

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITA' DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

*Interpretazione delle proprietà meccaniche del
sistema arterioso sistemico mediante modello
windkessel a quattro elementi*

Elaborato in
Bioingegneria

Relatore:
Prof. Gianni Gnudi

Presentata da:
Cecilia Cuicchi

Sessione Seconda
Anno Accademico 2012/2013

Indice

Introduzione.....	3
1. Evoluzione del modello Windkessel.....	5
1.1. Modello Windkessel a due elementi (W2).....	5
1.1.1. Limiti del modello Windkessel a due elementi.....	8
1.2. Modello Windkessel a tre elementi (W3).....	9
1.2.1. Limiti del modello Windkessel a tre elementi.....	11
1.3. Viscoelasticità e modello Windkessel Viscoelastico (VW).....	12
1.3.1. Confronto tra W3 e VW.....	14
1.4. Modello Windkessel a quattro elementi (W4).....	15
1.4.1. Miglioramento dell'W4P rispetto al W3 e W2.....	16
2. Confronto tra il modello W4P e il modello W4S.....	17
2.1. Metodo.....	19
2.2. Risultati.....	20
2.3. Discussione.....	25
3. Confronto tra i i modelli W4 e il modello IVW.....	29
3.1. Metodo.....	31
3.1.1. Dati.....	31
3.1.2. Stima dei parametri: identificabilità a priori.....	31
3.2. Risultati.....	32
3.3. Discussione.....	37
Conclusione.....	41
Bibliografia.....	43

Introduzione

L'elaborato si pone come obiettivo quello di effettuare un confronto tra modelli Windkessel differenti, utilizzati per la stima delle proprietà delle arterie sistemiche. Questo confronto non mira a dire quale tra questi modelli è il migliore in quanto essi sono tutt'ora sottoposti a studi per comprendere quale sia quello che, in maniera migliore, rappresenta l'albero arterioso sistemico e che fornisce una corretta stima delle proprietà delle arterie.

Dopo una breve spiegazione delle caratteristiche principali del modello, nel primo capitolo è stata descritta l'evoluzione del modello Windkessel dalla sua prima formulazione a quella a quattro elementi. In particolare si è iniziato descrivendo l'idea dalla quale nacque il parallelismo tra il modello Windkessel e l'albero arterioso sistemico, e la conseguente ideazione da parte di Frank del primo modello a due elementi, composto da una resistenza, rappresentativa della circolazione arteriosa sistemica periferica e da una complianza, rappresentativa delle proprietà elastiche dell'albero arterioso.

In seguito si è sottolineato come sulla base di analisi più avanzate, rese possibili dallo sviluppo di strumentazioni più evolute, alcuni successori di Frank, hanno ipotizzato di inserire in serie al parallelo tra la complianza e la resistenza, un'impedenza Z_c , rappresentativa delle proprietà della parte prossimale dell'aorta ascendente, ottenendo così il modello Windkessel a tre elementi (W3).

Dunque si è posta l'attenzione su una proprietà importante delle arterie: la viscoelasticità; essa fino a questo punto era stata ignorata durante la creazione dei modelli. Sulla base di questa proprietà è stato creato il modello Windkessel viscoelastico a tre elementi: VW.

Si è concluso questo capitolo andando a vedere le evoluzioni rispettive del modello W3 e del modello VW: essi, aggiungendo come quarto elemento un'inertanza, si sono evoluti in tre modelli alternativi. I modelli a quattro elementi possono essere puramente elastici, ottenuti inserendo L rispettivamente in serie e in parallelo alla resistenza R_c : W4S e W4P, oppure il modello IVW ottenuto inserendo L in serie al modello VW.

Nel capitolo 2, basandosi su uno studio di Sharp *et al.* [7], si è andati a fare un confronto tra i modelli a quattro elementi puramente elastici: W4S e W4P. In esso è stata sottolineato che il modello W4S, in cui l'inertanza è inserita in serie alla resistenza R_c , risulta essere più adatto a rappresentare l'impedenza d'ingresso aortica; nonostante dal punto di vista fisiologico sia migliore l'interpretazione data dal modello W4P.

Nel capitolo 3, per mezzo di uno studio di Burattini *et al* [4] si è posta l'attenzione sul terzo modello alternativo ai precedenti, il quale tiene conto delle proprietà viscoso oltre che di quelle elastiche. In particolare si è sottolineato il fatto che gli altri due modelli non erano in grado di spiegare determinati fenomeni fisiologici che si presentano quando il soggetto passa dall'infanzia all'età adulta: ad esempio la diminuzione della resistenza R_c .

Si è concluso che tutti questi modelli a parametri concentrati possono essere accettabili per diverse caratteristiche.

1. Evoluzione del modello Windkessel

In questo elaborato ci si propone di fare un confronto tra modelli Windkessel a quattro elementi; prima di giungere al vero e proprio confronto è necessario fare un resoconto di come si sia giunti, a partire dal modello a due elementi, a quelli a quattro nelle varie forme.

1.1. Modello Windkessel a due elementi (W2)

La nascita del modello Windkessel, da sempre attribuita a Otto Frank, ha origine da alcuni esperimenti che, nel 1735, fece Hales. Egli fu il primo che misurò la pressione sanguigna e notò che essa non ha un andamento costante ma varia in base al battito cardiaco. Inoltre egli sottolineò il fatto che le variazioni di pressione erano collegate strettamente all'elasticità delle arterie di grandi dimensioni.

In seguito, Weber, nel 1827, propose di confrontare l'elasticità delle grandi arterie con l'effetto Windkessel usato nelle apparecchiature usate dai pompieri: tale parallelismo si può comprendere osservando la figura 1.1 .

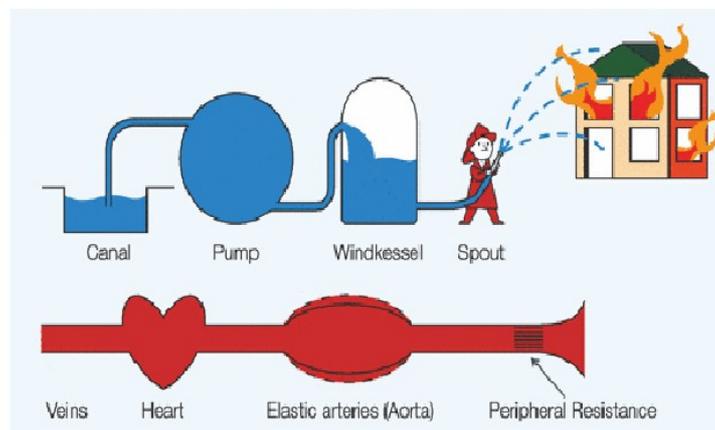
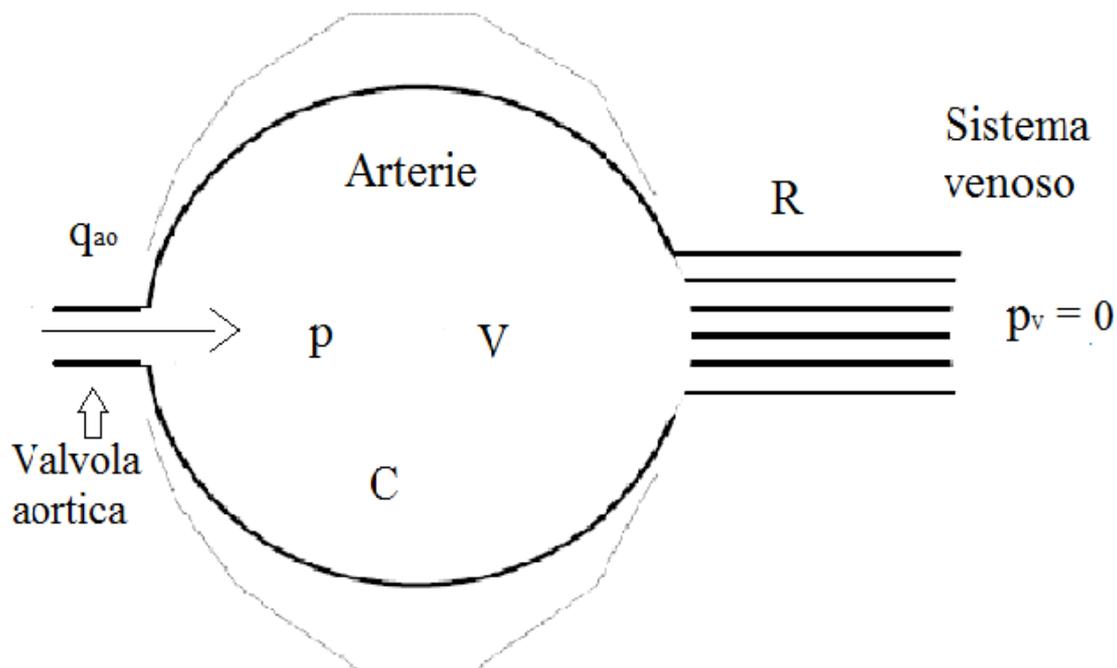


Fig. 1.1: Rappresentazione delle ipotesi fatte nella creazione del modello Windkessel. (Riprodotta da [9])

Su queste basi, Frank nel 1899, formulò in maniera quantitativa e rese noto il primo modello

Windkessel per l'analisi del sistema arterioso sistemico. Secondo questo modello, l'albero arterioso viene rappresentato per mezzo di un serbatoio, caratterizzato da tre grandezze: pressione, volume e complianza.

Tale serbatoio riceve il sangue dalla valvola aortica in maniera pulsatile, quest'ultimo in seguito fluisce nel sistema formato da arteriole e capillari, i quali vengono rappresentati per mezzo di una resistenza vascolare equivalente. A valle dei capillari si ha la circolazione venosa sistemica che nel modello Windkessel viene supposta nulla.



Fin. 1.2: rappresentazione del modello Windkessel secondo la proposta di Frank

L'analogo elettrico con cui il sistema appena descritto viene rappresentato è il parallelo tra una capacità ed una resistenza. Si considera il volume come una funzione lineare della pressione, in particolare secondo la seguente relazione:

$$V = V_0 + Cp \quad \text{dove } V_0 \text{ è il volume a pressione nulla.}$$

Derivando l'equazione precedente si ottiene:

$$\frac{dV}{dt} = C \frac{dp}{dt}$$

Effettuando il bilancio di volume sul serbatoio, in riferimento all'unità di tempo, si ha, in generale:

$$q_1 = q_2 + \frac{dV}{dt} \quad . \text{ Poiché } q_1 = q_{ao} \quad , \quad q_2 = \frac{[p(t)]}{R} \quad , \text{ si ha: } C \frac{dp}{dt} = q_{ao}(t) - \frac{[p(t)]}{R} \quad .$$

Questa espressione rappresenta un'equazione differenziale, alle derivate ordinarie del primo ordine

che è immediato associare ad un circuito RC, in cui resistenza e capacità sono tra loro in parallelo [fig.1.3].

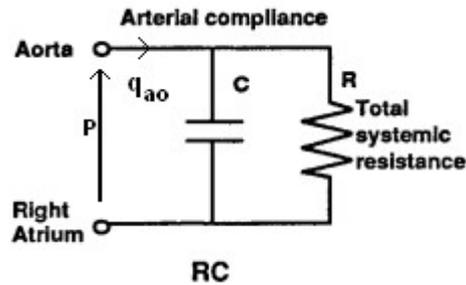


Fig.1.3: analogo elettrico del modello Windkessel più semplice. (Rappresentato da [7])

Il calcolo della funzione di trasferimento che descrive il W2 è immediato, se si considera la portata come ingresso e la pressione come uscita del sistema e il parallelo tra la resistenza e la capacità:

$$Z(j\omega) = \frac{\frac{R_p}{j\omega C}}{R_p + \frac{1}{j\omega C}} = \frac{R_p}{1 + j\omega C R_p} .$$

A questo punto, compreso l'analogo elettrico e la funzione di trasferimento rappresentativa del modello, l'interesse va ai valori che la resistenza e la capacità assumono. Questo calcolo, semplice da compiere, è di fondamentale importanza in quanto è quello che indica se il modello è rappresentativo dei sistemi fisiologici che stiamo cercando di rappresentare e riprodurre.

Il calcolo della resistenza R viene fatto sulla base della legge di Poiseuille, la quale afferma che la resistenza di un vaso al passaggio del sangue è inversamente proporzionale al raggio alla quarta del

vaso in cui lo stesso scorre [$\frac{p_1 - p_2}{Q} = \frac{L}{K D^4}$, con Q=portata, $p_1 - p_2$ =caduta di pressione, L e

D: lunghezza e diametro del vaso, K=costante indipendente da D, L, Q]: dunque, durante il flusso del sangue all'interno dei vasi, esso incontra una maggiore resistenza nei vasi di dimensioni

inferiori, come le piccole arterie e le arteriole. Componendo le resistenze di questi vasi (esse non vengono sommate in quanto sono considerate in parallelo le une rispetto alle altre), si ottiene la Resistenza Totale Periferica che può essere calcolata come:

$$R = \frac{P_{ao,mean} - P_{ven,mean}}{CO} \approx \frac{P_{(ao,mean)}}{CO}, \text{ con } P_{ao,mean} \text{ e } P_{ven,mean} \text{ pressioni medie rispettivamente}$$

aortica e venosa e con CO portata cardiaca.

