

ALMA MATER STUDIORUM --- UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
SEDE DI CESENA  
SECONDA FACOLTÀ DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA  
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

---

TITOLO DELL' ELABORATO

*Metodo del "bilancio del volume sistolico" per la  
stima non invasiva della portata media cardiaca.*

Elaborato in

**Bioingegneria**

Relatore

**Prof. Gianni Gnudi**

Presentata da

**Giuseppe Di Gemma**

## **1. Introduzione**

## **2. Richiami sulla fisiologia del sistema vascolare**

## **3. Il metodo SVB per la stima della portata media cardiaca**

### 3.1. Derivazione delle equazioni

3.1.1. Il principio di bilancio del volume sistolico

3.1.2. Forma empirica semplificata del metodo SVB

### 3.2. Confronto con altri metodi PCCO

### 3.3. Validazione mediante simulatore distribuito

### 3.4. Risultati

3.4.1. Stima della CO con i metodi SVB ed eSVB e confronto con altri metodi PCCO basata sull'analisi dell'onda di pressione in aorta

3.4.2. Applicazione dei metodi SVB, eSVB e altri PCCO sulle onde di pressione brachiali

### 3.5. Discussione

3.5.1. Valutazioni generali

3.5.2. Valutazioni dell'accuratezza: considerazioni metodologiche

3.5.3. Applicabilità: misura dei parametri inclusi nelle nuove formule

3.5.4. Limitazioni

## **4. Descrizione di un modello distribuito dell'albero arterioso sistemico**

### 4.1. Validazione di un modello monodimensionale per l'albero arterioso sistemico

4.1.1. Obiettivi

4.1.2. Risultati

4.1.2.1. Predizioni sul modello e misure in-Vivo

4.1.2.2. Effetto della viscoelasticità, delle accelerazioni convettive e dell'attrito alla parete

4.1.3. Discussione

4.1.3.1. Validazione del modello monodimensionale

- 4.1.3.2. Importanza della formulazione che include la viscoelasticità, le accelerazioni convettive e l'attrito alla parete
- 4.1.3.3. Limitazioni e sviluppi futuri
- 4.1.4. Conclusioni
- 4.2. Validazione di un modello monodimensionale di albero arterioso per un paziente (patient-specific)
  - 4.2.1. Obiettivi
  - 4.2.2. Risultati
    - 4.2.2.1. Predizioni del modello arterioso monodimensionale Patient-specific rispetto alle misure in vivo
    - 4.2.2.2. Confronto tra il modello specifico e quello generale
  - 4.2.3. Discussione
    - 4.2.3.1. Flusso nell'aorta centrale
    - 4.2.3.2. Pressione nelle arterie superficiali
    - 4.2.3.3. Confronto tra modello specifico e modello generico: geometria dell'albero arterioso
    - 4.2.3.4. Confronto tra modello specifico e modello generico: flusso nell'aorta
    - 4.2.3.5. Prospettive per l'uso di un modello "patient-specific" monodimensionale per la circolazione arteriosa
    - 4.2.3.6. Limitazioni

## **5. Conclusioni**

## **6. Bibliografia**

## **7. Conclusioni**

## **8. Bibliografia**

*L'uomo deve perseverare nell'idea che  
l'incomprensibile sia comprensibile; altrimenti  
rinuncerebbe a cercare.  
(J. W. Goethe)*

## 1. Introduzione

In questo studio si è focalizzata l'attenzione sul monitoraggio della portata media aortica ("cardiac output", CO) e del volume di sangue eiettato in ogni battito dal cuore ("Stroke Volume", SV). Esso, come menzionato nel **capitolo 2** in cui vengono richiamate delle nozioni generali sulla fisiologia del sistema vascolare, è fondamentale per la buona gestione clinica del paziente in quanto la CO è essenziale per fornire i tessuti di ossigeno.

