofici – eventi naturali (terremoti, tsunami, ecc.), alla ecologia (vd. Figura 1) e alla biologia. Un ruolo rilevante avrà la modellistica matematica, ad esempio, nello studio del “Fisioma” umano, ossia delle correlazioni funzionali fra i geni umani mappati nell'ambito del progetto “Genoma”.

In questo panorama, la Matematica offre strumenti di indagine nuova ovviamente anche in ambito Medico. E la Medicina, a sua volta, diventa fonte di sfide nuove e molto complicate – e per questo interessanti - per la Matematica. In particolare, vogliamo qui considerare come i modelli matematici possano supportare lo studio del sistema cardiocircolatorio, aiutando non soltanto a capire, ma anche a “prevedere”: *<<Nessun ingegnere aerospaziale serio oggi considererebbe l'idea di progettare un nuovo aereo senza un'ampia fase di test e ottimizzazione numerica. Il potenziale della fluidodinamica computazionale nel giocare un ruolo simile nell'operazioni legate al sistema cardiocircolatorio è altissimo>>* (da [5]). Prima di vedere qualche esempio concreto, vogliamo però cercare di capire quali siano gli strumenti operativi grazie ai quali oggi tanti aspetti della vita quotidiana sono “matematizzati” prima di essere “ingegnerizzati”.

1 CALCOLO SCIENTIFICO: METODO E TECNOLOGIA

La naturale propensione a superare i propri limiti, a spostare il confine delle conoscenze e delle abilità per migliorare e ottimizzare le attività umane ha portato in diversi contesti ad affrontare problemi sempre più difficili o a riformulare problemi noti in modo sempre più preciso ed approfondito. Gli strumenti adeguati per questo

scopo sono di carattere “*tecnologico*” (strumenti di misura, apparati sperimentali, calcolatori più potenti e veloci), ma anche di carattere “*metodologico*”. L'analisi di problemi sempre più complicati necessita, infatti, di *strumenti descrittivi* adeguati che la modellistica matematica (in termini deterministici e stocastici) sa fornire. Ma ciò che ai tempi di Galileo e per molto tempo a seguire ha impedito di fare dei modelli matematici un massiccio uso come strumento di indagine quantitativa è la complessità della realtà circostante. I modelli matematici utili per descrivere sono spessissimo dati da equazioni differenziali per le quali è difficile trovare una soluzione analitica fruibile quantitativamente. Talvolta è difficile persino dimostrare che una soluzione esiste ed è unica... Oltre agli strumenti descrittivi, occorrono dunque anche *metodi risolutivi*. E' almeno dai tempi di Newton che si è intuito che alcune difficoltà di tipo qualitativo possono essere sovente aggirate e trasformate in difficoltà di tipo algoritmico al prezzo di “accontentarsi” di ricavare soluzioni approssimate, ma utili. Questa consapevolezza è oggi alla base dei metodi del Calcolo Scientifico. L'obiettivo nel Calcolo Scientifico non è (necessariamente) quello di risolvere esattamente un problema matematico difficile, quanto quello di trovare sue approssimazioni che, risolte a calcolatore, diano delle risposte quantitative. Tali risposte non sono “la” soluzione, ma “una” sua possibile approssimazione. In altre parole, l'esigenza di avere una risposta quantitativa non è quella di avere la soluzione esatta, ma una soluzione accurata ed è giocoforza non tanto eliminare gli errori, quanto controllarli, capire quale sia la loro dinamica rispetto alle caratteristiche del problema e del metodo di approssimazione usato. Facciamo un esempio semplice, nel quale conosciamo il modo per calcolare la soluzione “esatta”: ovviamente si tratta di una situazione che non si verifica praticamente mai in realtà, ma pur sempre utile per capire. Volendo risolvere l'equazione di secondo grado:

$$x^2 - 4x + 5 = 0$$

l'impiego della ben nota formula risolutiva richiede l'uso delle radici quadrate. Questo non è problema, lo sappiamo fare. Ma – a meno di casi fortunati – ci “costa”. A meno di non avere a disposizione una calcolatrice, l'estrazione di una radice quadrata con carta e penna richiede un certo sforzo. Viceversa, un'equazione lineare nella forma

$$ax + b = 0$$

non dà nessun problema. Ecco l'idea: cercare di evitare l'operazione difficile (l'estrazione della radice quadrata) ripetendo tante volte un'operazione facile (un'equazione lineare). Ad esempio, partendo da un'approssimazione della soluzione che chiamiamo $x_{vecchia}$, si potrebbe pensare di costruirne una nuova risolvendo l'equazione lineare nell'incognita x_{nuova} :

$$q(x_{nuova} - x_{vecchia}) = -(x_{vecchia}^2 - 4x_{vecchia} + 5) \quad (1)$$

Cosa succede ripetendo tante volte questa operazione? E' possibile verificare che se il processo ha un punto di convergenza, tale per cui

$$x_{vecchia} = x_{nuova} \quad (2)$$

quel punto non può che essere una delle soluzioni dell'equazione cercata. Infatti, se vale la (2), dalla (1) segue $x_{nuova}^2 - 4x_{nuova} + 5 = 0$. Questa è l'idea di base che, come accade sovente, apre tante questioni. Il processo iterativo tende alla situazione (2) (ossia, in termini tecnici, *il processo iterativo converge*)? Se sì, con quale velocità? Come la scelta di q in (1) influenza tale velocità? Newton aveva capito che un'alta velocità di convergenza si ottiene con la scelta

$$q = 2x_{vecchia} - 4$$

che corrisponde geometricamente a sostituire alla curva quadratica la sua retta tangente e a costruire x_{nuova} proprio calcolando dove si annulla la retta tangente in $x_{vecchia}$ alla parabola di equazione $y = x_{nuova}^2 - 4x_{nuova} + 5$. Il processo iterativo, in generale, non ha termine, in un avvicinamento progressivo alla soluzione esatta, che è un numero reale rappresentato da infinite cifre decimali non periodiche. Tuttavia,

nelle applicazioni non importa conoscere tutte queste cifre e sarà possibile arrestare il processo allorquando si stimi che la soluzione ottenuta sia una buona approssimazione di quella esatta. *Una difficoltà “qualitativa” (il calcolo di una radice quadrata) approssimata con un metodo dove il costo è essenzialmente “quantitativo” (la ripetizione di un'operazione semplice un numero elevato di volte).*

Un processo iterativo “semplice” come metodo per aggredire un problema più complesso: ecco un paradigma tipico del Calcolo Scientifico. In questo modo, anche le operazioni topologiche (limite, derivata, integrale) possono essere approssimate con operazioni algebriche. Si capisce bene, a questo punto, come in questo contesto l'uso del calcolatore si riveli decisivo. Un calcolatore è intrinsecamente incapace di risolvere le difficoltà qualitative di un modello matematico basate su operazioni topologiche. Viceversa, è perfetto per risolvere operazioni semplici un numero elevato di volte: somme e moltiplicazioni possono essere facilmente tradotte in componenti circuitali e – almeno in linea di principio – un calcolatore non si stanca nel ripeterle tante volte! Volendo semplificare, da un lato la messa a punto di tecnologie elettroniche per processori sempre più potenti e memorie sempre più capaci e ad accesso veloce fornisce l'*hardware*, dall'altro le tecniche di Calcolo Scientifico forniscono il *software* per risolvere in tempi brevi problemi sempre più complessi; ma mentre è sotto gli occhi di tutti l'accelerazione impressa a questo processo da un processore di ultima generazione, assai meno evidente, ma non meno importante è quella dovuta alla messa a punto di un nuovo metodo numerico. Ad esempio, in Fig. 3 viene illustrato un grafico che mette a confronto l'aumento di velocità nel calcolo di sistemi lineari di grossi dimensioni indotto da un miglioramento dell'*hardware* e dei metodi numerici messi a punto per risolverli. Come si vede, l'accelerazione indotta è comparabile!

