

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

**Modello matematico per lo studio della risposta
cardiovascolare alla contropulsazione esterna**

Elaborato in
Bioingegneria

Relatore
Prof. Gianni Gnudi

Presentata da
Erica Manzecchi

Sessione I

Anno Accademico 2015/2016

Indice

Introduzione.....	6
1. Tecnica EECF.....	8
2. Modello circolatorio “alla Guyton” in presenza di contropulsazione esterna.....	11
2.1. Assegnazione dei valori ai componenti capacitivi e resistivi in condizioni fisiologiche.....	13
2.1.1. Stima delle complianze.....	13
2.1.2. Stima delle resistenze.....	16
2.2. Curva di funzione cardiaca.....	17
2.3. Andamento della portata aortica e di ritorno all’atrio destro.....	18
2.4. Modello circolatorio in presenza di contropulsazione.....	20
2.5. Previsione del collasso arterioso e venoso.....	22
2.5.1. Aggiornamento delle complianze per pressioni transmurali negative.....	22
2.5.2. Aggiornamento delle resistenze per pressioni transmurali negative.....	23
3. Modifica del modello “alla Guyton” per tenere conto in modo più dettagliato della parte di circolazione non soggetta alla contropulsazione esterna e della circolazione coronarica.....	26
3.1. Analogo elettrico del modello.....	26
3.2. Assegnazione dei valori ai componenti resistivi.....	27
3.3. Equazioni differenziali del modello.....	30
3.3.1. Analisi della sezione arteriosa.....	31
3.3.2. Analisi della sezione venosa.....	33
4. Analisi del modello ai valori medi.....	36

5. Soluzione numerica del modello in presenza di contropulsazione esterna.....	42
5.1. Condizioni iniziali.....	42
5.2. Valutazione delle grandezze di interesse.....	43
5.3. Risultati.....	44
Conclusioni.....	49
Appendice.....	51
Riferimenti.....	64

Introduzione

La contropulsazione esterna (EECP, Enhanced External Counterpulsation) è un metodo non invasivo di assistenza cardiaca basato sull'applicazione di pressioni sincronizzate col ritmo cardiaco su determinate superfici corporee. Deve questa denominazione al fatto che le pressioni sono esercitate durante la diastole, quando il cuore si trova a 'riposo', producendo un aumento della portata sistolica, del flusso coronarico, del volume del ritorno venoso e della pressione diastolica.

I benefici di questa terapia su pazienti con sofferenze cardiache sono confermati dalle tabelle cliniche; rimane pur tuttavia non chiaro il legame diretto fra questi risultati e la EECP. I numerosi parametri dai quali questa tecnica dipende, come il posizionamento dei dispositivi, il volume e la pressione alle quali questi vengono gonfiati, i tempi di compressione e di decompressione, sono responsabili della funzionalità finale della cura e la loro ottimizzazione può produrre un aumento significativo dei benefici.

Gli studi degli effetti della EECP sul sistema cardiovascolare sono divisi in due categorie: 'in vivo', condotti principalmente sui cani, e mediante simulazioni numeriche al computer. Usando soggetti viventi risulta difficoltoso il controllo istante per istante dei parametri di interesse e la riproducibilità stessa degli esperimenti ne è compromessa. Per di più la natura non invasiva della terapia rende difficoltosa la misurazione diretta delle variabili emodinamiche.

In questa situazione la simulazione numerica mediante elaborazione al computer offre un importante aiuto nello studio delle interazioni fra il comportamento del cuore e la contropulsazione esterna. In questo modo si è in condizione di aggiustare i parametri di controllo e stabilire i criteri per ottimizzare i risultati della terapia.

La base del lavoro delle pagine seguenti è un modello di Guyton della circolazione sanguigna adattato allo studio della situazione in esame e riprodotto successivamente mediante il software di calcolo Matlab; si è giunti a questo con l'intento di offrire uno strumento di studio della EECP di facile comprensione e che allo stesso tempo consenta di ottenere risultati attendibili. L'attenzione è stata focalizzata in particolare sull'osservazione del flusso

coronarico, sulla circolazione sistemica, sui principali meccanismi resistivi e capacitivi che operano in risposta alla pressione esterna e sulle variazioni delle pressioni in seguito alla contropulsazione.

Il modello proposto e la relativa simulazione numerica hanno permesso la visualizzazione istantanea delle modifiche che l'azione di contropulsazione apporta al flusso e alla pressione sanguigna. Di seguito verranno delineati gli aspetti del modello e presentati alcuni risultati.

Dopo aver illustrato nel primo capitolo in modo dettagliato la tecnica EECP, si procede nel secondo capitolo con la descrizione del modello utilizzato come base di partenza. Nel terzo capitolo si espongono le modifiche apportate al modello base e se ne esplicitano le relative equazioni differenziali. Nel quarto capitolo si effettua un'analisi del nuovo modello ai valori medi e nel quinto si presentano i risultati ottenuti attraverso la sua integrazione numerica. Infine si riportano le conclusioni del lavoro svolto.

1. Tecnica EECP

L'EECP è un marchio registrato dall'azienda americana Vasomedical e sviluppato dal Dr. John Hui nel 1990 con l'intento di migliorare la prima terapia con contropulsazione esterna, denominata ECP. Quest'ultima si riferisce ad un dispositivo di assistenza alla circolazione introdotto per la prima volta nel 1960 dai dottori Harken, Birtwell e Soroff, che sfruttava un sistema idraulico (acqua) con un singolo serbatoio avvolto nelle estremità periferiche basse del corpo, con l'intento di produrre un aumento della pressione diastolica e della gittata sistolica. Con questo dispositivo molti ricercatori clinici condussero studi nei campi delle patologie cardiache, quali l'angina, l'infarto miocardico e lo shock cardiaco; alcuni di questi risultarono positivi, altri conseguirono risultati contrastanti legati alle limitazioni che l'utilizzo di quel tipo di apparecchiatura avrebbe procurato nel tempo. Quando fra il 1970 e il 1980 l'ECP arrivò sul mercato, le sue performance non erano ancora soddisfacenti.

Sfruttando l'esperienza degli inventori della ECP, l'azienda Vasomedical sviluppò l'EECP, migliorando il primo metodo di contropulsazione esterna con l'introduzione di un sistema di pressioni sequenziali applicate in determinate zone corporee mediante l'utilizzo di bracciali assimilabili a vere e proprie camere d'aria. Essa consiste in una rapida e sequenziale compressione dei dispositivi pressori durante la diastole, seguita da una rapida ma simultanea decompressione degli stessi durante la sistole. Questo meccanismo produce effetti emodinamici simili a quelli che seguono l'applicazione del contro pulsatore aortico (o IABP, Intra Aortic Balloon Pump), ma, a differenza dell'IABP, l'EECP favorisce anche l'incremento del ritorno venoso.

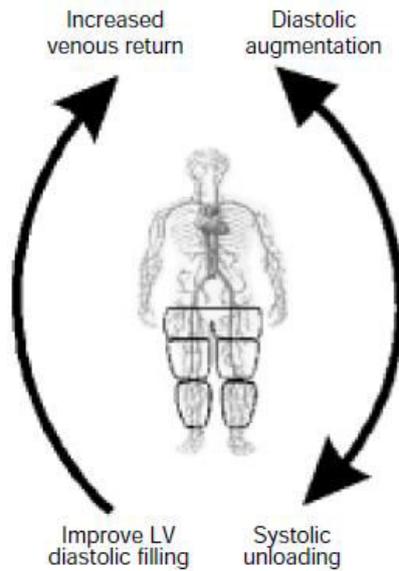


Fig. 1.1 *Principali effetti emodinamici della EECP (LV=left ventricular). Riprodotta da Feldman et al. (2002).*

Attraverso un'opportuna elaborazione del segnale elettrocardiografico le camere d'aria vengono compresse in maniera sequenziale a diversi livelli di pressione decrescenti a partire dalle estremità. Questo provoca l'effetto di forzare il sangue ossigenato attraverso le arterie coronarie e il muscolo cardiaco e di aumentare il volume del ritorno venoso e della pressione diastolica. Solo prima della successiva sistole, le apparecchiature vengono decompresse andando a ridurre successivamente il carico di lavoro che il cuore deve compiere per espellere il sangue. L'attività di compressione e decompressione viene monitorata (per esempio con l'utilizzo di pulsossimetri da dito) e coordinata con un microprocessore che, istante per istante, interpreta l'elettrocardiogramma e modifica di conseguenza i cicli di contropulsazione.

Le posizioni dei dispositivi adottate nella presente simulazione fanno riferimento al protocollo sviluppato dall'azienda Vasomedical. Essi vengono posizionati intorno al basso addome (LA = lower abdomen), cosce (TH = thigh) e polpacci (CA = calf), ovvero nella metà bassa del corpo del paziente.

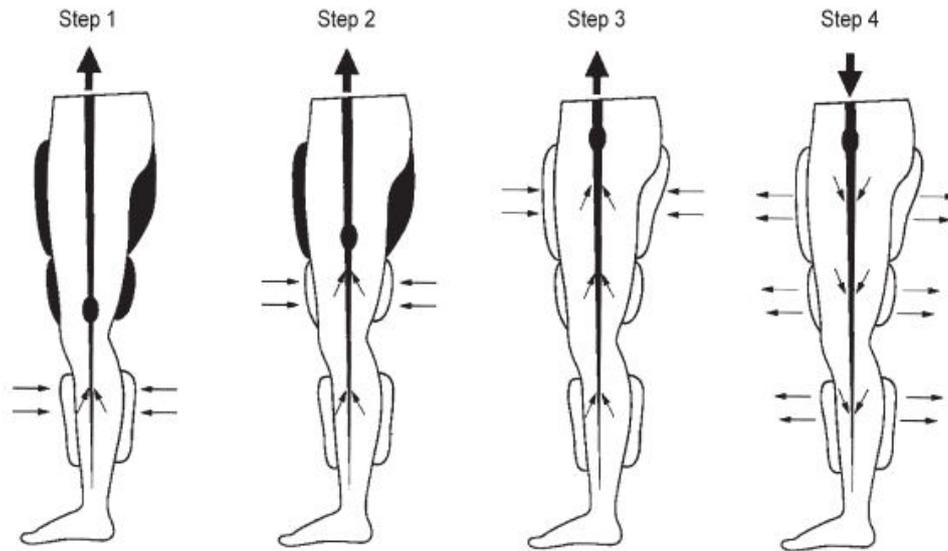


Fig.1.2 *Tecnica di svolgimento della EEC. Tre paia di bracciali pneumatici sono applicati ai polpacci, alle cosce e al basso addome. A partire dagli istanti finali del periodo di sistole questi vengono gonfiati sequenzialmente dai polpacci al basso addome (Step 1, 2, 3). Al termine del periodo di diastole i bracciali vengono istantaneamente sgonfiati e non offrono ostruzione alla gittata sistolica (Step 4). Riprodotta da Manchanda et al. (2007).*

Al giorno d'oggi l'EECP appare come l'ultimo approdo di una tecnica non invasiva che permette di ridurre i sintomi di patologie cardiologiche come l'angina pectoris e l'insufficienza cardiaca (o scompenso cardiaco), sindromi legate rispettivamente alla temporanea e transitoria diminuzione dell'apporto di ossigeno al muscolo cardiaco e alla difficoltà del cuore a pompare la quantità di sangue richiesto dall'organismo.

2. Modello circolatorio “alla Guyton” in presenza di contropulsazione esterna

La base del lavoro esposto è un modello proposto da Garutti (2016) nella sua tesi di Laurea e ottenuto modificando il modello di Guyton attraverso la suddivisione in più compartimenti per accogliere i dispositivi esterni utilizzati nella EECF. La contropulsazione esterna, come già anticipato nel cap. 1, viene infatti svolta mediante l'impiego di bracciali posizionati in maniera tale da avvolgere le zone del LA, TH e CA.

Il modello di Guyton modificato presenta perciò un totale di otto compartimenti, equamente suddivisi fra arteriosi e venosi.

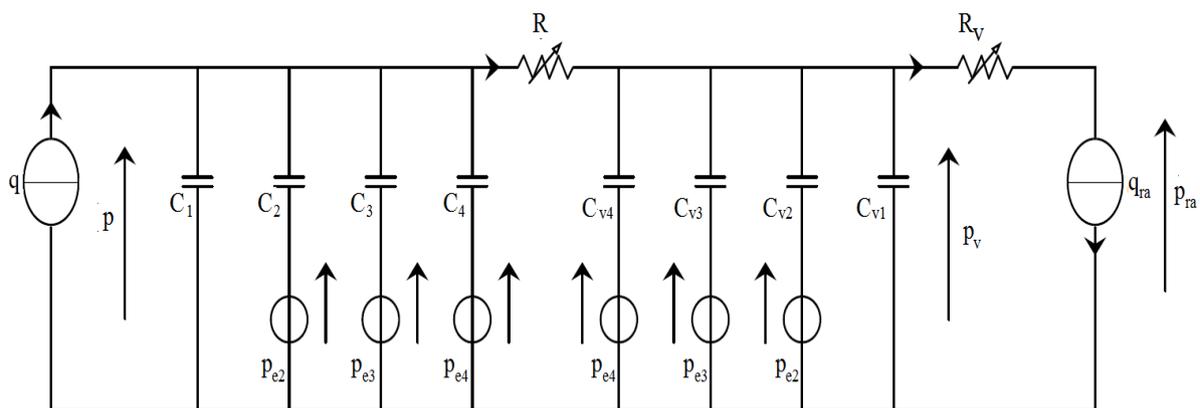


Fig. 2.1 Analogo elettrico del modello di Guyton modificato.

L'analogo elettrico di fig. 2.1 mostra la realizzazione circuitale del modello di Guyton modificato. Si è esplicitata la portata aortica q con un generatore di corrente, mentre a valle dell'intero sistema è stato inserito un generatore di corrente, q_{ra} , con ai propri capi la pressione dell'atrio destro p_{ra} . Il generatore riproduce il ritorno venoso VR , ovvero il flusso di sangue che ritorna al cuore entrando nell'atrio destro.

Le resistenze R e R_v rappresentano, come nel modello di Guyton originale, il parallelo delle resistenze periferiche a valle dei rispettivi sistemi arterioso e venoso, mentre per le complianze C e C_v si è operato scomponendole in quattro complianze ciascuna, in parallelo,

con la medesima pressione arteriosa p ai loro capi per quelle facenti parte dell'albero arterioso, pressione venosa p_v per quelle concernenti l'albero venoso. Le sigle C_1, C_2, C_3, C_4 indicano rispettivamente le complianze arteriose delle aree non sottoposte alla contropulsazione, del basso addome, delle cosce e dei polpacci; per i rispettivi valori venosi è stato aggiunto il pedice 'v'.

I bracciali si comportano come dei generatori di pressione il cui andamento all'interno del periodo cardiaco è noto. Per simulare la tecnica EECF occorre applicare a ciascuna delle tre complianze C_2, C_3, C_4 una pressione nota esterna diversa, rispettivamente p_{e2}, p_{e3}, p_{e4} . L'analogo elettrico del generatore di pressione consiste nel generatore di tensione, perciò si hanno tre diversi generatori di tensione collocati negli opportuni rami del circuito. In totale si posizionano sei generatori poiché la stessa pressione esterna è vista sia dai vasi arteriosi che da quelli venosi.

La pressione esterna andrà ad influire sulla capacità delle pareti dei vasi di deformarsi, e quindi sulla loro complianza. Occorrerà quindi prevedere il collasso dei vasi sanguigni per tener conto della possibilità che la pressione trasmurale assuma valori negativi e le conseguenze che questa considerazione comporta a livello di variazione dei parametri circuitali.

Il modello finora presentato sarà modificato con l'aggiunta di alcuni componenti circuitali, nell'obiettivo di fornire un modello che permetta di mettere in evidenza i benefici della contropulsazione esterna sul flusso coronarico e che distingua in modo più dettagliato la parte di circolazione non sottoposta ai dispositivi esterni, da quella sottoposta all'azione di contropulsazione.