Nel calcolo della complianza, invece, è determinante l'elasticità delle grandi arterie: essa si ottiene, semplicemente, sommando le complianze di tutti i vasi e viene denominata complianza totale arteriosa e viene calcolata dal rapporto tra la variazione di volume e la variazione di pressione:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}.$$

1.1.1. Limiti del modello a due elementi.

Una volta noto il modello e calcolati i parametri che lo caratterizzano è necessario andare a vedere se esso risulta rappresentativo di ciò che accade fisiologicamente.

Tale modello indica che in diastole la pressione diminuisce esponenzialmente con una costante di tempo pari al prodotto $R \cdot C$.

Questa osservazione, si vedrà in seguito, risulta molto riduttiva rispetto al reale comportamento del sistema arterioso sistemico ma va detto che negli anni in cui Frank propose questo modello, egli aveva strumenti di analisi molto limitati. Egli in particolare aveva la possibilità di misurare solamente la pressione. Se si osserva il comportamento della pressione diastolica si può vedere che essa presenta un decadimento approssimativamente esponenziale, che è esattamente l'andamento rappresentato dal modello W2.

Limiti significativi sono però legati a delle semplificazioni fatte per poter più facilmente creare il modello, il quale non tiene conto dei seguenti fattori: dell'anatomia reale della circolazione sistemica, del fatto che la pressione non è uguale in tutte le arterie, della pressione nelle vene che non è esattamente nulla. Inoltre è necessario notare che nella costruzione del modello si sono supposti costanti i parametri R e C , ma ciò non è del tutto accettabile, infatti essi possono essere considerati costanti solo per intervalli di tempo limitati e per valori limitati di variazioni di pressione.

1.2. Modello Windkessel a tre elementi (W3)

Il modello W3 venne formulato in seguito alla creazione e all'utilizzo del misuratore di portata elettromagnetico: questo strumento rese possibile la misura della portata aortica. Ci si accorse, così, che durante la sistole la relazione tra pressione e portata era descritta in maniera molto approssimativa dal modello W2.

Lo sviluppo di questo nuovo strumento, insieme all'utilizzo dello sviluppo in serie di Fourier, permisero di calcolare l'impedenza d'ingresso aortica: tale calcolo rese chiari i difetti di interpretazione del modello Windkessel a due elementi.

In primo luogo si osservò che ad alte frequenze, l'impedenza d'ingresso del circuito RC tende a zero in modulo e a -90° in fase, mentre l'impedenza d'ingresso aortica tende, in modulo, ad un valore finito reale, detto Impedenza Caratteristica Aortica e in fase tende a 0. Per quanto riguarda le basse frequenze, tra cui anche la frequenza cardiaca, l'approssimazione che propone il modello Windkessel a due elementi è accettabile

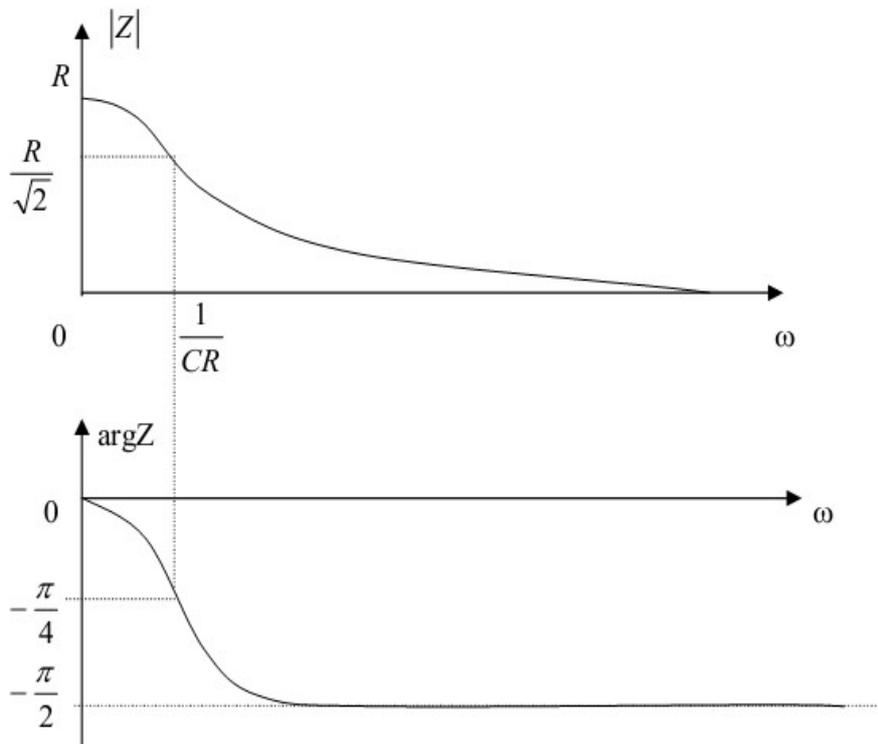


Fig. 1.4: andamento dell'impedenza d'ingresso del modello Windkessel a due elementi

Per sopperire ai problemi descritti, si pensò di aggiungere al circuito RC una impedenza reale in serie, ottenendo così il modello Windkessel a tre elementi, il quale è rappresentato dal seguente schema [fig.1.5]:

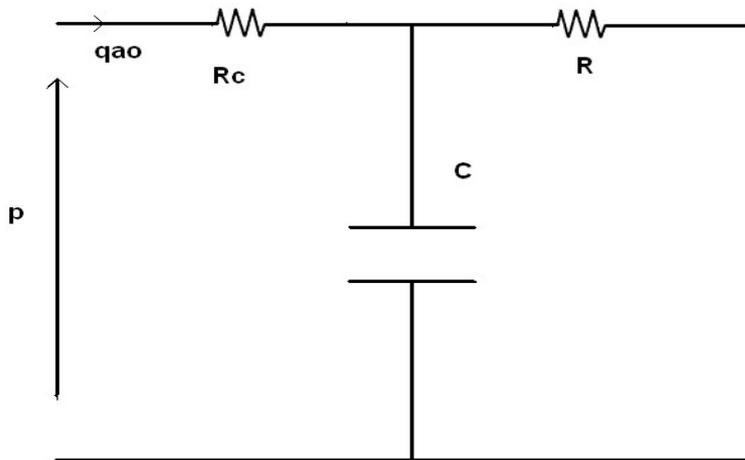


Fig. 1.5: modello Windkessel a tre elementi: W3.

La funzione di trasferimento, considerando la portata come ingresso e la pressione come uscita del sistema, viene calcolata a partire da quella del modello W2 sommandole una resistenza R_c :

$$Z(j\omega) = \frac{R}{(1 + j\omega RC)} + R_c .$$

Alla fine si ottiene il seguente risultato:

$$Z(j\omega) = (R + R_c) \frac{1 + j\omega \tau_{\omega n}}{1 + j\omega \tau_{\omega d}} \quad \text{con} \quad \tau_{\omega n} = C_{\omega 3} \frac{R R_c}{R + R_c} \quad \text{e} \quad \tau_{(\omega d)} = R C_{\omega 3}$$

Il modello W3 ha come vantaggio, rispetto a quello a due elementi, che presenta una forma d'onda più simile a quella della pressione reale anche ad alte frequenze.

Inoltre, gli aspetti globali della pressione [fig. 1.6] e dell'impedenza d'ingresso [fig. 1.7] sono ben descritti da questo modello, che sostanzialmente è molto simile al precedente.

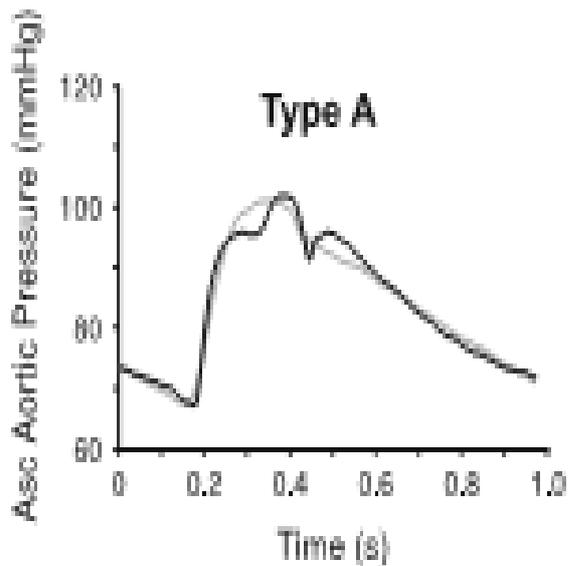


Fig. 1.6: andamento della pressione aortica misurata e ottenuta dal modello W3. (Rappresentata da [9])

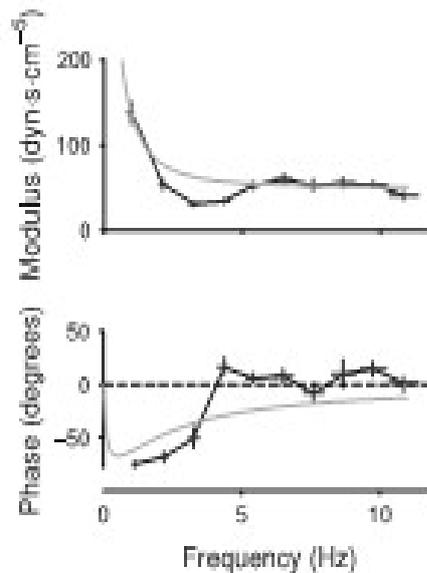


Fig. 1.7: andamento dell'impedenza d'ingresso aortica e dell'impedenza d'ingresso del modello W3. (Rappresentata da [9])

1.2.1. Limiti del modello W3.

Nonostante il modello W3 rappresenti un miglioramento rispetto al W2, esso presenta comunque incongruenze con ciò che accade realmente.

L'andamento delle forme d'onda, seppur più conforme alla realtà, non tiene conto delle oscillazioni presenti nell'impedenza d'ingresso aortica: questo aspetto non viene, quindi, tenuto in considerazione nel modello; ciò implica che i dettagli caratteristici del comportamento dell'impedenza ad alte frequenze, come i fenomeni di riflessione dovuti alle caratteristiche geometriche del sistema arterioso e l'aumento della differenza tra pressione massima e minima che si presenta fino ad una certa distanza dal cuore, non possono essere descritti.

Inoltre, dai calcoli di Burattini *et al.* [2], si osserva che questo modello produce una sovrastima della compliance arteriosa. Infine in questo modello la presenza della serie di resistenze è incongruente con il significato fisico e fisiologico che inizialmente era stato attribuito alla resistenza caratteristica.

1.3. Viscoelasticità e modello viscoelastico (VW)

Durante la ricerca del modello Windkessel che meglio approssimasse il comportamento fisiologico del sistema arterioso sistemico, poiché non si riuscivano ad ottenere risultati del tutto soddisfacenti, alcuni studiosi notarono che nei modelli utilizzati fino a quel punto non era mai stato preso in considerazione un aspetto importante nel comportamento dei vasi sanguigni: la viscoelasticità. Con l'obiettivo di tenere conto di questo fenomeno, pensarono di creare un modello Windkessel che differisse dal modello W2 per il serbatoio, considerandolo viscoelastico invece che elastico. In particolare per rappresentare questo comportamento si utilizzò la cella di Voigt [fig. 1.8] , il cui analogo elettrico è costituito da una resistenza che tiene conto delle perdite viscose, in serie con una capacità C_{vw} che rappresenta la complianza statica. Ciò che si nota nel confronto tra il modello meccanico e quello elettrico è che si ha rispettivamente nell'uno un parallelo di due elementi e nell'altro una serie. La caduta di pressione totale è data dalla somma di quella dovuta all'elemento capacitivo e a quello resistivo nel circuito elettrico: essa viene rappresentata dalla forza nell'analogo meccanico; mentre la portata è rappresentata per mezzo dello spostamento.

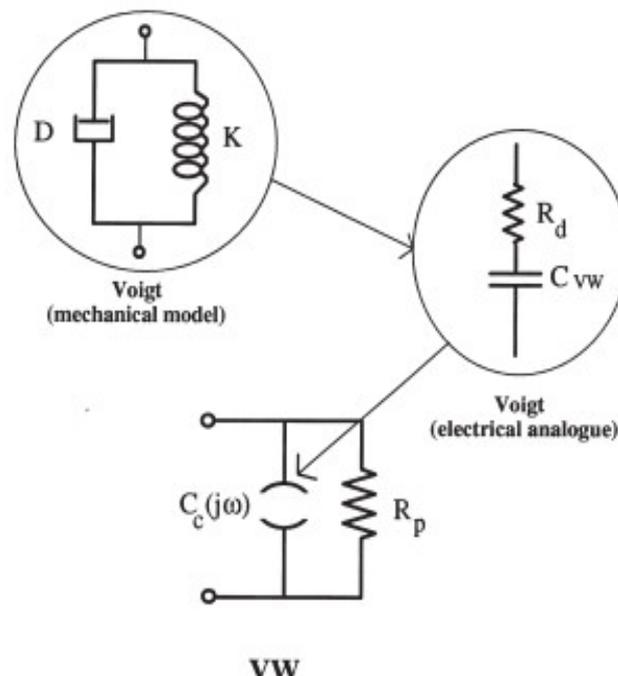


Fig. 1.8: rappresentazione della cella di Voigt (modello meccanico) e suo conseguente analogo elettrico. L'analogo elettrico della cella di Voigt costituisce la capacità complessa. (Rappresentata da [2])

La capacità C_{vW} e la resistenza R_d danno origine ad una compliance complessa che dipende dalla frequenza. Considerando la pressione come uscita e la portata come ingresso, si può adattare la legge di Ohm e si ottiene così: portata=pressione/impedenza(data dalla serie tra R_d e C_{vW}):

$$C_c(j\omega) = \frac{1}{R_d + \frac{1}{j\omega C_{vW}}} = \frac{C_{vW}}{1 + j\omega R_d C_{vW}}$$

Questo modello alternativo è, quindi, composto da un ramo in cui sono presenti una capacità C_{vW} e una resistenza R_d in serie, in parallelo ad un'altra resistenza R_p : il tutto viene rappresentato nella figura 1.8.