In realtà, questa suddivisione di hardware e software è più sfumata: il Calcolo Scientifico è un po' all'intersezione fra problemi ingegneristici, modellistica matematica e tecnologie hardware, mirando a risolvere i primi mediante i modelli matematici, con metodi che sfruttino al meglio le potenzialità offerte da un calcolatore (ad esempio, le architetture parallele, per ridurre i tempi di calcolo facendo lavorare insieme più processori contemporaneamente), cercando di integrare competenze in ciascuno di questi settori. In generale, risolvere problemi sempre più complessi necessita di una Matematica sempre più sofisticata, dove l'astrazione che le è tipica non va vista – come spesso accade – come un “allontanamento” dalla realtà, ma una ricchezza irrinunciabile. Questa capacità di astrazione è un *punto di vista privilegiato* per saper individuare gli aspetti essenziali di un problema, cogliere le analogie fra problemi anche molto diversi fra loro, i nuclei comuni, gli aspetti salienti e quelli contingenti, individuare gli strumenti di approssimazione più adeguati, impiegare in modo appropriato strumenti metodologici “universali”. La soluzione vincente nella ricerca applicata è allora quella di “integrare” le competenze diverse cercando di incontrarsi sul terreno del linguaggio della Matematica, comune denominatore di ogni disciplina scientifica. Questo è quello che accade oggi (e auspicabilmente in futuro) in diversi ambiti di ricerca, come quello che illustriamo di seguito, nel quale medici, bioingegneri, ingegneri elettronici, esperti di fluidodinamica e matematici collaborano con lo scopo ultimo di migliorare la conoscenza e la pratica terapeutica.

2 LA MODELLAZIONE MATEMATICO-NUMERICO DEL SISTEMA CIRCOLATORIO: UNA SFIDA ANTICA CON TECNICHE NUOVE

2.1 Un breve cenno storico

Il sistema cardiovascolare è stato oggetto di interesse da alcune delle menti più brillanti nella storia dell'Umanità. La sua importanza, del resto, è notevole e la sua

complessità impedì per lungo tempo di comprenderne i meccanismi fondamentali. Aristotele (384-322 a.C.) ad esempio individuò nei vasi sanguigni il ruolo di trasferire calore dal cuore agli organi periferici, mentre Prassagora nel terzo secolo a.C. ipotizzò che le vene portano sangue, le arterie aria. Fu solo alcuni secoli più tardi, con Galeno (130-200 d.C.), che si intuì che anche le arterie trasportano sangue. Ma fu solo molto tempo dopo, con Sir William Harvey (Figura (4)), allievo di Galileo Galilei, che si capì finalmente la struttura sequenziale del sistema arterioso-venoso: in *De motu cordis et sanguinis animalibus*, osservando la morfologia delle valvole venose, “cominciai a pensare, per conto mio, che se il sangue ha un moto, e lo ha, non può che essere in circolo”. Più tardi, matematici del calibro di Eulero e Bernoulli diedero contributi decisivi alla comprensione del sistema circolatorio. Nel 1730, Bernoulli, Professore di Anatomia all’Università di Basilea, formulò la sua famosa legge nota come Equazione della “Vis-Viva”, in base alla quale in un fluido sotto certe ipotesi semplificative la pressione p e la velocità u sono regolate dalla legge

$$p + \frac{1}{2} \rho u^2 = \text{costante}$$

vero caposaldo delle conoscenze mediche in emodinamica. Nel 1775, in *Principa pro motu sanguinis per arteria determinando*, Eulero propose un sistema di equazioni per descrivere il moto di un fluido in un vaso cilindrico deformabile. Queste equazioni, che portano il suo nome sono tuttora generalizzate e studiate per analizzare la propagazione dell’onda pressoria nell’albero arterioso. Nel XIX secolo, J.P. Poiseuille proprio studiando il moto del sangue ricavò la prima forma semplificata di soluzione per le equazioni dei fluidi in tubi cilindrici che porta tuttora il suo nome. Nel 1809, Thomas Young, nome ben noto a tutti colori che studiano la meccanica delle strutture, disse alla Royal Society di Londra: “La ricerca su come e quanto la circolazione sanguigna dipenda dai muscoli e dalla potenza del cuore e delle arterie [...] deve diventare semplicemente un oggetto di indagine dei più rinomati dipartimenti di teoria idraulica. Nel 1955, un matematico, J. Womersley, lavorando proprio per una struttura ospedaliera trovò la controparte del flusso di Poiseuille per il caso in cui la differenza di pressione agli estremi di un tubo cilindrico vari periodicamente in tempo, definendo (in termini molto complicati) una soluzione analitica molto più vicina alle situazioni reali. Negli anni ’60, con i lavori di Nico Westerhoff, si cominciò ad effettuare simulazioni del sistema circolatorio in termini realistici, sfruttando l’analogia fra l’albero arterioso e una rete elettrica: interpretando le differenze di tensione elettrica come differenze di pressione e la corrente come portata, Westerhoff costruì un modello “analogico” del sistema circolatorio effettuando così delle vere e proprie simulazioni.

2.2 Esperimenti, Immagini Mediche e Simulazioni

A parte i pionieristici studi di Westerhoff e pochi altri, negli Anni Settanta lo studio di aspetti specifici relativi alla circolazione veniva condotto essenzialmente in termini bio-ingegneristici mediante modelli animali e “in vitro”. Ad esempio, le prime evidenze della complessità della fluidodinamica nella biforcazione della carotide vennero ottenute mediante modelli in vetro realistici nel quale veniva fatto scorrere un fluido dalle caratteristiche simili a quelle del sangue.

Oggi, l’insieme di tecniche di *medical imaging* mette a disposizione strumenti di indagine straordinari. Il Doppler, la Risonanza Magnetica, la Tomografia Assiale o l’Angiografia consentono (avvalendosi peraltro di una Matematica non banale, quale, ad esempio, la cosiddetta Trasformata di Radon) al medico non di guardare “al” paziente ma “dentro” il paziente, avendo un’idea molto accurata delle geometrie vascolari e di varie grandezze fisiche legate all’emodinamica. Le immagini ottenute, eventualmente rielaborate mediante opportuni programmi, possono dare un’idea

molto accurata della morfologia individuale: ad esempio in Fig. 6 si vede la geometria dei vasi del cervello (il cosiddetto *Circolo di Willis*) ricostruita a partire da Tomografie Assiali, rielaborata mediante un programma commerciale; in particolare si può vedere la presenza di un aneurisma.

Gli strumenti di indagine statistica e i metodi di simulazione numerica messi a punto negli ultimi anni consentono un passo successivo. In sostanza, si tratta di andare “oltre” l’immagine, trasformando una informazione “istantanea” e statica nel tempo, come la Fig. 6 in un dato “dinamico”. Per chiarire: le caratteristiche morfologiche di un particolare sito vascolare sono probabilmente responsabili dell’insorgere o meno di patologie quali la formazione di occlusioni (le cosiddette placche aterosclerotiche) o di aneurismi. Ma “quali” caratteristiche effettivamente siano rilevanti e “quanto” sono informazioni che richiedono una elaborazione del dato istantaneo presente nell’immagine. Ad esempio, confrontando e analizzando i dati morfologici di molti pazienti mediante una esplorazione ragionata è possibile identificare correlazioni significative che aiutino a “classificare” i pazienti in categorie di rischio. D’altro canto, “perché” alcune caratteristiche siano più rilevanti di altre è un quesito lecito, cui è difficile dare una risposta mediante misure sperimentali nel singolo paziente, dati gli ovvi limiti pratici ed etici. Etici perché per il bene del paziente non è possibile fare troppe misurazioni; pratici perché alcune quantità che si sa essere rilevanti come lo sforzo indotto dal sangue sulla parete sono obiettivamente difficili da misurare. La simulazione virtuale a calcolatore dei processi fluidodinamica, strutturali e biochimici ambientati nella geometria vascolare individuale può fornire questo tipo di risposte: in Figura 5 si mostra la simulazione numerica in una biforcazione carotidea, che è un sito preferenziale della formazione di placche aterosclerotiche; la simulazione numerica mette in evidenza come le particolari caratteristiche morfologiche di questa zona inducano un moto del sangue caratterizzato da retroflussi e moti secondari correlati all’insorgere della patologia.

In realtà, la simulazione numerica può fare di più. Volendo schematizzare (e con i limiti di tutte le schematizzazioni) possiamo dire che gli obiettivi possibili dell’emodinamica computazionale, in ordine di complessità crescente, sono tre.