Prima risulta però utile, per una migliore comprensione delle modifiche che si apporteranno al modello fino a qui presentato, effettuare un'analisi dei componenti circuitali presenti nell'analogo in fig. 2.1, definendone i valori utilizzati nel presente lavoro, prima in assenza di contropulsazione esterna e poi in presenza dei dispositivi esterni.

2.1. Assegnazione dei valori ai componenti capacitivi e resistivi in condizioni fisiologiche

Prima di procedere al calcolo dei valori dei componenti capacitivi e resistivi è necessario introdurre il concetto di compliance e resistenza in fisiologia.

Nell'analogo elettrico traduciamo con un condensatore la proprietà dei vasi sanguigni di dilatarsi e successivamente restringersi in funzione della pressione alla quale sono sottoposti: essa misura il grado di deformabilità delle pareti dei vasi ed è definita dal rapporto tra variazione di volume e variazione di pressione trasmurale.

Per quanto riguarda le resistenze, esse riproducono l'ostruzione che i vasi sanguigni oppongono al passaggio del flusso sanguigno. In questo modello sono state prese in considerazione unicamente le resistenze periferiche R e R_v .

2.1.1. Stima delle compliance

I valori delle compliance arteriose sono stati dedotti da un articolo di Westerhof *et al.* (1969). L'albero della circolazione di Westerhof *et al.* si compone di molteplici segmenti rappresentati ciascuno da un tratto di vaso arterioso per il quale possono essere considerati costanti i parametri fisiologici.

Tabella 2.1 *Corrispondenza fra le regioni del LA, TH e CA e i segmenti dell'albero della circolazione arteriosa di Westerhof et al. Riprodotta da Garutti.*

Regione corporea	Notazione del segmento	Nome dell'arteria
Basso Addome (LA)	25BA	A. mesenterica inf.
	6 A	A. iliaca communis
	7 A	A. iliaca externa
	7 B	A. iliaca externa
Cosce (TH)	8 A	A. profundus
	8 B	A. profundus femoris
	9 A	A. femoralis
	9 B	A. femoralis
	9 C	A. femoralis
	9 D	A. femoralis
	9 E	A. femoralis
	10 A	A. poplitea
	10 B	A. poplitea
10 C	A. poplitea	
Polpacci (CA)	11 A	A. tibialis posterior
	11 B	A. tibialis posterior
	11 C	A. tibialis posterior
	11 D	A. tibialis posterior
	11 E	A. tibialis posterior
	12 A	A. tibialis anterior
	12 B	A. tibialis anterior
	12 C	A. tibialis anterior
	12 D	A. tibialis anterior
	12 E	A. tibialis anterior

Per quanto riguarda il quarto compartimento (1), corrispondente alle zone corporee non soggette ai dispositivi esterni, si è partiti dall'assunzione di un valore totale della complianza arteriosa C di 1,5 mL/mmHg. Se la complianza C è suddivisa in quattro complianze in parallelo, C_1 relativa alla circolazione arteriosa al di sopra del basso addome, C_2 relativa alla circolazione arteriosa nel basso addome (LA), C_3 relativa alla circolazione arteriosa delle due cosce (TH) e C_4 relativa alla circolazione arteriosa dei due polpacci (CA), risulterà $C = C_1 +$

$C_2 + C_3 + C_4$. Quindi al valore di C si sono sottratti i dati ricavati precedentemente e si è ottenuto il valore di C_1 .

Di seguito vengono riportati i valori delle complianze ricavati sfruttando la tabella presente nell'articolo di Westerhof *et al.*

$$C_1 = 1.4089 \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$$

$$C_2 = 0.0343 \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$$

$$C_3 = 0.0487 \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$$

$$C_4 = 0.0081 \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$$

Denotando ora con C_x e con C_{Vx} la complianza rispettivamente arteriosa e venosa di un generico serbatoio x , si è scelto di prendere C_{Vx} un certo numero di volte superiore alla corrispondente C_x e questo per ciascun compartimento in cui è stata divisa la circolazione:

$$C_{Vx} = 15 \cdot C_x \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$$

Questa differenza tiene conto della maggiore deformabilità delle pareti venose rispetto a quelle arteriose e, in particolar modo, del fatto che il volume totale delle vene è circa quattro volte quello delle arterie.

2.1.2. Stima delle resistenze

In condizioni normali di riposo, assumendo una pressione media aortica circa uguale a 100 mmHg e una portata aortica media di 100 mL/s, la resistenza totale periferica R_{tot} può essere approssimata come:

$$R_{tot} \approx \frac{100 \text{ mmHg}}{100 \text{ mL/s}} \approx 1 \text{ mmHg s mL}^{-1} = 1333 \text{ dyne s cm}^{-5}$$

Questa rappresenta la somma della resistenza periferica arteriosa R e venosa R_v . In accordo con la letteratura, si è scelto un valore di R pari a $0.975 \text{ mmHg s mL}^{-1}$ e di conseguenza si è ricavato R_v facendo la differenza dal valore totale:

$$R_v = R_{tot} - R = 0.025 \text{ mmHg s mL}^{-1}$$

Per la loro struttura e dimensioni le vene offrono una resistenza molto minore rispetto alle arterie.

Un aspetto che comporta una modificazione di R e R_v , che interessa anche le complianze, è la variazione della pressione trasmurale. Nei vari distretti dell'organismo occorre prevedere la possibilità che la pressione esterna sia maggiore della pressione interna o, in altre parole, che la pressione trasmurale, intesa come la differenza fra pressione interna ed esterna, sia negativa. Questa considerazione, valida in condizioni fisiologiche, è a maggior ragione rilevante quando si applica un meccanismo di contropulsazione. La conseguenza di questa situazione è il collasso dei vasi sanguigni, che comporta necessariamente anche una variazione dei parametri capacitivi fino a qui trattati in condizioni normali. Per quanto concerne questo aspetto si rimanda al cap. 2.5.

2.2. Curva di funzione cardiaca

Con il termine Cardiac Output CO si intende il volume di sangue pompato dal cuore in un determinato periodo temporale. In condizioni fisiologiche il suo valore si attesta tra i 5 e i 6 litri al minuto, portata che si raggiunge con una pressione media atriale pari a 0 mmHg per l'atrio destro e leggermente più alta per il sinistro.

Nella presente simulazione si è approssimata la relazione tra CO e la pressione media atriale destra p_{ram} con la curva di fig. 2.3.

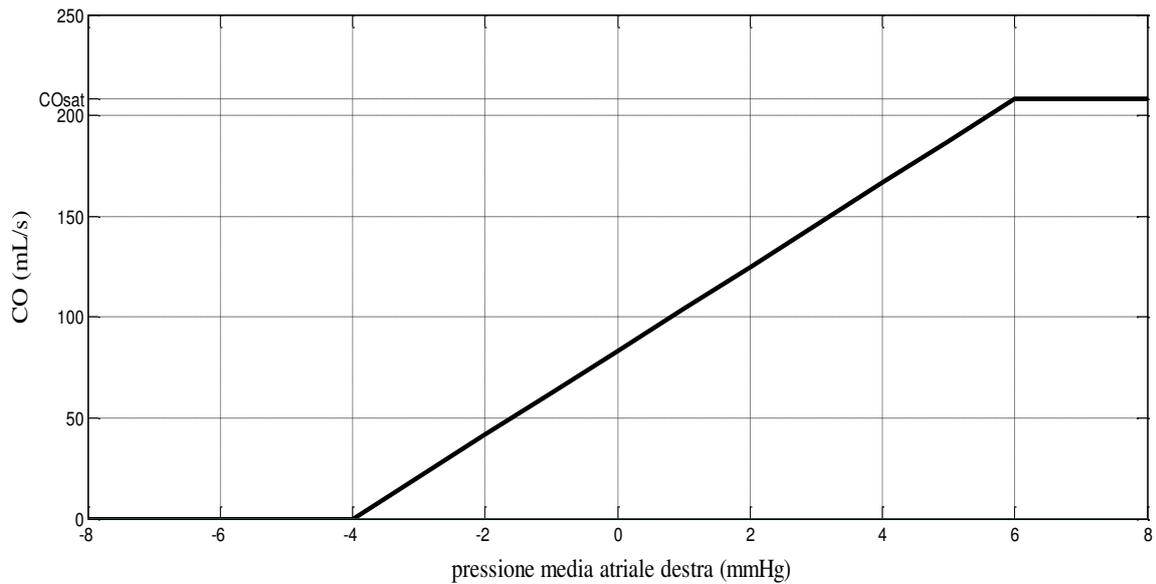


Fig. 2.3 Curva di funzione cardiaca: andamento della Cardiac Output CO in funzione della pressione media atriale destra p_{ram} .

Dalla letteratura si deriva una CO nulla per p_{ram} minori di -4 mmHg. La curva esprime quantitativamente il fatto che, via via che il ventricolo sinistro si riempie a pressioni atriali più elevate, la portata pompata nelle arterie aumenta fino ad un limite massimo, CO_{sat} , che si è preso pari a 12.5 litri per minuto equivalenti a 208.3 mL/s. Procedendo a ritroso, dal valore di CO_{sat} si può ricavare quello di saturazione della pressione media atriale destra p_{ramsat} utilizzando la formula:

$$p_{ramsat} = \left(\frac{4 \cdot 60 \cdot CO_{sat}}{5000} - 4 \right) mmHg \approx 6 mmHg$$

dove CO_{sat} è espressa in mL/s.

2.3. Andamento della portata aortica e di ritorno all'atrio destro

La forma d'onda della portata aortica q utilizzata nel presente lavoro è l'impulso triangolare raffigurato per un periodo in condizioni normali a riposo, ovvero per una CO pari a 5 litri per minuto.

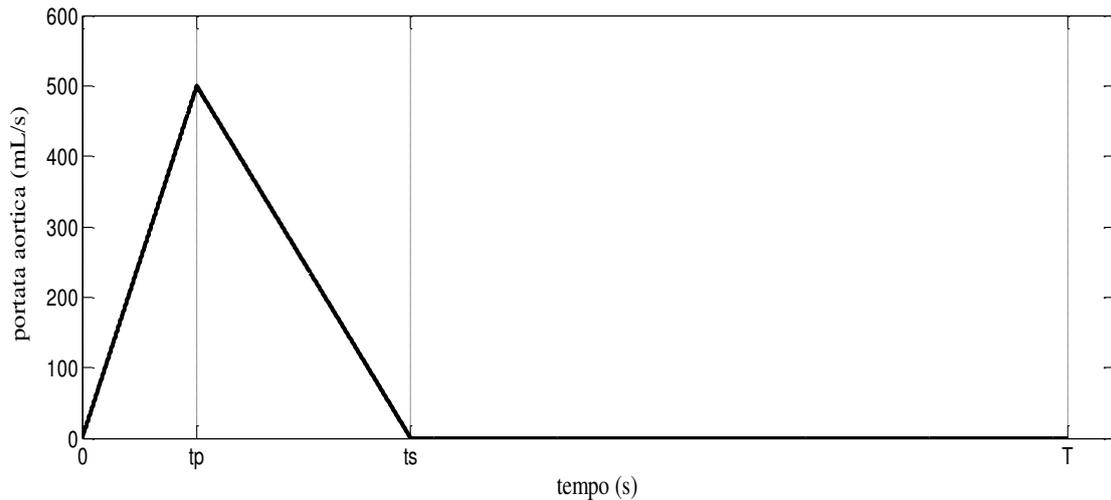


Fig. 2.4 Andamento della portata aortica per un periodo cardiaco in condizioni normali a riposo ($CO=5$ litri/minuto ≈ 83.33 mL/s).

Come si può notare dalla fig. 2.4, q presenta un tratto ascendente con elevata pendenza (eiezione rapida) seguito da un tratto discendente a pendenza in valore assoluto minore (eiezione lenta). L'area sottesa alla curva rappresenta lo stroke volume SV , ovvero il volume di sangue eiettato da ciascun ventricolo in un battito cardiaco; il prodotto fra SV e la frequenza cardiaca f_c riconduce proprio al valore della CO :

$$CO = SV \cdot f_c$$

Le caratteristiche dell'impulso triangolare considerato fanno riferimento ad un periodo cardiaco T che, per il presente lavoro, è stato scelto di 0.84 s e a tempi di sistole t_s e diastole t_d rispettivamente pari a $\frac{1}{3}T$ e $\frac{2}{3}T$. L'ampiezza del picco, che coincide con l'istante $t_p = 0.1$ s, è pari a:

$$Q = 2 \frac{T}{t_s} CO$$

All'interno di un singolo periodo, la portata assume idealmente valori diversi da zero solo nell'intervallo di sistole, ovvero per $0 < t < t_s$, mentre si annulla nell'intervallo di diastole, $t_s < t < T$.

Per quanto concerne la q_{ra} , ovvero il flusso di sangue che entra nell'atrio destro, la si è assunta costante e pari al valore medio di q nel periodo cardiaco precedente a quello considerato.

Finora è stato descritto il modello in condizioni fisiologiche, mentre nel paragrafo che segue si andrà ad analizzare il modello circolatorio in presenza dei dispositivi esterni.

2.4. Modello circolatorio in presenza di contropulsazione

Si è enunciato nelle pagine precedenti che il controllo della contropulsazione avviene mediante opportuna elaborazione del segnale elettrocardiografico. Per quanto concerne questo modello, si è assunta una frequenza cardiaca costante nel corso dell'esperimento pari a:

$$f_c = \frac{1}{T} = \frac{1}{0.84} \text{ s}^{-1} \approx 1.191 \text{ s}^{-1}$$

Il metodo EECF nella sua versione originale prevede una compressione rapida e sequenziale dei bracciali a partire dai polpacci fino al basso addome ad una determinata ampiezza propria delle regioni in cui si lavora, seguita da un plateau e da una successiva e altrettanto rapida e istantanea decompressione. Mentre i tempi di salita per passare dal livello di pressione zero al massimo e viceversa sono gli stessi per le camere d'aria poste nelle tre diverse regioni corporee, così non è per gli istanti temporali in cui iniziano a gonfiarsi, e in particolar modo, facendo riferimento all'articolo di Ozawa *et al.* (2001), per quanto riguarda polpacci e cosce questi vengono a trovarsi nelle regioni di sistole, quando ancora la valvola aortica è aperta. Per evitare di interferire con l'attività del cuore, nel presente lavoro, si è scelto di far coincidere gli istanti temporali di compressione ad un tempo comune per le tre regioni preso pari a $T_{inf} = (t_s + 0.02)$ s compreso nell'intervallo di diastole e in cui si è approssimativamente certi della chiusura totale della valvola aortica. Per i tempi di salita e di discesa (T_{ramp}) e per l'istante temporale in cui ha inizio la decompressione (T_{defl}) si sono seguite le indicazioni della letteratura. La tabella 2.2 mostra una dettagliata descrizione dei parametri in ingresso che governano la contropulsazione nel presente modello.

Tabella 2.2 Parametri di controllo della contropulsazione esterna.