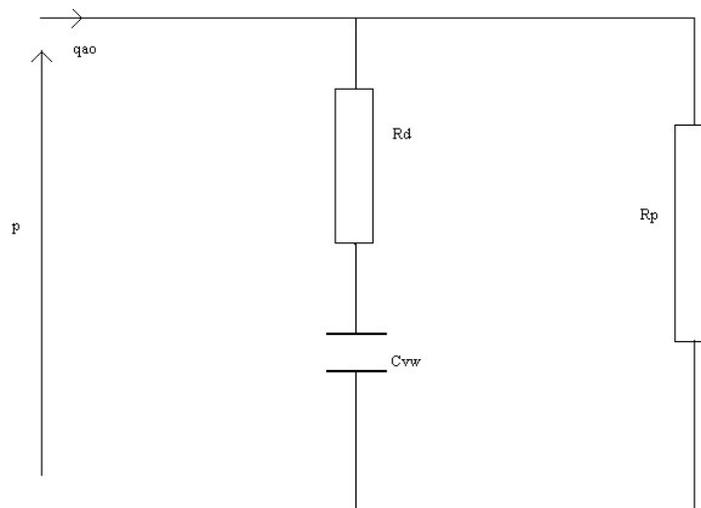


Fig. 1.9: modello Windkessel Viscoelastico: VW.

La funzione di trasferimento, considerando la portata aortica come ingresso e la pressione aortica come uscita, si ottiene componendo in serie la resistenza R_d e la capacità C_{vW} e poi la resistenza R_p in parallelo:

$$Z' = R_d + \frac{1}{j\omega C} \quad , \quad Z j\omega = \frac{Z' R_p}{Z' + R_p} \quad , \quad \text{e facendo i vari calcoli, si ottiene, infine:}$$

$$Z_{(vW)} j\omega = R_p \frac{1 + j\omega \tau_{\omega n}}{1 + j\omega \tau_{\omega d}} \quad \text{con} \quad \tau_{vn} = R_d C_{vW} \quad \text{e} \quad \tau_{vd} = (R_p + R_d) C_{vW} \quad .$$

1.3.1. Confronto tra W3 e VW

Osservando le funzioni di trasferimento dei due modelli in questione, si può notare che esse hanno la stessa forma, di conseguenza, tutto ciò che li contraddistingue non è altro che l'interpretazione fisiologica che si dà ai loro parametri.

La conseguenza più significativa del fatto di utilizzare il VW, è che la compliance totale arteriosa viene considerata complessa e dipendente dalla frequenza.

In particolare si osserva che a frequenza nulla, l'equazione di C_{vw} si riconduce alla compliance statica e di conseguenza il modello VW al modello W2. Le relazioni dinamiche tra flusso e pressione sono caratterizzate dall'effetto della compliance dinamica più che da quella statica. Il concetto di compliance dinamica non viene mai considerato nei modelli W2 e W3 poiché si tiene conto solamente dell'elasticità del sistema arterioso.

Una differenza fondamentale tra W3 e VW è relativa alla resistenza. Nel modello W3 la resistenza totale periferica viene considerata divisa in due parti: R e R_c . Questo presupposto implica che il sistema arterioso durante la sistole immagazzina sangue nel ventricolo sinistro, mentre durante la diastole il sangue fluisce attraverso una resistenza inferiore, R . La presenza di una resistenza in serie, R_c , indica una caduta di pressione tale che quella applicata alla compliance risulta inferiore rispetto a quella generata dal cuore durante la sistole; inoltre questo parametro non è congruente con il significato di impedenza caratteristica aortica che inizialmente gli era stato assegnato.

L'utilizzo del modello VW risolve questi problemi alla luce di vari aspetti:

- R_p rappresenta in maniera corretta la resistenza periferica totale;
- la pressione aortica complessiva è applicata alle pareti viscoelastiche rappresentate dal modello di Voigt;
- la presenza di una resistenza R_d introduce uno zero nella funzione di trasferimento del modello VW che è collegato alla viscoelasticità.

Nonostante le buone proprietà che presenta il modello VW, esso in realtà presenta anche delle criticità, ad esempio il fatto che in esso si ha una stima ambigua dell'impedenza caratteristica aortica perché essa dipende dalla resistenza periferica.

1.4. Modelli Windkessel a quattro elementi (W4)

Come è stato spiegato ed anticipato nei paragrafi precedenti, sia il modello Windkessel a due che a tre elementi non erano adatti alla rappresentazione del comportamento del sistema arterioso sistemico. In particolare il modello W2 non forniva una buona rappresentazione dell'impedenza d'ingresso, così si pensò di inserire un terzo elemento.

L'aggiunta dell'impedenza Z_c portò a tenere conto dell'inerzia e della compliance della parte più prossimale dell'aorta ascendente: tale elemento migliorò il comportamento del modello alle medie e alte frequenze. Poiché il modello W3 dava una buona descrizione del comportamento emodinamico, è stato il modello a parametri concentrati più usato.. In realtà, però, ci si accorse che, quando veniva usato per descrivere l'andamento della pressione aortica, la stima di C e Z_c risultavano molto diversi da quelli dati dalla letteratura: C risultava sovrastimato e Z_c , sottostimato. Questi risultati indicano che il W3 riproduce valori realistici di flusso e pressione ma solo con valori di tali grandezze che differiscono da quelli realistici delle proprietà dei vasi.

A causa di tutti questi difetti nell'interpretazione per mezzo del modello Windkessel a tre elementi, molti studiosi pensarono che fosse necessario inserire un elemento che tenesse conto del comportamento inerziale dei vasi. Il primo modello W4 che pensarono di realizzare era costituito da un elemento inerziale in parallelo con l'impedenza Z_c . [fig. 1.10]

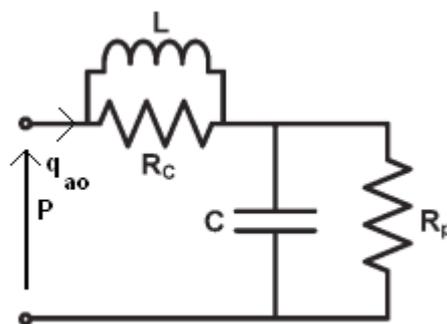


Fig. 1.10: modello Windkessel a quattro elementi con L posta in parallelo ad R_c : W4P

1.4.1. Miglioramenti del W4P rispetto al W3 e W2 (da uno studio di Stergiopolus *et al* [8])

Stergiopolus *et al.* [8] hanno dimostrato due tesi.

In primo luogo hanno spiegato il significato fisiologico del termine inerziale: esso è dato, secondo le elaborazioni da loro fatte, dalla somma dell'inertanza di tutte le arterie sistemiche.

Inoltre essi hanno spiegato perché il fatto di inserire l'elemento inerziale ha portato ad una descrizione della relazione tra pressione e flusso migliore rispetto al modello W3.

Il fatto di inserire l'inertanza in parallelo porta a considerare che alle basse frequenze risulta dominante il suo contributo totale (relativo a tutte le arterie) a differenza delle alte frequenze alle quali è più importante il contributo di Z_c . L'ipotesi di inserire L in serie alla Z_c è stata presa in considerazione ma tale configurazione fornisce un modulo dell'impedenza ancora maggiore a tutte le frequenze rispetto al modello con solo la Z_c , di conseguenza è stata scartata.

Nel capitolo seguente, analizzando gli studi di Sharp *et al* [7] e di Burattini *et al.* [4] si vedrà un confronto dettagliato tra i tre modelli Windkessel a quattro elementi che sono stati ideati e che, per caratteristiche differenti, sono utilizzati per riprodurre il comportamento fisiologico del sistema arterioso sistemico.

2. Confronto tra W4S e W4P

(sulla base di uno studio fatto da Sharp *et al.* [7])

Nel corso degli anni sono state fatte misurazioni, da parte di diversi studiosi, della pressione e del flusso e di conseguenza, sulla base di esse, è stata calcolata ogni volta l'impedenza d'ingresso aortica. Da questi molteplici calcoli possiamo, in primo luogo, affermare che esiste una grande variabilità dell'impedenza d'ingresso aortica tra i vari soggetti sia nel modulo che nella fase.

In particolare, in uno studio svolto da Murgo *et al.* [5], essi mostrarono che gli spettri in frequenza ottenuti per soggetti di età differenti sono molto ben distinguibili gli uni dagli altri.

In particolare Murgo divise i soggetti, tutti adulti, nelle seguenti fasce di età:

- Young: 24 ± 2 anni;
- Older: 33 ± 3 anni;
- Oldest: 40 ± 4 anni.

Nello spettro del gruppo Young si notava un minimo forte nel modulo alle basse frequenze seguito da un andamento che era all'incirca costante alle alte frequenze.

Il gruppo Oldest mostrava un minimo alle basse frequenze seguito da un massimo a frequenze circa doppie di quella alla quale si presenta il minimo; per dare una spiegazione a questo andamento dell'impedenza si è pensato alla presenza di un punto di riflessione all'interno del sistema vascolare. Infine nella fase si notava un andamento crescente.

Questi effetti sono stati attribuiti al fenomeno di degenerazione dell'aorta, che in particolare va incontro ad un indurimento con l'invecchiamento del paziente.

Poiché tramite lo studio di Murgo *et al.* [5] sono state notate tutte queste differenze tra soggetti di età diversa ma sempre compresa nell'età adulta, Sharp *et al.* [7] si sono posti il problema di confrontare i valori dell'impedenza d'ingresso aortica tra soggetti in età pediatrica e quelli in età adulta: ci si aspettavano, ovviamente, differenze significative.

Tali aspettative si basavano su osservazioni fisiologiche fatte nei neonati e nei bambini.

In primo luogo, poiché la pulsazione della pressione aortica è inferiore nei soggetti pediatrici e significativamente inferiore è il volume eiettato, si ottennero valori della compliance molto inferiori in questi soggetti rispetto agli altri: ciò porta ad una diminuzione della fase dell'impedenza alle basse frequenze.

In secondo luogo, poiché la pressione aortica è un po' ridotta in neonati e bambini e la portata cardiaca è molto più bassa rispetto agli adulti, allora la resistenza vascolare totale aumenta; è

necessario osservare che la resistenza vascolare periferica contribuisce in misura maggiore alla resistenza totale, dunque questo fattore farebbe aumentare il modulo dell'impedenza a tutte le frequenze.

Infine, poiché i soggetti di età pediatrica hanno vasi di lunghezza minore rispetto a quella degli adulti, i tempi di riflessione dell'onda sono inferiori e, così, ci aspetta un minimo nel modulo alle alte frequenze.

In questo studio, Sharp *et al.* [7] compiono degli esperimenti per andare a dimostrare che i modelli a quattro parametri sono un significativo miglioramento rispetto al W3 ed, inoltre, eseguono un confronto tra W4S [fig. 2.1] e W4P [fig.1.9].

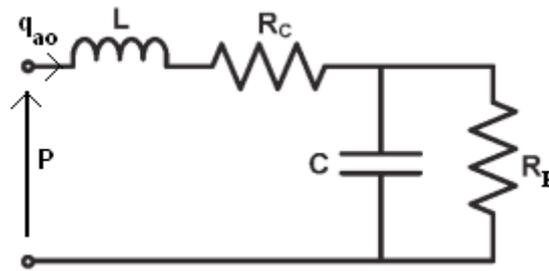


Fig. 2.1 : modello Windkessel a quattro elementi con L in serie ad R_c :
W4S

Calcolo, qui, le funzioni di trasferimento di questi due modelli, considerando come ingresso la portata cardiaca e come uscita la pressione aortica:

$$Z_{W4S}(\omega) = j\omega L + R_c + \frac{\frac{1}{j\omega C} R_p}{\frac{1}{j\omega C} + R_p} = j\omega L + R_c + \frac{R_p}{1 + j\omega C R_p} ,$$

$$Z_{W4P}(\omega) = \frac{j\omega L R_c}{j\omega L + R_c} + \frac{\frac{1}{j\omega C} R_p}{\frac{1}{j\omega C}} = \left(\frac{1}{R_c} + \frac{1}{j\omega L} \right)^{-1} + \frac{R_p}{1 + j\omega C R_p} .$$

2.1. Metodo

Durante questo studio sono stati presi in esame sei pazienti di età comprese tra 0.8 e 4.0 anni e il cui peso è compreso tra i 7.2 e i 16.4 kg. La misura della pressione e del flusso è stata fatta in maniera simultanea attraverso una sonda ultrasonica posizionata a circa 1 cm dall'aorta a valle della valvola aortica.