1. Comprensione delle dinamiche fisiopatologiche individuali. Come detto, unendo tecniche di ricostruzione geometrica a partire dai dati clinici è possibile completare il quadro diagnostico calcolando tutte le grandezze difficili da misurare per il singolo paziente.
2. Previsione e Design. La simulazione numerica è strumento predittivo e di supporto alla progettazione in diversi contesti. La caratterizzazione dinamica di un fenomeno consente di usare le simulazioni come strumento di prototipazione virtuale. Questo ha degli evidenti vantaggi in termini economici: prima di produrre un prototipo reale, si fanno prove a calcolatore, per capire meglio su quale, delle possibili soluzioni di progetto, valga la pena investire più sforzi. Come sottolineato nell’introduzione, ancora più evidenti sono i vantaggi in ambito medico. Le soluzioni terapeutiche possibili in generale e chirurgiche in particolare sono diverse e non è facile capire, caso per caso, quale sia la migliore. La simulazione numerica può diventare allora un prezioso strumento di supporto al medico per le sue decisioni: “provare” nel mondo virtuale delle simulazioni le diverse soluzioni “prima”, per scegliere quella che, sulla base dei risultati quantitativi ottenuti, possa essere ritenuta la migliore per il singolo paziente. Nel prossimo paragrafo daremo un esempio specifico di questo approccio, indicato in [4] con il termine ambizioso ma efficace “medicina predittiva”.
3. Ottimizzazione. Questo è l’obiettivo certamente più difficile e ambizioso. Da strumento predittivo nella risoluzione di problemi diretti, la simulazione

numerica può diventare strumento per il calcolo di soluzioni ottimali, secondo criteri fissati. L'ottimizzazione può riferirsi agli andamenti dei dosaggi di un dispositivo [3] o alla forma associata a un intervento chirurgico [2]. Ad esempio, se la morfologia di un distretto vascolare riveste tanta importanza sulla fluidodinamica del sangue e, quindi, sul possibile sviluppo di patologie, può essere giocoforza risolvere un problema di *ottimizzazione di forma* (shape optimization), nel quale l'incognita non sia il campo di velocità o di pressione ma la forma stessa del distretto, calcolata per soddisfare qualche criterio indicato dal medico. Questa forma sarà poi il riferimento per un eventuale intervento chirurgico. La complessità dei calcoli e i costi computazionali di questo approccio possono essere molto elevati e tecniche molto sofisticate di approssimazione numerica sono tuttora in fase di studio, oggetto di ricerca molto attiva.

Prima di presentare un esempio specifico (e rimandando a [2] e [6] per approfondimenti e informazioni) cerchiamo di individuare, in modo sintetico e senza entrare nei dettagli, le caratteristiche sostanziali della modellazione matematico-numerica del sistema circolatorio.

2.3 Modelli matematici in emodinamica computazionale

La definizione di un modello matematico per descrivere un fenomeno fisico come il flusso del sangue nelle arterie, in genere, si basa su due ingredienti (si veda, ad esempio, [11]):

1. *principi fisici*, ad esempio la conservazione della massa, della quantità di moto, dell'energia;
2. *leggi costitutive*, ossia funzioni che descrivano in termini matematici un comportamento fenomenologico; sovente, queste sono ricavate per via empirica e sono valide solo sotto opportune ipotesi di lavoro. Ad esempio, supporre che la viscosità del sangue sia rappresentata da una costante è un esempio di legge reologica (dal greco $\rho\epsilon\omega$, scorrere) valida in ipotesi di grossi vasi (quando cioè le dimensioni del vaso sono molto più grandi di quelle dei globuli e delle particelle del sangue).

Altre caratteristiche importanti che un modello matematico e numerico per il sangue deve tenere in conto in emodinamica computazionale (come in molti fenomeni legati alle “scienze della vita”) possono essere riassunte come segue.

Non stazionarietà: “la cosa più ovvia che si può dire del flusso sanguigno è che è pulsato” [7]. Nelle Fig. 7 e 8 riportiamo ad esempio l'evoluzione nel tempo del flusso sanguigno in ingresso a una carotide e della pressione (a monte e a valle della valvola aortica), chiara esemplificazione del concetto di pulsatilità del flusso sanguigno. I fenomeni che consideriamo nell'emodinamica sono sempre tempo-dipendenti, caratteristica essenziale per i suoi risvolti anche patologici. Infatti, la pulsatilità della dinamica arteriosa è il meccanismo di base che determina zone di ricircolo e di riflusso che, in qualche modo, si ritiene siano connesse con l'insorgenza dell'aterosclerosi. Questo ha ovviamente importanti risvolti sui costi computazionali, soprattutto nei problemi di ottimizzazione di forma, poiché si rende necessario “inseguire” in modo adeguato un fenomeno che evolve nel tempo, simulando una successione sufficientemente fitta di istanti temporali nell'arco del battito cardiaco.

Eterogeneità: nelle simulazioni emodinamiche vi sono fenomeni diversi interagenti fra loro a diversi livelli. Ad esempio, il fluido e la struttura, ossia il sangue e la parete vascolare interagiscono fra loro, sia a livello meccanico che biochimico. I risvolti di queste interazioni a livello fisiopatologico possono essere diversi e importanti: fluidodinamica e biochimica profondamente correlate ad esempio negli episodi di

infarto cerebrale, e nel corretto impianto e assimilazione di una protesi endo-vascolare (stent). A livello matematico, questo comporta la formulazione di modelli anche molto diversi in domini contigui, correlati fra loro da opportune condizioni dette “di interfaccia”. In Figura 9 rappresentiamo ad esempio un sistema di equazioni per il fluido (“Sangue”) e la struttura (“Parete”) cui vanno aggiunte le condizioni di interfaccia. In genere, questi modelli possono avere caratteristiche (costanti di tempo, natura differenziale, ecc.) anche molto diverse fra loro. A livello numerico, questo può rappresentare un problema, dal momento che la diversa natura si riflette in una natura particolarmente “cattiva” dei problemi numerici associati. La ricerca, pertanto, è molto attiva in questo settore: ad esempio, dal 2002 a oggi i tempi di calcolo per l’interazione meccanica fra fluido e struttura si sono ridotti moltissimo proprio grazie alla messa a punto di algoritmi specifici (si veda [6]).

Multiscala: i fenomeni di rilievo in ambito vascolare interagiscono usualmente su scale spaziali e temporali diverse. Un esempio importante è dato da tutti i fenomeni di regolazione attiva o passiva che caratterizzano la distribuzione di flusso (o di emoglobina) nei diversi distretti vascolari. Un’occlusione di un vaso importante come può essere la carotide o una delle arterie cerebrali, anche se rilevante in termini di riduzione dell’area del lume vasale, non necessariamente ha commisurati effetti sull’apporto sanguigno nei territori vascolari a valle del vaso. Infatti, si assiste a una ridistribuzione dei flussi, se non addirittura alla attivazione di vasi normalmente non perfusi (come avviene nel Circolo di Willis – Figura 6) che, entro certi limiti, garantisce un apporto di sangue quasi fisiologico anche in situazioni patologiche. A questo, poi, si associano meccanismi attivi di autoregolazione (dilatazione dei vasi, aumento della capacità di estrarre ossigeno dal sangue) che, come si dice in termini ingegneristici, rendono il sistema circolatorio molto “robusto”. Un altro esempio è dato dalla nascita di patologie localizzate come la formazione e la crescita di aneurismi, su cui ancora poco si sa. Si tratta verosimilmente di complessi fenomeni dovuti sia a fattori generali (colesterolo nel sangue, ipertensione arteriosa) che locali (stato di sforzo a parete indotto da una particolare morfologia locale, ecc), che si sviluppano nell’arco del battito cardiaco (un secondo circa), ma i cui effetti possono diventare importanti in un arco di tempo di settimane, mesi o anni. In questo caso, abbiamo dinamiche accoppiate ma su scale temporali differenti.

Anche questa natura del sistema circolatorio, denominata *multiscala*, comporta specifiche difficoltà nella messa a punto di metodi numerici e solutori: modelli dal livello di dettaglio e dalla natura matematica diversi devono essere accoppiati numericamente per descrivere in un’unica simulazione le diverse scale interagenti. Anche in questo ambito, la ricerca dei metodi numerici più efficienti è molto attuale ed attiva (si veda ad esempio [8]): un esempio operativo è quello descritto nel prossimo paragrafo.

