

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL' ELABORATO

**STIMA DELLA PORTATA CARDIACA DALLA
PRESSIONE AORTICA**

Elaborato in
BIOINGEGNERIA

Relatore

Gianni Gnudi

Presentata da

Matteo Linguerri

Sessione **II**

Anno Accademico **2012/2013**

INDICE

| | |
|--|--------|
| INTRODUZIONE | pag.5 |
| | |
| Capitolo 1 - METODI DI STIMA DELLA PORTATA MEDIA CARDIACA DI J.A. HERD E R. MUKKAMALA | pag.8 |
| 1.1 Considerazioni di J.A. Herd per la stima della portata media aortica | pag.8 |
| 1.2 Monitoraggio della CO dall'analisi di una forma d'onda di pressione periferica proposto da R. Mukkamala | pag.10 |
| | |
| Capitolo 2 - STIMA DELLA PORTATA MEDIA AORTICA E DELLA RESISTENZA PERIFERICA TOTALE DI T.A. PARLIKAR E COLLABORATORI | pag.14 |
| 2.1 Il modello Windkessel | pag.14 |
| 2.2 Modello mediato battito a battito | pag.16 |
| 2.3 Stima | pag.19 |
| 2.4 Calibrazione | pag.20 |
| 2.5 Dataset | pag.21 |
| 2.6 Risultati ottenuti dagli autori | pag.22 |
| | |
| Capitolo 3 - APPLICAZIONE DEL METODO DI T.A. PARLIKAR E COLLABORATORI A UN DATA SET SIMULATO E DISCUSSIONE RISULTATI OTTENUTI | pag.25 |
| 3.1 Preparazione di un data set simulato | pag.25 |

| | |
|--|--------|
| 3.2 Applicazione del metodo ai dati simulati | pag.29 |
| 3.3 Risultati ottenuti | pag.30 |
| CONCLUSIONI | pag.38 |
| BIBLIOGRAFIA | pag.39 |

INTRODUZIONE

La portata media cardiaca è una tra le variabili emodinamiche di maggior interesse nell'ambito del sistema cardiocircolatorio. Ideare un metodo per la sua determinazione è rilevante in svariati ambiti. Dal punto di vista clinico viene comunemente utilizzata per stabilire diverse diagnosi per patologie cardiache, monitorare la progressione di molte malattie e dosare le terapie in parecchie condizioni cardiovascolari critiche. Nel contesto fisiologico è importante per determinare i parametri cardiaci e analizzare il funzionamento del cuore. Un metodo semplice e affidabile per il monitoraggio continuo della portata cardiaca potrebbe quindi avere un ampio uso nelle applicazioni cliniche e di laboratorio, in modo da favorire la produzione industriale di dispositivi preposti alla misurazione della stessa. Attualmente non esiste nessuna tecnica che permetta di raggiungere tale scopo, garantendo al tempo stesso accuratezza, economicità, bassa invasività e continuità della misura.

Oggigiorno il *gold standard* clinico per la misura della portata media cardiaca, indicata con il simbolo *CO* (*cardiac output*), è la tecnica di termodiluizione intermittente. In tale procedura un catetere raggiunge l'arteria polmonare, si inietta un bolo di soluzione fisiologica fredda con lo scopo di osservare il profilo variabile nel tempo della temperatura sanguigna. Nonostante questa tecnica sia complessivamente economica, non risulta troppo accurata a causa delle diverse assunzioni sulle quali si fonda. Inoltre, non opera in maniera continua e il processo di inserimento del catetere in arteria polmonare non risulta abbastanza sicuro. A causa del suo alto grado di invasività, questa procedura di solito è riservata solo ai pazienti gravi e, anche in terapia intensiva, la sua utilità è spesso messa in discussione ^{Rubinfeld 2007}.

In alternativa alla misura della portata media cardiaca con la tecnica invasiva di termodiluizione, sono stati teorizzati diversi metodi per la stima di *CO*, partendo dalla conoscenza delle forme d'onda della pressione sanguigna arteriosa (*ABP*) periferica e utilizzando diversi modelli del sistema arterioso, tra i quali il

più importante è sicuramente il modello Windkessel. Infatti, nonostante la misurazione della portata aortica risulti difficoltosa, la pressione sanguigna, che è relazionata con la CO attraverso l'albero arterioso, è misurabile in maniera affidabile, continua e con bassa invasività tramite svariate metodologie: cateterismo cardiaco, tonometria arteriosa e fotoplethysmografia Mukkamala 2006.

Nel primo capitolo vengono illustrati alcuni metodi di un'intera classe di algoritmi matematici, basati sull'analisi della morfologia dei profili pressori sanguigni nel contesto dei modelli simili al Windkessel, come quello proposto da J.A. HERD ^{Herd 1966}. Ognuno di questi algoritmi presuppone che l'albero arterioso si comporti come descritto dal modello. Sulla base di queste assunzioni la portata media cardiaca viene stimata sfruttando le misure di pressione arteriosa media, sistolica e diastolica registrate nell'individuo. Recentemente Mukkamala e i suoi collaboratori hanno stimato cambiamenti relativi nella portata cardiaca da variazioni battito a battito delle forme d'onda dell'ABP, usandole per determinare la funzione di risposta all'impulso del modello Windkessel e da questa la costante di tempo del deflusso arterioso ^{Mukkamala 2006}. Conoscendo quest'ultima, Mukkamala ha valutato una CO a meno di una costante moltiplicativa, dalla quale si può ottenere la CO assoluta sfruttando una o più misure di riferimento della stessa.

Il secondo capitolo tratta il metodo proposto nel 2007 da T.A. Parlikar, T. Heldt, G.V. Ranade e G.C. Verghese per la determinazione continua della CO e della resistenza periferica totale (TPR). Queste vengono stimate a partire da informazioni relative alla pressione sanguigna arteriosa periferica, variabile sia all'interno di un singolo periodo cardiaco, sia tra un ciclo cardiaco e l'altro. Considerando un modello Windkessel medio dell'albero arterioso per ogni battito, viene stimata la costante di tempo concentrata riferita a ogni ennesimo periodo cardiaco, dalla quale si definisce un valore non calibrato della portata media cardiaca. Per determinare la CO assoluta si calcola prima il valore della compliance arteriosa concentrata C attraverso un set di dati di calibrazione, assumendo questa come un parametro costante oppure pressione dipendente.

Il terzo capitolo ha l'obiettivo di esaminare il metodo ideato da Parlikar, in modo da verificarne l'applicabilità su un data set simulato, quindi esaminarne i risultati ottenuti.

Capitolo 1

METODI DI STIMA DELLA PORTATA MEDIA CARDIACA DI J.A. HERD E R. MUKKAMALA

1.1 Considerazioni di J.A. Herd per la stima della portata media aortica

Herd afferma che è possibile correlare variazioni della pressione arteriosa a variazioni del volume eiettato dal cuore in un battito, o gittata sistolica, *SV* (*stroke volume*) ^{Herd 1966}.

Durante la sistole il sangue eiettato dal ventricolo sinistro a ogni contrazione in parte viene ospitato in aorta, causa lo stiramento delle pareti del vaso, in parte produce lo spostamento del sangue già presente nel sistema arterioso verso la periferia. In fase di eiezione ventricolare, giungendo all' albero arterioso più sangue di quanto ne passi alla circolazione venosa, la pressione aumenta. Con la diastole il sangue esce dall' albero arterioso e la pressione decade. Quindi, nella circolazione sanguigna ogni variazione di volume è associabile a un cambiamento della pressione.

Un aumento della gittata sistolica produce un innalzamento della pressione intra-aortica e un ampliamento dell'area sottesa dalla curva di pressione arteriosa che sta sopra al livello di pressione diastolica. Se la frequenza cardiaca fosse costante, l'area sottesa dalla curva di pressione sarebbe proporzionale solo allo *stroke volume*. Tuttavia, essendo la frequenza cardiaca variabile da ciclo a ciclo, l'area è proporzionale sia allo *SV* che alla durata di ogni ciclo cardiaco. Per annullare la dipendenza dalla frequenza cardiaca si deve semplicemente dividere l'area sottesa dalla curva di pressione arteriosa che sta sopra al livello di pressione diastolica per la durata del periodo cardiaco. Questo valore, ora direttamente proporzionale alla gittata cardiaca, equivale alla differenza tra pressione sanguigna media e

diastolica. Sulla base delle considerazioni di cui sopra, Herd propone la misura della portata cardiaca secondo questa relazione:

$$CO_n = \frac{SV_n}{T_n} = C * HR_n * (\Delta P_n) = C * HR_n * (\bar{P}_n - DAP_n) \quad (1.1)$$

L' equazione (1.1) evidenzia che l' indice più semplice e affidabile relativo alla gittata sistolica è proprio la differenza tra pressione media e diastolica. Oggigiorno esistono strumenti in grado di calcolare il prodotto tra questa differenza pressoria e la frequenza cardiaca HR (heart rate), con la possibilità di fornire così una stima continua e real-time dei cambiamenti relativi alla portata cardiaca.

A questo punto però nasce un problema rilevante, quello di stabilire il punto della circolazione sanguigna più adatto alla misura dei valori pressori che compaiono nell'equazione (1.1). Infatti, durante la contrazione cardiaca gli eventi di immagazzinamento di sangue nelle arterie (sistole) e di successivo svuotamento e propulsione del sangue (diastole) si ripetono in modo continuo attraverso i vasi sanguigni, dando origine a un' onda pressoria che si propaga lungo tutta la circolazione. Questa "perturbazione" pressoria si trasmette lungo le pareti elastiche delle arterie con una velocità 10 volte maggiore a quella del sangue e può essere percepita come pulsazione anche a livello delle arterie periferiche. Però in questo processo si generano dei complicati fenomeni di riflessione delle onde pressorie, dovute alle resistenze periferiche (arterie terminali ed arteriole) caratterizzanti intrinsecamente la circolazione, andando così a "sporcare" i segnali di pressione periferica che noi misuriamo e registriamo clinicamente.

Per indagare su questa complessa questione, Herd ha effettuato esperimenti condotti su ampi range di condizioni fisiologiche, su cani, registrandone i parametri emodinamici: portata cardiaca (variazioni indotte con prelievi di sangue simulando emorragia e misura di tale variabile emodinamica col metodo di termodiluizione), frequenza cardiaca, pressione in aorta ascendente e pressione in arteria femorale. Misurando e registrando le forme d'onda e i valori medi di tali parametri, in modo da ottenere una significativa base di dati battito a battito,

Herd ha riscontrato che nei cani la stima migliore della portata media aortica, ottenuta tramite l'equazione (1.1), si ricava dai valori di pressione arteriosa misurata nell' aorta ascendente.

Herd ha verificato inoltre che considerando una relazione lineare tra pressione e portata cardiaca, quindi ipotizzando un valore di complianza C costante nella (1.1), si ottengono stime peggiori rispetto all' assunzione di una relazione esponenziale tra la CO e la pressione, quindi assumendo un valore per C in funzione della pressione. Questo concorda con ciò che ci si aspetta dalla teoria, in quanto la complianza dei vasi sanguigni è dipendente intrinsecamente dalla pressione trasmurale.