La storia della misura della CO comincia nel 1870, quando **A. Fick** determinò la CO negli animali valutando la concentrazione di ossigeno in campioni di sangue arterioso e venoso. (11)

Un'altra tecnica dei primi anni '70 fu quella della termodiluizione inserendo un catetere nell'arteria polmonare e monitorando il flusso. Per anni questo metodo è stato considerato il "**gold standard**" da utilizzare per misurare questo tipo di grandezza in pazienti critici.

Il problema relativo a questa tecnica è l'invasività e le complicazioni che ne derivano.

Vennero sviluppate anche altre tecniche meno invasive da utilizzare nella pratica clinica ma nessuna di queste può tutt'ora essere praticata su pazienti poco collaborativi (bambini) (13) o su malati non ospedalizzati (18).

Si è cercato, quindi, di sviluppare un metodo meno invasivo o totalmente non-invasivo per il monitoraggio della CO (6).

Nel secolo scorso, vennero proposti molti diversi tipi di metodi matematici per la misura della CO basati sull'analisi della forma d'onda della pressione sanguigna arteriosa (43,45). Alcuni di questi metodi, conosciuti meglio come "Pulse Contour CO" (PCCO) possono monitorare questa grandezza, ma si basano su una misura invasiva della pressione arteriosa o richiedono misure invasive di parametri emodinamici allo scopo di calibrare la misura.

Studi e sviluppi di tecniche meno invasive hanno dimostrato che i risultati ottenuti a bassa invasività sono meno accurati e poco affidabili, in certe occasioni (22).

Lo scopo di questo studio, come trattato approfonditamente all'interno del **capitolo 3**, è appunto lo sviluppo di un metodo non-invasivo per il monitoraggio della CO, basato su principi fisici, emodinamici, usando l'analisi delle onde pressorie e con metodi di calibrazione non-invasivi. Per valutare l'affidabilità della nuova formula PCCO in differenti condizioni emodinamiche è stato utilizzato un modello distribuito dell'albero arterioso (di cui si fornisce parziale trattazione nel **capitolo 4**). Infine, il confronto tra la CO stimata con il nuovo metodo e quella "reale" ha permesso di stabilire l'accuratezza del nuovo procedimento.

La valutazione della CO è indispensabile per una gestione ottimale dei pazienti critici.

Il nuovo metodo in questione è stato studiato basandosi sull'analisi del bilancio sistolico del volume eiettato ed utilizzando un campione empirico di questa grandezza (eSVB) da utilizzare come confronto per le grandezze

misurate durante l'applicazione del metodo. Questo studio empirico, a sua volta, è dedotto da principi fisici che governano il flusso sanguigno e, in particolare, dalla relazione tra la variazione di volume e la massa eiettata durante la sistole ventricolare.

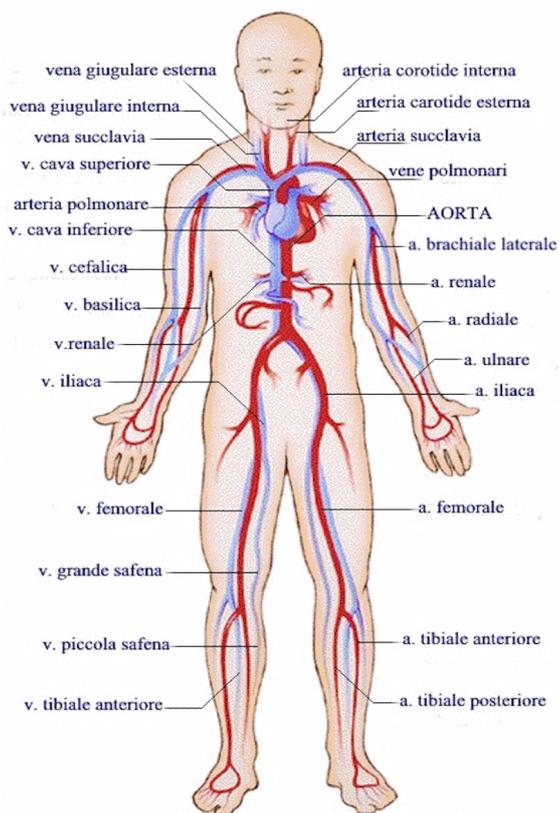
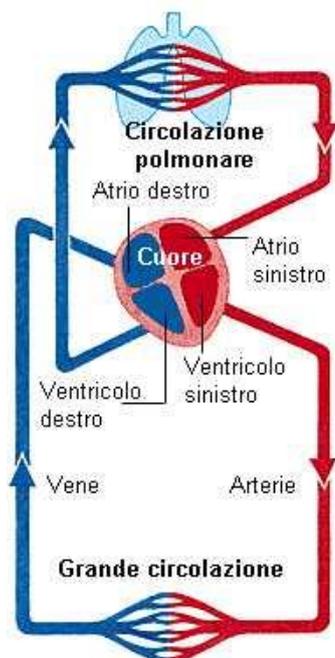
## 2. Richiami sulla fisiologia del sistema vascolare