2.4 Un esempio di chirurgia numerica predittiva¹

L’ipoplasia del ventricolo sinistro, ossia il mancato sviluppo del ventricolo sinistro alla nascita è una delle più gravi malformazioni cardiache nei neonati (Figura 11): se non viene trattata adeguatamente a livello chirurgico, essa inevitabilmente si rivela letale per il neonato. L’azione chirurgica per ripristinare il corretto funzionamento del sistema circolatorio in questi casi è costituita da più passi, il primo dei quali, noto come *operazione Norwood* prevede di introdurre una sorta di cortocircuito (chiamato tecnicamente *shunt*) fra la circolazione sistemica e quella polmonare per sopperire alla mancanza di spinta del ventricolo sinistro. Vi sono diversi modi in letteratura medica

¹ La ricerca e le figure relative a questo paragrafo sono descritte e commentate ampiamente nei lavori [9] e [10].

con i quali questo intervento possa essere svolto: in Figura 11 (presa da [9]) ne sono rappresentati tre: in uno (*Shunt Centrale*) lo shunt è collegato dall'arteria polmonare all'aorta; nel secondo, l'arteria polmonare è collegata all'arteria innominata (*Modified Blalock-Taussig Shunt*); nel terzo (noto come *Intervento Sano*), il collegamento avviene direttamente fra ventricolo destro e arteria polmonare. Qual è il migliore dei tre? Difficile dare una risposta, che dipende fortemente dalle caratteristiche individuali del paziente. Anche perché non è sempre evidente cosa significhi "migliore". Certamente, uno degli obiettivi del chirurgo è di garantire una corretta perfusione sanguigna a tutte le diverse parti del corpo, la testa, le parti basse e anche le coronarie. Quale tra le tre soluzioni di Figura 11 (due delle quali mostrate con più dettaglio in Figura 12) possa rispondere meglio a questi requisiti è difficile stabilirlo a priori. Difficile è anche *dimensionare* lo shunt, ossia individuare un valore ottimale del raggio e le caratteristiche meccaniche del tubo che costituisce lo shunt che garantiscano il funzionamento migliore di tutto l'apparato. La simulazione numerica può allora entrare in campo consentendo di simulare i diversi scenari corrispondenti alle diverse possibili modi di intervento, *prima di eseguirlo*. Per fare questo, si parte dalla rappresentazione matematica delle possibili geometrie (Figura 13) ottenuta modificando le immagini ricostruite dai dati clinici in modo da simulare le geometrie post-intervento. Ai fini della soluzione numerica dei problemi differenziali, queste geometrie vengono suddivise in tanti elementi (si parla di griglia computazionale o *mesh*), individuando così dei punti speciali (chiamati *nodi*) ove in particolare verrà calcolata la soluzione approssimata dei campi di velocità e pressione. Come visto in precedenza (Figura 9) la definizione corretta di un modello matematico-numerico richiede la specifica di "condizioni al bordo", in particolare su quelle parti di bordo che non corrispondono alla parate vascolare, ma sono semplicemente delle sezioni di interfaccia fra il distretto vascolare studiato e il resto del sistema circolatorio. In questo contesto, la natura multiscala del sistema circolatorio si manifesta in modo determinante: sussiste infatti un forte accoppiamento fra quello che accade nel dominio considerato e in tutto il resto del sistema. Per questo motivo, le simulazioni effettuate "isolando" le zone di interesse da questa dinamica accoppiata hanno dato sovente risultati ritenuti non realistici dai chirurghi. Il dispositivo numerico usato si è basato pertanto sull'accoppiamento numerico dei solutori accurati per le zone di interesse specifico e di solutori basati su modelli estremamente semplificati, fondati sulla stessa analogia fra reti elettriche e idrauliche usata da Westerhoff, per tutto il resto del sistema circolatorio: la schematizzazione di questo approccio per i tre tipi di intervento è data nelle Figure 13 e 14. Dal punto di vista matematico, questo modo di procedere non è privo di difficoltà, dal momento che si tratta di accoppiare in un unico solutore equazioni di tipo molto diverso: per questo, la ricerca sui metodi più efficienti di accoppiamento numerico è, come detto, tuttora molto attiva [8]. Di fatto, l'uso di questo approccio si è rivelato decisivo nella misura in cui è stato possibile ottenere (finalmente) risultati realistici, individuando le zone di inversione di flusso che possono caratterizzare lo shunt in alcuni istanti del battito cardiaco (Figure 15 e 17). Per il paziente in esame, è stato anche possibile osservare che l'intervento Sano (Figura 16) non comporta significativi retroflussi nello shunt verso il ventricolo destro (che è – pericolosamente – privo di valvole a differenza del sinistro) dando pertanto un contributo significativo nella comprensione della fluidodinamica indotta da questo intervento, tuttora controverso.

Questo esempio mostra come la profonda sinergia fra studi modellistica-matematici (modelli diversi in zone di diverso interesse), metodologia numerica (accoppiamento fra oggetti matematicamente diversi), competenze di tipo medico e bioingegneristico possano veramente ottenere risultati interessanti. Tenendo conto del fatto che, a causa di una sempre maggior specializzazione e difficoltà dei problemi

che si vogliono risolvere, è sempre più raro che si possano trovare soluzioni operative “universali”, lo strumento matematico-numerico si candida ad essere un importante supporto per le decisioni “individuali”, ossia su misura per il paziente.

3 ASPETTATIVE E PROSPETTIVE

Al di là dell'esempio specifico, svariati e anche un po' sorprendenti sono le applicazioni in cui la modellazione matematico-numerica può essere strumento di supporto alla progettazione. Il contesto sportivo, ad esempio, si è rivelato molto sensibile, all'uso di tecniche innovative di analisi e progettazione, favorito, in questo, dalla naturale e inevitabile propensione al rischio di ogni squadra che si cimenti in una competizione sportiva e dalla rapidità dei tempi di trasferimento tecnologici fra il progetto e il prototipo che lo segue. Nel corso degli ultimi giochi Olimpici, alcuni team nelle competizioni di canottaggio hanno usufruito di scafi nuovi prodotti in Italia e progettati unendo l'esperienza tradizionale (e per certi versi insostituibile) del “mastro d'ascia” con le tecniche di progettazione del Calcolo Scientifico. Alcuni nuotatori delle migliori squadre hanno indossato costumi da bagno progettati anche mediante tecniche di Calcolo Scientifico (vd. Figura 18), che hanno permesso di accertare l'efficacia di alcuni effetti fluidodinamici indotti dall'incrocio di fibre di trama e ordito. Oltre a questi esempi, ve ne sono altri in contesti più tradizionali, ma non meno significativi, quali, ad esempio, lo studio di questioni ambientali e, in particolare, la dinamica di bacini fluviali e giacimenti petroliferi; l'ottimizzazione di dispositivi comuni (elettrodomestici, componenti di automobili, ecc.); l'indagine rigorosa di vasti data-base per cogliere correlazioni significative fra i dati o per prevedere, ad esempio, la richiesta di determinati servizi erogati, come quello della rete di distribuzione elettrica o del gas. Esistono dei limiti a questo approccio? La domanda è mal posta, almeno tanto quanto lo sarebbe chiedere a un'atleta che si prepara per i 100m alle Olimpiadi se non pensa che l'ultimo record mondiale non sia un limite invalicabile. L'attitudine non è quella di coltivare un'illusione neopositivista di poter descrivere (e simulare) la realtà senza errori e di non avere limiti. Il fatto è che non sappiamo dove siano di preciso questi limiti. Per questo, ogni problema nuovo (o vecchio ma affrontato con strumenti nuovi) rappresenta una sfida affascinante, da affrontare con la consapevolezza che errori e limiti ci saranno: le difficoltà (che ci sono e tante) non devono spaventare, ma stimolare. E questo porta a un'altra considerazione, mirata a chi legge queste considerazioni magari dai banchi della scuola superiore. Indubbiamente, esiste una Matematica “bella”. L'estetica della Matematica poggia sull'eleganza di un ragionamento, la finezza di deduzioni logiche nelle quali il formalismo diventa, al di là del potenziale descrittivo indicato da Galileo, strumento non solo per veicolare contenuti, ma per generarne di nuovi. Questa bellezza è molto mediata, nel senso che richiede molte conoscenze e attitudini per essere fruita. Non a caso, è raro che la matematica faccia notizia, mentre ad esempio l'astronomia suscita sempre interesse anche a livello divulgativo. Ecco che allora alcune applicazioni del Calcolo Scientifico – sperabilmente come quelle presentate qui – assumono, oltre al loro ruolo diretto di supporto alla conoscenza e alle decisioni, anche un ruolo didattico indiretto. I risultati mostrati anche in queste note sono la sintesi di molte conoscenze, la rappresentazione di risultati che hanno richiesto molto più che alcune ore di calcolatore per essere ottenuti. Per questo scopo, sono necessarie solide conoscenze di quella Matematica che non sempre appare così affascinante o interessante quando si studia sui banchi di scuola. La Matematica della trigonometria, dei polinomi, della risoluzione dei sistemi lineari non sembra di solito molto appagante. Eppure serve. Allo stesso modo, chiunque voglia iniziare a suonare uno strumento musicale (suonare, non strimpellare...) deve vivere l'esperienza non particolarmente gratificante di imparare a solfeggiare e a leggere uno spartito. Ma