1.2 Monitoraggio della CO dall'analisi di una forma d'onda di pressione periferica proposto da R. Mukkamala

Il profilo della pressione sanguigna cambia in maniera significativa mentre transita lungo l'albero arterioso ^{O'Rourke 1984}. Il motivo risiede nel fatto che la circolazione non è semplicemente un sistema concentrato come suggerisce il modello Windkessel, sul quale si basano diversi metodi di stima della CO , ma un complicato sistema distribuito con disadattamenti di impedenze a causa dei vasi conici, delle biforcazioni e delle variazioni di calibro. Ne consegue che l'onda pressoria, originata alla radice aortica e propagata lungo la circolazione sanguigna, viene "sporcata" dai complessi fenomeni di riflessione che si verificano in ogni sito della circolazione in cui si presentano *mismatch* di impedenze, con conseguenti variazioni di fase e di ampiezza nelle onde. Ne consegue che il segnale di pressione arteriosa periferica misurato è distorto rispetto al segnale di pressione che in realtà vorremmo rilevare.

Secondo Mukkamala la caratteristica comune di varie tecniche precedenti per il monitoraggio di CO partendo dalla conoscenza dell' ABP , risiede nel fatto che l'analisi dei profili pressori periferici è sempre stata effettuata su scale temporali brevi, contenute all'interno di un solo periodo cardiaco ^{Mukkamala 2006}. A causa degli effetti distorcenti dei fenomeni di riflessione d'onda, i metodi precedentemente sviluppati non sono mai stati

ampiamente adottati per i loro limiti: 1) sono metodi che si basano su misure di ABP centrale, ovvero la pressione al livello dell'aorta ascendente, dove gli effetti cumulativi di riflessione d'onda risultano più attenuati ^{Noordergraaf 1978}; 2) l'ABP centrale è raramente misurabile in un paziente a causa del rischio di formazione di coaguli e di successivo tromboembolismo; 3) potrebbero essere soggetti a errori significativi a causa dei complessi fenomeni di propagazione delle onde, la cui natura varia notevolmente tra diversi individui, stati di malattia e siti di misura nell'albero arterioso.

Un esempio di metodologia affetta da questi fenomeni è la tecnica del decadimento diastolico basata sul fatto che, in accordo col modello Windkessel, durante ogni intervallo diastolico il profilo della pressione arteriosa dovrebbe decadere come un puro esponenziale secondo la costante di tempo τ , pari al prodotto tra resistenza periferica totale (TPR) e complianza arteriosa (C). Assumendo la C invariante, dall'affermazione precedente sarebbe facile determinare, a meno della costante moltiplicativa C, una CO proporzionale a:

$$CO = \frac{\frac{1}{T} * \int_0^T P(t) dt}{TPR} \propto \frac{\frac{1}{T} * \int_0^T P(t) dt}{\tau} \quad (1.2)$$

Tuttavia il metodo del decadimento diastolico così formulato risulta limitato: le registrazioni effettuate in fase diastolica della pressione periferica non appaiono come un puro decadimento esponenziale causa i fenomeni riflessivi associati alla propagazione delle onde.

Mukkamala si propone di risolvere tutti questi problemi riguardanti le onde pressorie, ispirandosi alla teoria delle linee di trasmissione, secondo la quale gli effetti dei fenomeni di riflessione diminuiscono considerando scale temporali più ampie ^{Noordergraaf 1978}. Per comprendere questo concetto, ipotizziamo un caso in cui l'intervallo temporale considerato sia sufficientemente lungo da rendere la lunghezza d'onda λ delle onde pressorie propagate più grande delle dimensioni dell'albero arterioso. Con questa scala temporale il sistema arterioso agisce come un singolo serbatoio di sangue, rendendo quindi valido il modello Windkessel. Inoltre, essendo il sistema circolatorio continuamente perturbato

da fenomeni come la respirazione che si ripetono secondo periodi temporali maggiori del ciclo cardiaco, i profili pressori sono carichi di informazioni a lungo periodo.

Il metodo proposto da Mukkamala sfrutta quanto detto sopra ^{Mukkamala 2006}. Analizzando una singola forma d'onda di ABP periferica $y(t)$ attraverso un ampio intervallo temporale di 6 minuti, viene costruito un segnale di contrazione cardiaca $x(t)$ sotto forma di treno di impulsi, aventi area pari alla differenza tra pressione sistolica e pressione di inizio del battito in corso. Successivamente, viene valutata la funzione di risposta all'impulso $h(t)$ che lega $x(t)$ e $y(t)$ tramite la legge di convoluzione:

$$y(t) = x(t) \otimes h(t) \triangleq \int_{-\infty}^{+\infty} x(\tau) * h(t - \tau) d\tau \triangleq \int_{-\infty}^{+\infty} x(t - \tau) * h(\tau) d\tau \quad (1.3)$$

sfruttando il metodo dei minimi quadrati per risolvere il sistema di equazioni generate applicando la (1.3) ad ogni periodo cardiaco ennesimo. L' $h(t)$, così stimata, rappresenta la risposta pressoria ABP a una singola e solitaria contrazione cardiaca e raffigura il tipico andamento di decadimento esponenziale puro, che risulterebbe se l'attività cardiaca pulsatile cessasse bruscamente (non appena svaniscono le riflessioni d'onda alle alte frequenze). Ora è possibile applicare a $h(t)$, nell' intervallo temporale variabile dai 2 ai 4 secondi dopo che $h(t)$ ha raggiunto il suo valore di picco, il metodo del decadimento diastolico, in modo da determinare con l'equazione:

$$h(t) = A * e^{\frac{-t}{\tau}} + w(t) \quad (1.4)$$

la costante di tempo $\tau = TPR * C$ attraverso la minimizzazione dell'errore residuo $w(t)$ nel senso dei minimi quadrati. Infine CO viene calcolata a meno di un fattore di scala costante pari a $1/C$ tramite la legge di Ohm:

$$CO \propto \frac{\overline{y(t)}}{\tau} \quad (1.5)$$

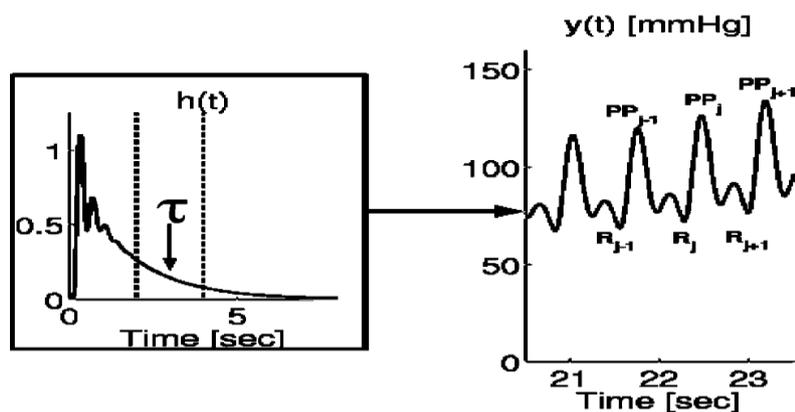


Figura 1.1 - Funzione di risposta all'impulso $h(t)$ rappresentante la risposta pressoria a una singola contrazione cardiaca, registrazione di profilo di ABP periferica $y(t)$.

[Fonte: Continuous Cardiac Output Monitoring by Peripheral Blood Pressure Waveform Analysis, R. Mukkamala, A. Reisner, H. Hojman, R. Mark, R. Cohen, 2006]

Concludendo, il punto di forza del metodo sta nel fatto che attraverso un'analisi su scale temporali ampie, sicuramente maggiori del singolo periodo cardiaco, dalle variazioni di un profilo di ABP è possibile valutare la CO aggirando i complessi fenomeni di riflessione delle onde, rendendo quindi la stima meno dipendente dal sito, dal soggetto e dal particolare stato di malattia in cui viene misurata l'ABP di partenza. Nonostante la tecnica di Mukkamala sia poco invasiva e abbastanza accurata, non fornisce una misura di CO battito-battito, ma il valore di CO è ottenibile solo ogni intervallo temporale nel quale registriamo l'ABP, che da 6 minuti, come definito sopra, potrebbe essere ridotto fino a 90 secondi, assicurandosi però di non peggiorare in accuratezza.

Capitolo 2

STIMA DELLA PORTATA MEDIA AORTICA E DELLA RESISTENZA PERIFERICA TOTALE DI T.A. PARLIKAR E COLLABORATORI

2.1 Il modello Windkessel

Il modello Windkessel fu proposto da Otto Frank nel 1899 per rappresentare la circolazione sistemica in una maniera molto semplificativa. Tale modello descrive come il flusso sanguigno si trasforma da pulsatile a quasi continuo durante il transito nell'albero arterioso sistemico. L'albero arterioso sistemico viene considerato come un grande serbatoio elastico, che, attraverso la valvola aortica, riceve sangue dal ventricolo sinistro in modo pulsatile e cede sangue alle arteriole e ai capillari, visti complessivamente come una resistenza vascolare equivalente. A valle dei capillari si ha la circolazione venosa sistemica, che si suppone a pressione nulla. Questa rappresentazione consente di ricavare la morfologia della pressione arteriosa ^{Frank 1927}.

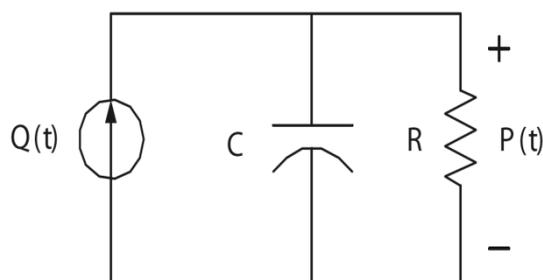


Figura 2.1 - Rappresentazione circuitale del modello Windkessel.

Un aspetto importante del modello è quello di concentrare le proprietà distribuite resistive e capacitive dell'intero albero arterioso in due elementi: un resistore R che rappresenta la resistenza periferica totale (TPR) e un condensatore C che rappresenta le proprietà elastiche dei rami arteriosi del sistema.

Imporre questi due parametri come costanti implica una grossa approssimazione della realtà: per i vasi sanguigni non vige una relazione lineare tra pressione e volume, che viene invece assunta ponendo la capacità C come entità costante.

L'equazione differenziale che descrive il modello Windkessel al tempo t é:

$$C * \frac{dP(t)}{dt} + \frac{P(t)}{R} = Q(t) \quad (2.1)$$

dove $P(t)$ rappresenta la pressione sanguigna arteriosa alla radice aortica al tempo t e $Q(t)$ rappresenta la portata cardiaca. Questa equazione mostra che la costante di tempo $\tau = R * C$ governa la dinamica intra-ciclo del modello Windkessel, ma allo stesso tempo tale costante governa anche le dinamiche inter-ciclo ^{Parlikar 2006}. La stessa dinamica può essere vista in termini elettrici, dove la corrente equivale alla portata $Q(t)$, la tensione alla pressione $P(t)$ e la costante di tempo τ viene utilizzata spesso nello studio dei circuiti elettrici, in particolare nei circuiti RC , e caratterizza il periodo di tempo necessario per la carica (o la scarica) del condensatore.