Il segnale che è stato acquisito è relativo a dieci cicli cardiaci; si è scelto di considerare come inizio del segnale l'istante in cui si osserva un aumento repentino della pressione tra la diastole e la sistole. Per ognuno di questi cicli è stata successivamente calcolata la trasformata di Fourier del flusso e della pressione e, di conseguenza, l'impedenza d'ingresso come rapporto tra queste due grandezze. In seguito, i valori dell'impedenza calcolati per i soggetti pediatrici sono stati confrontati con l'impedenza media di cinque adulti, i cui valori sono stati tratti dal lavoro di Nichols *et al.* [6].

La stima dei parametri viene eseguita in maniera iterativa attraverso il metodo NRMSE (Normalized Root Mean Square Difference), il quale è analogo al metodo dei minimi quadrati però in frequenza ed ha, quindi, l'obiettivo di minimizzare l'errore tra i valori misurati e quelli predetti dal modello. L'equazione usata in questo metodo è la seguente:

$$NRMSE = \frac{\sqrt{(\sum [\Re(D_i) - \Re(Z_i)]^2 + [\Im(D_i) - \Im(Z_i)]^2)}}{((m+1)R_p)},$$

dove m è il numero di armoniche tenuto in considerazione.

Quando si è utilizzato il modello W4S, è stata imposta l'uguaglianza tra la somma di R_c e R_p con Z_0 , cioè l'impedenza reale a frequenza nulla, e sono stati calcolati C, R_c, L il procedimento di minimizzazione; nel caso di W4P, invece è stato imposto solo il valore di R_p pari a Z_0 , e gli altri sono stati calcolati.

La compliance arteriosa reale è stata, invece, calcolata attraverso un metodo legato all'area e alla pressione, relativi solo al primo ciclo, per confronto con i risultati trovati nel modo precedentemente descritto.

2.2. Risultati

I primi risultati che possono essere analizzati sono quelli relativi all'impedenza d'ingresso aortica dei sei pazienti. L'andamento del modulo e della fase sono rappresentati in Fig. 2.2.

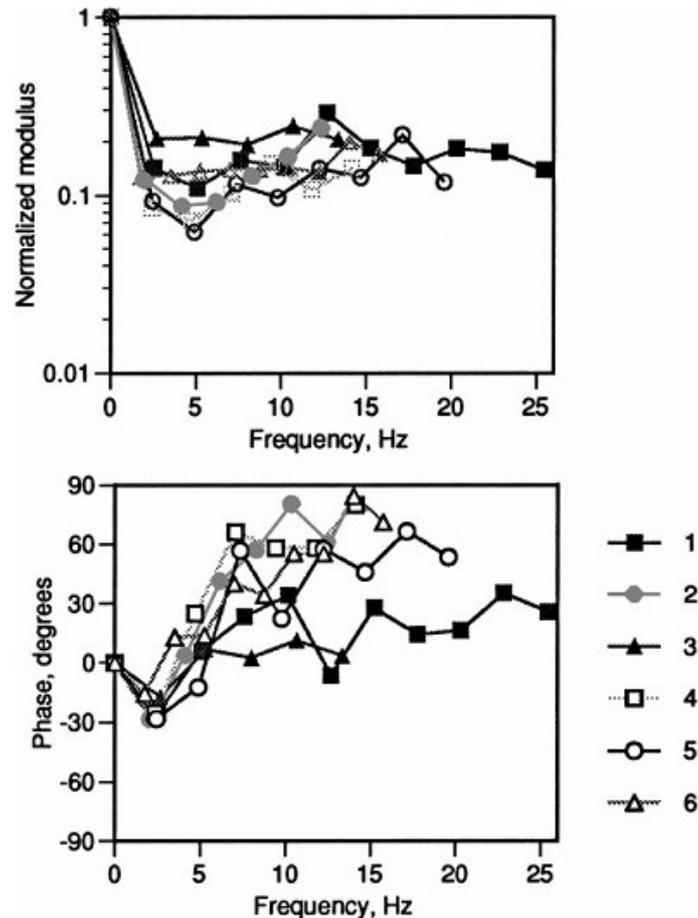


Fig. 2.2.: Impedenza d'ingresso aortica dei sei pazienti analizzati. (Rappresentata da [7])

Si osservano due diversi comportamenti tra le curve ottenute:

- Nel primo tipo (gruppo A) alle alte frequenze, nel modulo si nota una tendenza ad un asintoto costante mentre nella fase, valori positivi, anche se ridotti. Questo comportamento è dovuto a valori elevati della R_c e si presenta in due dei soggetti analizzati: quelli di età inferiore (1 e 3).
- Nel secondo tipo (gruppo B) alle alte frequenze, il modulo è crescente e la fase presenta valori elevati. Questo risultato dovuto ad inferiore R_c , si ottiene nei soggetti di età più elevata (2,4,5,6).

Un altro andamento che è importante sottolineare è quello della resistenza stimata, R , calcolata dal rapporto tra la pressione media e il flusso medio.

Si osserva, in primo luogo, una correlazione ottima tra la resistenza e il peso dei soggetti. La resistenza media era solo leggermente maggiore di quella degli adulti nel paziente pediatrico con peso maggiore, nonostante quest'ultimo fosse un quarto rispetto a quello degli adulti. D'altro canto, la resistenza media del paziente pediatrico con peso inferiore era all'incirca tre volte maggiore di quella degli adulti. [fig. 2.3.]

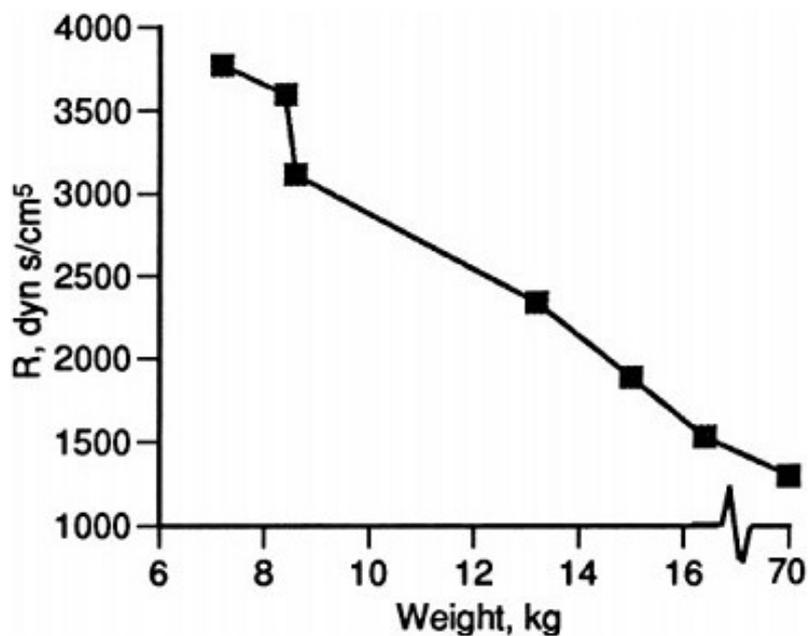


Fig. 2.3.: R media (calcolata come il rapporto tra la pressione e il flusso medi) in correlazione con il peso dei soggetti. (Rappresentata da [7])

Ottenuti gli andamenti reali dell'impedenza d'ingresso nei vari soggetti, per ogni tipo di risposta è stato fatto un confronto con gli andamenti ottenuti dai vari modelli a parametri concentrati.

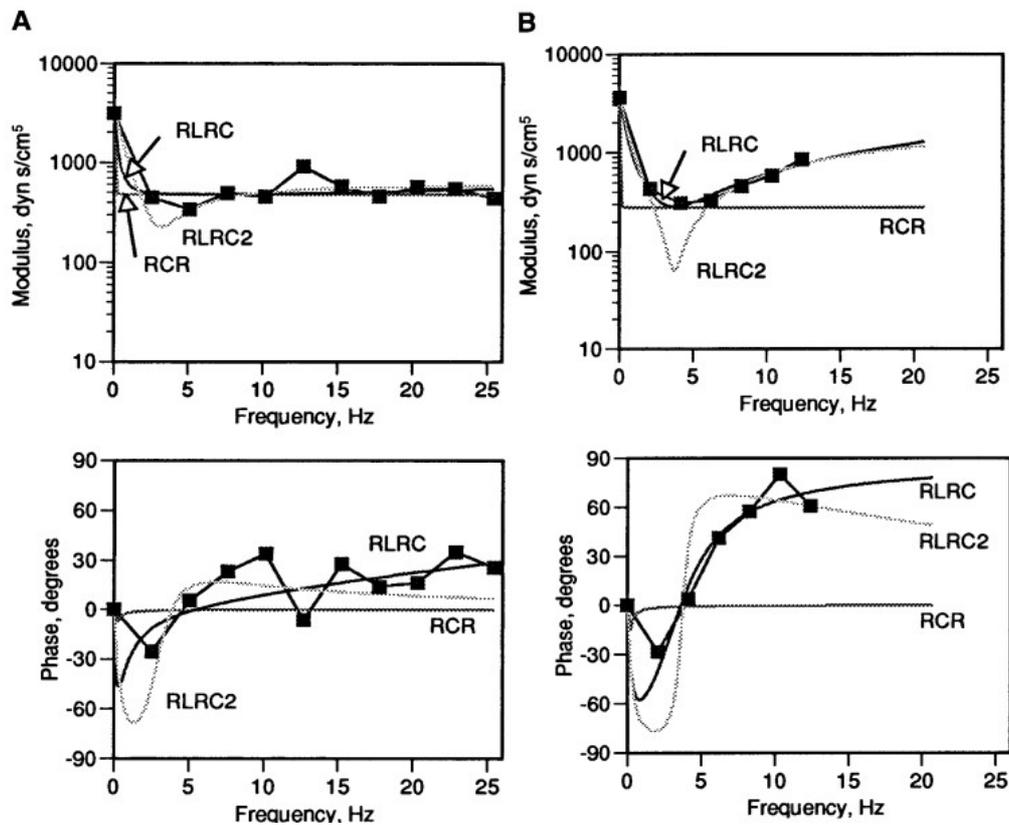


Fig. 2.4.:

A. Andamento dell'impedenza d'ingresso aortica misurata sui soggetti del gruppo A.

B. Andamento dell'impedenza d'ingresso aortica misurata sui soggetti del gruppo B.

Confronto con l'impedenza d'ingresso ottenuta tramite i diversi modelli a parametri concentrati.

(Rappresentata da [7])

Infine si possono fare osservazioni sull'andamento dei vari parametri del modello.

- R_c ed R_p hanno un andamento decrescente all'aumentare del peso: si ottiene tale risultato tramite tutti i modelli. Si nota che i valori normalizzati di R_c nei neonati/bambini sono più alti di quelli degli adulti, ma, a causa dell'ampio range caratteristico di questa grandezza, le differenze tra i valori ottenuti per i pazienti pediatrici e quelli ottenuti negli adulti non

vengono considerate significative eccetto che per il modello W4S. Ciò che si ottiene, invece, è una differenza significativa inaspettata tra i soggetti in età infantile e i bambini, analizzati in questo studio. Per quanto riguarda R_p , invece, nel paziente più pesante, essa risultava solo il 10% maggiore rispetto a quella degli adulti, quando R_c era approssimativamente tre volte maggiore. Il fatto che i valori di R_p fossero simili a quelli degli adulti suggerisce l'ipotesi che la circolazione periferica si sviluppi rapidamente nel corso della vita, mentre la rimanente differenza, R_c , tra bambini ed adulti indica che le arterie prossimali seguono una crescita più lenta. [fig. 2.5.]