questa fase si supera avendo la percezione di quale sia l'obiettivo finale, la musica che si vorrebbe poter riprodurre, sia essa un Concerto di Bach o di Mozart, o un pezzo dei Pink Floyd o dei Deep Purple. L'auspicio è che queste applicazioni del Calcolo Scientifico possano avere un ruolo simile: essendo percepibile in modo non mediato ma immediato la loro utilità e forse anche la loro "bellezza", possono essere stimolo a superare quella necessaria fase di apprendimento fatta dei mattoni di base della Matematica. E generare, pertanto, entusiasmo nel superare le difficoltà, a tutti i livelli, dai banchi di scuola ai laboratori di ricerca². E l'*entusiasmo*, a ben guardare, in questa come in altre attività, è l'ingrediente fondamentale per andare avanti.

Bibliografia

1. Galileo Galilei, *Il Saggiatore*, in *Opere di Galileo Galilei* (a cura di Franz Brunetti), UTET, Torino, 1980, vol. I, pp. 631-632
2. Alfio Quarteroni, *Modellistica Matematica per il Sistema Vascolare*, Leadership Medica, n. 10, pagg.24-36 (2004)
3. Alfio Quarteroni, *Un nuovo approccio matematico per l'ottimizzazione della dialisi peritoneale*, Leader for Chemist, n. 1, pagg.4-11 (2005)
4. C.A. Taylor, M. T. Draney, J. P. Ku, D. Parker, B. N. Steele, K. Wang, C.K. Zarins, *Predictive Medicine: Computational Techniques in Therapeutic Decision-Making*. Computer Aided Surgery. Vol 4, No. 5, pp. 231-247 (1999)
5. R.W. Metcalfe, *The Promise of Computational Fluid Dynamics As a Tool for Delineating Therapeutic Options in the Treatment of Aneurysms*, Am J Neuroradiol 24, April 2003, Editorial
6. A.Quarteroni, L. Formaggia, *Mathematical Modelling and Numerical Simulation of the Cardiovascular System*, Handbook of Numerical Analysis, vol. XII, P.G. Ciarlet ed., Elsevier Ltd., Oxford (2005) pagg. 3-128
7. W. Nichols, M. O'Rourke (eds.), *McDonald's Blood Flow in Arteries*, E. Arnold Ltd., Terza Edizione (1990)
8. L. Formaggia, A. Veneziani, *Reduced and Multiscale Models for the Human Cardiovascular System*, Von Karman Lecture Notes, 7th Lecture Series on Biological Fluid Dynamics (2003) (scaricabile da mox.polimi.it)
9. K. Laganà, R. Balossino, F. Migliavacca, G. Pennati, E. L. Bove, M. R. de Leval, G. Dubini, *Multiscale modeling of the cardiovascular system: application to the study of pulmonary and coronary perfusions in the univentricular circulation*, Journal of Biomechanics 38 (2005) 1129–1141

² Una frase attribuita a Einstein recita "Non preoccupatevi per le vostre difficoltà in matematica: io ne ho di più grosse".

10. F. Migliavacca, R. Balossino, G. Pennati, G. Dubini, T.Y. Hsia, M. R. de Leval, E. L. Bove, *Multiscale modelling in biofluidynamics: Application to reconstructive paediatric cardiac surgery*, prossima pubblicazione su Journal of Biomechanics (2005)
11. S. Salsa, *Equazioni a Derivate Parziali*, Springer Italia, Milano (2004)

RINGRAZIAMENTI

Le ricerche nell'ambito dell'emodinamica computazionale coinvolgono molte persone nell'ambito del Laboratorio MOX (Modellistica e Calcolo Scientifico) del Politecnico di Milano: Alfio Quarteroni, Luca Formaggia, Fabio Nobile, Paolo Zunino, Christian Vergara, Martin Prosi, Tiziano Passerini, Mauro Perego, Piercesare Secchi, Simone Vantini, Alexandra Moura. A loro va il mio sentito ringraziamento per (con alcuni di loro) 10 anni di lavoro comune pieno di stimoli ed entusiasmo. Alla lista aggiungo le persone che lavorano al Laboratorio delle Strutture Biologiche LABS del Politecnico, Gabriele Dubini, Francesco Migliavacca, Giancarlo Pennati, Katia Laganà, Rossella Balossino, Laura Socci, i colleghi dell'Istituto Negri, Andrea Remuzzi, Bogdan Ene-Iordache, Luca Antiga, Marina Piccinelli, i medici Massimiliano Tuveri, Elio Agostoni, Susanna Bacigaluppi e Antonio Corno. Ringrazio la Comunità Europea, che ha permesso di supportare finanziariamente questo entusiasmo con il Progetto HaeModel, il MIUR e l'Istituto Nazionale di Alta Matematica e la Siemens che, attraverso la Fondazione Politecnico ci ha dato fiducia nel Progetto Aneurisk. Ringrazio infine la Prof.ssa Sichel per la stima che mi ha sempre dimostrato e la pazienza portata in attesa della stesura di questo lavoro.

FIGURE

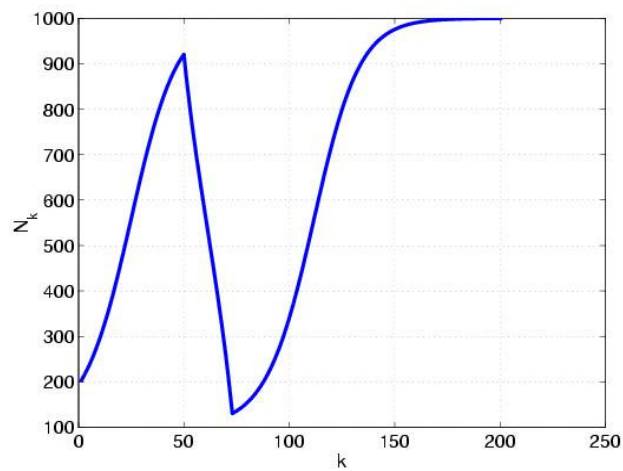


Figura 1 - Simulazione dell'andamento nel tempo del numero di lupi di un branco sottoposto a pressione venatoria negli anni da 50 a 72. In questo caso, da quando la caccia viene proibita la popolazione torna al suo valore normale.

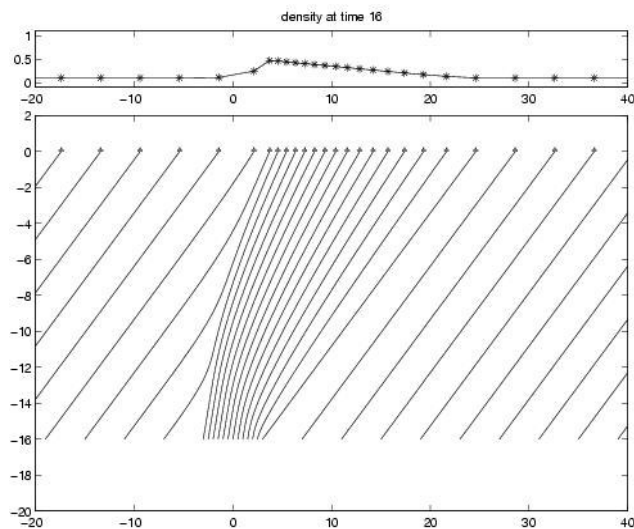


Figura 2 - In alto: densità di automobili in un tratto stradale con un ingorgo (in corrispondenza del picco). In basso: traiettorie delle auto, costrette a rallentare in prossimità della coda.