Durante l' n -esimo ciclo cardiaco il cuore eietta un volume di sangue SV_n nel sistema arterioso. Assumendo un'azione pompante impulsiva da parte del cuore, possiamo scrivere:

$$Q(t) = \sum_n SV_n * \delta(t - t_n) \quad (2.2)$$

dove t_n è il tempo di inizio dell' n -esimo battito e $\delta(t)$ è l'impulso di Dirac. Integrando la (2.1) rispetto all'infinitesimale fase di eiezione dt si ottiene che:

$$\int_0^{dt} C * \frac{dP(t)}{dt} dt + \int_0^{dt} \frac{P(t)}{R} dt = \int_0^{dt} Q(t) dt$$

considerando dt infinitesimo il secondo termine addizionato tende a zero e risulta:

$$SV_n = C * PP_n \quad (2.3)$$

dove PP_n indica la differenza tra la pressione sistolica e diastolica nell' n -esimo periodo cardiaco, ovvero definiamo SAP_n e DAP_n rispettivamente come le pressioni sistolica e diastolica nello stesso ciclo e poniamo $PP_n = SAP_n - DAP_n$. La relazione (2.3), dedotta assumendo un ingresso impulsivo, fuori da questa ipotesi risulterebbe grossolana perché non descrive perfettamente la realtà. Infatti, il termine SV_n trascura il volume di sangue che dalle arterie passa ai capillari periferici durante l'eiezione del ventricolo sinistro. Invece il termine $PP_n = SAP_n - DAP_n$ di pressione fine meno inizio eiezione in realtà sarebbe diverso perché, visualizzando un segnale di pressione aortica misurata in un individuo, la pressione di fine fase eiezione ventricolare è inferiore rispetto al valore SAP di pressione sistolica.

Assumiamo T_n come la durata del ciclo cardiaco n -esimo, cioè il battito che comincia al tempo t_n e termina al tempo t_{n+1} (quindi $T_n = t_{n+1} - t_n$). Per definizione, la portata media cardiaca CO (cardiac output) durante l' n -esimo battito cardiaco è data da:

$$CO_n = \frac{SV_n}{T_n} = C_n * \frac{PP_n}{T_n} \quad (2.4)$$

dove la prima uguaglianza rappresenta semplicemente la definizione, mentre la seconda è stata ottenuta sostituendovi la (2.3).

2.2 Modello mediato battito a battito

Noti i valori di pressione sistolica e diastolica di ogni n -esimo battito cardiaco, possiamo usare la relazione (2.4) per stimare i corrispondenti valori di portata cardiaca relativa ad ogni n -esimo battito. Tuttavia notiamo che la relazione (2.3) è basata interamente sul solo periodo di eiezione istantaneo assunto in questo modello e, di conseguenza, la stima di CO ottenuta tramite la (2.4) non tiene conto delle informazioni contenute nel resto del ciclo cardiaco, che potrebbero essere impiegate per ottenere una stima meglio condizionata. In particolare non abbiamo ancora sfruttato il fatto che la (2.1) relaziona tra loro le variabili durante l'intero ciclo cardiaco e tiene in considerazione tutte le

variazioni delle variabili che possono presentarsi tra un battito e il successivo, che fino ad ora non abbiamo considerato interamente.

Per riflettere meglio sul comportamento intra-ciclo e inter-ciclo, si esegue l'operazione di media integrale della (2.1) su tutta la durata T_n del ciclo cardiaco n -esimo, e non sulla sola fase di eiezione. Considerando R e C come parametri costanti all'interno di ogni ciclo cardiaco, ma permettendo loro di variare da ciclo a ciclo, l'operazione di media integrale rispetto all' n -esimo ciclo porta alla relazione seguente Parlikar 2007:

$$\frac{1}{T_n} \int_{t_n}^{t_{n+1}} C_n * \frac{dP(t)}{dt} dt + \frac{1}{T_n} \int_{t_n}^{t_{n+1}} \frac{P(t)}{R_n} dt = \frac{1}{T_n} \int_{t_n}^{t_{n+1}} Q(t) dt$$

$$C_n * \frac{\Delta P_n}{T_n} + \frac{\bar{P}_n}{R_n} = CO_n \quad (2.5)$$

dove

$$\Delta P_n = P(t_{n+1}) - P(t_n) \quad (2.6)$$

è la differenza di pressione tra un battito e il successivo al tempo di inizio di ogni impulso pressorio e

$$\bar{P}_n = \frac{1}{T_n} * \int_{t_n}^{t_{n+1}} P(t) dt \quad (2.7)$$

è la pressione arteriosa media relativa al periodo cardiaco in esame. Notare che la (2.5) ottenuta è esattamente la versione tempo-discreta dell' equazione (2.1) di partenza, con il primo e il secondo termine che ora rappresentano flussi medi relativi al battito in esame attraverso il capacitore e il resistore. Combinando la (2.4) con la (2.5) otteniamo:

$$\frac{\Delta P_n}{T_n} + \frac{\bar{P}_n}{\tau_n} = \frac{PP_n}{T_n} \quad (2.8)$$

dove $\tau_n = Rn * Cn$ rappresenta l'unica incognita.

Essendo problematica la determinazione della PP_n centrale dalle forme d'onda di pressione periferica, causa i complessi fenomeni

di riflessione d'onda, adottiamo l'espressione presentata da J.A. Herd, riportata anche nel capitolo precedente (1.1), per stimare la PP_n in funzione della pressione media \bar{P}_n e della pressione diastolica DAP_n relative al ciclo considerato:

$$PP_n = \alpha * (\bar{P}_n - DAP_n) \quad (2.9)$$

dove α è una costante ^{Herd 1966}. Considerando una forma d'onda di pressione triangolare come quella generica di figura 2.2 risulterà $\alpha = 2$. Infatti dalla figura possiamo osservare che:

$$PP_n = SAP_n - DAP_n = \frac{(\text{Area sottesa del triangolo}) * 2}{T_n}$$

di conseguenza:

$$\bar{P}_n - DAP_n = \frac{(\text{Area sottesa del triangolo})}{T_n}$$

e ciò verifica che con queste ipotesi α è pari a 2. Tuttavia la CO stimata applicando il metodo non sarà troppo sensibile al preciso valore che α assume.

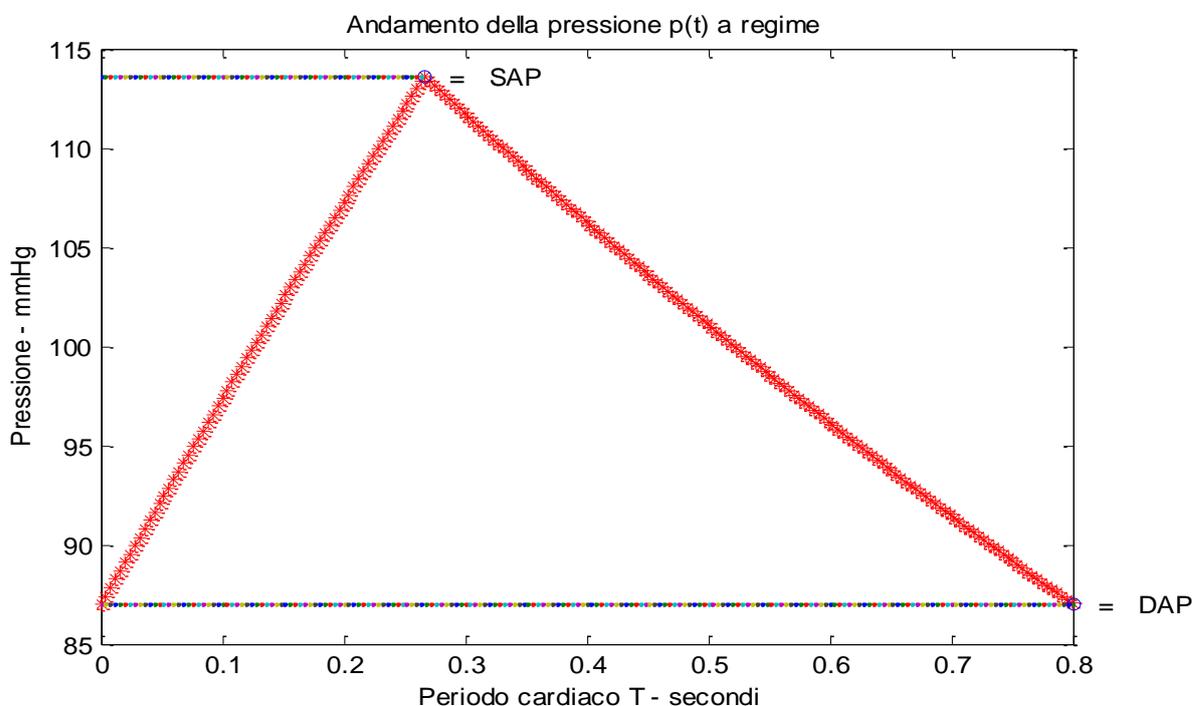


Figura 2.2 - Rappresentazione di un generico segnale di pressione aortica triangolare durante un periodo cardiaco T_n di 0.8 sec. I

valori di pressione sistolica (SAP) e diastolica (DAP) corrispondono al valore massimo e minimo di pressione in mmHg.

2.3 Stima

L'equazione (2.8) può essere usata per stimare il valore di τ_n dalla conoscenza delle quantità rimanenti. Attraverso una finestra di dati comprendente un numero dispari di battiti centrati nel periodo n e, assumendo che τ_n sia essenzialmente costante all'interno di tale finestra, utilizziamo l'equazione (2.8) applicandola a ciascuno dei battiti contenuti all'interno della finestra in modo da ottenere un set di equazioni lineari nella sola incognita $1/\tau_n$. La stima desiderata si ottiene applicando ora il metodo dei minimi quadrati lineari. Ripetendo il processo su una finestra scorrevole di dati produciamo una stima di $1/\tau_n$ per ogni battito.

La portata media cardiaca può essere ora stimata sfruttando la (2.5), riscritta come segue in modo da rendere chiara la dipendenza da $1/\tau_n$:

$$CO_n = C_n * \left(\frac{\Delta P_n}{T_n} + \frac{\overline{P_n}}{\tau_n} \right) \quad (2.10)$$

L'espressione convenzionale di CO trascura la variabilità battito a battito e per questo omette il termine $\Delta P_n/T_n$, è quindi valida solo in caso di regime stazionario, mentre la (2.10) risulta essere più generale. La determinazione di C_n utilizzando dati di calibrazione è discussa nel paragrafo seguente.

Anche la resistenza periferica totale è un'importante parametro cardiovascolare. Nell'ambito clinico, la TPR è definita come il rapporto tra la pressione media arteriosa e la portata cardiaca, questo equivale a considerare un regime periodico dove la ΔP_n risulta nulla. Tuttavia, tenendo in considerazione la variabilità battito a battito, espressa appunto nella (2.10), e considerando un flusso transitorio attraverso la compliance arteriosa, la R_n assume questa espressione:

$$R_n = \frac{\bar{P}_n}{CO_n - C_n * \frac{\Delta P_n}{T_n}} \quad (2.11)$$

2.4 Calibrazione

Per calcolare CO_n utilizzando la (2.10) dobbiamo prima stimare la compliance C_n , sfruttando una o più misure di riferimento relative alla CO e alle pressioni corrispondenti. Una volta valutata la compliance, risaliamo poi alla portata cardiaca media di ogni battito attraverso la (2.10). Possiamo scegliere percorsi differenti a seconda di come assumiamo C_n : possiamo approssimarla come un parametro costante, oppure considerarla pressione-dipendente.

Se assumiamo la compliance costante, che alla fine è la stessa ipotesi su cui si basa il modello Windkessel, sfruttiamo il metodo dei minimi quadrati per stimare il valore di C . Durante questo procedimento possiamo scegliere di minimizzare la funzione costo classica tipica di un modello lineare nei parametri, ovvero scegliamo il valore di C che minimizza la somma degli scarti al quadrato, oppure possiamo introdurre una funzione criterio che porti a minimizzare il root-mean-square-normalized error (RMNSE), ricorrendo ad algoritmi di aggiustamento dei parametri che sono generalmente disponibili nelle più diffuse librerie di programmi matematici, nel caso di MATLAB mi riferisco all'istruzione *fminsearch*.