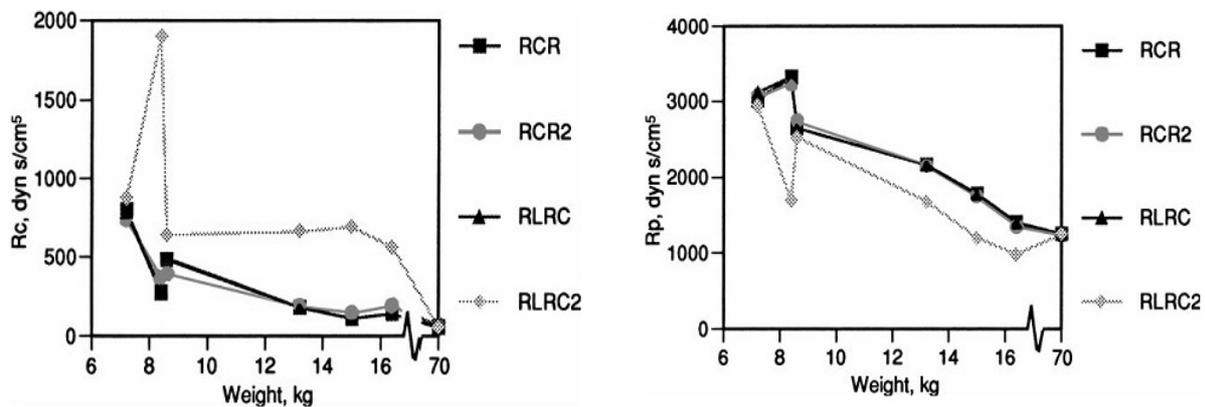


Fig. 2.5.: Andamento delle resistenze R_c ed R_p rispetto al peso. [RLRC2=W4P, RLRC=W4S]. (Rappresentata da [7])

- Il rapporto di R_c con la resistenza vascolare cade, all'aumentare del peso, per tutti i modelli (escluso W4S, in cui il calcolo di R_c viene influenzato dalla presenza di L in parallelo): questo andamento è coerente con l'ovvia crescita delle arterie passando dall'infanzia all'età adulta. Tuttavia, poiché R_c rappresenta una piccola parte della resistenza vascolare totale, il suo sviluppo ha solo un piccolo impatto sulla resistenza vascolare totale, Z_0 .
- L'andamento di C è crescente sulla base di tutti i modelli, quando il peso aumenta [fig. 2.6.].
- L diminuisce all'aumentare del peso secondo il modello W4S, mentre non si ha un risultato significativo relativamente all'andamento secondo il modello W4P [fig. 2.7.].

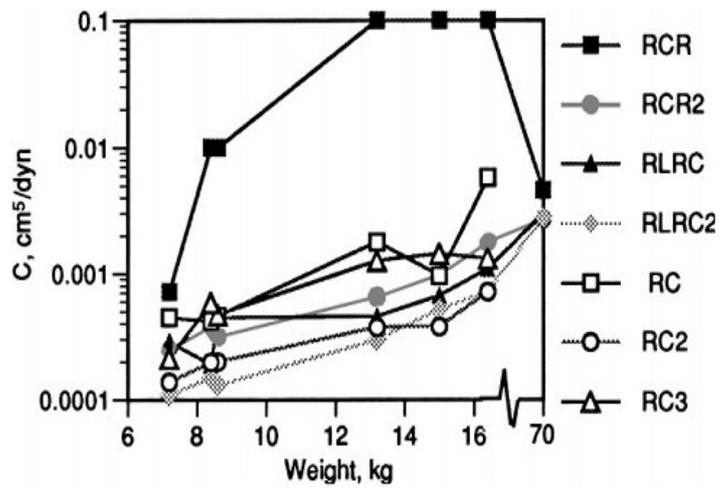


Fig. 2.6.: *Compliance arteriosa calcolata con i vari modelli.*

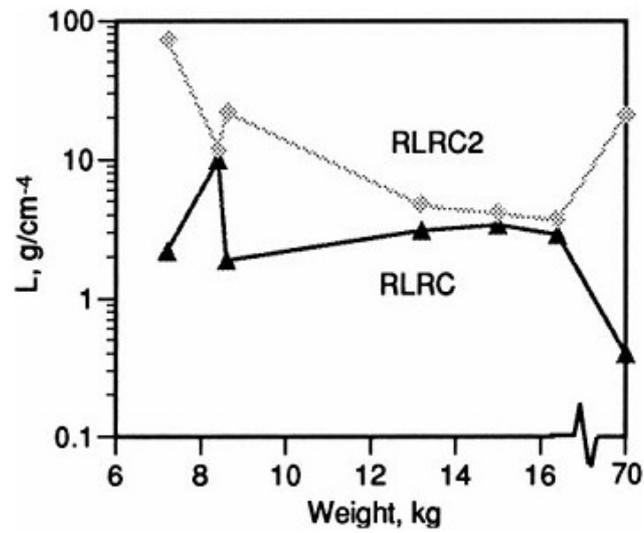


Fig. 2.7.: *L calcolata con il modello W4P e W4S. (Rappresentata da [7])*

2.3. Discussione

Per i pazienti del gruppo B (2,4,5,6), il modello W4P presenta un'impedenza d'ingresso con un minimo netto alle basse frequenze. Inoltre, si osserva che nel grafico della fase, il passaggio dai valori negativi a quelli positivi risulta molto brusco ed è seguito da un andamento decrescente con una tendenza ad un asintoto a zero gradi: questo modello non sembra adattarsi alle caratteristiche di questi pazienti, in quanto la sua impedenza non è rappresentativa dell'andamento dell'impedenza d'ingresso aortica. Nel caso dei pazienti 1 e 3, la curva ottenuta da questo modello si discosta meno dall'andamento reale ma non si adatta, comunque, in maniera accettabile.

La prestazione negativa del modello W4P può essere spiegata esaminando la sua funzione di trasferimento: in particolare è possibile notare le caratteristiche seguenti se dividiamo la parte reale dalla parte immaginaria. Si ottiene, razionalizzando la funzione di trasferimento, la seguente equazione:

$$Z_{W4P}(\omega) = \frac{\left(\frac{L^2}{R_c} \omega^2\right)}{\left(1 + \omega^2 \frac{L^2}{R_c^2}\right)} + \frac{R_p}{\left(1 + \omega^2 R_p^2 C^2\right)} + j \left[\frac{(\omega L)}{\left(1 + \omega^2 \frac{L^2}{R_c^2}\right)} - \frac{(\omega C R_p)}{\left(1 + \omega^2 C^2 R_p^2\right)} \right]$$

Si può osservare, che la parte immaginaria scompare per piccoli valori di L/R_c , rapporto che indica la costante di tempo con cui diminuisce il flusso aortico durante il ciclo cardiaco, e per valori elevati di CR_p , il quale indica la costante di tempo della pressione (si può notare che essi rappresentano rispettivamente l'impedenza relativa al parallelo tra L e C e quella relativa al parallelo tra R_p e C) quando l'inertanza e la complianza risuonano per frequenze angolari normalizzate approssimativamente di valore $n_x = \omega_1 \sqrt{LC}$. La frequenza alla quale si hanno i comportamenti detti sopra è detta di crossover ed è, nei bambini, all'incirca 1.4-1.8 Hz. A queste stesse frequenze, la parte reale della funzione di trasferimento, risulta essere piccola perché, rispettivamente, il primo termine ha un fattore di piccole dimensioni al numeratore e il secondo ha un fattore di grandi dimensioni al denominatore. Tutto ciò porta ad una caduta repentina alle basse frequenze.

L'interpretazione fisica di questo comportamento è legata al fatto che il flusso sanguigno aggira la resistenza delle arterie prossimali e trova, a valle di esse, una complianza elevata, cioè, una pressione contraria al moto del sangue di dimensioni poco elevate.

Per gli adulti, rappresentati da Nichols *et al.* [5] il termine $\omega R_p C$ è grande alla frequenza di

crossover, mentre il termine $\omega \frac{L}{R_c}$ non è piccolo: di conseguenza si ha, nella funzione di trasferimento, un minimo meno significativo. Nell'equazione precedente, sia il secondo termine reale che il secondo termine complesso presentano una diminuzione repentina all'aumentare della frequenza. La diminuzione del secondo termine complesso della funzione di trasferimento, coincide con l'aumento del primo termine complesso e di conseguenza all'annullamento di questa componente alla frequenza di crossover. Lo stesso comportamento si può osservare per la parte reale, con un'altra frequenza di crossover.

Affinché venga evitata la formazione di questo minimo forte, è necessario che la dimensione del primo termine reale cresca sopra a quella del primo termine complesso prima della frequenza di crossover. Questa frequenza di accoppiamento, detta di bypass, è data dal rapporto R_c/L e corrisponde alla frequenza alla quale l'impedenza dell'inertanza inizia a superare quella della resistenza R_c . Dunque il rapporto tra la frequenza di crossover e quella di bypass controlla quanto è ripida la pendenza del minimo; se tale rapporto è maggiore di 1, il minimo viene raggiunto con un andamento molto ripido. I valori di R_c/L ottenuti per i pazienti 1 e 3 e per gli adulti, sono intorno ad 1, dunque questo modello è accettabile per questi soggetti, mentre per gli altri, i picchi risultano essere troppo rigidi e di conseguenza non accettabili.

La velocità con cui si raggiunge il minimo dipende dall'equilibrio tra l'impedenza della compliance e quella dell'inertanza: la caduta repentina che si ha con il modello W4P, non si presenta con il modello W4S, che produce le misure e le curve quantitativamente e qualitativamente migliori per rappresentare i dati dei pazienti. In primo luogo l'andamento della fase dell'impedenza d'ingresso di questo modello presenta un aumento molto più graduale all'aumentare delle frequenze e una pendenza meno ripida nel modulo alle basse frequenze. L'impedenza di W4S, dopo aver razionalizzato, è data dalla seguente equazione:

$$Z_{W4S} = R_c + \frac{R_p}{1 + \omega^2 R_p C} + j \left[\omega L - \frac{\omega R_p^2 C}{1 + \omega R_p^2 C^2} \right] .$$

Nell'andamento di questa funzione di trasferimento, il minimo nel modulo alle basse frequenze è definito da R_c quando i termini immaginari si elidono e quando il secondo termine reale ha dimensioni ridotte; il secondo termine, alla frequenza di crossover, sia nei neonati, che nei bambini, che negli adulti è solo una percentuale di R_c .

L'interpretazione fisica di questo comportamento è che la compliance aortica è grande abbastanza da favorire lo scorrimento del flusso attraverso la R_c , facendo tendere l'impedenza verso un

minimo, cosicché la frequenza diventa sufficientemente alta da fare sì che l'inertanza influenzi l'impedenza. In questo modello, dunque, l'impedenza è limitata inferiormente dal valore di R_c . L'inertanza ha, invece, la funzione di far aumentare il valore dell'impedenza sopra al suo valore minimo in corrispondenza dell'aumento della frequenza. Questo concetto è coerente con il passaggio del sangue attraverso i vasi più rigidi, nei quali l'inertanza aumenta al punto di sovrastare la dissipazione viscosa, anche se essa non scompare.

Il modello W4S presentava le misure migliori dei dati dell'impedenza per tutti i pazienti.

3. Confronto tra i modelli W4 e il modello IVW (sulla base di uno studio di Burattini *et al.* [4])

Nel capitolo precedente sono state analizzate, sulla base di uno studio di Sharp *et al.* [7], due modelli Windkessel a quattro elementi derivate dalla struttura W3, aggiungendo, rispettivamente, in parallelo e in serie un induttore L.

Dall'analisi precedente si è ottenuto che il modello W4S riproduceva meglio di W4P le misure dell'impedenza, sebbene i cambiamenti dei valori dei parametri dei modelli durante lo sviluppo vascolare fossero significativi: in particolare questo fenomeno è stato messo in luce per le resistenze R_c e R_p . Il motivo per cui ci siano queste differenze è ancora una questione irrisolta. Burattini *et al.* [3], hanno ipotizzato che esse possano essere risolte aggiungendo all'analisi dei modelli a quattro elementi un terzo sistema alternativo, il quale consiste in un elemento inerziale connesso in serie con il modello Windkessel Viscoelastico (VW): tale modello è detto IVW, cioè Windkessel viscoelastico inerziale.

In generale, L tiene conto delle proprietà inerziali relative al movimento del sangue, C rappresenta la complianza totale delle arterie, R_p è la resistenza totale periferica ed infine R_c rappresenta la resistenza caratteristica aortica.

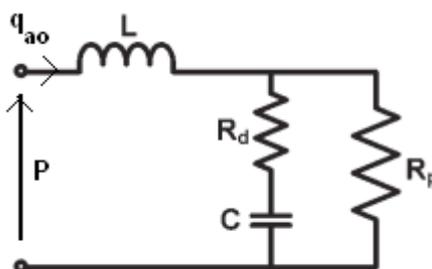


Fig. 3.1.: Modello IVW

Calcolando la funzione di trasferimento del modello IVW, si può notare che essa ha forma analoga a quella del modello W4S. Per vedere questa similitudine, portiamo entrambe le funzioni di trasferimento alla forma generica:

$Z_{W4S}(s) = Z_{IVW}(s) = G \frac{1 + a_1 s + a_2 s^2}{1 + \tau_d s}$, nella quale saranno diverse le espressioni delle costanti.

Nel caso di W4S, partendo dalla funzione di trasferimento che avevamo trovato nel capitolo precedente, si ottiene:

$$Z_{W4S} = j\omega L + R_c + \frac{R_p}{(1 + j\omega C R_p)} = (R_c + R_p) \frac{1 + j\omega \frac{L + C R_p R_c}{R_c + R_p} - \frac{L C R_p}{R_c + R_p} \omega^2}{1 + j\omega C R_p} , \text{ dove}$$

$$a_1 = \frac{L}{R_c + R_p} + C \frac{R_p R_c}{R_c + R_p} , \quad a_2 = L C \frac{R_p}{R_c + R_c} , \quad \tau_d = R_p C , \quad G = R_p + R_c .$$

Nel caso IVW, calcolando la funzione di trasferimento e ponendola nella forma richiesta per vedere l'analogia con W4S, si ha:

$$Z_{IVW} = j\omega L + \frac{R_p + j\omega C R_p R_d}{1 + j\omega C (R_p + R_d)} = R_p \frac{1 + j\omega (R_d C + \frac{L}{R_p}) + C L \frac{(R_p + R_d)}{R_p} \omega^2}{1 + j\omega C (R_p + R_d)} , \text{ dove}$$

$$a_1 = R_d C + \frac{L}{R_p} , \quad a_2 = C L \frac{(R_p + R_d)}{R_p} , \quad \tau_d = C (R_p + R_d) , \quad G = R_p .$$

Infine poniamo anche la funzione di trasferimento del modello W4P in questa forma per vedere che

essa è del tipo seguente: $Z_{W4P}(s) = G \frac{1 + \alpha_1 s + \alpha_2 s^2}{1 + \beta_1 s + \beta_2 s^2}$.