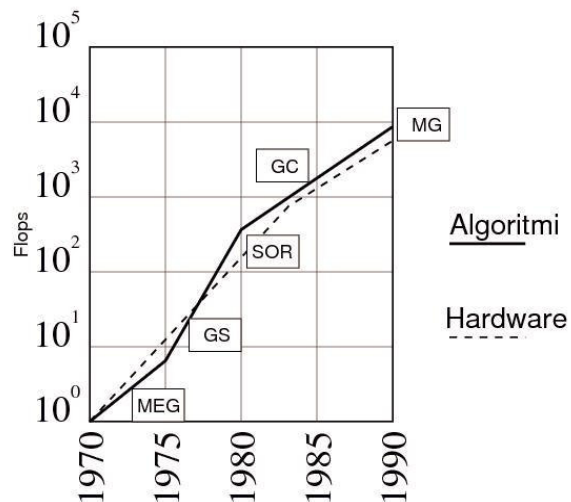


Figura 3 - Incremento di velocità in termini di Operazioni (Flops) al secondo dovuto al miglioramento dei processori (linea tratteggiata) e dei metodi (linea continua) nella risoluzione di sistemi lineari.



Figura 4 - Sir William Harvey scoprì l'esistenza della circolazione sanguigna.

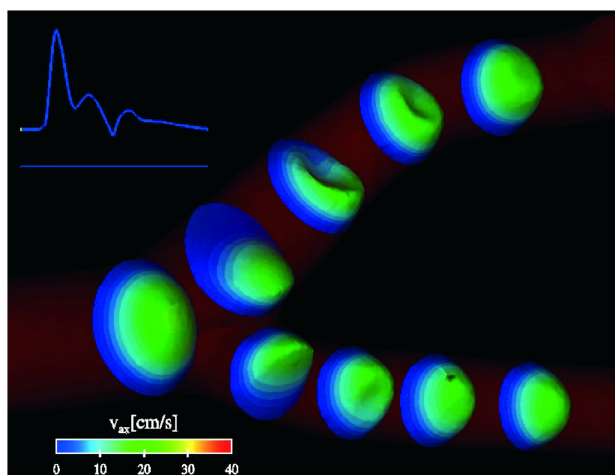


Figura 5 - Simulazione del flusso sanguigno in una biforcazione carotidea (gent. conc. M. Prosi): il flusso nel ramo superiore si inverte, determinando stati di sforzo anomali sulla parete.

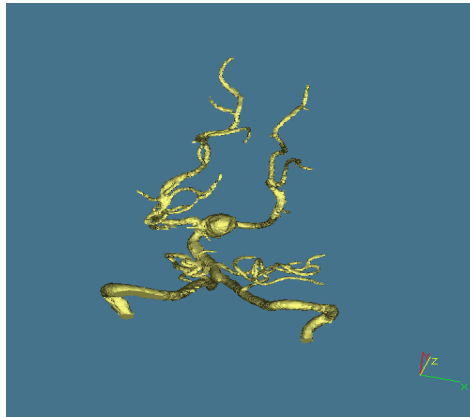


Figura 6 - Ricostruzione di una porzione di circolazione cerebrale (Circolo di Willis) affetta da aneurisma a partire da Tomografie Assiali.

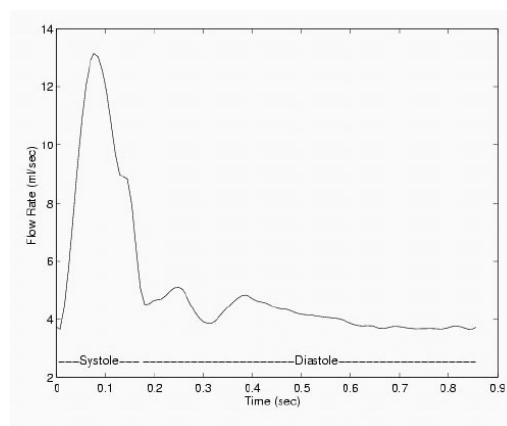


Figura 7 - Flusso sanguigno in funzione del tempo in ingresso alla carotide. La prima fase (in cui il cuore spinge il sangue nelle arterie) si chiama Sistole, la seconda Diastole.

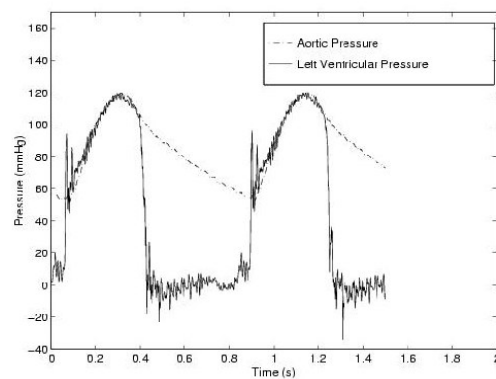


Figura 8 - Andamento nel tempo della pressione a monte della valvola aortica (pressione ventricolare: a tratto continuo) e a valle (pressione aortica: tratteggiata).

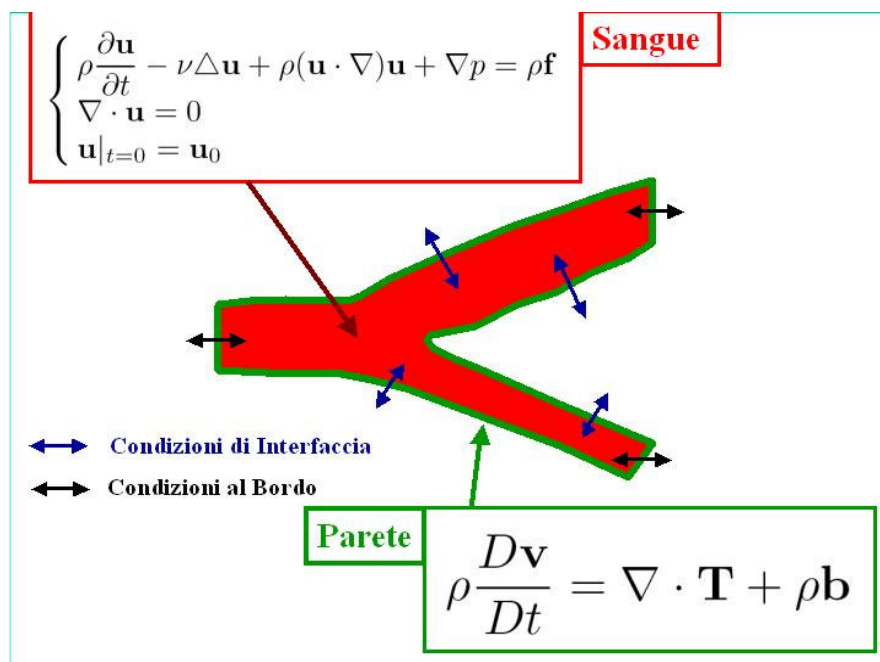


Figura 9 - Schematizzazione di un modello matematico per il problema fluido-struttura. I due sistemi di equazioni (per il sangue e la parete) vanno accoppiati fra loro (cond. di interfaccia) e al resto del sistema circolatorio (cond. al bordo).

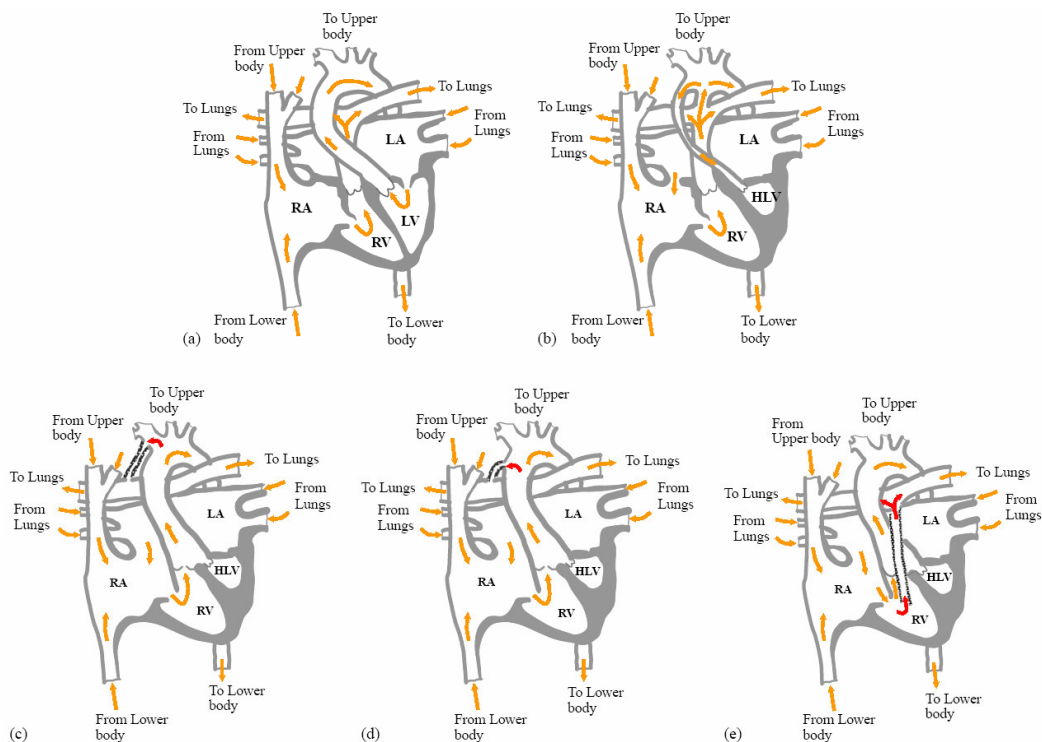


Figura 10 - (a) Cuore Sano; (b) Cuore con sottosviluppo del ventricolo sinistro; (c) Operazione Blalock-Taussig; (d) Operazione di Shunt centrale; (e) Operazione di corto-circuito con il ventricolo destro.