Per quanto riguarda l'RMNSE, non è altro che la normalizzazione del *root-mean-square-error* (RMSE), parametro abitualmente utilizzato per misurare la differenza tra i valori predetti attraverso un modello e i valori osservati dall'ambiente che si sta "modellizzando" Parlikar 2007. Queste differenze spesso vengono chiamate residui e l'RMSE serve solo per aggregarle in un unico termine che le rappresenti. Matematicamente:

$$RMNSE = \frac{RMSE}{X_{obs}}$$

con

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_{obs,i} - X_{model,i})^2}{n}} \quad (2.12)$$

Se invece consideriamo la compliance pressione-dipendente, ossia adottiamo un modello dipendente dai cicli cardiaci per C_n , possiamo ottenere dei risultati migliori. Una scelta semplice può essere assumere una dipendenza di C_n da \bar{P}_n del tipo:

$$C_n = \gamma_1 + \gamma_2 * \bar{P}_n \quad (2.13)$$

Infatti, nella realtà biologica la relazione tra il volume dei vasi sanguigni e la corrispondente pressione interna non ha un andamento lineare, ma la pendenza della curva varia al variare della pressione trasmurale. Dunque per un generico vaso $\frac{dV}{dt} = \frac{dV}{dP} * \frac{dP}{dt} = C * \frac{dP}{dt}$, con C parametro dipendente dalla pressione. Di conseguenza, adottando dati di calibrazione realmente misurati su un paziente, seguendo questa linea con C_n variabile da battito a battito, troveremo una miglior stima anche per CO_n . La calibrazione può essere eseguita applicando il metodo dei minimi quadrati lineari nei parametri ad un sistema di equazioni ottenute sostituendo la (2.13) alla (2.10) ^{Parlikar 2007}.

2.5 Dataset

Gli autori hanno testato l'algoritmo delineato sopra sul set di dati utilizzati da Mukkamala, dove alcuni suini sono stati studiati nell'ambito di un protocollo approvato dal MIT Committee on Animal Care ^{Mukkamala 2006}.

I dati contengono misure di ECG, pressione sanguigna arteriosa radiale (rABP), pressione sanguigna arteriosa femorale (fABP) e flusso aortico (AF) misurato con sonda di flusso ultrasonica, tutti campionati a 250 Hz e con una risoluzione di ampiezza di 16 bit. Da queste forme d'onda si derivano pressione sanguigna arteriosa sistolica, diastolica e media. La CO vera è stata calcolata attraverso la media integrale del flusso aortico su ogni battito.

2.6 Risultati ottenuti dagli autori

I risultati riportati sotto sono stati ottenuti usando 100 punti di calibrazione per ogni animale e adottando per la compliance un modello pressione-dipendente. In realtà rappresentano meno dell'1% dei dati registrati per ogni animale, ma questo non è rilevante, considerando che i risultati finali cambiano poco variando il numero di punti usati per la calibrazione da pochi come 10 a tanti come 1000.

La tabella 2.3 riassume l'errore ottenuto per ogni suino usando le forme d'onda, sia della pressione radiale *rABP*, che femorale *fABP*, per valutare la portata cardiaca media. I risultati ottenuti mostrano un RMSNE medio di circa il 12%, che è inferiore alla soglia del 15% ritenuta accettabile in letteratura per scopi clinici ^{Lu 2006}.

| Animale | Numero di confronti | RMNSE (%) Usando <i>rABP</i> | RMNSE (%) Usando <i>fABP</i> |
|---------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 14604 | 15.4 | 10.2 |
| 2 | 14404 | 10.6 | 9.4 |
| 3 | 12088 | 9.7 | 8.8 |
| 4 | 18155 | 11.1 | - |
| 5 | 14113 | 8.4 | 12.6 |
| 6 | 9370 | 15.8 | 19.5 |
| Totale | 82734 | 11.9 | 12.1 |

Tabella 2.3 - RMNSE relativi alla CO stimata per ogni animale usando finestre di dati di 360 battiti cardiaci. Finestre di dati di ampiezza differenti portano a errori simili.

La figura 2.4 mostra la CO reale misurata (TCO) e quella stimata (ECO), la frequenza cardiaca *HR*, la *rABP* media, la resistenza *TPR* reale e stimata e i vari farmaci infusi all'animale 1. I picchi che si riscontrano nei grafici dell'*HR* e della *TPR* sono dovuti al mancato filtraggio. I valori stimati di CO e *TPR* inseguono la portata cardiaca e la *TPR* reali misurate in maniera abbastanza corretta, nonostante le maggiori variabili emodinamiche siano state fatte variare indipendentemente lungo ampi range di valori. Inoltre, data la natura continua della CO e della *TPR* stimate, gli interventi farmacologici sono stati seguiti abbastanza fedelmente.

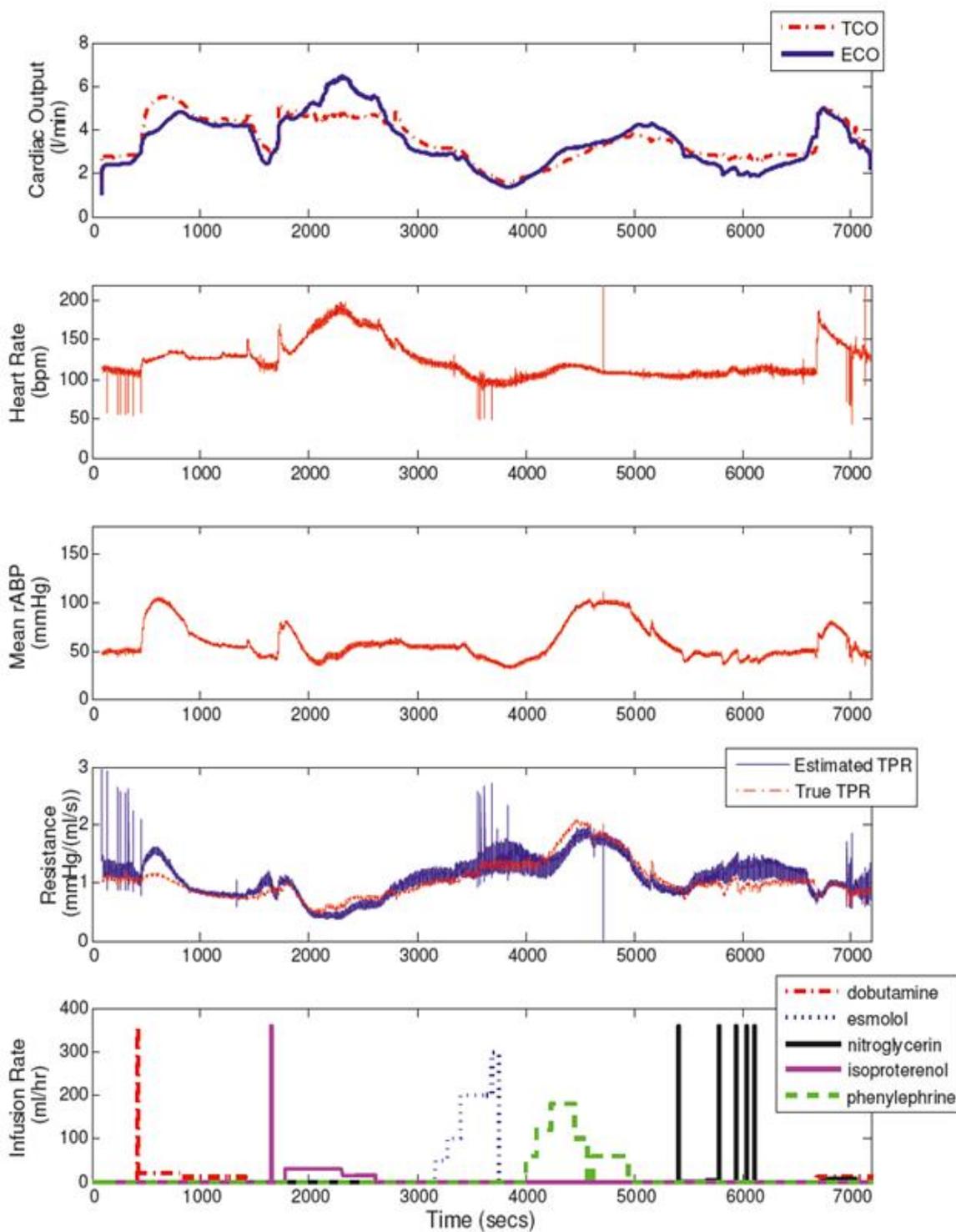


Figura 2.4 - Portata cardiaca reale misurata (TCO) e stimata (ECO), frequenza cardiaca (HR), pressione sanguigna arteriosa radiale rABP media, resistenza periferica totale (TPR) misurata e stimata, infusioni farmacologiche relative all' animale 1.

[Fonte: Model-Based Estimation of Cardiac Output and Total Peripheral Resistance, T.A. Parlikar, T. Heldt, G.V. Ranade, G.C. Verghese, 2007]

Il metodo in esame è stato confrontato con altre tecniche di stima di CO basate sul modello Windkessel e con il metodo proposto da Mukkamala. Per fare confronti significativi è stata adottata una calibrazione media di tutte le stime. La tabella 2.5 riporta i risultati di questa analisi. Complessivamente il metodo (anche considerando la compliance costante) produce essenzialmente risultati equivalenti ai metodi proposti da Mukkamala e Herd, che risultano i migliori tra tutti i metodi verificati.

| Metodo di stima di CO | Relazione matematica per la stima di CO_n $CO_n =$ | RMNSE (%) Usando rABP | RMNSE (%) Usando fABP |
|----------------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| Parlikar | $C_n * \left(\frac{\Delta P_n}{T_n} + \frac{\bar{P}_n}{\tau_n} \right)$ | 13.5 | 15.2 |
| Mukkamala [7] | Modello ARMA | 14.0 | 15.0 |
| Herd[6] | $C * HR_n * (\bar{P}_n - DAP_n)$ | 14.0 | 15.9 |
| Pressione media modificata | $C * HR_n * \bar{P}_n$ | 18.6 | 20.0 |
| Windkessel statico [8] | $C * HR_n * (SAP_n - DAP_n)$ | 21.1 | 18.8 |
| Pressione media | \bar{P}_n scalata | 31.6 | 33.6 |

Tabella 2.5 - RMNSE medio per varie CO stimate riportate in letteratura.

In campioni di dati dove la variabilità battito a battito è significativa, il metodo è fondamentalmente migliore dei metodi statici che analizzano solo la forma d'onda della pressione arteriosa intra battito ^{Parlikar 2007}. La differenza sostanziale sta nel rapporto $\Delta P_n / T_n$ che compare nella (2.10) dove, diversamente dai metodi convenzionali validi in un regime periodico in cui la ΔP_n viene considerata nulla, si riflette la variabilità della pressione arteriosa dipendente dalla variabilità intrinseca del ciclo cardiaco.

Capitolo 3

APPLICAZIONE DEL METODO DI T.A. PARLIKAR E COLLABORATORI A UN DATA SET SIMULATO E DISCUSSIONE RISULTATI OTTENUTI

Il metodo proposto da Parlikar è implementabile sfruttando uno dei tanti diffusi programmi matematici di calcolo numerico, in questo elaborato faremo ricorso a MATLAB.

3.1 Preparazione di un data set simulato

Per poter applicare il metodo di Parlikar è necessario disporre di un set di dati battito a battito contenente i valori di pressione arteriosa (*ABP*) periferica sistolica (SAP_n), diastolica (DAP_n), media (\bar{P}_n) e i valori reali di portata media aortica (*CO*) da utilizzare come misure di riferimento.