	Descrizione	Valori di base
T_{inf}	Tempo dall'inizio del periodo cardiaco al quale la pressione inizia a salire	0.3 s
T_{defl}	Tempo in cui inizia la decompressione dei bracciali dal massimo della pressione esterna	0.72 s
T	Periodo del ciclo cardiaco	0.84 s
f_c	Frequenza cardiaca	1.191 s^{-1}
p_{e4}	Massima pressione esterna applicata ai vasi dei polpacci	200 mmHg
p_{e3}	Massima pressione esterna applicata ai vasi delle cosce	150 mmHg
p_{e2}	Massima pressione esterna applicata ai vasi del basso addome	100 mmHg
T_{ramp}	Tempo che impiega la pressione per passare dal valore minimo al valore massimo e viceversa	0.03 s
Δp_{seg}	Differenza di pressione fra bracciali adiacenti (la pressione aumenta in direzione dei piedi)	50 mmHg

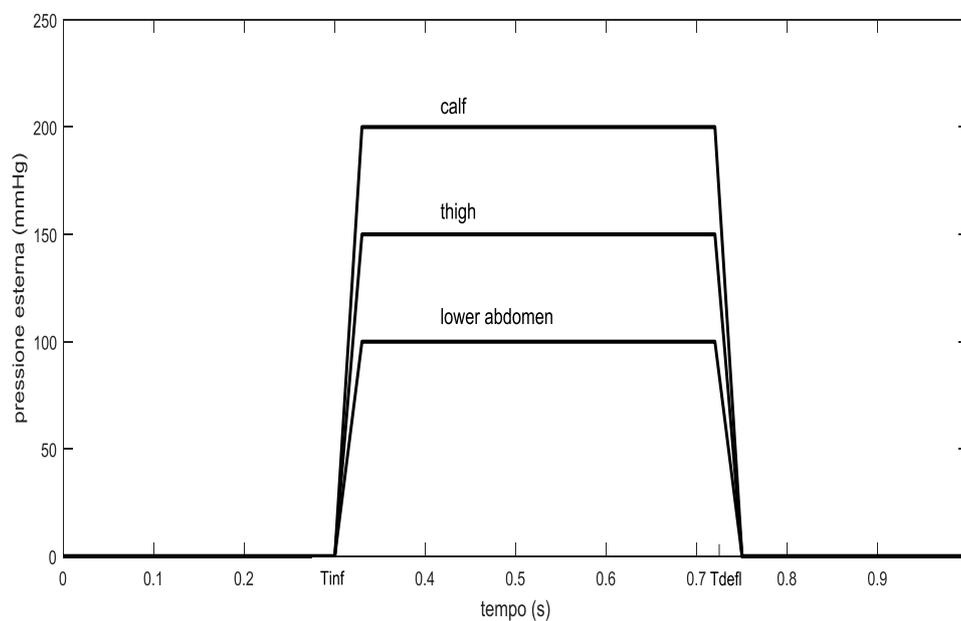


Fig. 2.5 Andamento delle curve di pressione esterna in funzione del tempo per un ciclo cardiaco (LA=lower abdomen, TH=thigh, CA=calf).

2.5. Previsione del collasso arterioso e venoso

La struttura delle pareti dei vasi sanguigni consente di spiegare il loro comportamento in termini di relazione tra pressione trasmurale e area interna. Le arterie sono costituite principalmente di elastina e collagene: la prima è una proteina fibrosa che ha allungamento a rottura anche del 100% rispetto alla sua lunghezza iniziale, il collagene, invece, è formato da lunghe catene proteiche che lo rendono molto robusto ma poco estensibile. Ai due componenti descritti si aggiungono anche le fibre muscolari disposte in senso circolare.

La percentuale di elastina nelle arterie è decrescente dal centro verso la periferia, in contrapposizione con l'aumento degli altri due costituenti. A variare dal centro verso la periferia è anche il rapporto spessore-diametro interno: in aorta vale circa 1/10, mentre nelle arteriole vale 1/1. Dalle precedenti considerazioni si deduce che le arterie, a partire dall'aorta per finire con quelle più estreme, aumentano progressivamente la loro robustezza a discapito dell'elasticità. Per quanto riguarda le vene vale un discorso simile; tuttavia bisogna tenere conto che le loro pareti sono molto più sottili e con un minore contenuto di elastina e fibre muscolari.

Al variare della pressione trasmurale, arterie e vene si comportano quindi in maniera analoga ma con le dovute considerazioni. Infatti, per la loro struttura, le vene saranno soggette ad una diminuzione più rapida della loro area interna rispetto alle arterie se sottoposte a pressioni trasmurali progressivamente più negative e quindi andranno più velocemente incontro a collasso.

2.5.1. Aggiornamento delle complianze per pressioni trasmurali negative

In tale modello si è previsto unicamente il collasso di quei vasi sanguigni sottoposti alla contropulsazione esterna, che equivale ad assumere ipoteticamente l'impossibilità di avere pressioni trasmurali negative in condizioni fisiologiche. La relazione tra le complianze e la pressione trasmurale è stata semplificata come indicato nella fig. 2.6. Questo tipo di relazione prevede in maniera ideale che il lume dei vasi passi dal valore normale al valore di zero, cioè all'impedimento completo del passaggio del sangue, per valori della pressione trasmurale che si sono presi minori di zero per le vene, minori di -10 mmHg per le arterie.

Per ogni regione soggetta alla contropulsazione si può quindi monitorare, istante per istante, all'interno del periodo cardiaco la pressione trasmurale e l'aggiornamento dei valori delle relative complianze.

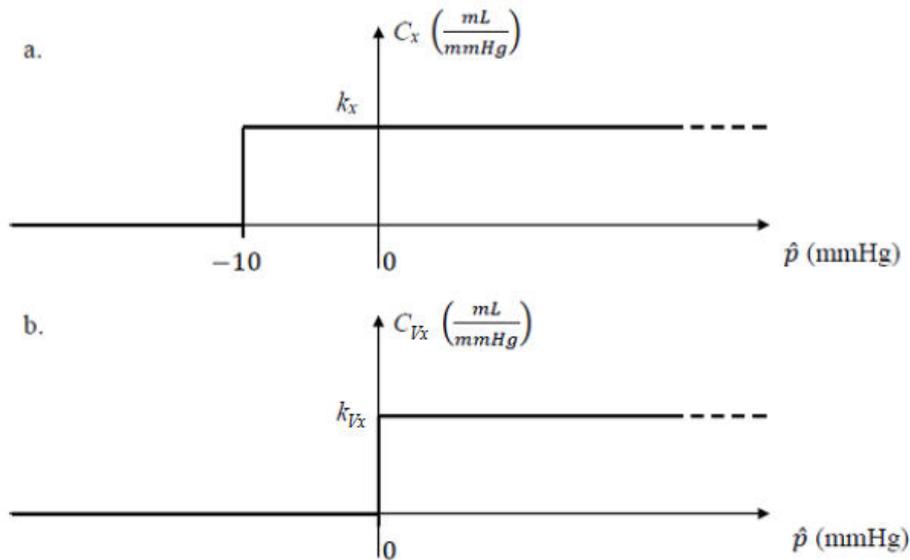


Fig. 2.6 Relazione fra le complianze e la pressione trasmurale \hat{p} . a) Andamento di una generica complianza arteriosa C_x in funzione di \hat{p} intesa come la differenza tra pressione arteriosa e la pressione esterna applicata al compartimento x considerato ($\hat{p} = p - p_x$). b) Andamento di una generica complianza venosa C_{Vx} in funzione di \hat{p} intesa come la differenza tra la pressione venosa e la pressione esterna applicata al compartimento x considerato ($\hat{p} = p_v - p_x$).

2.5.2. Aggiornamento delle resistenze per pressioni trasmurali negative

Sulla base di quanto visto per le complianze, sarà necessario modificare opportunamente anche il valore di R_{tot} e conseguentemente di R e R_v ; infatti, quando avviene l'occlusione di un vaso sanguigno necessariamente anche la portata ai vasi a valle dello stesso è annullata, con quello che comporta in termini di resistenza.

La resistenza periferica totale R_{tot} rappresenta il parallelo delle resistenze periferiche di ciascun distretto corporeo; se, in seguito al collasso dei vasi di un compartimento, si porta ad infinito il valore di quelle resistenze coinvolte da questo fenomeno, nel computo totale ciò comporta un aumento della resistenza complessiva. Si è determinata in maniera più dettagliata

l'entità di questo aumento per la resistenza totale periferica, mentre si è sfruttata un'approssimazione per quanto riguarda le vene.

L'albero della circolazione di Westerhof *et al.* prevede la presenza, a valle dei rami più esterni, delle resistenze periferiche arteriose. Il valore di ciascuna di queste è espresso nel relativo articolo: se si va a calcolarne il parallelo si ottiene la resistenza totale periferica che risulta pari a circa 1 mmHg s mL^{-1} . Quando la pressione trasmurale supera certi valori definiti precedentemente, le complianze relative a questi serbatoi si annullano e conseguentemente anche le resistenze a valle devono essere trascurate non essendo più interessate dal flusso ematico. Per ciascun valore di complianza che si azzerava si deve ricalcolare il valore di R_{tot} sulla base delle resistenze rimanenti, tenendo presente che se si occludono le arterie a livello del LA, necessariamente il flusso ematico sarà impedito anche in quelle di TH e CA, così come se si occludono quelle a livello di TH, necessariamente il passaggio del sangue sarà interdetto anche attraverso quelle di CA. Di seguito si riporta in tabella 2.3 il valore di R_{tot} in funzione della situazione in cui ci si trova.

Tabella 2.3 Valore della resistenza totale periferica R_{tot} in funzione della pressione trasmurale ($p_{tc}=10\text{mmHg}$).

Descrizione	Valore della pressione trasmurale (\hat{p})	Resistenza totale periferica
Assenza di collasso arterioso	$\hat{p} = p - p_{e4} \geq p_{tc}$	$R_{tot} = 1 \text{ mmHg s mL}^{-1}$
Collasso arterioso a livello di CA	$\hat{p} = p - p_{e4} < p_{tc}$	$R_{tot} = R_{ca} = 1.1322 \text{ mmHg s mL}^{-1}$
Collasso arterioso a livello di TH	$\hat{p} = p - p_{e3} < p_{tc}$	$R_{tot} = R_{th} = 1.2188 \text{ mmHg s mL}^{-1}$
Collasso arterioso a livello di LA	$\hat{p} = p - p_{e2} < p_{tc}$	$R_{tot} = R_{la} = 2.6635 \text{ mmHg s mL}^{-1}$

L'aggiornamento dei valori della resistenza venosa avviene, per una specifica situazione di occlusione delle vene, moltiplicando il corrispettivo periferico utilizzato in caso di collasso delle arterie in quella regione, per un coefficiente moltiplicativo α supposto uguale a:

$$\alpha = \frac{R_v}{R_{tot}}$$

Si deve notare che in questo caso la pressione trasmurale, intesa come differenza tra p_v e la pressione esterna, raggiunge più facilmente, per le considerazioni riportate precedentemente, valori che comportano il collasso.

3. Modifica del modello “alla Guyton” per tenere conto in modo più dettagliato della parte di circolazione non soggetta alla contropulsazione esterna e della circolazione coronarica

3.1. Analogo elettrico del modello

Facendo riferimento all’analogo elettrico di fig. 2.1, si procede inserendo i componenti necessari per riprodurre l’effetto desiderato.

Si rappresenta la circolazione coronarica con una resistenza variabile R_{cor} , che assume valori diversi in sistole e in diastole, come verrà successivamente spiegato al cap. 3.2. Si collega il morsetto a valle di tale resistenza alla pressione nell’atrio destro p_{ra} .

Per descrivere la parte di circolazione non soggetta alla pressione esterna, si inserisce un modello “alla Guyton”, formato pertanto da due compartimenti. Il primo è costituito dalla complianza arteriosa C_I , fra p e massa come nel precedente modello, e dalla resistenza R_{la} , ovvero la resistenza periferica quando le arterie del basso addome sono collassate. Il secondo è composto dalla complianza venosa C_{VI} e dalla resistenza R_{vla} , ossia la resistenza venosa quando collassano le vene del basso addome. La resistenza R_{vla} è collegata a monte alla pressione venosa della parte non sottoposta a contropulsazione p_{vla} e a valle alla pressione dell’atrio destro p_{ra} .

Si esplicita la parte di circolazione sottoposta alla pressione esterna come nella versione precedente del modello, cioè con tre complianze in parallelo sia arteriose che venose, una resistenza periferica R_{per} , in cui non è però inclusa R_{la} ed una resistenza venosa R_{ve} di cui non fa parte R_{vla} . Si chiama p_{ve} la pressione venosa di questa parte della circolazione, che non coincide con p_{vla} poiché C_{VI} non ha più l’armatura superiore collegata a quella delle altre tre complianze venose sottoposte alla contropulsazione esterna. L’analogo elettrico di fig. 3.1 mostra la realizzazione circuitale delle modifiche apportate.

Si è approssimata la resistenza periferica arteriosa R pari al parallelo della resistenza totale R_{tot} e della resistenza coronarica R_{cor} , di cui si è preso il valore medio nel periodo cardiaco pari a 21.1553 mmHg s mL⁻¹, identificato nell'articolo di Westerhof *et al.*, ottenendo così un valore di R pari a 0,955 mmHg s mL⁻¹. Si è poi ricavato il valore della resistenza periferica venosa R_v , facendo la differenza tra il valore totale e la resistenza R , dividendo poi il risultato per due:

$$R_v = \frac{R_{tot} - R}{2} = 0.022 \text{ mmHg s mL}^{-1}$$

La divisione per due è servita per ridurre il valore di R_v al fine di ottenere valori di pressione venosa e di pressione dell'atrio destro più plausibili da un punto di vista fisiologico.

La resistenza R_v si esprime attraverso il parallelo delle resistenze R_{ve} e R_{vla} :

$$R_v = R_{ve} // R_{vla} = \frac{R_{ve} \cdot R_{vla}}{R_{ve} + R_{vla}}$$

Ottenendo il valore di R_{vla} come anticipato al cap. 2.5.2, pari a 0.0594 mmHg s mL⁻¹, si può calcolare il valore della resistenza R_{ve} in assenza di pressione esterna come:

$$R_{ve} = \frac{R_v \cdot R_{vla}}{R_{vla} - R_v} = 0.0358 \text{ mmHg s mL}^{-1}$$

Prima di definire i valori attribuiti alla resistenza coronarica R_{cor} risulta opportuno focalizzare l'attenzione sull'andamento fisiologico del flusso coronarico all'interno del periodo cardiaco.

Il flusso coronarico è determinato dal rapporto tra la pressione di perfusione ovvero la pressione a livello del bulbo aortico e le resistenze vascolari opposte dalle arborizzazioni progressive delle arterie coronarie. Esso è valutato in circa 1 mL/min per grammo di miocardio in condizioni di riposo. Mentre il flusso coronarico nel ventricolo destro risente di piccole differenze tra la fase di sistole e quella di diastole, nel ventricolo sinistro, a causa delle elevate pressioni generate dal medesimo, il flusso avviene principalmente in diastole, mentre in sistole è molto minore. Durante la sistole infatti la contrazione delle fibre muscolari genera una pressione tessutale, extravascolare, superiore alla pressione endovasale, specialmente negli strati più interni delle pareti ventricolari con la conseguenza che i vasi vengono strozzati.

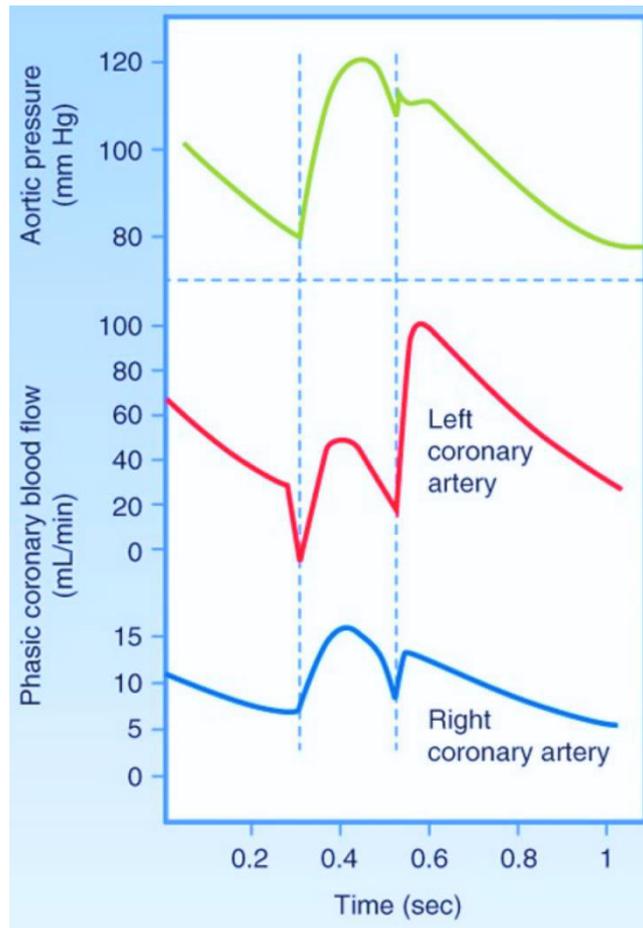


Fig. 3.2 Andamento temporale della pressione aortica (verde), del flusso coronarico in arteria sinistra (rosso) e destra (blu). Riprodotta da Koeppen *et al.* (2008).