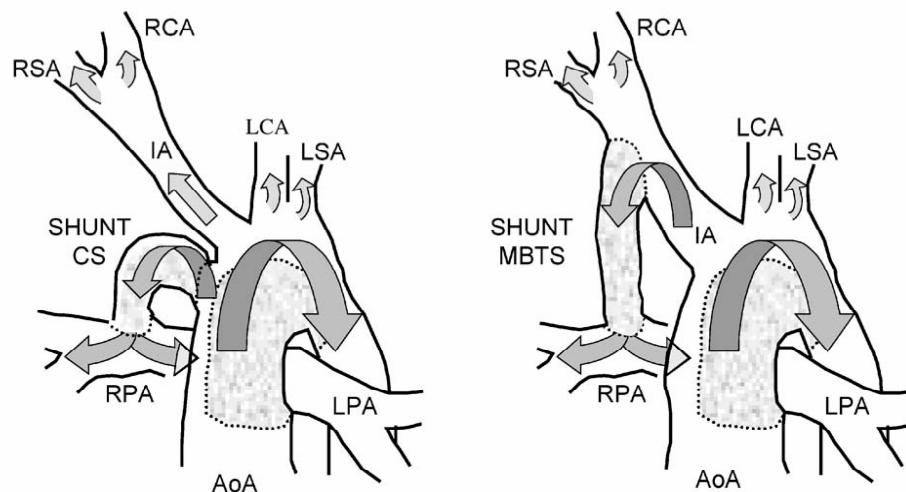


Figura 11 - Dettaglio delle operazioni di Shunt Centrale in cui l'arteria polmonare destra è collegata all'aorta (sinistra) e di Blalock-Taussig, in cui la polmonare è collegata all'Arteria Innominata (destra).

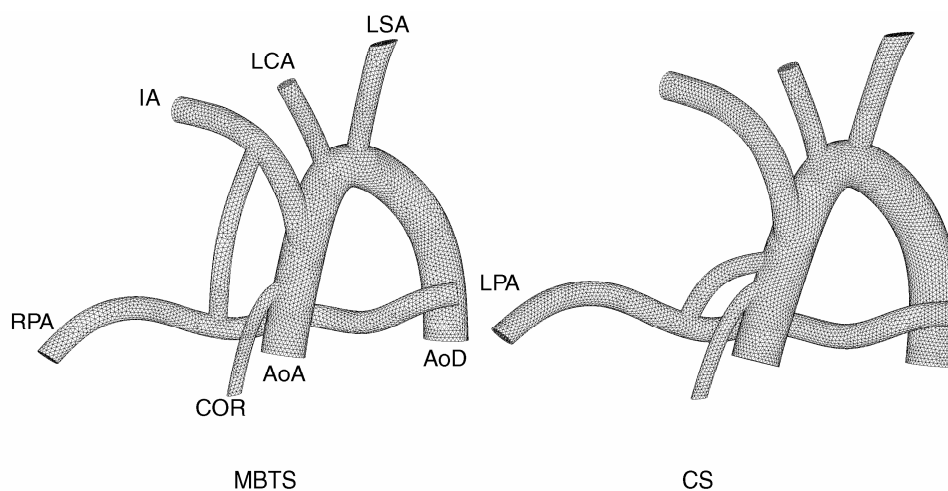


Figura 12 - Rappresentazioni a calcolatore delle due possibili operazioni di Fig. 11 (Blalock Taussig a sinistra, Shunt Centrale a destra): le geometrie sono suddivise in molti elementini sui quali si calcola la soluzione di velocità e pressione.

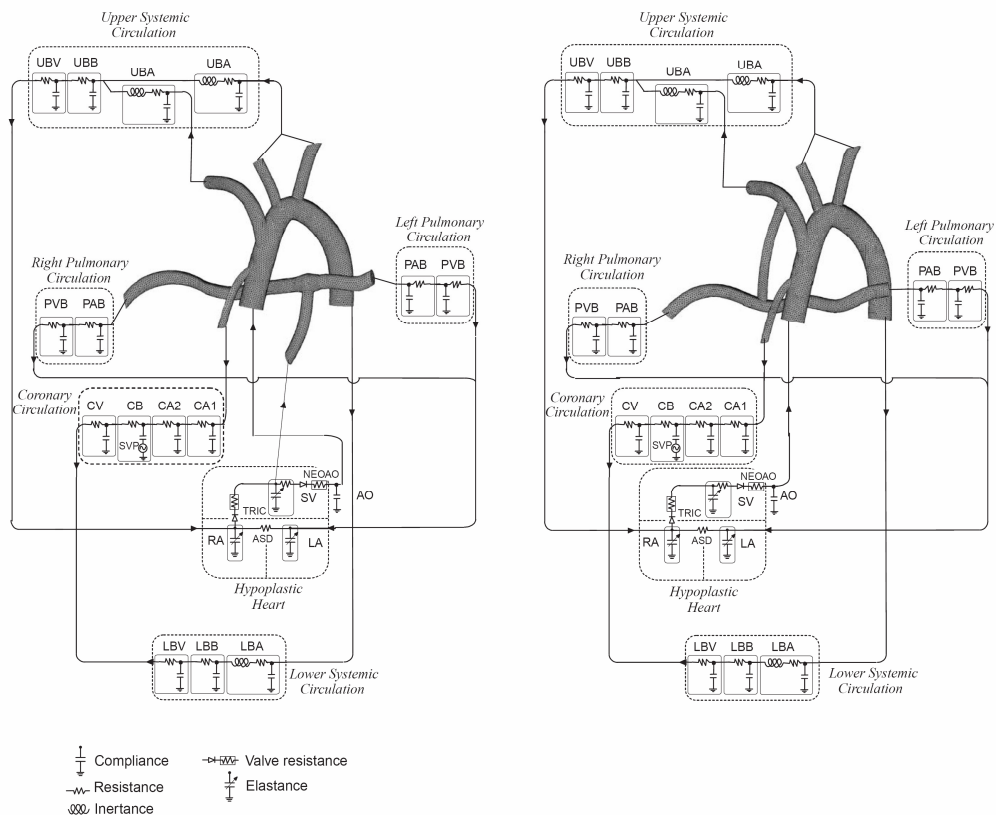


Figura 13 - Rappresentazione multiscala degli interventi di cortocircuito Ventricolo Destro-Polmonare e Blalock-Taussig. Il modello 3D è completato con una descrizione in termini di reti idrauliche dell'intero sistema circolatorio.