Cominceremo col supporre in ingresso al modello Windkessel una portata aortica $q(t)$ costituita da una successione periodica, con periodo T , di impulsi rettangolari di durata t_s e ampiezza Q . Di conseguenza l'espressione della portata media aortica *CO* sarà:

$$CO = \frac{SV}{T} = \frac{1}{T} \int_{T_n}^{T_{n+1}} q(t) dt = \frac{Q * t_s}{T} \quad (3.1)$$

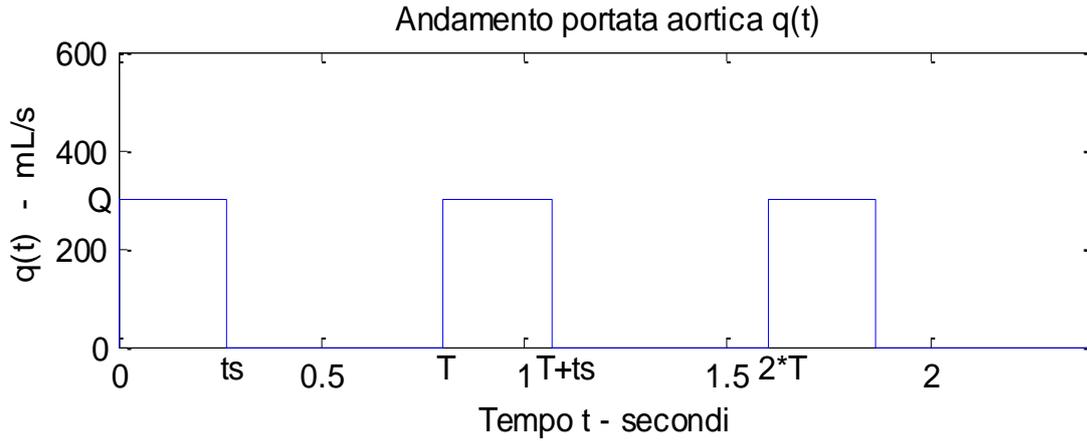


Figura 3.1 - Forma d'onda di portata aortica $q(t)$ costituita da una successione periodica, con periodo $T = 0.8$ s, di impulsi rettangolari di durata $t_s = (1/3) * T$ e ampiezza $Q = 300$ mL/s.

Facendo riferimento al generico periodo, ponendo $t=0$ in corrispondenza del fronte di salita della portata applicata, risolviamo l'equazione differenziale del modello Windkessel (2.1) rispetto alla funzione $p(t)$, ottenendo le seguenti equazioni, dove $\tau = R * C$:

$$\text{per } 0 < t < t_s, \quad p(t) = p(0) * e^{-\frac{t}{\tau}} + Q * R * \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right) \quad (3.2)$$

$$\text{per } t_s < t < T, \quad p(t) = p(t_s) * e^{-\frac{(t-t_s)}{\tau}}$$

$$\text{con } p(t_s) = p(0) * e^{-\frac{t_s}{\tau}} + Q * R * \left(1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}\right) \quad (3.3)$$

Dopo un tempo pari a $5 * \tau$ il sistema può considerarsi a regime. Esaurito il transitorio la pressione arteriosa $p(t)$ risulterà periodica con lo stesso periodo T , per cui dovrà essere soddisfatta la condizione di periodicità: $p(0) = p(T)$. Ricavando dalla (3.3) $p(T)$ e imponendo la condizione di periodicità:

$$p(T) = p(t_s) * e^{-\frac{(T-t_s)}{\tau}} = \left(p(0) * e^{-\frac{t_s}{\tau}} + Q * R * \left(1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}\right) \right) * e^{-\frac{(T-t_s)}{\tau}} = p(0)$$

$$p(0) = p(T) = \frac{Q * R * \left(e^{\frac{t_s}{\tau}} - 1\right)}{e^{\frac{T}{\tau}} - 1} = DAP \quad (3.4)$$

Infine dalla (3.3) si ricava:

$$p(t_s) = p(0) * e^{\frac{T-t_s}{\tau}} = SAP \quad (3.5)$$

Attraverso le relazioni precedenti si può generare in MATLAB il segnale di ABP periferica $p(t)$. Adottando valori tipici dei parametri che compaiono nelle equazioni:

$$T = 0.8 \text{ s}; \quad HR = 1/T = 1,25 \text{ Hz} = 75 \text{ battiti/min};$$

$$SV = 80 \text{ mL};$$

$$t_s = (1/3) * T = 0.2667 \text{ s};$$

$$Q = SV/t_s = 80/t_s = 300 \text{ mL/s};$$

$$CO = SV/T = (Q*t_s)/T = 80 \text{ mL}/0.8 \text{ s} = 100 \text{ mL/s} = 6 \text{ L/min};$$

$$R = 1 \text{ mmHg*s*mL}^{-1};$$

$$C = 2 \text{ mL/mmHg};$$

$$\tau = R*C = 2 \text{ s};$$

la forma d'onda di ABP periferica $p(t)$, che si ottiene con dati campionati a una frequenza di 250 Hz e ponendo condizioni iniziali di pressione nulla ($p(0)=0$), è del tipo illustrato in figura.

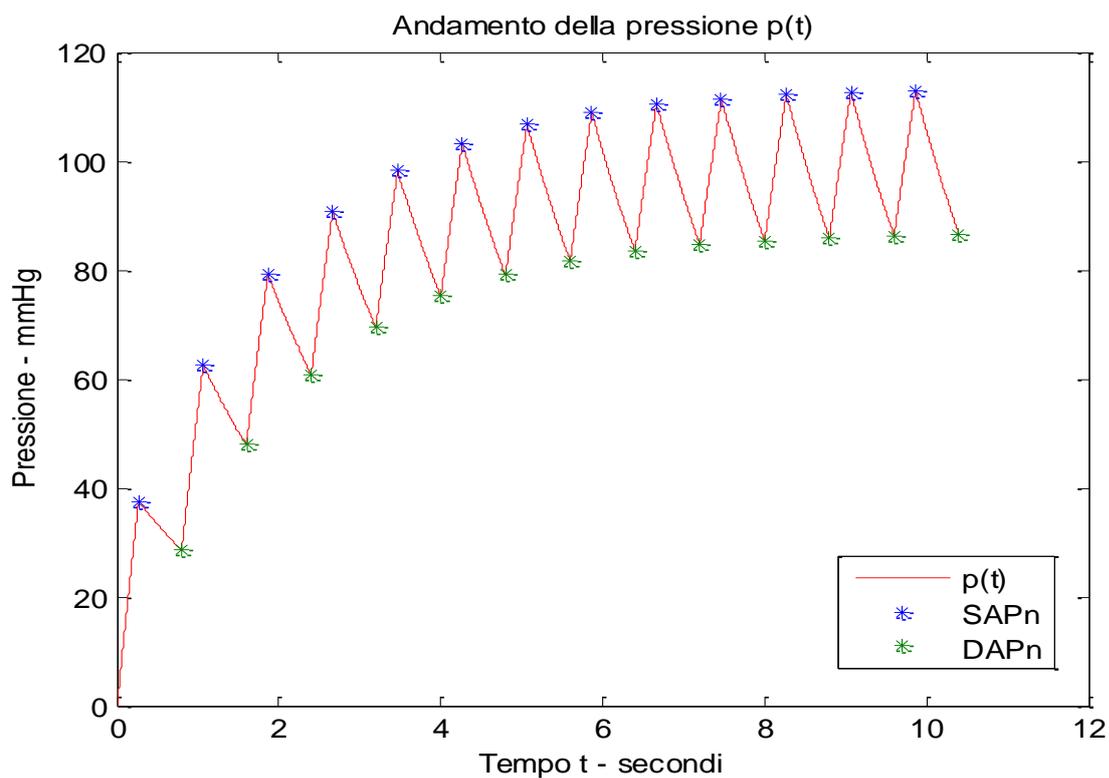


Figura 3.2 - Andamento della pressione $p(t)$ simulata ponendo $p(0)=0$.

Dal grafico, raffigurante una sequenza di 13 cicli cardiaci, si osserva una prima fase transitoria della pressione $p(t)$; raggiunto il tempo $t=5*\tau=10$ secondi il sistema può considerarsi a regime e la pressione diventa periodica. I punti evidenziati in colore blu (verde) sono i valori di pressione sistolica (diastolica) relativi ad ogni n -esimo battito cardiaco, ovvero rappresentano i dati di SAP_n e DAP_n necessari per l'applicazione del metodo di Parlikar.

Volendo evidenziare l'andamento della ABP a regime:

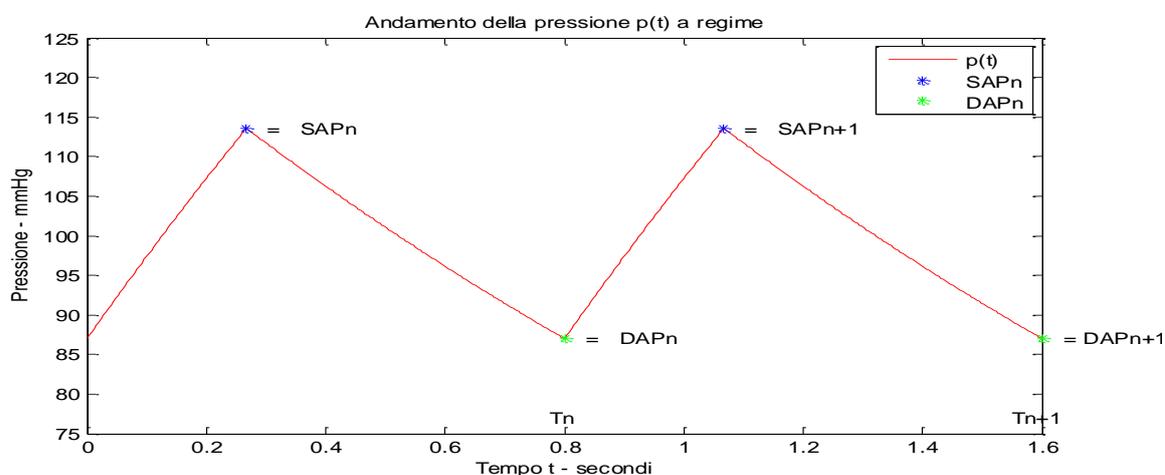


Figura 3.3 - Andamento della $p(t)$ simulata a regime.

Le misure di riferimento relative alla CO per l'operazione finale di calibrazione le otteniamo facilmente dalla (3.1).

L'ultimo parametro necessario per poter sottoporre un paziente al metodo di Parlikar è la pressione media battito a battito \bar{P}_n . In questa fase, nel procedimento viene utilizzata la (2.9), perché la determinazione della PP_n centrale dalle forme d'onda di ABP periferica è problematica, causa i complessi fenomeni di riflessione d'onda. Per introdurre in questa trattazione gli stessi errori che potrebbero scaturire dalle assunzioni adottate da Parlikar, valutiamo la \bar{P}_n esplicitandola dalla (2.9). Considerando nuovamente una forma d'onda di pressione triangolare, ponendo cioè α pari a 2, otteniamo:

$$\bar{P}_n = \frac{PP_n}{\alpha} + DAP_n \stackrel{\alpha=2}{\implies} \bar{P}_n = \frac{SAP_n - DAP_n}{2} + DAP_n \quad (3.6)$$

Aggiungiamo quindi al nostro *data set* ipotetico tutti i valori di \bar{P}_n calcolati per ogni battito cardiaco.