Come si osserva in figura 3.2, nella coronaria destra si ha approssimativamente un andamento del flusso che corrisponde alla pressione aortica, istante per istante. Nella coronaria sinistra, diversamente, si registra a inizio sistole un brusco calo del flusso, fino ad arrivare a valori nulli, ossia il flusso si arresta e si può addirittura generare un flusso retrogrado verso l'aorta, in particolare nella fase isometrica. In seguito, per il resto della sistole, si ha un flusso che corrisponde all'incirca al picco pressorio aortico, ma comunque con valori bassi. A inizio diastole, con il rilasciamento del muscolo cardiaco, il flusso aumenta celermente a valori molto maggiori che in sistole e poi declina parallelamente al decorso della pressione aortica. Per riprodurre tale comportamento fisiologico nel modello, si è rappresentata la circolazione coronarica attraverso una resistenza variabile R_{cor} che assume valori diversi in sistole e diastole. Il valore medio della resistenza coronarica R_{corn} nel periodo cardiaco, come sopra anticipato, è stato dedotto dall'albero della circolazione di Westerhof *et al.*, individuando la regione interessata.

In accordo con la letteratura si è poi scelto di approssimare l'andamento all'interno del periodo cardiaco con la curva in fig. 3.3.

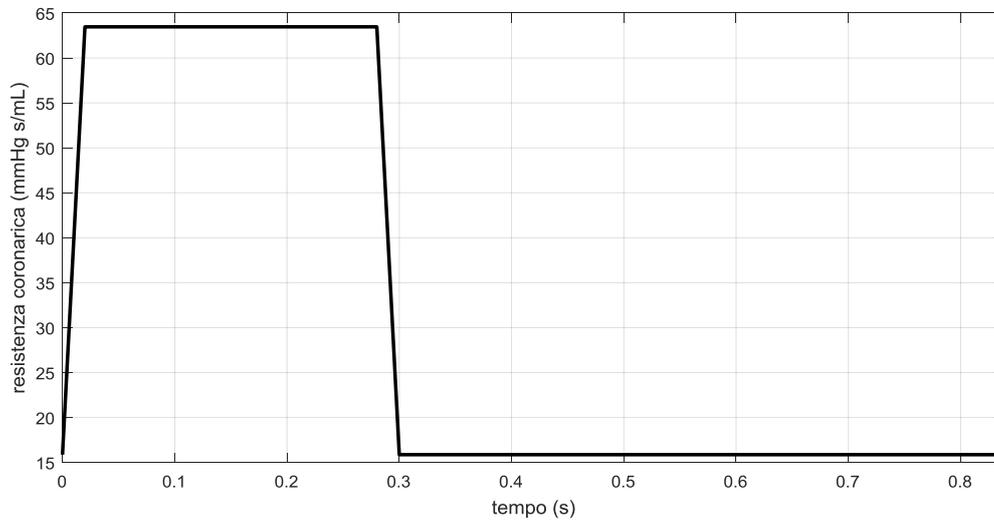


Fig. 3.3 Andamento della resistenza coronarica R_{cor} durante il ciclo cardiaco.

Si è preso in sistole un valore di:

$$R_{cs} = 3 \cdot R_{corn} = 63.4659 \text{ mmHg s mL}^{-1}$$

e in diastole di:

$$R_{cd} = \frac{3}{4} \cdot R_{corn} = 15.8665 \text{ mmHg s mL}^{-1}$$

Il periodo temporale scelto per passare dal valore di resistenza in sistole al valore di resistenza in diastole e viceversa, è di 0.2 s.

3.3. Equazioni differenziali del modello

Si procede alla risoluzione per passi successivi, esaminando prima i compartimenti arteriosi e in seguito quelli venosi.

3.3.1. Analisi della sezione arteriosa

Si riporta di seguito lo stesso circuito di fig. 3.1 nel quale si sono messe in evidenza le portate q_{la} , q_{rae} e q_{rae} e, mediante una linea rossa, una parte che può essere ricondotta al nodo A, che agevolerà la comprensione della soluzione.

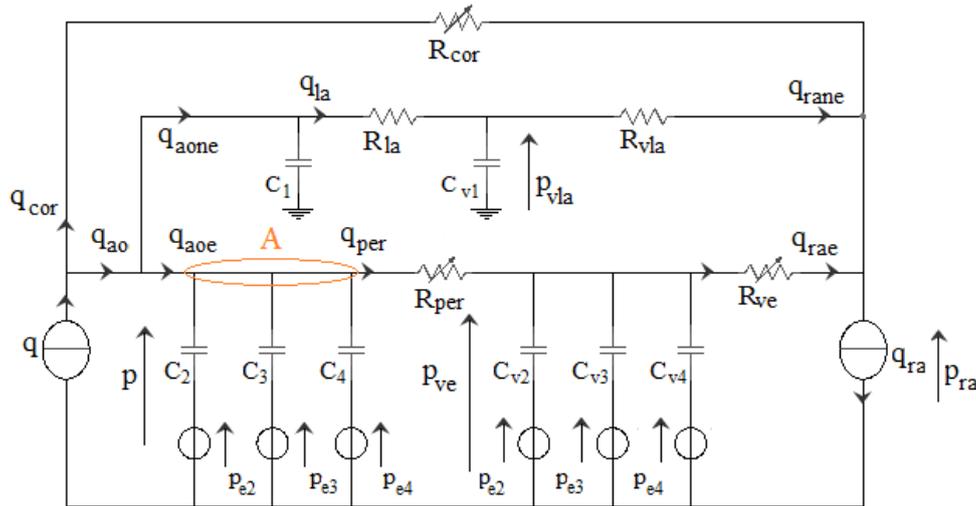


Fig. 3.4 Analogo elettrico in presenza di contropulsazione esterna. La linea rossa comprende il nodo A.

Applicando opportunamente la regola dei nodi si può scrivere il bilancio della portate:

$$q = q_{cor} + q_{ao} = q_{cor} + q_{aoe} + q_{aone} \quad (3.1)$$

dove q_{cor} e q_{ao} indicano rispettivamente la portata coronarica e quella aortica, la quale si suddivide a sua volta nella portata aortica alla circolazione sottoposta alla pressione esterna q_{aoe} e in quella alla circolazione non sottoposta a contropulsazione q_{aone} .

Impiegando la regola delle maglie si esprime q_{cor} come:

$$q_{cor} = \frac{p - p_{ra}}{R_{cor}} \quad (3.2)$$

L'unica corrente entrante in A è q_{aoe} , mentre le correnti uscenti sono quelle che attraversano le tre complianze dei serbatoi arteriosi sottoposti a contropulsazione, alle quali si aggiunge quella che percorre il ramo con R_{per} (q_{per}). Scrivendone il bilancio si ottiene:

$$q_{aoe} = i_{C_2} + i_{C_3} + i_{C_4} + q_{per} \quad (3.3)$$

Usando la legge delle maglie si ricava per q_{per} l'espressione:

$$q_{per} = \frac{p - p_{ve}}{R_{per}} \quad (3.4)$$

Se si indicano con p_{la} , p_{th} e p_{ca} le tensioni su C_2 , C_3 e C_4 , si esplicitano le correnti sui condensatori e si sostituisce la (3.4), dalla (3.3) si giunge all'equazione:

$$q_{aoe} = C_2 \cdot \dot{p}_{la} + C_3 \cdot \dot{p}_{th} + C_4 \cdot \dot{p}_{ca} + \frac{p - p_{ve}}{R_{per}} \quad (3.5)$$

Le pressioni p_{la} , p_{th} e p_{ca} devono essere dichiarate in funzione dei termini noti, ovvero le pressioni esterne, e dell'incognita p , nella maniera seguente:

$$\begin{aligned} p_{la} &= p - p_{e2} \\ p_{th} &= p - p_{e3} \\ p_{ca} &= p - p_{e4} \end{aligned}$$

Sostituendo nella (3.5) le tre equazioni soprascritte, si consegue:

$$q_{aoe} = C_2(\dot{p} - \dot{p}_{e2}) + C_3(\dot{p} - \dot{p}_{e3}) + C_4(\dot{p} - \dot{p}_{e4}) + \frac{p - p_{ve}}{R_{per}} \quad (3.6)$$

Tramite la legge dei nodi si esprime l'equazione:

$$q_{aone} = i_{C1} + q_{la}$$

in cui i_{C1} è la corrente che attraversa la compliance del serbatoio non sottoposto a contropulsazione e q_{la} costituisce la corrente che percorre il ramo con R_{la} . Eseguendo gli stessi passaggi sopra riportati si può affermare:

$$q_{aone} = C_1 \cdot \dot{p} + \frac{p - p_{vla}}{R_{la}} \quad (3.7)$$

Infine, sostituendo la (3.2), la (3.6) e la (3.7) nella (3.1), ricordando che $C = C_1 + C_2 + C_3 + C_4$, ordinando e raccogliendo i termini simili si può scrivere una prima equazione differenziale:

$$C \cdot \dot{p} = -\frac{p - p_{ve}}{R_{per}} - \frac{p - p_{ra}}{R_{cor}} - \frac{p - p_{vla}}{R_{la}} + q + C_2 \cdot \dot{p}_{e2} + C_3 \cdot \dot{p}_{e3} + C_4 \cdot \dot{p}_{e4} \quad (3.8)$$

Dove p , p_{ve} e p_{vla} sono le variabili incognite, p_{e2} , p_{e3} , p_{e4} e q sono note, q_{ra} è nota in funzione di q e infine p_{ra} è funzione di p , p_{ve} , p_{vla} e q_{ra} secondo la seguente espressione:

$$p_{ra} = \frac{G_{cor} \cdot p + G_{vla} \cdot p_{vla} + G_{ve} \cdot p_{ve} - q_{ra}}{G_{cor} + G_{vla} + G_{ve}} \quad (3.9)$$

ove le conduttanze G_x sono l'inverso delle corrispondenti resistenze R_x . A livello circuitale la pressione dell'atrio destro p_{ra} si trova ai capi del generatore di portata q_{ra} . Sfruttando la legge dei nodi, l'espressione (3.9) è ricavabile dal seguente bilancio:

$$q_{ra} = q_{cor} + q_{rane} + q_{rae} \quad (3.10)$$

in cui q_{rane} e q_{rae} rappresentano il ritorno venoso proveniente rispettivamente dalla circolazione non sottoposta a contropulsazione e dalla circolazione sottoposta alla pressione esterna. Si esprimono impiegando la regola delle maglie:

$$q_{rane} = \frac{p_{vla} - p_{ra}}{R_{vla}} \quad (3.11)$$

$$q_{rae} = \frac{p_{ve} - p_{ra}}{R_{ve}} \quad (3.12)$$

Quindi sostituendo la (3.2), la (3.11) e la (3.12) si ricava la (3.9).

Si è deciso di porre gli ultimi tre termini della (3.8) uguali ad una variabile dipendente dal tempo q_e :

$$q_e(t) = C_2 \cdot \dot{p}_{e2} + C_3 \cdot \dot{p}_{e3} + C_4 \cdot \dot{p}_{e4}$$

in modo tale da rendere meno lunga e laboriosa la scrittura dell'espressione. Le derivate delle pressioni esterne sono note avendo definito l'andamento in un periodo cardiaco delle stesse, così come sono note anche le complianze relative a LA, TH, e CA; di conseguenza si conosce il valore di q_e per un dato istante temporale.

3.3.2. Analisi della sezione venosa

Si riporta di seguito, in maniera analoga per quanto visto per la parte arteriosa, lo stesso circuito di fig. 3.1 nel quale sono state messe in rilievo le portate q_{la} , q_{vla} e q_{ve} e, mediante una linea blu, la parte che può essere ricondotta al nodo V.

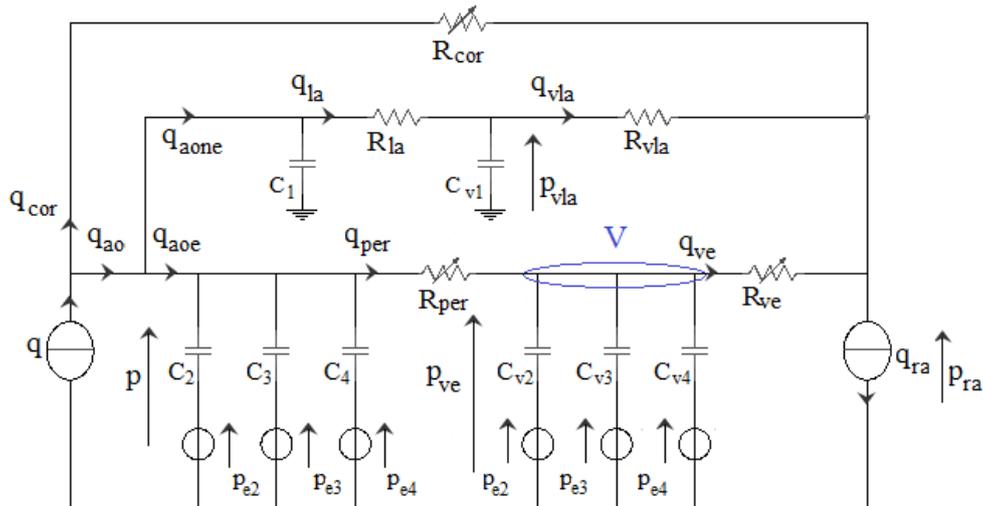


Fig. 3.5 Analogo elettrico in presenza di contropulsazione esterna. La linea blu comprende il nodo V.

Riferendosi alla maglia relativa alla circolazione venosa non sottoposta a contropulsazione, si trova l'equazione:

$$-p_{vla} + R_{vla} \cdot q_{vla} + p_{ra} = 0 \quad (3.13)$$

Avvalendosi della regola dei nodi, si può esprimere la corrente che percorre il ramo con R_{vla} :

$$q_{vla} = q_{la} - i_{Cv1}$$

in cui i_{Cv1} è la corrente che attraversa la compliance del serbatoio non sottoposto a contropulsazione. Analogamente per quanto visto nella sezione arteriosa, si può scrivere:

$$q_{vla} = \frac{p - p_{vla}}{R_{la}} - C_{v1} \cdot \dot{p}_{vla} \quad (3.14)$$

Sostituendo la (3.14) nella (3.13) si consegue:

$$p_{ra} = p_{vla} - R_{vla} \left(\frac{p - p_{vla}}{R_{la}} - C_{v1} \cdot \dot{p}_{vla} \right) \quad (3.15)$$

Si prosegue ricavando l'equazione della maglia relativa alla circolazione venosa sottoposta a pressione esterna:

$$-p_{ve} + R_{ve} \cdot q_{ve} + p_{ra} = 0 \quad (3.16)$$

In riferimento al nodo V, in analogia con quanto visto per il nodo A, si scrive:

$$q_{ve} = q_{per} - i_{Cv2} - i_{Cv3} - i_{Cv4}$$

da cui:

$$q_{ve} = q_{per} - C_{V2} \cdot \dot{p}_{vla} - C_{V3} \cdot \dot{p}_{vth} - C_{V4} \cdot \dot{p}_{vca}$$

$$q_{ve} = \frac{p - p_{ve}}{R_{per}} - C_{V2}(\dot{p}_{ve} - \dot{p}_{e2}) - C_{V3}(\dot{p}_{ve} - \dot{p}_{e3}) - C_{V4}(\dot{p}_{ve} - \dot{p}_{e4}) \quad (3.17)$$

Sostituendo la (3.17) nella (3.16), si estrae:

$$p_{ra} = p_{ve} - R_{ve} \left(\frac{p - p_{ve}}{R_{per}} - C_{V2}(\dot{p}_{ve} - \dot{p}_{e2}) - C_{V3}(\dot{p}_{ve} - \dot{p}_{e3}) - C_{V4}(\dot{p}_{ve} - \dot{p}_{e4}) \right) \quad (3.18)$$

Dall'espressione (3.15), ordinando, si ottiene una seconda equazione differenziale:

$$C_{V1} \cdot \dot{p}_{vla} = \frac{p - p_{vla}}{R_{la}} - \frac{p_{vla} - p_{ra}}{R_{vla}} \quad (3.19)$$

e dalla (3.18) si ricava una terza equazione differenziale:

$$(C_{V2} + C_{V3} + C_{V4})\dot{p}_{ve} = \frac{p - p_{ve}}{R_{per}} - \frac{p_{ve} - p_{ra}}{R_{ve}} + C_{V2} \cdot \dot{p}_{e2} + C_{V3} \cdot \dot{p}_{e3} + C_{V4} \cdot \dot{p}_{e4} \quad (3.20)$$

Anche in questo caso, per aumentare la chiarezza dell'esposizione, si pongono uguali ad una variabile q_{ev} gli ultimi tre termini della (3.20):

$$q_{ev}(t) = C_{V2} \cdot \dot{p}_{e2} + C_{V3} \cdot \dot{p}_{e3} + C_{V4} \cdot \dot{p}_{e4}$$

Riepilogando, il modello presentato è del terzo ordine ed è descritto dalle tre equazioni differenziali (3.8), (3.19) e (3.20).