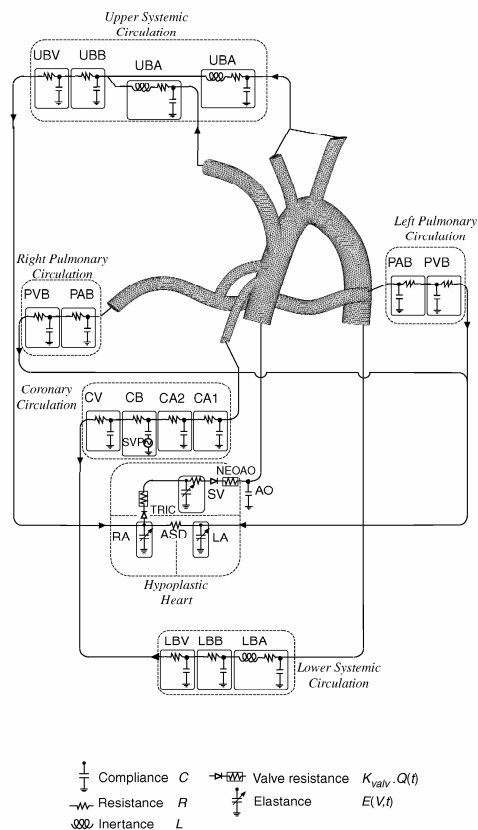


Figura 14 - Come in Figura 13 per l'operazione di Shunt Centrale.

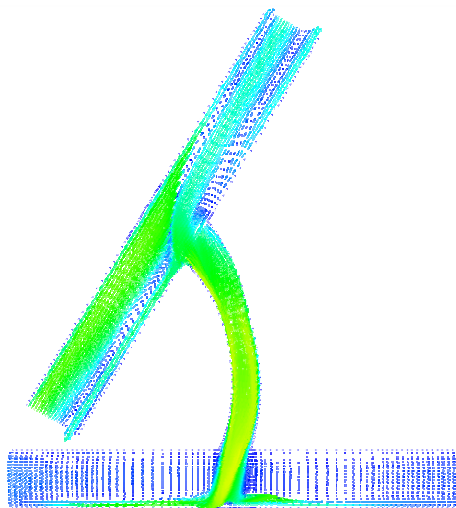


Figura 15 - Simulazione del campo di velocità nello Shunt: è possibile apprezzare profili di velocità con zone di riflusso, impossibili da calcolare senza un approccio "multiscala".

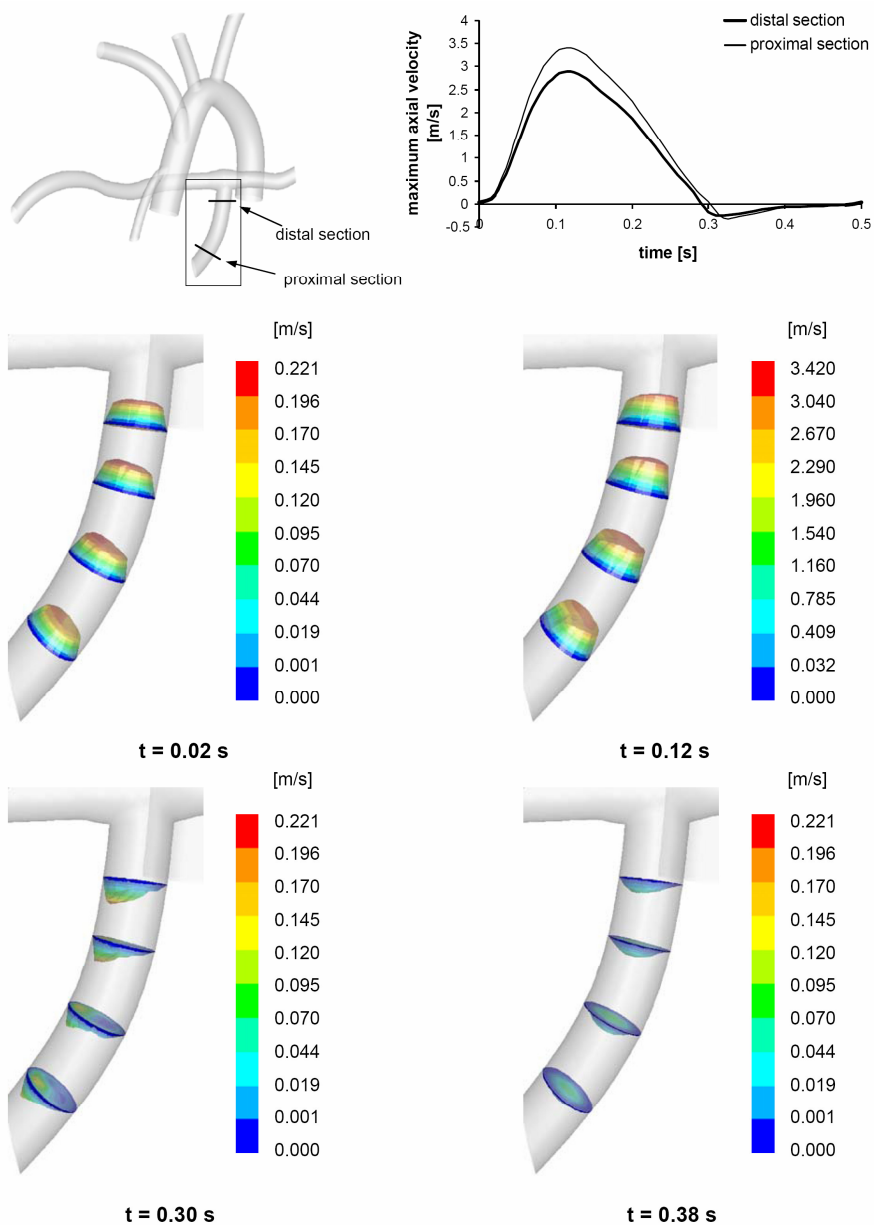


Figura 16 - Dettagli dei profili di velocità nello Shunt fra arteria polmonare e ventricolo destro: fortunatamente non ci sono zone di riflusso verso il cuore.

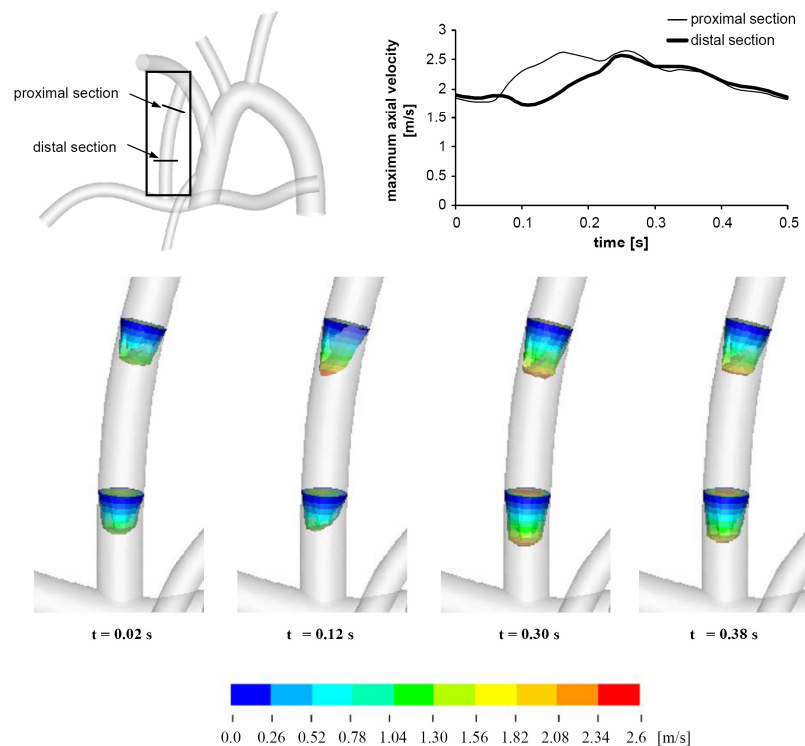


Figura 17 - Profili di velocità nello Shunt dell'operazione Blalock-Taussig.

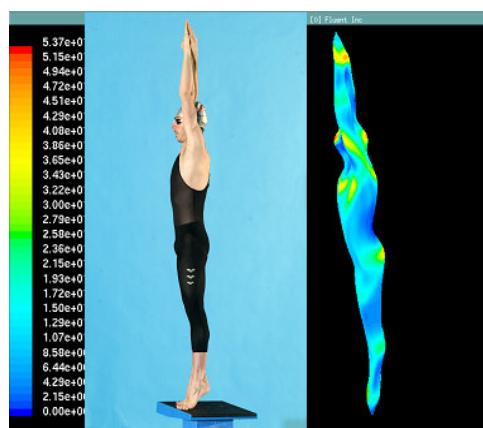


Figura 18 - Simulazione dello stato di sforzo indotto dall'acqua sul costume del nuotatore italiano E. Brambilla. Simulazioni come questa hanno aiutato a progettare il costume usato negli ultimi giochi Olimpici di Atene.