Infatti, partendo dall'espressione trovata nel capitolo precedente, si ottiene una equazione avente la forma appena richiesta:

$$Z_{W4P} = \left(\frac{1}{R_c} + \frac{1}{j\omega L} \right)^{-1} + \frac{R_p}{1 + j\omega C R_p} = R_p \frac{1 + j\omega L \frac{R_c + R_p}{R_p R_c} - L C \omega^2}{1 + j\omega \left(\frac{L}{R_c} + C R_p \right) + C L \frac{R_p}{R_c} \omega^2} , \text{ dove}$$

$$G = R_p , \quad \alpha_1 = L \frac{R_c + R_p}{R_p R_c} , \quad \alpha_2 = L C , \quad \beta_1 = \frac{L}{R_c} + C R_p , \quad \beta_2 = C L \frac{R_p}{R_c} .$$

3.1. Metodo

3.1.1. Dati

I dati su cui si basa il confronto tra i vari modelli vengono tratti da vari studi precedenti a quello in questione. Unendo insieme i risultati ottenuti da tali lavori, Burattini *et al.* [4] hanno elaborato dei risultati relativi a soggetti di età differenti sui quali applicare il confronto tra i vari modelli WK a quattro elementi. I soggetti in questione sono i sei di età pediatrica analizzati da Sharp *et al.* [7], che nel complesso vengono denominati gruppo C; inoltre vi sono 5 adulti di età compresa tra i 23 e i 55 anni, i cui dati sono stati tratti da un lavoro di Murgo *et al.* [5] ed infine si hanno dei valori relativi ad un adulto medio, presi da Nichols *et al.* [6]: nel complesso quest'ultimo insieme di dati viene chiamato gruppo A.

3.1.2. stima dei parametri: identificabilità dei parametri

La stima dei parametri viene eseguita in maniera iterativa attraverso il metodo NRMSE (Normalized Root Mean Square Difference), già enunciato nel capitolo precedente.

Questa equazione viene utilizzata, in questo lavoro, per predire il valore delle varie impedenze ma non quello della R_p che viene calcolato direttamente come rapporto tra MAP e CO.

Una delle caratteristiche fondamentali di questo procedimento di stima dei parametri è la robustezza, cioè la possibilità che esso non venga influenzato dalla presenza di valori anomali nel campione.

Questa caratteristica è strettamente legata al problema dell'identificabilità dei parametri: ci si chiede se i valori che si ottengono sono gli unici possibili per i parametri presenti nel circuito.

Questo problema presenta una duplice difficoltà: in primo luogo il fatto che, come in questo caso, si cerca di descrivere dei comportamenti fisici e fisiologici ed inoltre che i dati da cui si parte sono dati reali, cioè caratterizzati da rumore e da errori.

Nonostante le difficoltà sottolineate precedentemente, per compiere un'analisi sull'identificabilità dei parametri, Burattini *et al.* [4] si sono basati sul metodo Bellman *et al.* [1] i quali hanno creato basi formali per il procedimento di identificazione.

Dalla stima dell'identificabilità a priori dei parametri si ottiene che l'unicità dei parametri fisici L, C, Rc ed R esiste. In particolare si osserva che per i modelli W4S e IVW si hanno espressioni diverse per i vari parametri tranne che per L ma che, in realtà, sono riconducibili le une alle altre.

Vediamo, infatti che le espressioni sono scritte nella tabella seguente:

Parametri	W4S	IVW
L	$R_p \frac{a_2}{\tau_d}$	$R_p \frac{a_2}{\tau_d}$
Rc o Rd	$\frac{R_p(a_1 - \frac{a_2}{\tau_d})}{\tau_d}$	$\frac{\tau_d - R_p C}{C}$
C	$\frac{\tau_d}{R}$	$\frac{\tau_d - a_1 + \frac{a_2}{\tau_d}}{R_p}$

In particolare, si osserva che per passare da una espressione all'altra sono sufficienti semplici fattori:

$$C_{W4S} = C_{IVW} \frac{R_p^2}{R^2} \quad \text{e} \quad R_c = R_d C \frac{R_p}{\tau_d} .$$

Mentre L risulta avere la stessa espressione nei due modelli.

Anche nel modello W4P si trova che i parametri possono essere calcolati in maniera univoca; essi sono caratterizzati dalle seguenti espressioni:

Parametri	W4P
L	$\frac{\alpha_1 R_p}{1 + \frac{\beta_2}{\alpha_2}}$
Rc	$R_p \frac{\alpha_2}{\beta_2}$
C	$(\beta_1 - \frac{L}{R_c}) \frac{1}{R_p}$

Altra caratteristica importante da considerare è la precisione nella stima dei parametri, la quale viene espressa in base al coefficiente di variazione percentuale (CV%), dato da:

$$CV(p_i) = \frac{(SD(p_i))}{p_i} * 100 \quad , \quad i = 1, \dots, p \quad \text{con} \quad p_i \quad \text{i-esimo componente del vettore dei parametri e}$$

SD la deviazione standard di p_i .

3.2. Risultati

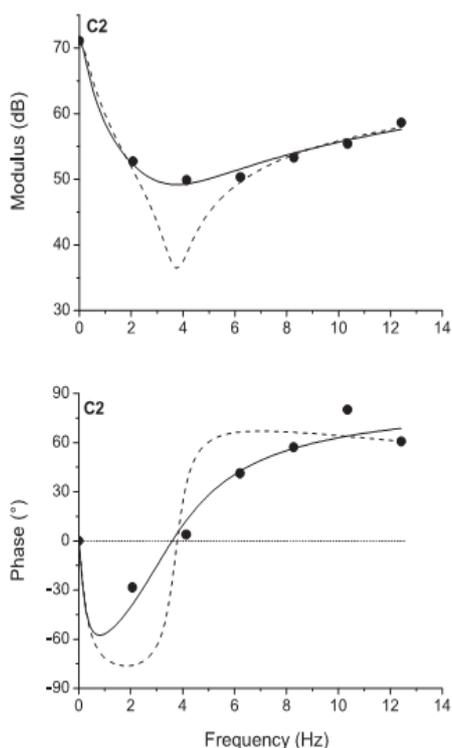


Fig. 3.2.: Confronto tra i dati dell'impedenza d'ingresso aortica e l'impedenza d'ingresso prevista dai modelli in un paziente pediatrico.

Linea tratteggiata: impedenza d'ingresso prevista dal modello W4P

Linea continua: impedenza d'ingresso prevista dal modello W4S. (Rappresentata da [4])

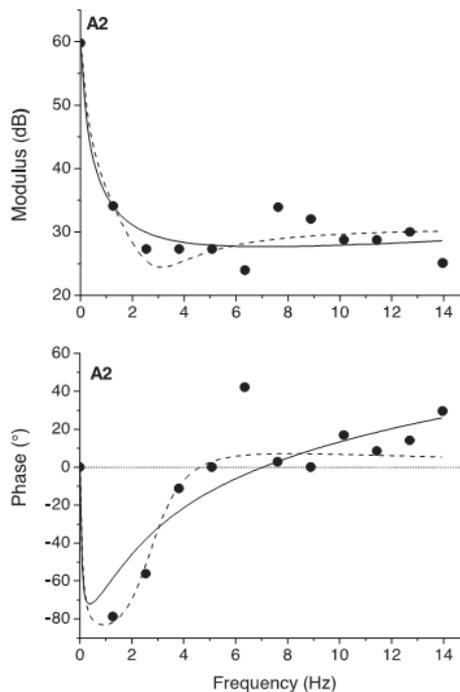


Fig. 3.3.: Confronto tra i dati dell'impedenza d'ingresso aortica e l'impedenza d'ingresso prevista dai modelli in un soggetto adulto.

Linea tratteggiata: impedenza d'ingresso prevista dal modello W4P

Linea continua: impedenza d'ingresso prevista dal modello W4S. (Rappresentata da [4])

- dai grafici ottenuti, si osserva che applicando i vari modelli, quelli che forniscono un miglioramento significativo nell'andamento dell'impedenza d'ingresso sono W4S e IVW nel caso dei pazienti pediatrici, mentre nel caso degli adulti, l'andamento dovuto ai tre modelli non presentano differenze significative; [fig. 3.2. e 3.3.]

- aumentando l'età e il peso del soggetto analizzato, la pressione media arteriosa (MAP) e la portata cardiaca (CO), mostrano un andamento esponenziale del tipo $Y = \beta(1 - e^{-(x/\tau)})$, dove Y rappresenta rispettivamente una e l'altra grandezza e τ l'andamento della curva (rispettivamente τ_a e τ_w in dipendenza all'età e al peso). [fig. 3.4.]

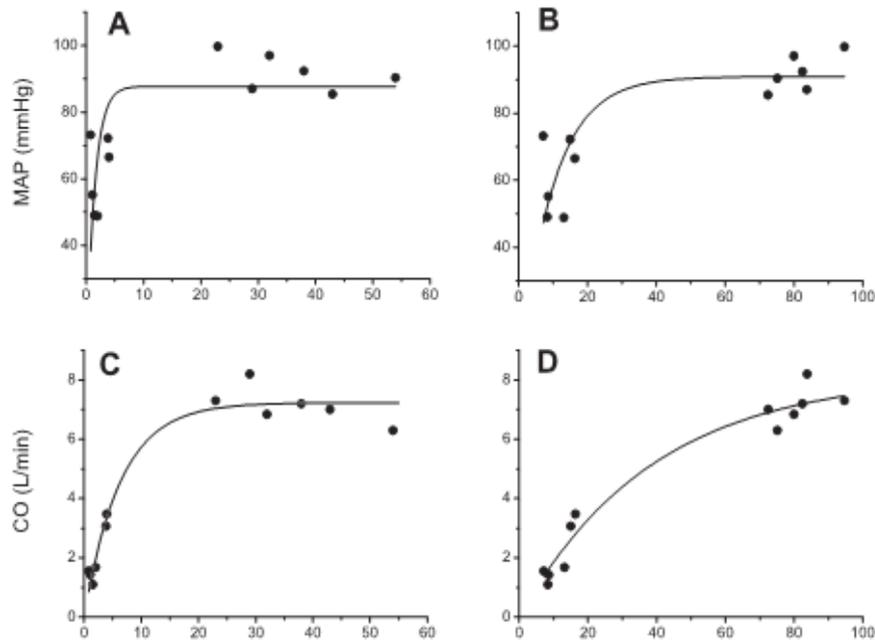


Fig. 3.4.: andamento della pressione media e della portata cardiaca in funzione dell'età (A,C) e del peso (B,D). (Rappresentata da [4])

- Aumentando l'età e il peso, ci sono anche grandezze che calano. In primo luogo la resistenza R_p , con un andamento: $Y = \alpha e^{(-X/\tau)} + \delta$, con Y che rappresenta R_p e X, sia l'età che il peso, mentre α e δ sono due parametri. [Fig. 3.5.]

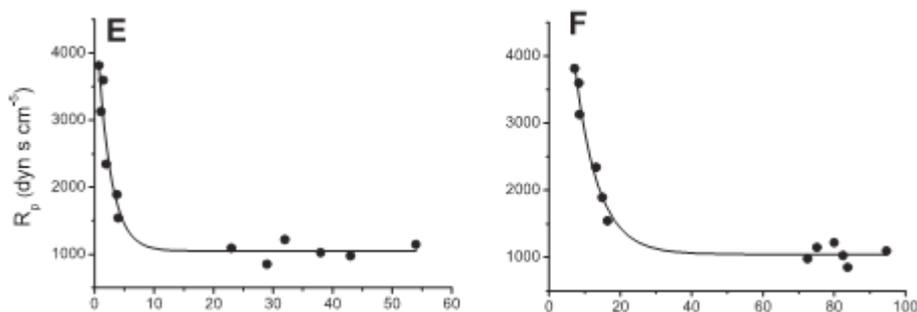


Fig. 3.5.: andamento della resistenza periferica in dipendenza dall'età (E) e dal peso (F). (Rappresentata da [4])

In secondo luogo si ha una diminuzione esponenziale dell'andamento del battito cardiaco e

del volume eiettato.

- Per tutti e tre i modelli si ottiene una dipendenza funzionale di R_c e R_d dall'età e dal peso. I valori di R_c che si ottengono dal modello W4P presentano grande variabilità nei soggetti di età pediatrica. [Fig. 3.6.] Dai modelli W4S e IVW si ottiene, invece, buona correlazione lineare tra i risultati rispettivamente di R_c e R_d con l'impedenza Z_{cexp} : questa grandezza rappresenta l'impedenza caratteristica aortica calcolata in maniera diretta nei vari soggetti (il pedice exp indice sperimentale). [fig. 3.7].