4. Analisi del modello ai valori medi

Per verificare se il presente modello fornisce valori di regime plausibili in condizioni fisiologiche di portata e di pressione della circolazione si è svolta un'analisi ai valori medi in assenza di contropulsazione.

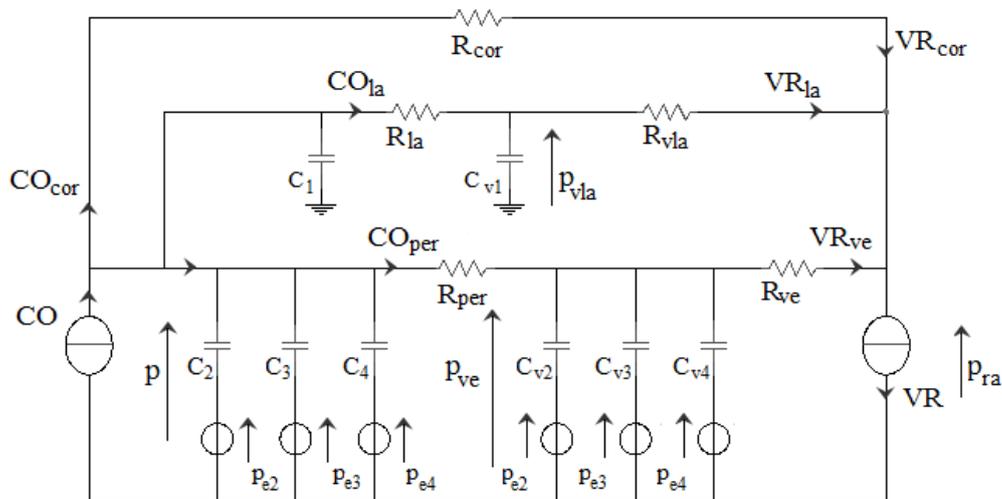


Fig. 4.1 Analogo elettrico per lo studio del modello ai valori medi.

Come si osserva in fig. 4.1, si è sostituito il generatore di portata cardiaca q con uno di portata media cardiaca CO (Cardiac Output) e in maniera analoga il generatore di portata media all'atrio destro VR (ritorno venoso) rimpiazza quello di portata all'atrio destro q_{ra} . Di conseguenza tutte le portate cardiache all'interno del circuito e, allo stesso modo le portate all'atrio destro, assumono valori medi: portata media coronarica CO_{cor} , portata media che attraversa il ramo della parte di circolazione non soggetta a contropulsazione CO_{la} e portata media che percorre il ramo della parte soggetta a pressione esterna CO_{per} , ritorno venoso coronarico VR_{cor} , ritorno venoso relativo al ramo di circolazione non sottoposta a pressione esterna VR_{la} e ritorno venoso proveniente dalla parte di circolazione sottoposta a contropulsazione VR_{ve} .

Per quanto riguarda i valori delle resistenze R_{la} e R_{vla} si è già detto. Quelli attribuiti alle resistenze R_{per} e R_{ve} sono stati calcolati in condizione di assenza di contropulsazione, quando la resistenza totale periferica R_{tot} assume valore di circa 1 mmHg s mL^{-1} , pertanto si utilizzano i valori ricavati al cap. 3.2. Per assegnare alla resistenza coronarica R_{cor} un valore costante si è scelto il suo valore medio nel periodo cardiaco R_{corn} .

Si è poi proceduto nell'analisi ai valori medi, in cui per semplicità di notazione eviteremo di sopra-segnare le variabili pressorie p , p_{ve} , p_{vla} e p_{ra} . All'equilibrio devono essere soddisfatte le seguenti equazioni:

- | | | | |
|-----|--|-------------|---|
| 1) | $CO = f(p_{ra})$ | | funzione cardiaca |
| 2) | $CO = CO_{cor} + CO_{la} + CO_{per}$ | } $CO = VR$ | equilibrio delle portate |
| 3) | $VR = VR_{cor} + VR_{la} + VR_{ve}$ | | |
| 4) | $CO_{cor} = VR_{cor}$ | | |
| 5) | $CO_{la} = VR_{la}$ | | |
| 6) | $CO_{per} = VR_{ve}$ | | |
| 7) | $V = V_0 + C \cdot p$ | | curva p , V delle arterie |
| 8) | $V_{vl} = V_{vl0} + C_{vl} \cdot p_{vla}$ | | curva p , V delle vene non sottoposte a contropulsazione |
| 9) | $V_{ve} = V_{ve0} + C_V \cdot p_{ve}$ | | curva p , V delle vene sottoposte a contropulsazione
($C_V = C_{V2} + C_{V3} + C_{V4}$ complianza venosa totale della parte di circolazione sottoposta a pressione esterna) |
| 10) | $V_s = V + V_{vl} + V_{ve}$ | | volume ematico disponibile nelle arterie e nelle vene sistemiche |
| 11) | $p_{vla} = R_{vla} \cdot VR_{la} + p_{ra}$ | | circolazione venosa della parte non sottoposta a contropulsazione |
| 12) | $p_{ve} = R_{ve} \cdot VR_{ve} + p_{ra}$ | | circolazione venosa della parte sottoposta a contropulsazione |
| 13) | $p = R_{cor} \cdot VR_{cor} + p_{ra}$ | | circolazione coronarica |
| 14) | $p = (R_{la} + R_{vla})VR_{la} + p_{ra}$ | | circolazione sistemica della parte non sottoposta a contropulsazione |

$$15) \quad p = (R_{per} + R_{ve})VR_{ve} + p_{ra}$$

circolazione sistemica della parte sottoposta a contropulsazione

Noti la funzione f , il volume di riposo ($p=0$) arterioso V_0 , il volume di riposo ($p_{ve}=0$) venoso della parte sottoposta a pressione esterna V_{ve0} e il volume di riposo ($p_{vla}=0$) venoso della parte non sottoposta a pressione esterna V_{v10} , le complianze C , C_V e C_{V1} , le resistenze R_{la} , R_{ve} , R_{cor} , R_{vla} , R_{per} e il volume totale di sangue V_s nella circolazione sistemica, è possibile ricavare le 15 incognite CO , CO_{cor} , CO_{la} , CO_{per} , VR , VR_{cor} , VR_{la} , VR_{ve} , V , V_{v1} , V_{ve} , p_{ra} , p , p_{ve} , p_{vla} .

Sostituendo la 13), la 12) e la 11) rispettivamente nella 7), nella 9) e nella 8) si eliminano p , p_{ve} e p_{vla} . Sostituendo poi nella 10) si eliminano V , V_{ve} e V_{v1} ottenendo:

$$\frac{V_s - (V_0 + V_{v10} + V_{ve0})}{C + C_{V1} + C_V} = p_{ra} + \frac{C \cdot R_{cor} \cdot VR_{cor}}{C + C_{V1} + C_V} + \frac{C_{V1} \cdot R_{vla} \cdot VR_{la}}{C + C_{V1} + C_V} + \frac{C_V \cdot R_{ve} \cdot VR_{ve}}{C + C_{V1} + C_V} \quad (4.1)$$

in cui:

$$p_{ms} = \frac{V_s - (V_0 + V_{v10} + V_{ve0})}{C + C_{V1} + C_V}$$

p_{ms} è la pressione media di riempimento sistemico, valore assunto da p , p_{ve} , p_{vla} e p_{ra} quando $VR = 0$. In tale modello è stata assunta di 8 mmHg.

Si è proceduto eliminando VR_{cor} ricavandolo dalla 3) :

$$VR_{cor} = VR - VR_{la} - VR_{ve} \quad (4.2)$$

e sostituendolo nella 14) e nella 15). In seguito si elimina definitivamente p sostituendola con la 13) nella 14) e nella 15) :

$$R_{cor} \cdot VR - R_{cor} \cdot VR_{la} - R_{cor} \cdot VR_{ve} = R_{la} \cdot VR_{la} + R_{vla} \cdot VR_{la} \quad (4.3)$$

$$R_{cor} \cdot VR - R_{cor} \cdot VR_{la} - R_{cor} \cdot VR_{ve} = R_{per} \cdot VR_{ve} + R_{ve} \cdot VR_{ve} \quad (4.4)$$

Per evitare la scrittura di espressioni lunghe e laboriose, nei calcoli successivi si definisce un parametro a adimensionale:

$$a = \frac{R_{cor}(R_{la} + R_{vla})}{R_{per}(R_{la} + R_{cor} + R_{vla}) + R_{ve}(R_{la} + R_{cor} + R_{vla}) + R_{cor}(R_{la} + R_{vla})}$$

Risolviendo il sistema dato dalle due equazioni (4.3) e (4.4) risultanti si estraggono VR_{la} e VR_{ve} in funzione di VR :

$$VR_{ve} = VR \cdot a \quad (4.5)$$

$$VR_{la} = \frac{VR \cdot R_{cor}}{R_{la} + R_{cor} + R_{vla}} (1 - a) \quad (4.6)$$

Sostituendo ora la (4.5) e la (4.6) nella (4.2) si consegue anche l'espressione di VR_{cor} in funzione di VR :

$$VR_{cor} = VR(1 - a) \left(\frac{R_{la} + R_{vla}}{R_{la} + R_{cor} + R_{vla}} \right) \quad (4.7)$$

A questo punto si possono sostituire le espressioni (4.5), (4.6) e (4.7) nella (4.1) e si ottiene infine:

$$P_{ms} = P_{ra} + \frac{VR}{C + C_{V1} + C_V} \left[C \cdot R_{cor} (1 - a) \left(\frac{R_{la} + R_{vla}}{R_{la} + R_{cor} + R_{vla}} \right) + \frac{C_{V1} \cdot R_{vla} \cdot R_{cor}}{R_{la} + R_{cor} + R_{vla}} (1 - a) + C_V \cdot R_{ve} \cdot a \right] \quad (4.8)$$

$$CO = f(p_{ra}) \quad (4.9)$$

$$CO = VR \quad (4.10)$$

Si tratta di un sistema a tre equazioni algebriche (4.8), (4.9), (4.10) nelle tre incognite CO , VR , p_{ra} . La (4.8) rappresenta la curva del ritorno venoso, che lega VR a p_{ra} , che nel caso in esame è una retta.

I valori di $CO = VR$ e p_{ra} all'equilibrio si trovano dunque come coordinate del punto di intersezione della curva di funzione cardiaca e della retta del ritorno venoso. Attraverso l'utilizzo del software di calcolo Matlab è stato possibile ricavarne i valori, che nel presente lavoro corrispondono a:

$$CO_e = 110.4375 \text{ mL s}^{-1} = 6.6263 \text{ L min}^{-1}$$

$$p_{rae} = 1.3010 \text{ mmHg}$$

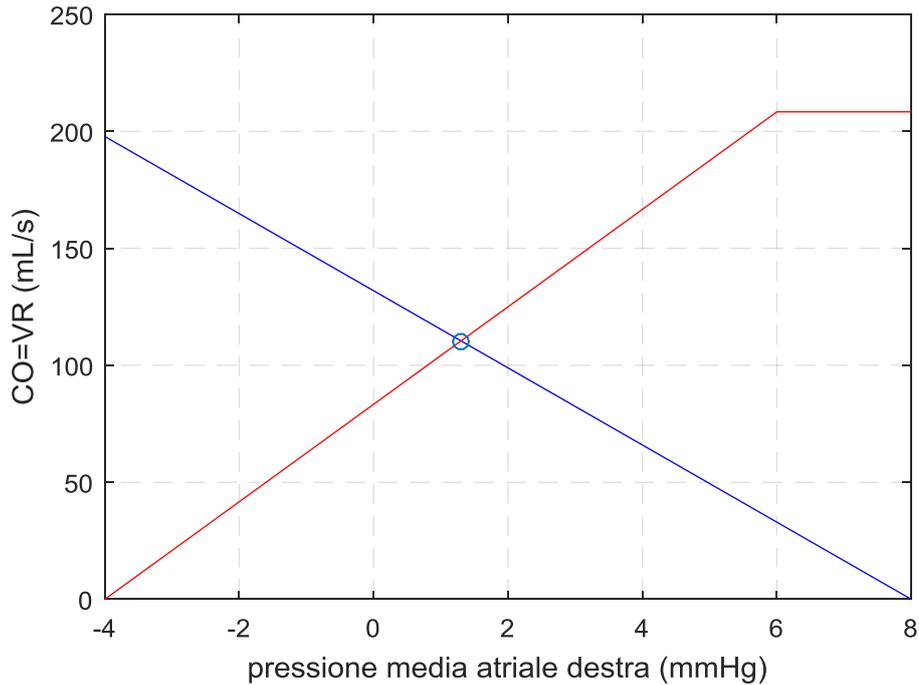


Fig. 4.2 Andamento della curva di funzione cardiaca (rosso) e della curva del ritorno venoso (blu) con in evidenza il punto di lavoro all'equilibrio nell'intersezione delle due curve.

Attraverso una costruzione grafica è dunque possibile rendersi conto di come varia il punto di lavoro al variare della funzionalità cardiaca e dei parametri della circolazione sistemica e coronarica.

Noti i valori CO_e e p_{rae} è stato possibile calcolare, attraverso le espressioni sopra ricavate, i valori di VR_{vee} , VR_{lae} , VR_{core} (rispettivamente uguali a CO_{pere} , CO_{lae} , CO_{core}), p_e , p_{vlae} e p_{vee} .
Risulta:

$$VR_{vee} = CO_e \cdot a = 77.2523 \text{ mL s}^{-1} = 4.6351 \text{ L min}^{-1}$$

$$VR_{lae} = \frac{CO_e \cdot R_{cor}}{R_{la} + R_{cor} + R_{vla}} (1 - a) = 29.4010 \text{ mL s}^{-1} = 1.7641 \text{ L min}^{-1}$$

$$VR_{core} = CO_e (1 - a) \left(\frac{R_{la} + R_{vla}}{R_{la} + R_{cor} + R_{vla}} \right) = 3.7842 \text{ mL s}^{-1} = 0.2271 \text{ L min}^{-1}$$

$$p_e = R_{cor} \cdot VR_{core} + p_{rae} = 81.3567 \text{ mmHg}$$

$$p_{vlae} = R_{vla} \cdot VR_{lae} + p_{rae} = 3.0485 \text{ mmHg}$$

$$p_{vee} = R_{ve} \cdot VR_{vee} + p_{rae} = 4.0637 \text{ mmHg}$$

Si nota che attraverso l'analisi ai valori medi si sono ottenuti valori fisiologicamente ragionevoli, che validano e supportano le scelte prese in tale modello nell'attribuzione dei valori alle resistenze e alle complianze.

Rispetto all'analisi fatta, occorre osservare che la curva del ritorno venoso si discosta dall'andamento rettilineo per valori negativi di p_{ra} . Ciò è dovuto al fenomeno del collasso venoso per pressioni dell'atrio destro negative, che si traduce in un aumento della resistenza venosa periferica R_v e in una conseguente diminuzione (in valore assoluto) della pendenza della retta.

5. Soluzione numerica del modello in presenza di contropulsazione esterna

L'obiettivo consiste nell'ottenere l'andamento nel tempo delle pressioni aortica p , venosa della parte sottoposta a contropulsazione p_{ve} , venosa della parte non sottoposta a pressione esterna p_{vla} e nell'atrio destro p_{ra} .