Si noti che, variando a piacimento i parametri Q , t_s e T che compaiono nella (3.1), sarà possibile in una seconda fase ottenere differenti segnali di portata $q(t)$ in ingresso, quindi differenti segnali pressori $p(t)$ in uscita, di conseguenza differenti *data set* simulati su base battito-battito rappresentanti varie condizioni di funzionamento.

3.2 Applicazione del metodo ai dati simulati

Una volta costruito il nostro vettore di dati simulati si può procedere facilmente fino alla stima di CO_n , seguendo passo a passo il metodo presentato nel capitolo precedente. Si tratta di esplicitare dalle relazioni le variabili incognite e di stimarle dalla conoscenza delle quantità rimanenti. Nel procedimento, in diversi passaggi, è necessario applicare il metodo dei minimi quadrati: se siamo nel caso di modello lineare nei parametri, indipendentemente dal grado del polinomio approssimante, sfruttiamo l'equazione $\theta = (B^T * B)^{-1} * B^T * Y_s$, che in MATLAB equivale all'istruzione *polyfit*; se invece siamo nel caso di modello non lineare nei parametri dobbiamo sfruttare l'istruzione *fminsearch* di MATLAB.

La τ_n viene valutata assumendola costante all'interno di una finestra scorrevole di dati, realizzabile ad esempio attraverso un ciclo *for*, comprendente un numero dispari di battiti centrati in n . In questa fase è interessante capire qual è il numero ottimale di periodi cardiaci da considerare all'interno della finestra temporale che porta alla stima migliore, nella nostra analisi abbiamo utilizzato sequenze di 5 battiti.

3.3 Risultati ottenuti

Il metodo di Parlikar applicato al segnale di pressione $p(t)$ di figura 3.1 produce la stima della portata cardiaca battito a battito rappresentata in figura 3.4, dove la linea tratteggiata rappresenta la misura di CO di riferimento.

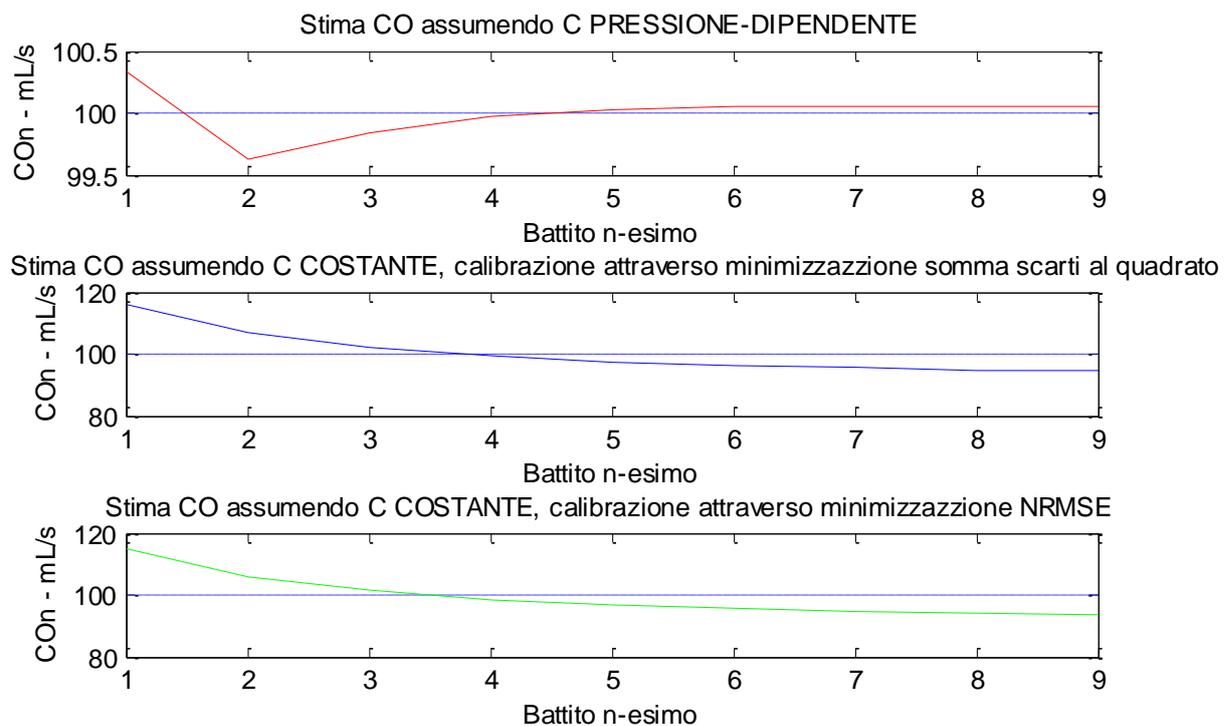


Figura 3.4 - Rappresentazione grafica della CO_n stimata, ottenuta attraverso 3 procedure di calibrazione differenti.

Sono graficate 3 curve rappresentanti i valori stimati di CO ottenute con tre procedure di calibrazione differenti. Nella rossa la complianza C è considerata pressione-dipendente, nelle altre due la C è assunta costante, ma mentre nella blu attraverso il metodo dei minimi quadrati si minimizza la somma degli scarti al quadrato, nella verde la funzione criterio minimizzata è l'RMNSE. In tutti e tre gli andamenti si può facilmente notare una prima fase in cui la stima erra maggiormente a causa del transitorio della pressione, caratterizzato da una ampia variabilità. In seguito al tendere della $p(t)$ a regime, anche la stima della CO tende a un valore che ci permette di determinare l'errore compiuto dal metodo una volta esaurito il transitorio. Per visualizzare graficamente i risultati ottenuti attraverso le tre diverse

procedure di calibrazione, si faccia riferimento al grafico di figura 3.5.

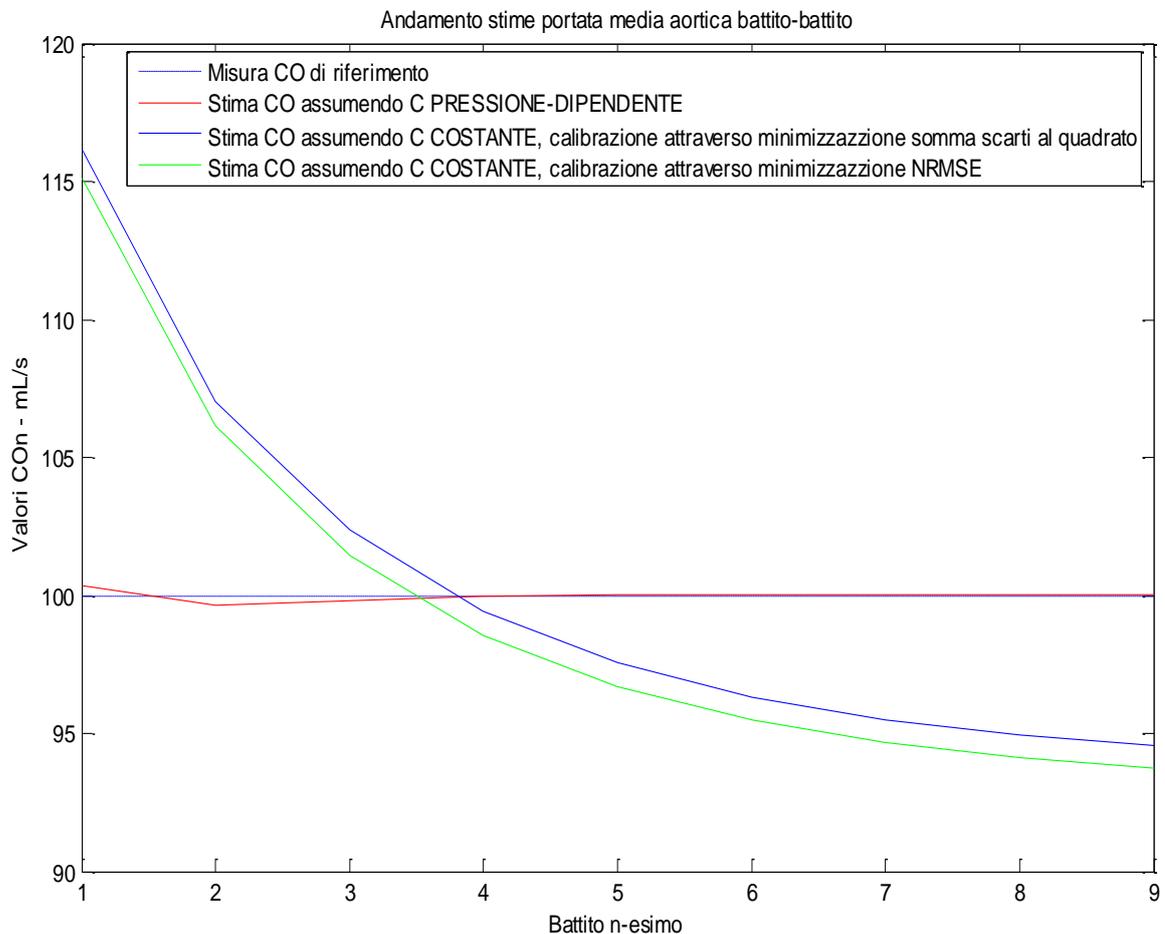


Figura 3.5 - Grafico comparativo delle stime di CO_n ottenute tramite le 3 differenti procedure di calibrazione.

Da una prima rapida analisi visiva si evince che la procedura di calibrazione assumendo la compliance pressione-dipendente porta alla stima migliore. Ciò viene confermato calcolando per le tre curve l’NRMSE medio complessivo e l’errore percentuale che si manifesta a regime tra la CO stimata e quella di riferimento. I risultati sono riportati nella tabella sottostante.

| Calibrazione adottata in | Curva rossa | Curva blu | Curva verde |
|--------------------------|-------------|-----------|-------------|
| NRMSE % | 0.1780 | 6.7581 | 6.7020 |
| Errore % a regime | -0.0467 | 5.4439 | 6.2604 |

Tabella 3.6 - Confronto errori stime ottenute dalle tre procedure di calibrazione: curva rossa C (pressione-dipendente), curva blu C (costante) che minimizza la somma degli scarti al quadrato, curva verde C (costante) che minimizza l'RMNSE.

Analizziamo con maggior dettaglio la CO stimata con la procedura di calibrazione che assume C pressione-dipendente secondo la relazione $C_n = \gamma_1 + \gamma_2 * \bar{P}_n$ e che, come detto in precedenza, porta a risultati più soddisfacenti. Applicando il metodo dei minimi quadrati si ottengono i seguenti valori: $\gamma_1 = 1,4474$ e $\gamma_2 = 0,0156$. La figura seguente mostra i valori stimati di C pressione-dipendente durante ogni ennesimo battito cardiaco.