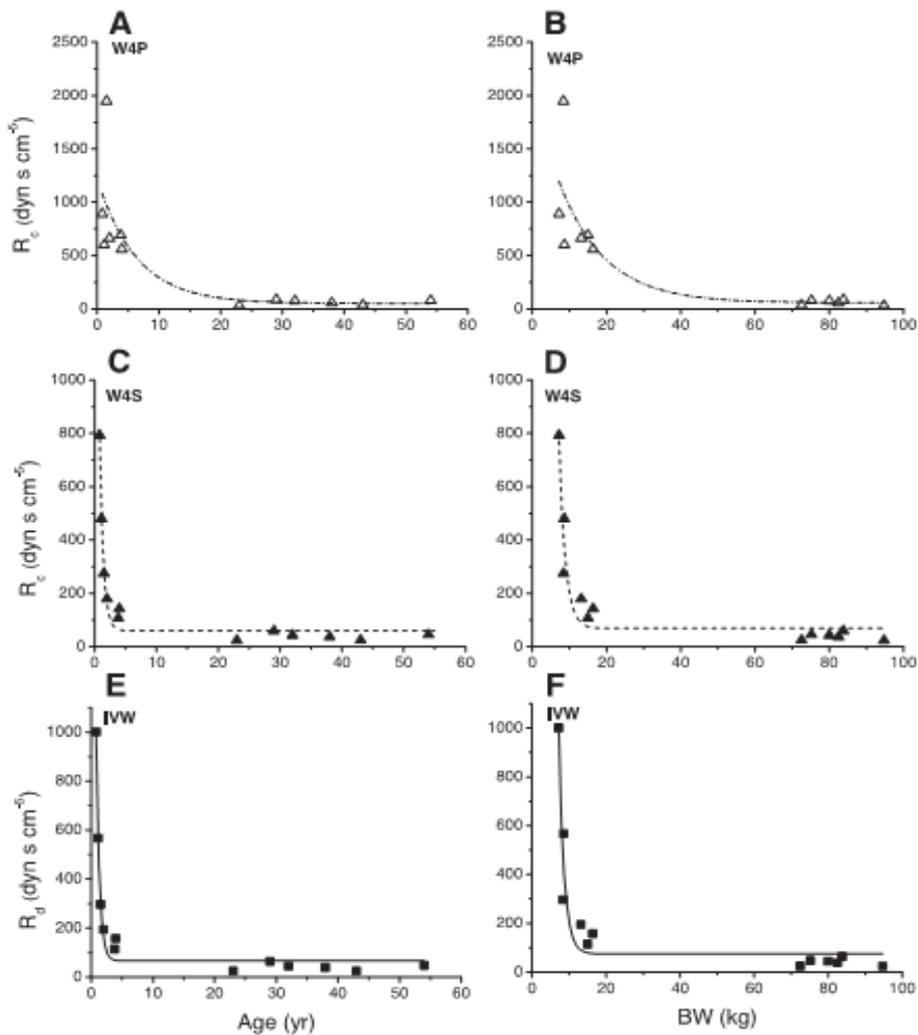


Fig. 3.6.: Stima di R_c ottenuta dai modelli W4S e W4P e di R_d ottenuta da IVW. (Rappresentata da [4])

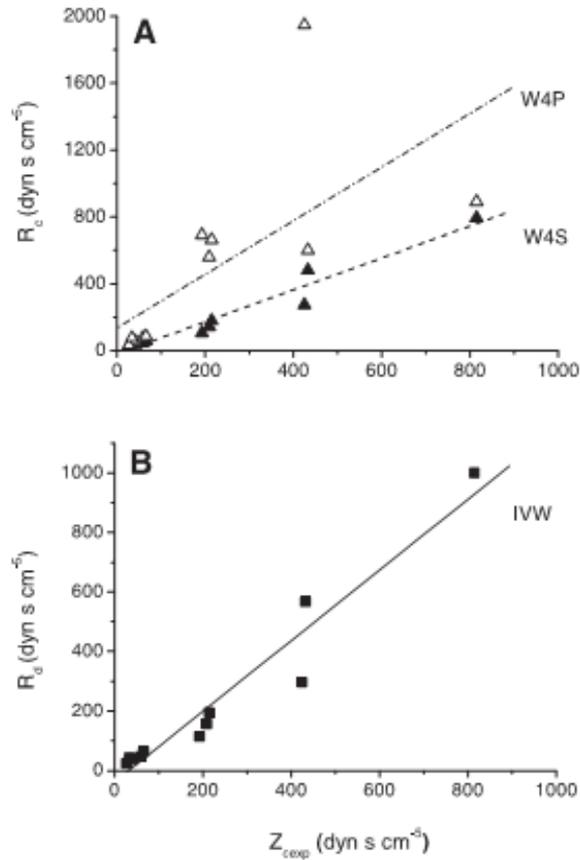


Fig. 3.7.: correlazione tra le resistenze R_c e R_d con Z_{cexp} . (Rappresentata da [4])

- Nella Fig. 3.8 è rappresentata la dipendenza funzionale di C dall'età attraverso una curva a campana. Mentre per quanto riguarda la dipendenza dal peso, la compliance presenta un incremento di tipo lineare dall'infanzia all'età adulta.

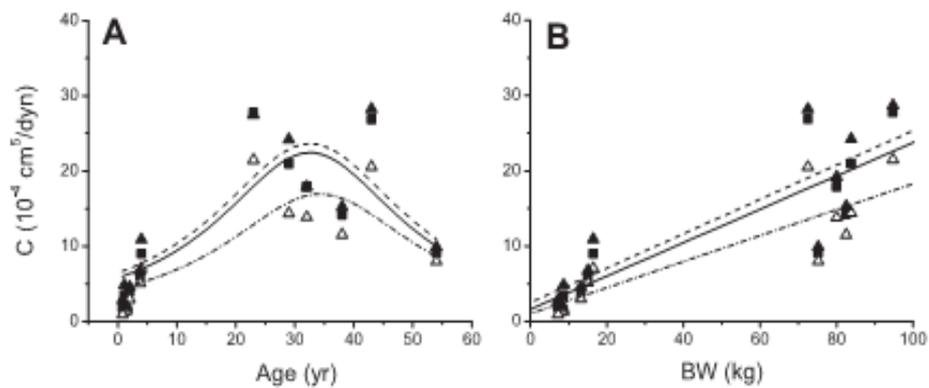


Fig. 3.8.: Andamento della compliance rispetto all'età e rispetto al peso. (Triangoli vuoti e linea-punto: W4P, Triangoli pieni e linea tratteggiata: W4S, Quadrati e linea continua: IVW) (Rappresentata da [4])

- Infine, relativamente all'induttanza L , si ottiene lo stesso valore dai modelli W4S e IVW ed in particolare i risultati dovuti a tutti e tre i modelli, mostrano che neonati e bambini hanno valori di impedenza aortica con proprietà inerziali più forti rispetto agli adulti. Nel caso di W4S e IVW, i valori di L presentano grande variabilità e errori elevati nella stima delle costanti di tempo. [Fig. 3.9.]

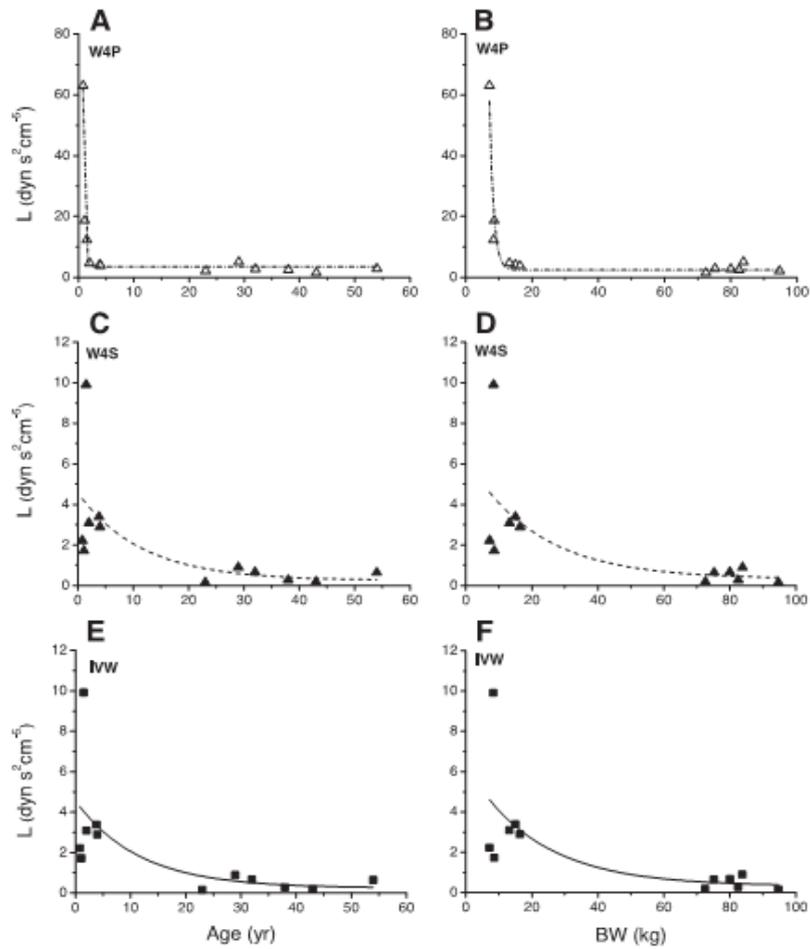


Fig. 3.9.: Stime di L ottenuta dai vari modelli in dipendenza dall'età e dal peso. (La linea continua rappresenta la curva che meglio approssima i dati ottenuti) (Rappresentata da [4])

3.3. Discussione

Lo studio fatto da Burattini *et al.*[4] prende spunto dal lavoro di Sharp *et al.* [7], i quali, come detto nel capitolo precedente, furono i primi a compiere un'analisi sull'affidabilità del calcolo della pressione aortica e della portata cardiaca contemporaneamente, ed a calcolare l'impedenza d'ingresso aortica in bambini e neonati.

L'utilizzo dei modelli di WK a quattro elementi, in generale, ha aumentato la possibilità di comprendere le complesse proprietà meccaniche della circolazione nei pazienti di età pediatrica.

Il modello IVW, alternativo agli altri due modelli Windkessel a quattro elementi, costituisce un passo avanti in questa comprensione, in quanto tiene conto delle proprietà viscoelastiche della circolazione. In particolare esso pone l'attenzione sul problema della dipendenza dall'età e dalla crescita vascolare.

Una prima differenza sostanziale tra i modelli è che W4P e W4S sono caratterizzati dal parametro R_c , il quale rappresenta l'impedenza caratteristica aortica, mentre in IVW si è andati ad inserire la resistenza R_d , la quale ha una posizione differente e soprattutto un significato fisiologico differente.

Teoricamente, l'impedenza caratteristica dipende dalle proprietà fisiche dei vasi sotto esame, tuttavia, in generale, l'impedenza oscilla alle basse frequenze a causa della riflessione dell'onda dovuta a punti distali e si avvicina all'impedenza caratteristica alle frequenze più alte. Per calcolare R_c è stata eseguita la media del modulo dell'impedenze nel range di frequenze che va da 2 a 10 Hz. Osservando la Fig. 3.6 si può notare che il modello che fornisce una migliore correlazione tra R_c e Z_{cexp} è il W4S, mentre W4P fornisce una stima media di R_c nei pazienti pediatrici che è circa il doppio del valore di Z_{cexp} . Da ciò si può, quindi, dedurre che il modello W4S fornisce misure dell'impedenza che sono migliori rispetto al modello W4P, soprattutto in neonati e bambini, come era stato osservato anche da Sharp *et al.* [7], ed, inoltre, come già visto, R_c presenta valori accettabili in un range di frequenze di interesse fisiologico maggiore.

Collegando i risultati dei sei soggetti pediatrici con quelli dei sei adulti si è potuto mettere in relazione l'andamento della resistenza R_c come funzione sia dell'età che del peso. Questa correlazione può essere confrontata con i valori corrispondenti che caratterizzano lo sviluppo della resistenza R_p . I risultati di questo studio mostrano che dopo un repentino calo dalla nascita, R_p raggiunge, intorno ai 10-12 anni, un valore che non varia più in base all'età: si parla di calo

repentino in quanto, il valore della costante di tempo che lo caratterizza è tre volte più alto rispetto alla costante di tempo che caratterizza la riduzione di R_c .

La diminuzione drastica di R_p era stata sottolineata anche da Sharp *et al.* [7], ed è coerente con il veloce sviluppo della circolazione nei primi anni di vita. Per quanto riguarda R_c , in accordo con Sharp *et al.* [7], si è notato che non è possibile trovare una motivazione al suo repentino calo se la si considera parte della resistenza totale periferica come nel modello W4S; inoltre, questa somma contraddice il significato di impedenza caratteristica aortica che, per definizione, non dovrebbe incorporare le proprietà dei vasi resistenti come le arteriole. Infine, un'ulteriore limitazione è legata al fatto che la componente pulsatile del flusso è supposta attraversare la resistenza R_c in serie, causando così una caduta di pressione.