Il software di calcolo Matlab possiede diverse funzioni per l'integrazione numerica di equazioni differenziali ordinarie (ODE, Ordinary Differential Equation). Si è suddiviso il periodo cardiaco in tanti intervalli uguali dt pari a 0.0005 s e si sono esplicitati i valori di p , p_{ve} e p_{vla} alla fine di ciascun intervallo di durata dt : $p(t+dt)$, $p_{ve}(t+dt)$ e $p_{vla}(t+dt)$ attraverso la funzione Matlab 'ode23t' a partire dai valori delle stesse grandezze all'istante t .

5.1. Condizioni iniziali

Per simulare il modello è necessario definire i valori assunti dalle grandezze all'istante 0, ovvero il primo elemento dei vettori ottenuti con Matlab. Esse sono riassunte nella tabella 5.1.

Tabella 5.1 Condizioni iniziali in input al modello (p_{in} =pressione arteriosa iniziale, p_{vein} =pressione venosa iniziale della parte di circolazione sottoposta a contropulsazione, $p_{vla'in}$ =pressione venosa iniziale della parte di circolazione non sottoposta a contropulsazione).

	Valore
CO	104.5745 mL/s
q_{ra}	104.5745 mL/s
p_{ms}	8 mmHg
P_{in}	83.7249 mmHg
p_{vein}	2.6356 mmHg
$P_{vla'in}$	3.2614 mmHg

Inizialmente si era supposto di partire da condizioni di cuore fermo, con una $CO (=VR)$ nulla e una pressione media di riempimento sistemico p_{ms} di 8 mmHg. I tempi di calcolo sono però risultati eccessivamente lunghi, pertanto si sono scelti come valori iniziali di portata cardiaca CO , di ritorno venoso q_{ra} e delle pressioni p , p_{ve} e p_{vla} quelli raggiunti nella simulazione dopo una ventina di cicli, per permettere il raggiungimento di una soluzione praticamente a regime in pochi cicli (5) riducendo i tempi di esecuzione.

5.2. Valutazione delle grandezze di interesse

Il modello è stato integrato numericamente mediante il software Matlab per un numero di cicli cardiaci sufficienti a dividere la simulazione in due parti:

- i. simulazione in assenza di pressioni esterne, usata per validare il modello e fornire un termine di paragone ai valori ottenuti con l'applicazione della EECF;
- ii. simulazione con EECF, applicata seguendo le indicazioni riportate precedentemente.

Ai fini del confronto fra i diversi risultati, è stata prevista la visualizzazione grafica delle grandezze di interesse dell'ultimo ciclo cardiaco di ciascuna delle due parti di simulazione.

In accordo con l'articolo di Ozawa *et al.* sono state calcolate le seguenti misure di merito:

- i. *Mean Diastolic Pressure* (MDP), che fornisce un'indicazione della pressione media diastolica in seguito alla contropulsazione:

$$MDP = \frac{\left[\frac{1}{t_d - t_s} \int_{t_s}^{t_d} p(t) dt \right]_{compr} - \left[\frac{1}{t_d - t_s} \int_{t_s}^{t_d} p(t) dt \right]_0}{\left[\frac{1}{t_d - t_s} \int_{t_s}^{t_d} p(t) dt \right]_{compr}}$$

Dove $p(t)$ è la pressione aortica, t_d è l'istante di fine diastole e t_s è l'istante di fine sistole. I pedici 'compr' e '0' indicano rispettivamente i casi con e senza pressione esterna. Tutti i valori utilizzati si riferiscono a situazioni di regime.

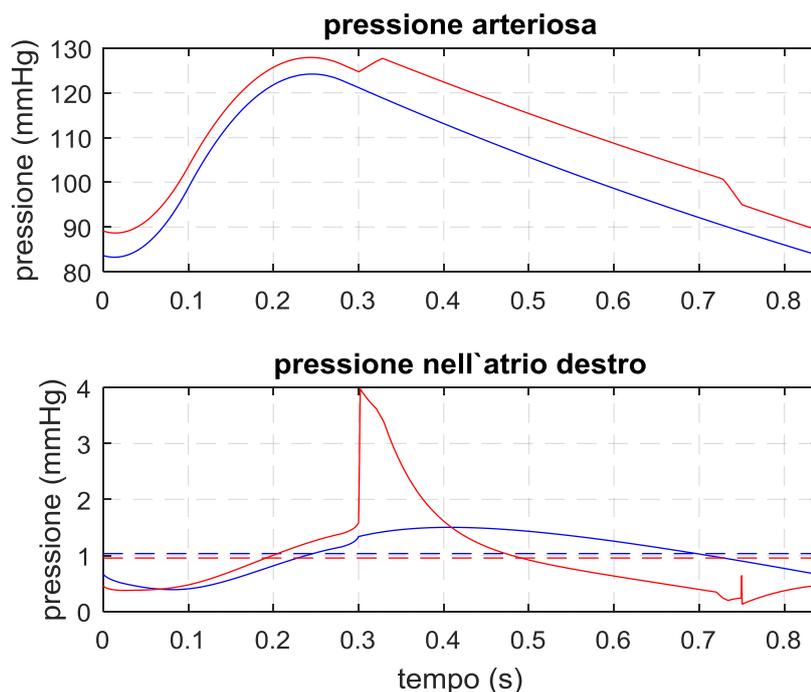
- ii. *Mean Systolic Pressure* (MSP), che quantifica l'effetto della EECF sulla pressione sistolica:

$$MSP = \frac{\left[\frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} p(t) dt \right]_0 - \left[\frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} p(t) dt \right]_{compr}}{\left[\frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} p(t) dt \right]_{compr}}$$

I coefficienti MDP e MSP verranno confrontati con quelli ottenuti nel medesimo modo con il modello più complesso di Ozawa *et al.* per valutare la bontà dei risultati conseguiti.

5.3. Risultati

Di seguito vengono riportati i risultati della simulazione, con il confronto fra le condizioni fisiologiche in assenza di contropulsazione esterna e quelle in presenza dell'azione di contropulsazione. Si presentano i risultati ottenuti con la sola applicazione della pressione esterna ai polpacci e alle cosce, in quanto se applicata anche al basso addome il modello implementato consegue valori pressori troppo elevati, non fisiologicamente ragionevoli e necessita pertanto di ulteriori approfondimenti.



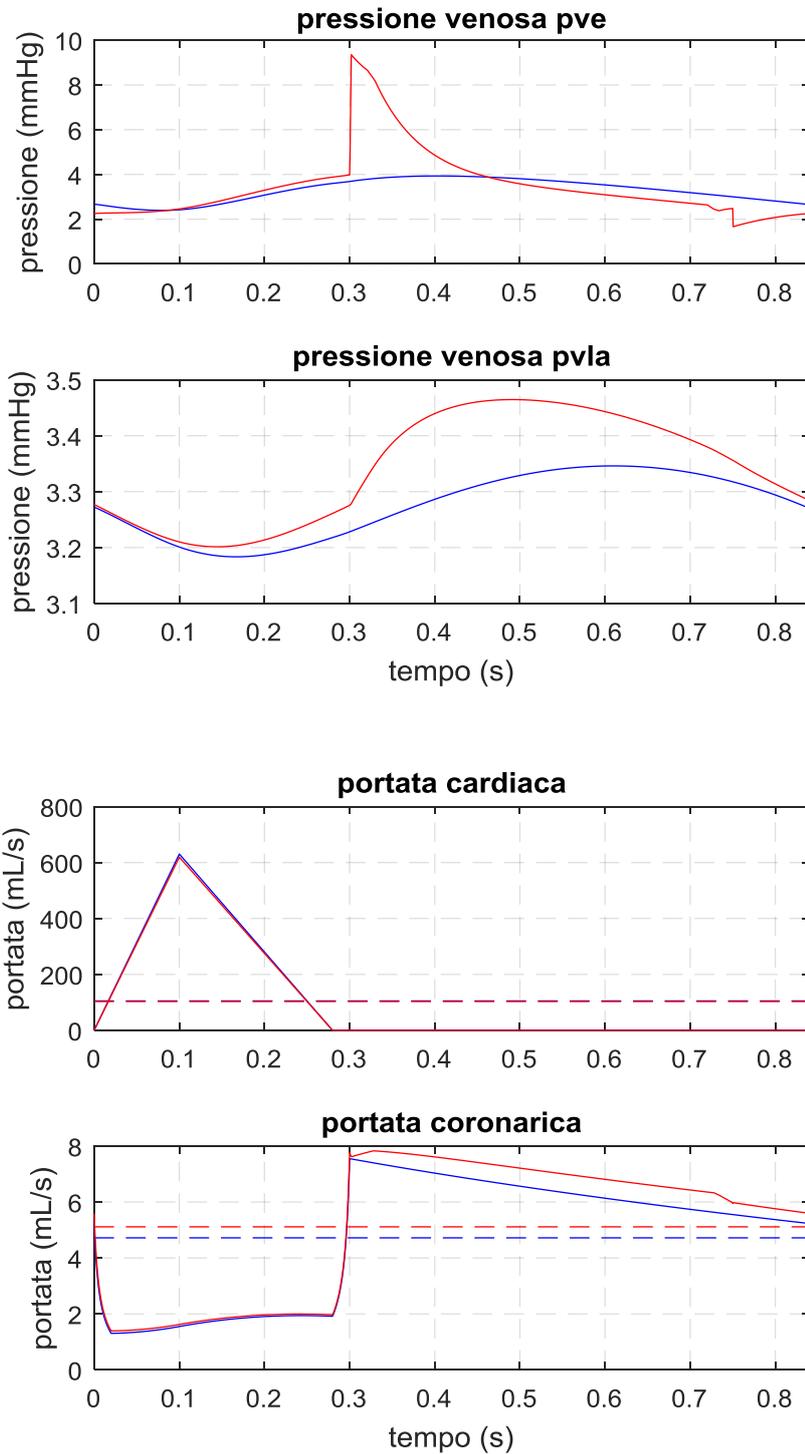


Fig. 5.1 Confronto fra le curve delle principali variabili emodinamiche in assenza di contropulsazione (blu) e in presenza di contropulsazione (rosso). In ordine: andamento di p , andamento di p_{ra} e di p_{ram} , andamento di p_{ve} , andamento di p_{vla} , andamento di q e q_m , andamento di q_{cor} e q_{corn} .

Sulla base dei parametri in ingresso definiti precedentemente, la fig. 5.1 riporta la risposta del modello in termini di grandezze emodinamiche. Per quanto riguarda le linee blu, esse fanno riferimento al ciclo cardiaco numero 4 a partire dall'inizio della simulazione, nonché l'ultimo in condizioni fisiologiche, mentre le linee rosse si rifanno al ciclo cardiaco numero 25. Si osserva che la pressione arteriosa p subisce un aumento nell'intervallo di diastole, in particolare tra T_{inf} e T_{defl} , e anche in quello di sistole. Di conseguenza si alza la pressione media rispetto al valore in assenza di contropulsazione. Questo risultato è in contrasto con quanto riportato dalla letteratura, vale a dire che l'introduzione della contropulsazione comporta una diminuzione della pressione sistolica a fronte del desiderato aumento della pressione diastolica. Si nota lo stesso comportamento per la pressione venosa p_{vla} della parte di circolazione non sottoposta alla pressione esterna, ovvero un innalzamento sia in sistole che in diastole. Per quanto riguarda le pressioni atriale p_{ra} e venosa della parte di circolazione sottoposta a contropulsazione p_{ve} , si registrano due andamenti molto simili. Rispetto alle condizioni normali le curve si spostano verso l'alto e in particolare è evidente il salto pressorio corrispondente all'attivazione della EECP (T_{inf}). La portata cardiaca, sia istantanea che media, rimane invariata rispetto alle condizioni normali. Si ottiene quindi un risultato inaspettato per quanto concerne la curva al termine della contropulsazione: infatti, tra gli effetti della EECP, si evince dalla letteratura un incremento della portata aortica, che non si riesce a rilevare con questa simulazione. Al contrario, si riesce a mettere in evidenza l'effetto benefico della EECP sulla portata coronarica, che rimane pressoché invariata durante la sistole, ma aumenta in modo apprezzabile durante la diastole in corrispondenza all'applicazione della pressione esterna.

In tabella 5.2 è riportato il confronto tra i principali indici emodinamici relativi alle curve di fig 5.1.

Tabella 5.2 Confronto fra i principali indici emodinamici ottenuti in condizioni fisiologiche e con EECF.

	Simbolo	Condizioni fisiologiche	Con EECF
Pressione arteriosa media	pm	103.5916 mmHg	110.8614 mmHg
Pressione arteriosa massima	$pmax$	124.1908 mmHg	127.8976 mmHg
Pressione arteriosa minima	$pmin$	83.2609 mmHg	88.6752 mmHg
Pressione venosa p_{ve} media	p_{vem}	3.2724 mmHg	3.4725 mmHg
Pressione venosa p_{vla} media	p_{vlam}	3.2746 mmHg	3.3419 mmHg
Pressione atriale destra media	p_{ram}	1.0327 mmHg	0.9533 mmHg
Portata cardiaca media	Qm	105.0654 mL/s	103.1941 mL/s
Portata coronarica media	$q_{cor}m$	4.7206 mL/s	5.1142 mL/s

Si rileva che i valori medi ottenuti per i segnali a regime in condizioni fisiologiche sono plausibili, in linea con i risultati dell'analisi ai valori medi.

I coefficienti di merito MSP e MDP sono stati calcolati facendo riferimento alle pressioni arteriose relative all'ultimo ciclo cardiaco in condizioni fisiologiche e all'ultimo ciclo cardiaco con compressione. Il confronto fra gli indici ottenuti con questo modello e gli stessi ricavati con la simulazione della contropulsazione di Ozawa *et al.*, riportato in tabella 5.3, permette una stima dell'attendibilità dei risultati conseguiti precedentemente.

Tabella 5.3 Confronto fra gli stessi indici MSP e MDP ottenuti con questo modello e con quello sviluppato da Ozawa *et al.*

	Valore ottenuto con questo modello	Valore ottenuto con il modello di Ozawa <i>et al.</i>
MSP	-0.0417	0.0238
MDP	0.0851	0.0782

Si nota che l'indice MDP ottenuto con la presente simulazione è positivo in accordo con la letteratura, mentre MSP è negativo. Questo permette di confermare quanto era già stato anticipato osservando l'andamento della pressione arteriosa di fig. 5.1, ovvero che, a seguito dell'introduzione della contropulsazione, si registra oltre che un aumento della pressione

diastolica, un aumento anche di quella sistolica. Il modello non è quindi in grado di riprodurre il comportamento auspicato relativamente alla pressione arteriosa.

Gli andamenti delle complianze e delle conduttanze della parte soggetta a contropulsazione presentano l'andamento desiderato all'interno del ciclo cardiaco come si osserva in fig. 5.2. Le conduttanze G_{per} e G_{ve} , così come le complianze C_p e C_v riflettono il collasso dei vasi dovuto all'applicazione della pressione esterna in fase di diastole.