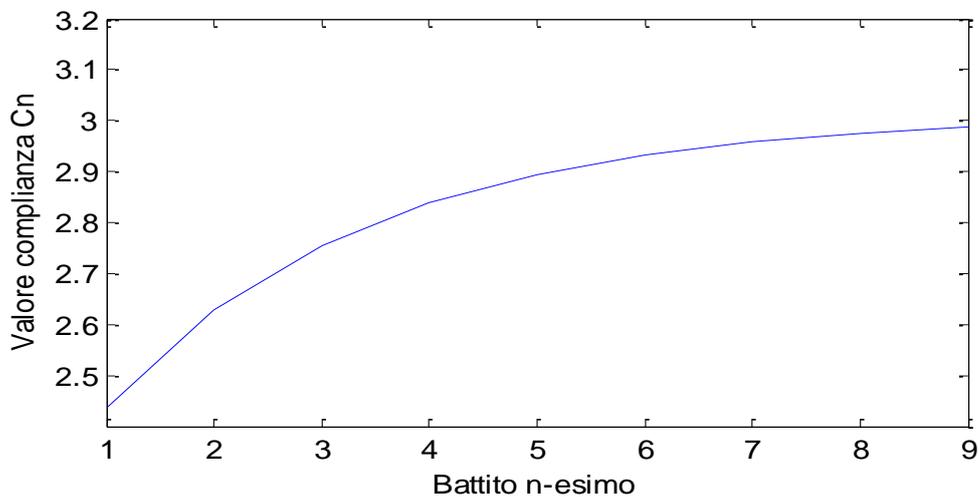


Figura 3.7 - Valori complianza ottenuti attraverso la procedura di calibrazione con C pressione-dipendente.

Infine col metodo è possibile ottenere anche una stima della TPR battito a battito attraverso l' equazione (2.11). I valori di TPR stimati dipendono ancora una volta dalla procedura di calibrazione assunta per valutare la complianza. I risultati ottenuti attraverso le tre procedure di calibrazione sono riportati in figura 3.8.

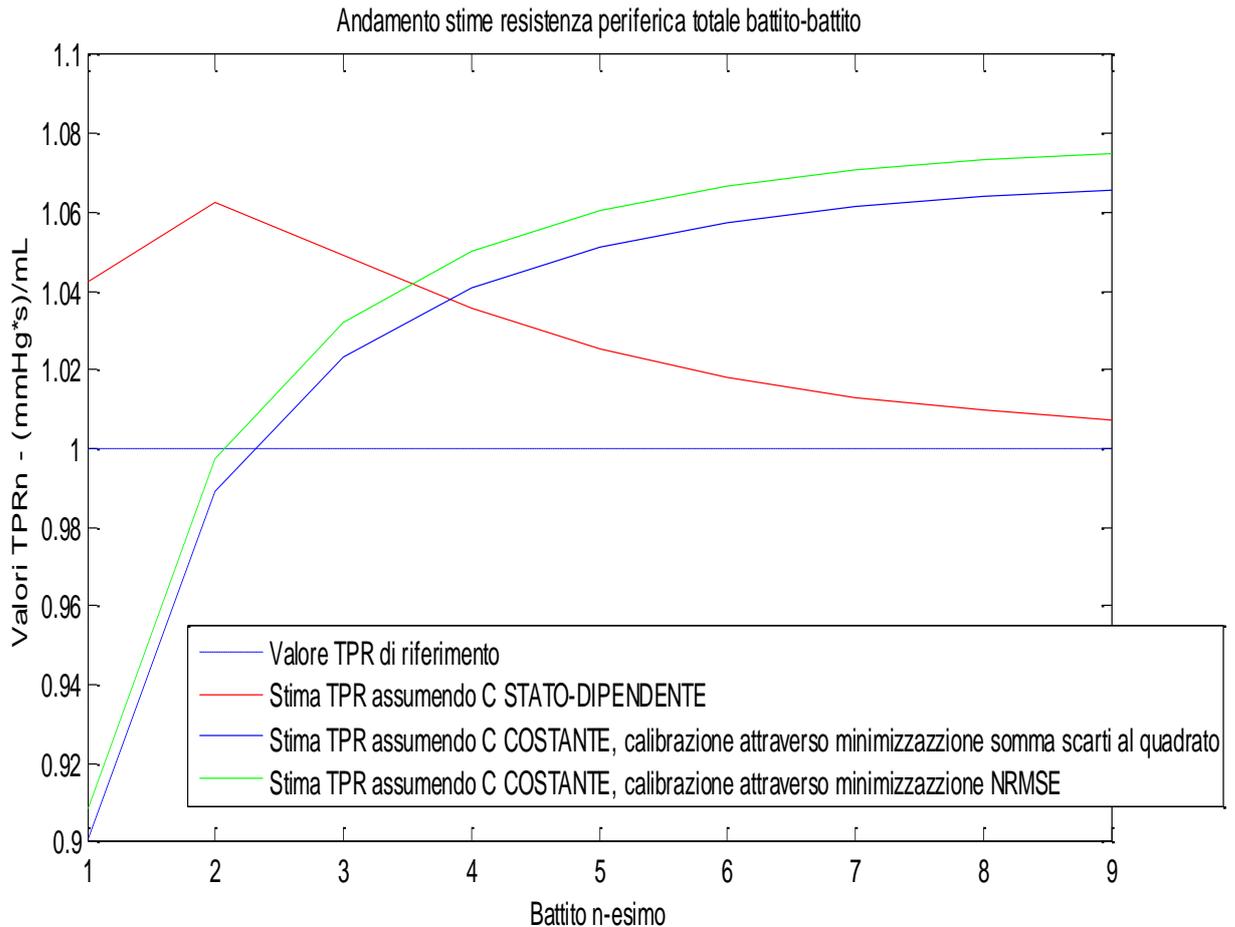


Figura 3.8 - Grafico comparativo delle stime di TPR_n ottenute tramite le 3 differenti procedure di calibrazione.

Dopo questa prima verifica di applicabilità del modello, sono stati variati i valori pressori, agendo quindi sui parametri che determinano il segnale di portata $q(t)$. Le variazioni sono state indotte cercando sempre di mantenere condizioni di funzionamento fisiologiche e modificando il valore di un parametro alla volta, per poterne interpretare con chiarezza le conseguenze. Cambiamenti di frequenza cardiaca sono stati attuati agendo sul periodo cardiaco T ; riducendo invece l'intervallo sistolico t_s si è approssimato un andamento di portata cardiaca impulsiva. Nonostante questo, abbiamo ottenuto andamenti delle CO stimate in linea coi risultati mostrati nel caso precedente.

Un'altra modifica effettuata è la variazione di portata cardiaca che da 100 mL/s, una volta terminato il primo transitorio, è stata portata a valori di 200 mL/s. In queste condizioni, ipotizzando

sempre una pressione iniziale nulla, il data set di valori pressori simulati è il seguente.

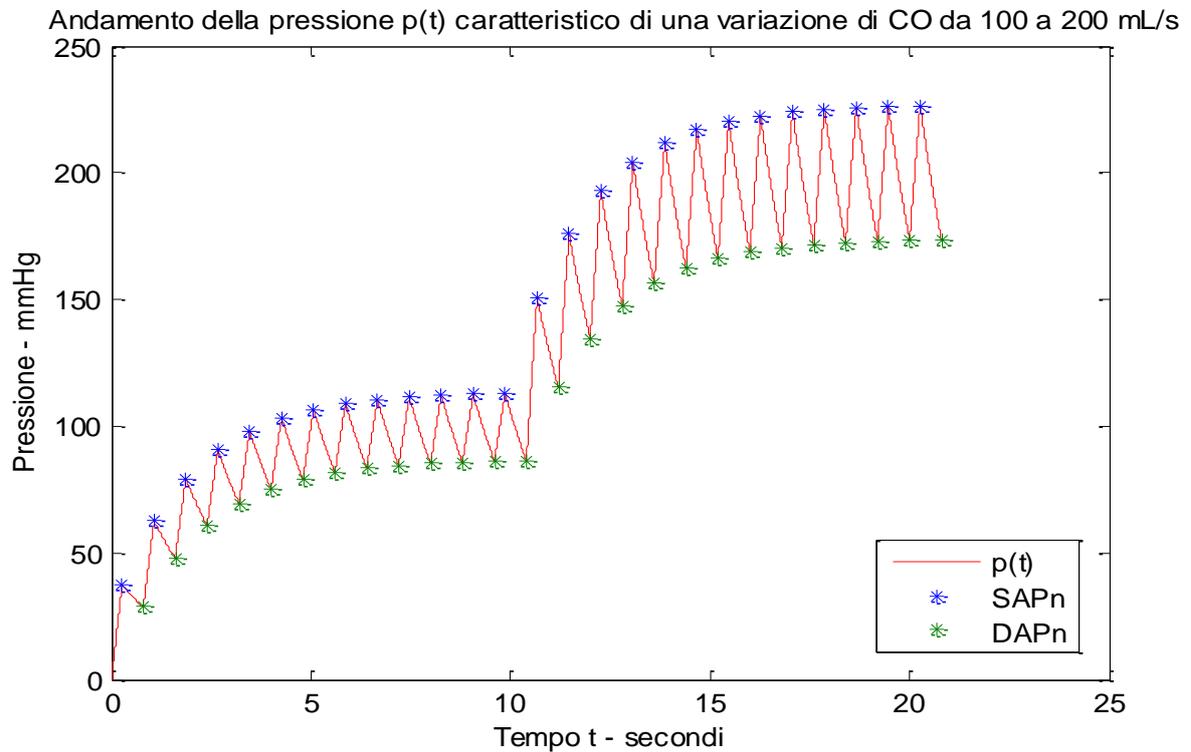


Figura 3.9 - Andamento $p(t)$ nel quale si simula una variazione di CO da 100 a 200 mL/s.

Le stime di portata, complianza pressione-dipendente e TPR risultanti dall' applicazione del procedimento a questo andamento pressorio sono riportate di seguito. Valgono ancora tutte le considerazioni fatte per il caso precedente.

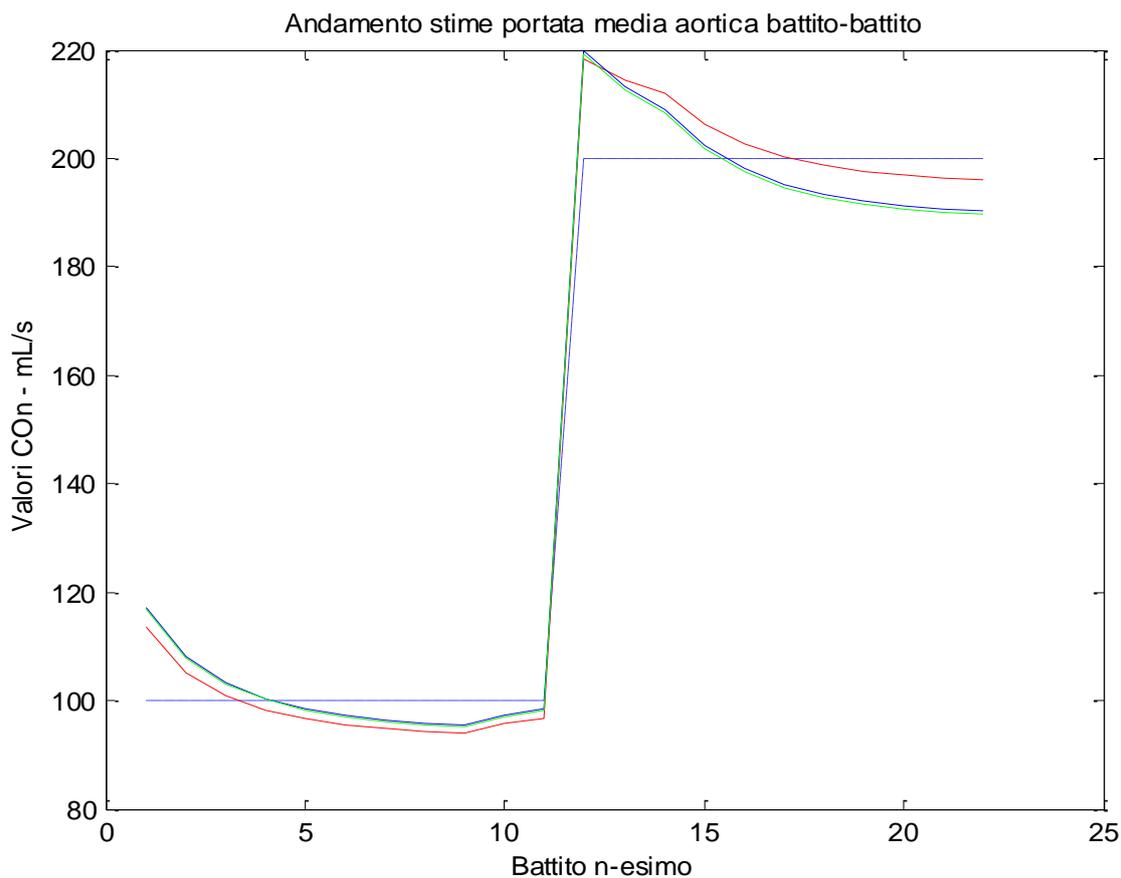


Figura 3.10 - Grafico comparativo delle stime di CO_n ottenute tramite le 3 differenti procedure di calibrazione.

| Calibrazione adottata in | Curva rossa | Curva blu | Curva verde |
|--------------------------|-------------|-----------|-------------|
| NRMSE % | 4.7980 | 5.4929 | 5.4859 |
| Errore % a regime | 1.9619 | 4.8424 | 5.0918 |

Tabella 3.11 - Confronto errori stime ottenute dalle tre procedure di calibrazione: curva rossa C (pressione-dipendente), curva blu C (costante) che minimizza la somma degli scarti al quadrato, curva verde C (costante) che minimizza l'RMNSE.