Il modello IVW sembra adatto a risolvere tutte queste limitazioni. Infatti esso fornisce esattamente gli stessi dati dell'impedenza d'ingresso del modello W4S, ma è caratterizzato dal parametro R_d invece che da R_c , che rappresenta le perdite viscosse dovute al movimento delle pareti dei vasi. I valori di R_d stimati nei bambini, neonati e adulti sono ben correlate con Z_{cexp} come si può vedere nella figura 2.8: ciò indica che la perdita viscosa contribuisce in modo significativo a determinare il modulo dell'impedenza d'ingresso nel range di frequenze di interesse fisiologico. In particolare, esattamente alla frequenza fondamentale (HR), la relativamente bassa impedenza della cella C- R_d aggira R_p e, con L , determina il comportamento dell'impedenza d'ingresso. Dunque uno dei vantaggi del modello IVW sul modello W4S è che la resistenza R_d è separata da R_p e di conseguenza, l'ambiguità relativa al fatto che R_c fosse compresa nella R_p e giocasse un ruolo nell'impedenza caratteristica, è eliminata. La resistenza R_d viene dunque detta 'di smorzamento' e non interferisce nella relazione tra la portata cardiaca e la pressione media, anzi, essa diventa molto importante nel processo di modulazione della risposta delle pareti delle arterie alla pulsatilità. Il fatto di assumere un modello viscoelastico piuttosto che uno solamente elastico apre nuove argomentazioni anche riguardo lo sviluppo della funzione di accumulamento del sistema arterioso. Il processo di continuo adattamento della struttura dei vasi al cambiamento del carico emodinamico produce grandi variazioni nello spessore dei vasi con l'accumulazione di collagene e di elastina e cambiamenti nella sezione trasversale e nella lunghezza dell'aorta. La variazione nel contributo delle cellule muscolari lisce dei vasi nell'accumulazione di collagene ed elastina possono influenzare le proprietà viscosse più che quelle elastiche del windkessel viscoelastico. Il fatto che nel modello IVW vi sia un calo repentino di R_d ed un concomitante aumento di C , sembrano essere indicatori di questi fenomeni.

Uno dei motivi principali per cui i modelli Windkessel sono stati sviluppati è la comprensione delle proprietà elastiche delle arterie; l'elemento che rappresenta questa proprietà è l'elemento capacitivo. Poiché per questo elemento non esiste alcun valore di riferimento non è possibile affermare in maniera ben definita quale tra i modelli a quattro elementi produce stime migliori di questo parametro: è possibile, comunque, fare qualche considerazione sulla plausibilità dei cambiamenti di queste stime in relazione all'età ed al peso in base a quello che è noto in fisiologia. La prima osservazione che può essere fatta è che l'andamento della C ottenuto da tutti e tre i modelli ha una forma a campana con un picco intorno all'età di 33 anni: ciò, in accordo con le aspettative, indica che lo sviluppo della funzione di accumulo dell'aorta toracica è riflessa nella parte crescente della curva che predice un aumento continuo della complianza dall'infanzia all'età adulta; in seguito, andando verso la vecchiaia, le arterie elastiche e l'aorta si irrigidiscono: ciò viene rappresentato dalla parte discendente della curva (fig. 3.8).

Considerando, invece, la complianza in relazione al peso, si può notare un andamento crescente di essa che risulta coerente con l'aumento delle dimensioni vascolari e con la necessità di soddisfare l'aumento della portata cardiaca: come confermato dalla Fig. 3.10, che mette in relazione le stime di C ottenute da IVW e la CO.

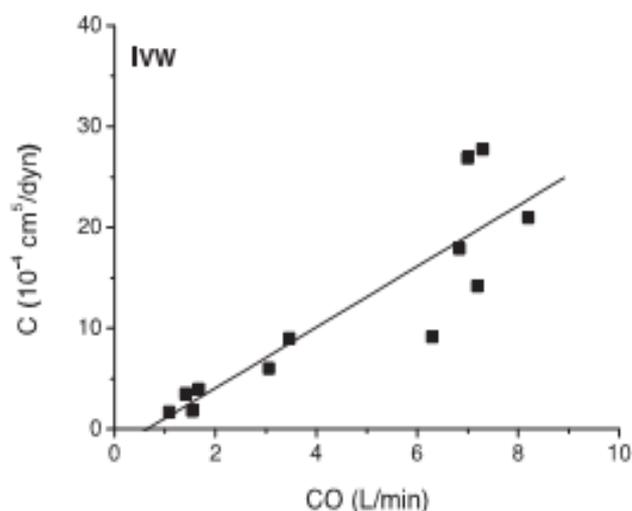


Fig. 3.10.: Stima di C ottenuta dal modello IVW in relazione alla portata Cardiaca.

Un altro punto fondamentale di discussione è legato alla posizione e al significato del componente L. E' stato dimostrato in studi precedenti e confermato in questo, che l'inserimento di tale componente gioca un ruolo fondamentale nel calcolo dell'impedenza e nell'interpretazione delle alterazioni di essa dall'infanzia all'età adulta. Poiché in W4S e IVW L è posta in serie, tali modelli

producono stime di L inferiori rispetto a quello date dal modello W4P.

Sul posizionamento (in serie o parallelo) di L, ha posto l'attenzione uno studio di Stergiopolus *et al.* [8]: in tale analisi, gli studiosi hanno ritenuto più logico avere l'inertanza in parallelo alla resistenza piuttosto che in serie; questa ipotesi si basa sul fatto che in tal modo alle frequenze molto basse, dove le proprietà dell'aorta giocano un ruolo trascurabile, è l'inertanza a dominare e viceversa ad alte frequenze. Inoltre nello stesso studio di Stergiopolus *et al.* [8] veniva sottolineato che il posizionamento in serie aumenta il modulo dell'impedenza a tutte le frequenze ed essa assume valori troppo elevati e differisce fortemente dai valori fisiologici.

In contrasto con queste limitazioni, lo studio di Sharp *et al.* [7] e quello di Burattini *et al.* [4] mostrano rispettivamente che, nei pazienti pediatrici i modelli W4S e IVW producono dati migliori relativamente alle misure dell'impedenza, e negli adulti, tutti e tre i modelli producono dati di qualità analoghe.

Certamente si nota che alle alte frequenze il modulo dell'impedenza d'ingresso dei modelli W4S e IVW deviano verso valori molto alti e quindi non accettabili ma questo accade per frequenze che sono fuori dal range di interesse fisiologico; il fatto, però, che il modello W4P presenta un comportamento molto scarso in presenza di forti caratteristiche inerziali, lo rende meno accettabile degli altri due, come detto nel capitolo precedente.

Una volta che il modello con L in serie è stato considerato accettabile, è necessario discutere la ragionevolezza di utilizzare L come stima delle proprietà inerziali del movimento del sangue in relazione ai cambiamenti durante la crescita. Considerando che l'inertanza è inversamente proporzionale alla sezione trasversale e che le stime di L ottenute dai modelli W4S e IVW risultano decrescenti all'aumentare del peso e dell'età, questo parametro può essere assunto come indicatore delle proprietà inerziali: questo risultato è valido anche per il modello W4P. Nei due modelli W4P e W4S, l'accoppiamento del parametro L con la resistenza R_c , rende complessa la stima di tale parametro ed anche la sua interpretazione individuale.

E' importante sottolineare che durante l'analisi di Burattini *et al* [4], le frequenze alle quali è stata calcolata l'impedenza sono molto basse per i bambini, poiché ci si ferma a 14 Hz: questo, può portare a pensare che l'andamento dell'impedenza d'ingresso crescente che si vede nel grafico 2.8 possa essere un'oscillazione e che a frequenze maggiori anche l'impedenza nei bambini tenda ad un valore costante.

Conclusione

Da un punto di vista analitico si può osservare che il modello W4P contiene al suo interno tutte le caratteristiche di quello a due e tre elementi. Infatti quando l'impedenza di L risulta molto piccola rispetto a quella di R_c , allora l'inertanza viene considerata un cortocircuito e risulta il modello a due elementi. Quando l'inertanza assume, invece, valori molto elevati, la sua influenza rispetto a R_c risulta trascurabile, e si ottiene il modello a tre elementi.

Sulla base delle conoscenze fisiologiche risulta più logico avere l'inertanza L in parallelo alla resistenza R_c come in questo modello, in quanto alle basse frequenze domina il comportamento inerziale delle arterie e in seguito, alle alte frequenze, è la resistenza ad essere determinante nel comportamento dell'impedenza.

Nonostante fisiologicamente questo modello sembri essere il migliore, esso presenta un comportamento non accettabile in soggetti con caratteristiche inerziali importanti come i neonati o i bambini, come dimostrato da Sharp *et al.* [7].

Di conseguenza si è preferito l'utilizzo dei modelli con L posta in serie alla resistenza.

I risultati ottenuti dalle analisi precedenti confermano che l'inserimento di un'inertanza in serie al modello W3 produce misure buone dei dati dell'impedenza anche in presenza di caratteristiche inerziali significative: questa conclusione vale allo stesso modo per i modelli W4S e IVW che, poiché sono caratterizzate dalla stessa funzione di trasferimento, portano ad una stima di L che è la stessa nei due casi. La differenza tra questi due modelli dipende dall'interpretazione fisiologica dell'impedenza in relazione alle proprietà resistive e viscoelastiche.

Il modello W4S soffre soprattutto il fatto che la resistenza R_c deve rappresentare contemporaneamente l'impedenza caratteristica aortica e parte della resistenza totale periferica, R_p . Questa contraddizione risulta più evidente nel caso di bambini e neonati in cui, R_c può essere al massimo il 20% di R_p e causa una caduta di pressione alla frequenza zero che non ammette alcuna spiegazione fisiologica. Inoltre non si riesce a dare alcuna spiegazione alla variazione repentina della resistenza R_c in relazione a quella di R_p durante i primi anni di vita, nonostante R_c sia parte di R_p .

Il modello IVW permette una nuova interpretazione del comportamento dell'albero arterioso

sistemico in quanto in esso vengono distinte due resistenze, in modo da poter dare ad esse una interpretazione individuale: R_p rappresenta la resistenza dei vasi al moto del sangue, mentre R_d rappresenta la perdita viscosa. Il fatto di tenere conto della viscoelasticità nella creazione del modello WK, sottolinea l'importanza del comportamento relativo alla porzione periferica del sistema arterioso: essa deve essere logicamente coinvolta in un modello che sia rappresentativo delle proprietà complessive del sistema e non solo di quelle delle arterie prossimali.

Dunque, concludendo, si può dire che il modello che approssima in maniera migliore in tutte le situazioni il comportamento dell'albero arterioso sistemico non è stato ancora trovato, in quanto:

- il modello W4P presenta un comportamento accettabile per soggetti adulti a tutte le frequenze, ma non è adatto a rappresentare l'albero arterioso sistemico per pazienti pediatrici, i quali risultano avere forti caratteristiche inerziali;
- i modelli W4S e IVW presentano un comportamento molto buono sia per gli adulti che per neonati e bambini alle basse frequenze, ma alle alte frequenze l'impedenza si discosta molto dai valori dell'impedenza d'ingresso aortica rendendo così queste misure poco accettabili. I sostenitori di questi modelli, però, sottolineano il fatto che le frequenze alle quali si notano queste differenze elevate sono fuori dal range di frequenze di interesse fisiologico. Nonostante questo range di interesse fisiologico risulti essere molto discutibile, come visto nel caso dello studio di Burattini.

Bibliografia

1. **Bellman R, Astrom KJ.** On structural identifiability.
Math Biosci 7: 329-339, 1970.
2. **Burattini R., Natalucci S.** Complex and frequency-dependent compliance of Viscoelastic Windkessel resolves contradictions in elastic Windkessel.
Med Eng Phys 20: 502-514, 1998.
3. **Burattini R., Natalucci S., Campbell KB.** Viscoelasticity modulates risonance in the terminal aortic circulation.
Med Eng Phys 21: 175-185, 1999.
4. **Burattini R., Di Salvia PO.** Development of systemic arterial mechanical properties from infancy to adulthood interpreted by four-element windkessel models.
J Appl Physiol 103: 66-79, 2007.
5. **Murgo JP., Westerhof N., Giolma JP., and Altobelli SA.** Aortic input impedance in normal man: relation to pressure wave-shapes.
Circulation 62: 105-116, 1980.
6. **Nichols WW., Conti CR., Walker WW., and Milnor WR.** Input Impedance of systemic circulation in man.
Circ Res 40: 451-458, 1977.
7. **Sharp MK., Pantalos GM., Minich L., Tani LY., McGough EC., Hawkins JA.** Aortic input impedance in infants and children.
J Appl Physiol 88: 2227:2239, 2000.
8. **Stergiopolus N., Westerhof BE. and N.** Total arterial inertance ad the fourth

element of the Windkessel model.

Am J Physiol Heart Circ Physiol 276: H81-H88, 1999.

9. Westerhof N., Lankhaar JW., Westerhof BE. The arterial Windkessel.

Med Biol Eng Comput, 2008.