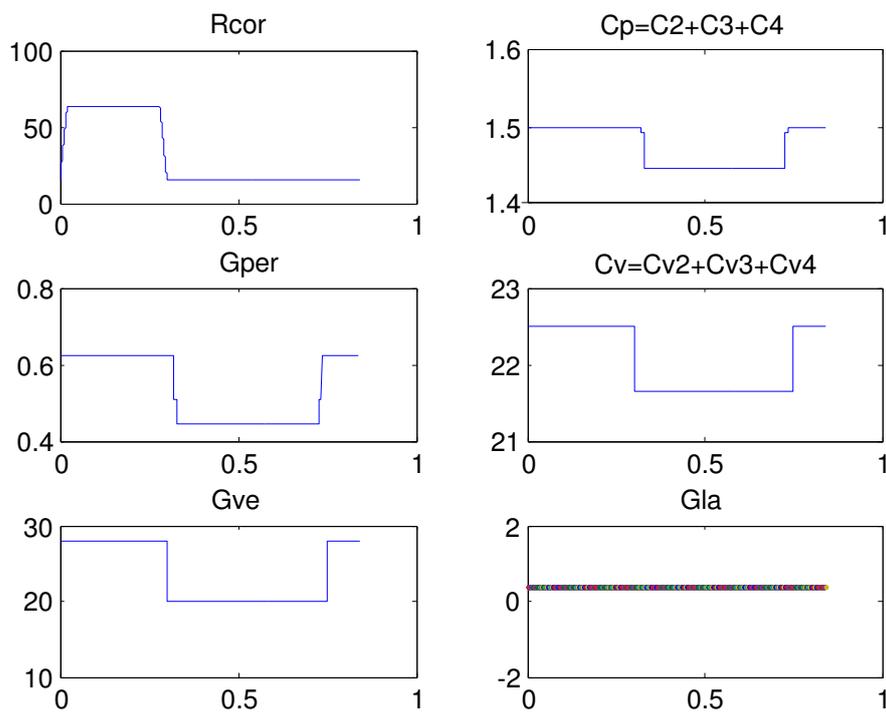


Fig. 5.2 Andamento all'interno del periodo cardiaco della resistenza coronarica R_{cor} , delle conduttanze della parte di circolazione sottoposta a contropulsazione G_{per} ($1/R_{per}$) e G_{ve} ($1/R_{ve}$), delle complianze relative alla parte di circolazione soggetta alla pressione esterna $C_p=C_2+C_3+C_4$ e $C_v=C_{v2}+C_{v3}+C_{v4}$ e della conduttanza totale periferica quando collassano le arterie del basso addome G_{la} ($1/R_{la}$).

Conclusioni

Il modello sviluppato in questo lavoro di tesi è stato realizzato con l'intento di fornire uno strumento per lo studio della risposta cardiovascolare alla contropulsazione esterna, al fine di offrire un aiuto nella ricerca di un legame diretto tra la EECP e i benefici che questa terapia ha sul paziente. Nelle pagine precedenti la circolazione sistemica è stata riprodotta mediante un analogo elettrico che consente lo studio delle principali variabili emodinamiche ed in particolare l'osservazione del flusso coronarico, il cui aumento sembra risultare uno dei benefici più importanti della terapia.

Allo stato attuale del modello si ottengono risultati fisiologicamente plausibili soltanto con l'applicazione della contropulsazione alle cosce e ai polpacci, che seppur consentono di stimare l'efficacia della EECP, mettono in evidenza i limiti del modello utilizzato, inevitabili a fronte delle semplificazioni operate. Le cause degli errori coinvolgono sia gli aspetti matematici e computazionali, sia le approssimazioni applicate alla dinamica della circolazione sanguigna. Ad esempio si è assunto che il flusso ematico passi idealmente al valore nullo per pressioni transmurali che superano determinate soglie, invece di considerare la sua progressiva diminuzione in funzione dell'area vascolare e della posizione dei vasi nelle zone sottoposte a pressione esterna. Un'ulteriore limitazione del modello deriva dal fatto che non include l'applicazione in sequenza della pressione esterna nell'ambito dello stesso periodo cardiaco nelle diverse zone interessate dall'EECP. Anche le curve relative alla funzione cardiaca, alla portata aortica e all'andamento della resistenza coronarica costituiscono soltanto delle approssimazioni rispetto all'andamento reale. Altra causa di errore può risiedere nella quantificazione delle resistenze e delle complianze, in particolare in riferimento alla zona del basso addome, tenendo conto della quale si ottengono risultati pressori eccessivamente elevati. Le zone identificate nell'albero della circolazione di Westerhof *et al.* possono infatti non risultare del tutto corrispondenti con le regioni coinvolte effettivamente dalle camere d'aria.

Un altro elemento rilevante riguarda la possibilità di adattare i parametri in ingresso in funzione del tipo di analisi che si vuole realizzare. I risultati presentati sono riferiti a persone in condizioni normali ma, adattando i dati in input al sistema, è possibile per esempio

simulare la risposta della EECF ad un cuore soggetto a disfunzioni piuttosto che ad uno particolarmente allenato. La definizione del migliore assetto parametrico rappresenta ancora oggi un punto fondamentale su cui lavorare per ottimizzare i risultati di questa terapia.

In conclusione, il modello sviluppato rappresenta uno strumento facilmente implementabile e, allo stesso tempo sufficientemente accurato, per definire quantitativamente il legame fra i parametri della contropulsazione e gli andamenti delle variabili emodinamiche di interesse. Esso è una valida base di partenza che necessita di ulteriori approfondimenti e la cui ottimizzazione può portare ad un significativo miglioramento nell'applicazione della terapia in ambito clinico.

Appendice

Tabella A Analogia tra simboli utilizzati nel testo e quelli presenti nello script di Matlab della simulazione numerica. L'analogia utilizzata per le resistenze R_x viene applicata anche per le relative conduttanze G_x .

	Testo	Script di Matlab
Resistenza totale periferica quando collassano le arterie del basso addome	R_{la}	Rba
Resistenza totale periferica quando collassano le arterie delle cosce	R_{th}	Rco
Resistenza totale periferica quando collassano le arterie dei polpacci	R_{ca}	Rpo
Resistenza totale periferica della parte sottoposta a contropulsazione	R_{per}	Rp
Resistenza venosa periferica	R_v	RV
Resistenza venosa periferica quando collassano le vene del basso addome	R_{vla}	RVba
Resistenza venosa periferica quando collassano le vene delle cosce	R_{vth}	RVco
Resistenza venosa periferica quando collassano le vene dei polpacci	R_{vca}	RVpo
Resistenza venosa della parte sottoposta a contropulsazione	R_{ve}	RVp
Pressione venosa relativa alla parte di circolazione sottoposta a contropulsazione	p_{ve}	Pv
Pressione venosa relativa alla parte di circolazione non sottoposta a contropulsazione	p_{vla}	Pvba
Portata che attraversa la resistenza totale periferica della parte non sottoposta a contropulsazione	q_{la}	Qba

SCRIPT DI MATLAB PER LA SIMULAZIONE NUMERICA

```
clear all, close all, format compact
global i Cp qper qba qe qao CVpe pv pra GVp qeV ClVp pvba RVba
DY

% unità di misura emodinamiche (mmHg e mL/s)

% npe1 = n. di periodi in cui inizia l'applicazione delle
pressioni esterne, np = n. totale di periodi da simulare,
npe1=5
np=npe1+20
```

```

% definizione delle complianze arteriose
C2=0.0343;
C3=0.0487;
C4=0.00813;
C=1.5;
C1=C-C2-C3-C4;

% definizione delle complianze venose
k=15;
C2V=C2*k;
C3V=C3*k;
C4V=C4*k;
CV=C*k;
C1V=CV-C2V-C3V-C4V;

% definizione dei parametri relativi al ciclo cardiaco
dt=0.0005      % passo di integrazione (s)

T=0.84;
tp=0.1;
ts=T/3;
n=T/dt;      % n. di campioni in un periodo
t=(0:n-1)*dt; % istanti di campionamento

% definizione della resistenza coronarica

% valor medio nel periodo della resistenza coronarica usato
nell'articolo di Westerhof et al.
Rcorm=28200/1333;
% resistenza e conduttanza coronariche in sistole
Rcs=3*Rcorm; Gcs=1/Rcs;
% resistenza e conduttanza coronariche in diastole
Rcd=3/4*Rcorm; Gcd=1/Rcd;
% Valor medio nel periodo della conduttanza e resistenza
coronariche
Gcor=(Gcs*ts+Gcd*(T-ts))/T; Rcor=1/Gcor
% tr = tempo per passare da Rs a Rds e viceversa
tr=0.02;

% definizione delle resistenze totali periferiche

% Resistenze periferiche regionali
RR=[19.8021 133.4183 38.0593 16.3613 25.5601 8.0051 6.5656
48.4519 90.5840 18.9594 33.5652 33.5652 39.3233 68.1136
112.3522 593.3603]*.95;
RR(1)=Rcor;

% Conduttanza totale periferica quando collassano le arterie
del basso addome
Gba=4*(1/RR(9)+1/RR(2))+1/RR(3)+1/RR(4)+1/RR(5)+2*(1/RR(14)+1/
RR(15)+1/RR(16)+1/RR(10));

```

```

% Resistenza totale periferica in assenza di pressione esterna
la=1; th=1; ca=1;
Rtot=1/(Gba+la*(1/RR(7)+1/RR(8))+2*(la*(1/RR(6))+th*(1/RR(11))+
+ca*(1/RR(12)+1/RR(13))))
Gtot=1/Rtot;

% Resistenza totale periferica arteriosa
R=1/(Gtot+Gcor)

% Resistenza totale periferica quando collassano le arterie
del basso addome
la=0; th=0; ca=0;
Rba=1/(Gba+la*(1/RR(7)+1/RR(8))+2*(la*(1/RR(6))+th*(1/RR(11))+
+ca*(1/RR(12)+1/RR(13))))

% Resistenza totale periferica quando collassano solo le
arterie delle coscie
la=1; th=0; ca=0;
Rco=1/(Gba+la*(1/RR(7)+1/RR(8))+2*(la*(1/RR(6))+th*(1/RR(11))+
+ca*(1/RR(12)+1/RR(13))))
Gco=1/Rco;

% Resistenza totale periferica quando collassano solo le
arterie dei polpacci
la=1; th=1; ca=0;
Rpo=1/(Gba+la*(1/RR(7)+1/RR(8))+2*(la*(1/RR(6))+th*(1/RR(11))+
+ca*(1/RR(12)+1/RR(13))))
Gpo=1/Rpo;

% Resistenze venose quando collassano le vene del basso addome
(RVba), solo
% le vene delle cosce (RVco), solo le vene dei polpacci (RVpo)
% resistenza (totale) venosa sistemica

RV=(1-1/(Gtot+Gcor))/2
GV=1/RV;

alfa=RV/Rtot;
RVba=Rba*alfa; RVco=Rco*alfa; RVpo=Rpo*alfa;
GVba=1/RVba; GVco=1/RVco; GVpo=1/RVpo;

%definizione dei parametri iniziali

% pms=8

CO=104.5745; % portata aortica media iniziale

```

```

% vettore iniziale dei valori campionati di portata aortica
Q=T/ts*CO*2;
qforma=[0 Q 0 0];
tforma=[0 tp ts T];
q=interp1(tforma,qforma,t);

% pressione arteriosa iniziale
pin=83.7249;
% pressione venosa iniziale della parte sottoposta a
contropulsazione
pvin=2.6356;
% pressione venosa della parte non sottoposta a
contropulsazione esterna iniziale
pvbain=3.2614;
% portata in ingresso all'atrio destro iniziale
gra=CO;

% parametri della curva di funzione cardiaca
COsat=12.5*1000/60;
pramsat=COsat*4*60/5000-4;

% definizione della pressione esterna al basso addome e della
sua derivata
Tinf=ts+0.02, Tdefl=0.72, Tramp=0.03

pe2=zeros(1,n);
PE2=100;
te2a=Tinf;
te2b=Tinf+Tramp;
te2c=Tdefl;
te2d=Tdefl+Tramp;

eps=1e-15;
te2forma=[0 te2a-eps te2a+eps te2b-eps te2b+eps te2c-eps
te2c+eps te2d-eps te2d+eps T];
pe2forma=[0 0 0 PE2 PE2 PE2 PE2 0 0 0];
dPE2ba=PE2/(te2b-te2a);
dPE2cd=-PE2/(te2d-te2c);
dpe2forma=[0 0 dPE2ba dPE2ba 0 0 dPE2cd dPE2cd 0 0];
% vettore dei campioni di pressione esterna alle arterie del
basso addome
pe2=interp1(te2forma,pe2forma,t);
% vettore della derivata della pressione esterna alle arterie
del basso addome
dpe2=interp1(te2forma,dpe2forma,t);

```

```

% definizione della pressione esterna alle cosce e della sua
derivata
pe3=zeros(1,n);
PE3=150;
te3a=te2a;
te3b=te2b;
te3c=0.72;
te3d=0.75;

te3forma=[0 te3a-eps te3a+eps te3b-eps te3b+eps te3c-eps
te3c+eps te3d-eps te3d+eps T];
pe3forma=[0 0 0 PE3 PE3 PE3 PE3 0 0 0];
dPE3ba=PE3/(te3b-te3a);
dPE3cd=-PE3/(te3d-te3c);
dpe3forma=[0 0 dPE3ba dPE3ba 0 0 dPE3cd dPE3cd 0 0];
% vettore dei campioni di pressione esterna alle cosce
pe3=interp1(te3forma,pe3forma,t);
% vettore della derivata della pressione esterna alle arterie
delle cosce
dpe3=interp1(te3forma,dpe3forma,t);

% definizione della pressione esterna ai polpacci e della sua
derivata
pe4=zeros(1,n);
PE4=200;
te4a=te2a;
te4b=te2b;
te4c=0.72;
te4d=0.75;

te4forma=[0 te4a-eps te4a+eps te4b-eps te4b+eps te4c-eps
te4c+eps te4d-eps te4d+eps T];
pe4forma=[0 0 0 PE4 PE4 PE4 PE4 0 0 0];
dPE4ba=PE4/(te4b-te4a);
dPE4cd=-PE4/(te4d-te4c);
dpe4forma=[0 0 dPE4ba dPE4ba 0 0 dPE4cd dPE4cd 0 0];
% vettore dei campioni di pressione esterna ai polpacci
pe4=interp1(te4forma,pe4forma,t);
% vettore della derivata della pressione esterna alle arterie
dei polpacci
dpe4=interp1(te4forma,dpe4forma,t);

% flag di assenza (a4=0) / presenza (a4=1) della pressione
esterna ai polpacci
a4=0;
% flag di assenza (a3=0) / presenza (a3=1) della pressione
esterna alle coscie
a3=0;

```

```

% flag di assenza (a2=0) / presenza (a2=1) della pressione
esterna al basso addome
a2=0;

for nc=1:np % nc : contatore dei periodi
    if nc >= npel a4=1; end
    if nc >= npel+5 a3=1; end
    %if nc >= npel+10 a2=1; end

    p(1)=pin; pv(1)=pvin; pvba(1)=pvbain;

    for i=1:n-1 % i : contatore degli istanti di campionamento
all'interno dell'nc-esimo periodo cardiaco

        Gp(i)=Gtot-Gba; GVp(i)=GV-GVba;

        ptc=-10; % pressione transmurale (mmHg) a cui si
ha il collasso delle arterie

        C1p=C1; % complianza totale delle arterie non
sottoposte a pressione esterna
        C4p(i)=C4; % complianza totale delle arterie dei
polpacci in assenza di pressione esterna
        if a4*pe4(i) > p(i)-ptc; C4p(i)=0.001; Gp(i)=Gpo-Gba;
end % collasso delle arterie dei polpacci
        C3p(i)=C3; % complianza totale delle arterie delle
coscie in assenza di pressione esterna
        if a3*pe3(i) > p(i)-ptc C3p(i)=0.001; Gp(i)=Gco-Gba;
end % collasso delle arterie delle coscie
        C2p(i)=C2;
        if a2*pe2(i) > p(i)-ptc; C2p(i)=0; Gp(i)=0; end %
collasso delle arterie del basso addome (Gp=0)

        Cp(i)=C1p+C2p(i)+C3p(i)+C4p(i); %
compliance totale arteriosa

        C1Vp=C1V; % complianza totale delle vene non
sottoposte a contropressione esterna
        C4Vp(i)=C4V; % complianza totale delle vene dei
polpacci in assenza di contropressione esterna
        if a4*pe4(i) > pv(i); C4Vp(i)=0.001; GVp(i)=GVpo-GVba;
end % collasso delle vene dei polpacci
        C3Vp(i)=C3V; % complianza totale delle vene delle
coscie in assenza di contropressione esterna
        if a3*pe3(i) > pv(i); C3Vp(i)=0.001; GVp(i)=GVco-GVba;
end % collasso delle vene delle coscie
        C2Vp(i)=C2V; % complianza totale delle vene del
basso addome in assenza di contropressione esterna
        % if a*pe2(i) > pv(i); C2Vp=0; GVp=GVba-GVba; end %
collasso delle vene del basso addome (GVp=0)