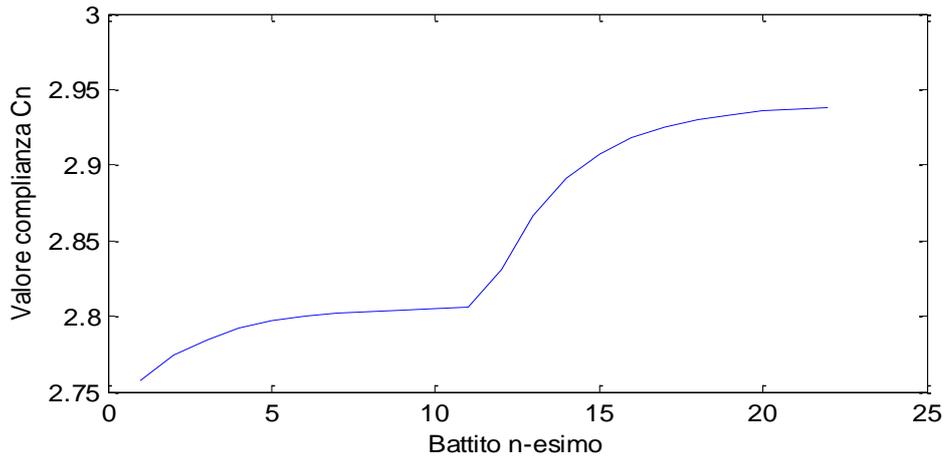


Figura 3.12 - Valori complianza ottenuti attraverso la procedura di calibrazione con C pressione-dipendente mediante l'espressione $C_n = \gamma_1 + \gamma_2 * \bar{P}_n$. I valori γ_1 e γ_2 calcolati attraverso il metodo dei minimi quadrati sono: $\gamma_1 = 2,6729$ e $\gamma_2 = 0,0013$.

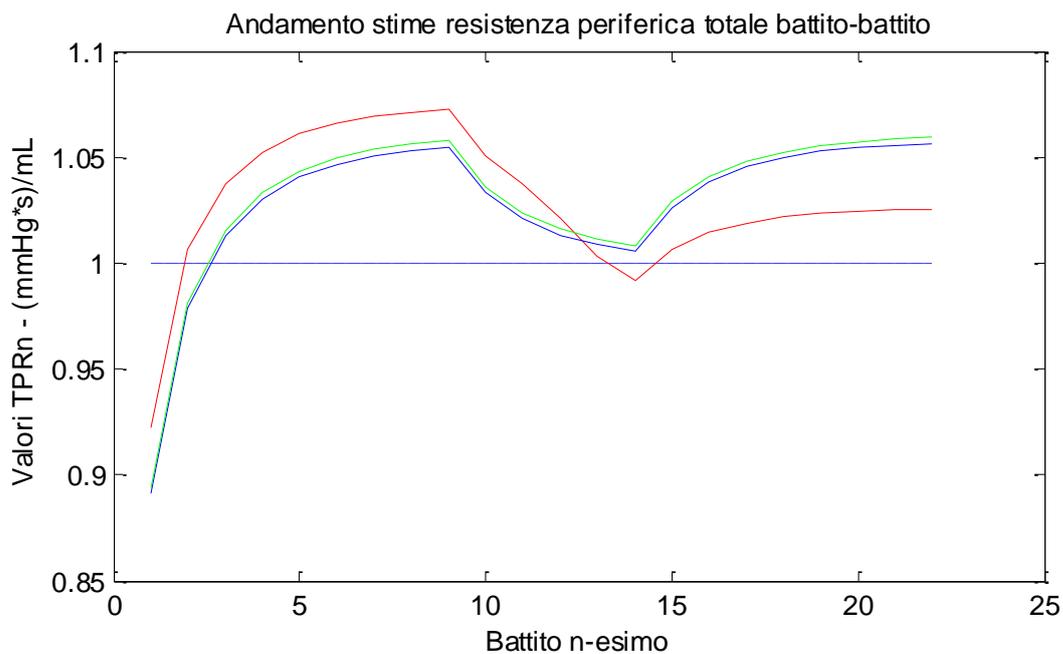


Figura 3.8 - Grafico comparativo delle stime di TPR_n ottenute tramite le 3 differenti procedure di calibrazione.

Nella nostra analisi ci si aspetterebbe che la stima migliore fosse ottenuta attraverso una procedura di calibrazione assumente un valore per C costante, perché la base di dati pressori simulati inizialmente, sulla quale si è poi applicato il metodo, è stata generata da equazioni che descrivono il modello Windkessel basato su un valore di complianza C costante. Parlikar, invece, impiega il metodo su registrazioni di dati pressori umani, quindi nel suo

caso la calibrazione migliore è quella che considera una C pressione-dipendente, essendo la reale compliance vascolare dipendente dalla pressione. Tuttavia i risultati della nostra analisi non confermano queste supposizioni, perché, applicando il metodo ai dati simulati nella trattazione, è evidente che si ottengono stime più soddisfacenti assumendo in fase di calibrazione una C pressione-dipendente, quindi lasciando alla compliance un maggior grado di libertà. Dalla stima di tale compliance si riscontra però che questa non risulta troppo dipendente dalla pressione, perché i parametri γ_1 e γ_2 ottenuti applicando il metodo dei minimi quadrati evidenziano un valore per γ_2 molto basso. Dunque, la C che abbiamo considerato dipendente dalla pressione media secondo la relazione $C_n = \gamma_1 + \gamma_2 * \bar{P}_n$, con γ_2 tendente a zero, tenderà a un valore pressoché costante.

CONCLUSIONI

Questo elaborato illustra il problema della determinazione di una tecnica per rendere la misura della portata media cardiaca il più possibile accurata, economica e poco invasiva.

A tale scopo è stato preso in esame un nuovo metodo basato sul modello WindKessel per la stima continua battito a battito di CO e TPR, partendo dall'analisi delle forme d'onda della pressione arteriosa periferica. Tale metodo ideato nel 2007 da T.A. Parlikar considera informazioni pressorie intrabattito e interbattito, in modo da ottenere stime soddisfacenti, che migliorano ulteriormente assumendo una compliance pressione-dipendente.

Infatti, applicando il metodo a un data set di animali suini, contenente misurazioni della CO di riferimento su base battito-battito, è stato riscontrato un errore di stima complessivo pari a un RMNSE medio variabile tra l'11% ed il 13%, inferiore alla soglia del 15% ritenuta accettabile in letteratura per scopi clinici. Confrontando questi risultati con quelli ottenuti attraverso l'applicazione di altri metodi riportati in letteratura allo stesso set di dati, è stato dimostrato che il metodo risulta tra i migliori. Le CO e TPR stimate, dopo le infusioni farmacologiche endovenose effettuate sugli animali, corrispondono abbastanza fedelmente alle risposte emodinamiche attese.

Successivamente l'obiettivo è stato quello di verificare l'applicabilità della procedura matematica sulla quale si fonda. Dopo averne implementato il procedimento, il metodo è stato applicato su un data set simulato su base battito-battito, comprendente dati relativi a varie condizioni di funzionamento fisiologiche. Le stime di CO e TPR ottenute in questa fase inseguono discretamente le variazioni delle variabili emodinamiche simulate, dimostrandosi migliori nel caso di calibrazione con compliance pressione-dipendente.

Attualmente si sta ancora cercando di perfezionare il metodo applicandolo a ulteriori insiemi di dati, sia animali che umani.

BIBLIOGRAFIA

Appel M L, Berger R D, Saul J P, Smith J M, Cohen R J. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music?. JACC 1989; 14(5):1139-1148.

Connors A F, Speroff T, Dawson N V, Thomas C, F E Harrell F E, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu A W, Califf R M, Fulkerson W J, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus W A. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. JAMA 1996; 276(11):889-897.

Ehlers K C, Mylrea K C, Waterson C K, Calkins J M. Cardiac output measurements. A review of current techniques and research. Ann Biomed Eng 1986; 14(3): 219-239.

Frank O. Die Theorie der Pulswelle. Z Biol 1927; 85:91-130.

Frank O. Schatzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie. Z Biol 1930; 90:405-409.

Herd J, Leclair N, Simon W. Arterial pressure pulse contours during hemorrhage in anesthetized dogs. J Appl Physiol 1966; 21(6):1864-1868.

Liljestrang G, Zander E. Vergleichende Bestimmung des Minutenvolumens des Herzens beim Menschen mittels der Stickoxydulmethode und durch Blutdruckmessung. Z Exp Med 1928; 59:105-122.

Lu Z, Mukkamala R. Continuous cardiac output monitoring in humans by invasive and noninvasive peripheral blood pressure waveform analysis. J Appl Physiol 2006; 101(2):598-608.

Mukkamala R, Reisner A, Hojman H, Mark R, Cohen R. Continuous cardiac output monitoring by peripheral blood pressure waveform analysis. IEEE Trans Biomed Eng 2006; 53(3):459-467.

Noordergraaf A. Circulatory System Dynamics. New York: Academic Press 1978.

O'Rourke M F, Yaginuma T. Wave reflections and the arterial pulse. Arch. Intern. Med. 1984; 144:366-371.

Parlikar T, Heldt T, Verghese G. Cycle-averaged models of cardiovascular dynamics. IEEE Trans on Circ Syst I 2006; 53(11):2459-2468.

Parlikar T. Modeling and Monitoring of Cardiovascular Dynamics for Patients in Critical Care. Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, June 2007.

Parlikar T A , Heldt T, Ranade G V, Verghese G C. Model-Based Estimation of Cardiac Output and Total Peripheral Resistance. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 2007; 34:379-382.

Rubinfeld G, McNamara-Aslin E, Rubinson L. The pulmonary artery catheter, 1967-2007: Rest in peace? JAMA 2007; 298(4):458-461.

Dispense corso di Bioingegneria L 2011/2012, Prof. Gianni Gnudi, corso di laurea in Ingegneria Biomedica, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna - sede di Cesena.