```

```

    if a2*pe2(i) > pv(i); C2Vp(i)=0; GVp(i)=0; end %
collasso delle vene del basso addome (GVp=0)

    CVpe(i)=C2Vp(i)+C3Vp(i)+C4Vp(i); % complianza
totale venosa della parte sottoposta a contropressione esterna
    CVp(i)=C1Vp+CVpe(i); % complianza
totale venosa

    % Calcolo della resistenza coronarica Rcor e della
conduttanza coronarica Gcor
    if t(i) < tr ; Rcor(i)= Rcd+(Rcs-Rcd)/tr*t(i); end
    if (tr-t(i))*(t(i)-ts) >= 0; Rcor(i)=Rcs; end
    if (ts-t(i))*(t(i)-ts-tr) > 0; Rcor(i)= Rcs+(Rcd-
Rcs)/tr*(t(i)-ts); end
    if t(i) >= ts+tr; Rcor(i)=Rcd; end
    Gcor(i)=1/Rcor(i);

    % calcolo delle derivate delle pressioni esterne
rispetto al tempo
    adpe2=a2*dpe2(i);
    adpe3=a3*dpe3(i);
    adpe4=a4*dpe4(i);
    qe(i)=C2p(i)*adpe2+C3p(i)*adpe3+C4p(i)*adpe4;
    qeV(i)=C4Vp(i)*adpe4+C3Vp(i)*adpe3+C2Vp(i)*adpe2;

    % calcolo della pressione nell'atrio destro
    pra(i)=(Gcor(i)*p(i)+GVba*pvba(i)+GVp(i)*pv(i)-
qra)/(Gcor(i)+GVba+GVp(i));
    % Calcolo della portata coronarica
    qcor(i)=(p(i)-pra(i))/Rcor(i);
    % Calcolo della portata aortica
    qao(i)=q(i)-qcor(i);
    % Calcolo della portata che attraversa la resistenza
totale periferica della parte sottoposta a p esterna
    qper(i)=(p(i)-pv(i))*Gp(i);
    % Calcolo della portata che attraversa la resistenza
totale periferica della parte non sottoposta a p esterna
    qba(i)=(p(i)-pvba(i))/Rba;

    % calcolo del valore della pressione arteriosa, della
pressione venosa della parte sottoposta a contropulsazione e
della pressione venosa della parte non sottoposta a
contropulsazione all'istante di campionamento (i+i)esimo
    [tout,yout]=ode23t('odefun',[t(i) t(i+1)],[p(i) pv(i)
pvba(i)]);
    nr=max(size(tout));
    p(i+1)=yout(nr,1);
    pv(i+1)=yout(nr,2);
    pvba(i+1)=yout(nr,3);
end

```

```

    % salvataggio dei vettori e visualizzazione dei principali
    % indici emodinamici relativi all'ultimo periodo in condizioni
    % fisiologiche (nc=npe-1)
    Gcor(n)=Gcor(n-1); Rcor(n)=1/Gcor(n); GVp(n)=GVp(n-1);
    pra(n)=(Gcor(n)*p(n)+GVba*pvba(n)+GVp(n)*pv(n)-
    qra)/(Gcor(n)+GVba+GVp(n));
    qcor(n)=(p(n)-pra(n))/Rcor(n);

    if nc == npe1-1;
        p0=p; pv0=pv; pvba0=pvba; pra0=pra; pram0=mean(pra0);
    q0=q; qao0=qao; qcor0=qcor;
        pvm0=mean(pv0); pvbam0=mean(pvba0); qm0=mean(q0);
        CO0=CO, pmin0=min(p0), pmax0=max(p0), pm0=mean(p0),
    qcorm0=mean(qcor0)

    end

    % valor medio nel periodo nc-esimo della pressione
    % nell'atrio destro
    pram=mean(pra);
    % valor medio nel periodo nc-esimo della portata
    % coronarica
    qcorm=mean(qcor);
    % calcolo della CO in funzione di pram per l'(nc+1)-esimo
    % periodo
    if pram<=-4 CO=0; end
    if pram>-4 CO=5000/60/4*(pram+4); end
    if pram >= pramsat CO=COsat; end

    Q=T/ts*CO*2;
    qforma=[0 Q 0 0];
    tforma=[0 tp ts T];
    q=interp1(tforma,qforma,t); % vettore dei valori
    % campionati di portata aortica nel periodo (nc+1)-esimo

    pin=p(n); % valore di pressione arteriosa all'inizio
    % del periodo (nc+1)-esimo
    pvin=pv(n); % valore di pressione venosa all'inizio del
    % periodo (nc+1)-esimo
    pvbain=pvba(n); % valore di pressione venosa nella parte
    % non sottoposta a contropressione esterna all'inizio del
    % periodo (nc+1)-esimo
    gra=mean(q); % valore della portata in ingresso
    % all'atrio destro nel periodo (nc+1)-esimo;

    qem=mean(qe);
    qeVm=mean(qeV);
%end

if nc >= npe1;

```

```

% confronto tra gli andamenti in assenza e in presenza di
contropulsazione per la pressione arteriosa, nell'atrio
destro, venosa pv, venosa pvba, della portata cardiaca e
coronarica
figure(1)
subplot(211)
plot(t,p0,'b',t,p,'r'), v=axis; v(2)=T; axis(v); grid,
title('pressione arteriosa')
ylabel('pressione (mmHg)')
subplot(212)
plot(t,pra0,'b',[0 T],[pram0 pram0],'--b',t,pra,'r',[0
T],[pram pram],'--r'), v=axis; v(2)=T; axis(v);
title('pressione nell`atrio destro'), grid
xlabel('tempo (s)'), ylabel('pressione (mmHg)')

figure(2)
subplot(211)
plot(t,pv0,'b',t,pv,'r'), v=axis; v(2)=T; axis(v); grid,
title('pressione venosa pv')
ylabel('pressione (mmHg)')
subplot(212)
plot(t,pvba0,'b',t,pvba,'r'), v=axis; v(2)=T; axis(v); grid,
title('pressione venosa pvba')
xlabel('tempo (s)'), ylabel('pressione (mmHg)')

figure(3)
subplot(211)
plot(t,q0,'b',[0 T],[CO0 CO0],'--b',t,q,'r',[0 T],[CO CO],'--
r'), v=axis; v(2)=T; axis(v); title('portata cardiaca'), grid
ylabel('portata (mL/s)')
subplot(212)
plot(t,qcor0,'b',[0 T],[qcorm0 qcorm0],'--b',t,qcor,'r',[0
T],[qcorm qcorm],'--r'), v=axis; v(2)=T; axis(v);
title('portata coronarica'), grid
xlabel('tempo (s)'), ylabel('portata (mL/s)')

%keyboard
end
end
figure(4)
subplot(321), plot(t,Rcor), title('Rcor')
subplot(323), plot(t(1:n-1),Gp), title('Gp')
subplot(322), plot(t(1:n-1),Cp), title('Cp')
subplot(324), plot(t(1:n-1),CVp), title('CVp')
subplot(325), plot(t,GVp), title('GVp')
subplot(326), plot(t(1:n-1),Gba), title('Gba')
pvm=mean(pv)
pram=mean(pra)
pmin=min(p), pmax=max(p), pm=mean(p)
qm=mean(q)
pvbam=mean(pvba);

```

```

qem
qeVm

% calcolo degli indici di efficacia MDP e MSP
n1=round(n/3);

pms0=mean(p0(1:n1));
pmsc=mean(p(1:n1));
MSP=(pms0-pmsc)/pms0
pmd0=mean(p0(n1+1:n));
pmdc=mean(p(n1+1:n));
MDP=(pmdc-pmd0)/pmd0

```

FUNCTION ODEFUN

```

function DY=odefun(tt,Y)
    global i Cp qper qba qe qao CVpe pv pra GVp qeV C1Vp
pvba RVba DY
    % calcolo della derivata della pressione arteriosa
all'istante di campionamento i-esimo
    DY(1,1)=(-qper(i)-qba(i)+qe(i)+qao(i))/Cp(i);

    % calcolo della derivata della pressione venosa
all'istante di campionamento i-esimo
    DY(2,1)=(qper(i)-(pv(i)-
pra(i))*GVp(i)+qeV(i))/CVpe(i);

    % calcolo della derivata della pressione venosa non
sottoposta alla pressione esterna all'istante di campionamento
i-esimo
    DY(3,1)=(qba(i)-(pvba(i)-pra(i))/RVba)/C1Vp;
return

```

Tabella B Analogia tra simboli utilizzati nel testo e quelli presenti nello script di Matlab dell'analisi ai valori medi. L'analogia utilizzata per le resistenze R_x viene applicata anche per le relative conduttanze G_x .

	Testo	Script di Matlab
Resistenza totale periferica quando collassano le arterie del basso addome	R_{la}	Rba
Resistenza totale periferica della parte sottoposta a contropulsazione	R_{per}	Rp
Resistenza venosa periferica	R_v	RV
Resistenza venosa periferica quando collassano le vene del basso addome	R_{vla}	RVba
Resistenza venosa della parte sottoposta a contropulsazione	R_{ve}	Rv
Pressione venosa all'equilibrio relativa alla parte di circolazione sottoposta a contropulsazione	p_{vee}	pve
Pressione venosa all'equilibrio relativa alla parte di circolazione non sottoposta a contropulsazione	p_{vlae}	pvbae
Ritorno venoso all'equilibrio della parte di circolazione non sottoposta a contropulsazione	VR_{lae}	VRbae
Ritorno venoso all'equilibrio della parte di circolazione sottoposta a contropulsazione	VR_{vee}	VRve

SCRIPT MATLAB PER L'ANALISI AI VALORI MEDI

```
clear all, close all, format compact
```

```
T=0.84;           % periodo cardiaco (s)
ts=T/3;          % istante di fine eiezione
```

```
% definizione della resistenza coronarica
Rcorm=28200/1333; % valor medio nel periodo della
resistenza coronarica usato nell'articolo di Westrhof et al.
Rcs=3*Rcorm; Gcs=1/Rcs;
Rcd=3/4*Rcorm; Gcd=1/Rcd;
Gcor=(Gcs*ts+Gcd*(T-ts))/T;
Rcor=1/Gcor
tr=0.02;
```

```
% definizione delle complianze arteriose
C2=0.0343;
C3=0.0487
C4=0.00813;
C=1.5;
C1=C-C2-C3-C4;
```

```

%definizione delle complianze venose
k=15;
C2V=C2*k;
C3V=C3*k;
C4V=C4*k;
CV=C*k;
C1V=CV-C2V-C3V-C4V;
Cv=C2V+C3V+C4V; % Complianza venosa totale della parte di
circolazione sottoposta a pressione esterna

%definizione delle resistenze totali periferiche

% Resistenze periferiche regionali
RR=[19.8021 133.4183 38.0593 16.3613 25.5601 8.0051 6.5656
48.4519 90.5840 18.9594 33.5652 33.5652 39.3233 68.1136
112.3522 593.3603]*.95;

% Conduttanza totale periferica quando collassano le arterie
del basso addome
Gba=4*(1/RR(9)+1/RR(2))+1/RR(3)
+1/RR(4)+1/RR(5)+2*(1/RR(14)+1/RR(15)+1/RR(16)+1/RR(10));

% Resistenza totale periferica in assenza di pressione esterna
la=1; th=1; ca=1;
Rtot=1/(Gba+la*(1/RR(7)+1/RR(8))+2*(la*(1/RR(6))+th*(1/RR(11))
+ca*(1/RR(12)+1/RR(13))))

% Resistenza totale periferica quando collassano le arterie
del basso addome
la=0; th=0; ca=0;
Rba=1/(Gba+la*(1/RR(7)+1/RR(8))+2*(la*(1/RR(6))+th*(1/RR(11))+
ca*(1/RR(12)+1/RR(13))))

Gtot=1/Rtot;
% resistenza (totale) venosa sistemica
RV=(1-1/(Gtot+Gcor))/2;
GV=1/RV;

alfa=RV/Rtot;
RVba=Rba*alfa; % resistenza venosa della parte di
circolazione non sottoposta a pressione esterna
GVba=1/RVba;

Gp=Gtot-Gba;
Rp=1/Gp; % resistenza periferica della parte di
circolazione sottoposta a pressione esterna

GVp=GV-GVba;
Rv=1/GVp; % resistenza venosa della parte di
circolazione soggetta a pressione esterna

```

```

pms=8;

% definizione del parametro a
a=(Rcor*(Rba+RVba))/(Rtot*(Rba+Rcor+RVba)+(Rv*(Rba+Rcor+RVba))+(Rcor*(Rba+RVba)));

% definizione dei parametri relativi alla curva di funzione cardiaca
COsat=12.5*1000/60;
pramsat=COsat*4*60/5000-4;

%definizione del vettore di pressione nell'atrio destro
pra=-4:.001:pms;
k=length(pra);

for i=1:k
    VR(i)=((pms-pra(i))*(C+C1V+Cv))/(C*Rcor*(1-((Rcor/(Rba+Rcor+RVba))*(1-a))-a)+(((C1V*RVba*Rcor)/(Rba+Rcor+RVba))*(1-a))+Cv*Rv*a);

    if pra(i)<=-4 CO(i)=0; end
    if pra(i)>-4 CO(i)=5000/60/4*(pra(i)+4); end
    if pra(i) >= pramsat CO(i)=COsat; end
end

% Calcolo delle coordinate del punto di incrocio (punto di equilibrio)
[ye,ie]=min(abs(CO-VR));
prae=pra(ie)
COe=CO(ie)

% Calcolo dei valori delle altre variabili del modello nel punto di equilibrio
VRcore=COe*(1-(Rcor/(Rba+Rcor+RVba))*(1-a))-a)
VRbae=((COe*Rcor)/(Rba+Rcor+RVba))*(1-a)
VRve=COe*a
pe=Rcor*VRcore+prae
pvbae=RVba*VRbae+prae
pve=Rv*VRve+prae

figure(1)
plot(pra,VR,'b',pra,CO,'r',prae,COe,'o'), xlabel('pressione media atriale destra (mmHg)'),ylabel('CO=VR (mL/s)'), grid

```

Riferimenti

A. P. Avolio. *Multi-branched model of the human arterial system*. Medical & Biological Engineering & Computing (1980), 18, 709-718.

J. Bai, K. Ying, D. Jaron. *Cardiovascular responses to external counterpulsation: a computer simulation*. Medical & Biological Engineering & Computing (1992), 30, 317-323.

P. Bruinsma, T. Arts, J. Dankelman, J. A. E. Spaan. *Model of the coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance*. Basic Research in Cardiology (1988), 83, 510-524

Duncker DJ, Bache RJ. *Regulation of coronary blood flow during exercise*. Physiological Reviews (2008), 88, 1009-1086.

A. M. Feldman *et al.* *Enhanced External Counterpulsation: Mechanism of Action*. Clinical Cardiology (2002), 25, Suppl. 2: 11-15.

I. Garutti. *Simulazione della risposta cardiovascolare alla contropulsazione esterna*. Tesi di Laurea in Ingegneria Biomedica (2016), Alma Mater Studiorum – Università di Bologna – sede di Cesena.

Dispense corso di Bioingegneria 2015/2016, prof. Gianni Gnudi, corso di laurea in Ingegneria Biomedica, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna – sede di Cesena.

B. M. Koeppen, B. A. Stanton. *Berne & Levy Physiology, 6th Edition*. (2008).

W. E. Lawson *et al.* *Efficacy of Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Angina Pectoris*. *American Journal of Cardiology* (1992), 70, 859-862.

A. Manchanda, O. Soran *et al.* *Enhanced External Counterpulsation and Future Directions*. *Journal of the American College of Cardiology* (2007), 50, 1523-1531.

E. T. Ozawa, K. E. Bottom, X. Xiao, R. D. Kamm. *Numerical Simulation of Enhanced External Counterpulsation*. *Annals of Biomedical Engineering* (2001), 29, 284-297.

Vasomedical EECF therapy. <http://www.eecp.com/index.php>

N. Westerhof, F. Bosman, C. J. De Vries, A. Noordergraaf. *Analog studies of the human systemic arterial tree*. *Journal of Biomechanics* (1969), 2, 121-143.