L'apparato cardiocircolatorio è un sistema chiuso,

continuamente attivo. Esso è costituito da un centro motore, il **cuore**, organo a struttura muscolare, e da un sistema chiuso di tubi elastici a diversa struttura che sono: le **arterie** (convogliano il sangue centrifugamente cioè dal cuore verso la periferia); i **capillari** ossia vasi esilissimi, microscopici, la

cui parete è costituita da un solo strato di cellule,

deputati allo scambio dell' $O_2$  e dei materiali nutritivi con i tessuti circostanti ed anche sede di raccolta da essi del  $CO_2$  e delle scorie del metabolismo. Nel capillare si



SILVERTHORN D.U., Fisiologia umana, Casa Editrice Ambrosiana, III edizione 2007

distingue un versante arterioso (sede di immissione) ed un versante venoso (sede di raccolta). Infine le **vene**: esse convogliano il sangue centripetamente (cioè dalla periferia al cuore) chiudendo il circolo.

La pompa cardiaca funziona ritmicamente con una frequenza intorno a **70 contrazioni/minuto**. Il sangue ritorna invece con flusso continuo. Per adempiere alla funzione di immettere ritmicamente sangue in circolo il cuore deve avere una struttura a camere, con valvole di separazione che consentono l'aumento delle pressioni endocavitari sino a raggiungere una pressione utile per vincere le resistenze del settore successivo. Abbiamo perciò che il cuore è diviso da un setto mediano verticale in due sezioni: di destra e di sinistra. Ciascuna di esse a sua volta è divisa in una parte superiore più piccola a pareti più sottili, camera di raccolta detta **atrio** ed in una inferiore più grande a pareti più robuste dotata di energia contrattile maggiore, camera di espulsione detta **ventricolo**.

Nella circolazione sistemica il ventricolo sinistro si contrae simultaneamente a quello destro eiettando lo stesso volume di sangue, ma ad una pressione molto più alta. Il sangue fluisce attraverso l'aorta e le successive ramificazioni del sistema arterioso (arterie e arteriole) fino ai capillari, piccolissimi tubi con pareti sottilissime. Qui i gas e le sostanze nutritive diffondono nei tessuti circostanti. La circolazione del sangue è completata dal sistema venoso (venule e vene) che conduce il sangue di nuovo nell'atrio destro.

I **sistemi circolatori** ai vari organi sono generalmente in parallelo, come ad es. la circolazione cerebrale e

la circolazione coronaria, ma alcuni sono in serie, come ad es. la circolazione epatica.

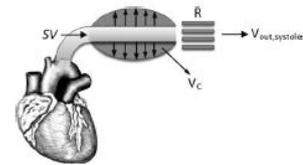
Si noti inoltre l'anomalia della **circolazione bronchiale** dove il sangue venoso proveniente dai bronchi ritorna direttamente all'atrio sinistro, anziché all'atrio destro come per la restante circolazione sistemica.

### 3. Il metodo SVB per la stima della cardiac output

#### 3.1. Derivazione delle equazioni

##### 3.1.1. Il bilancio del volume sistolico

Durante la sistole, il ventricolo sinistro eietta una quantità di volume equivalente allo Stroke Volume (SV). Parte di questo SV viene accumulato nell'albero arterioso a causa dell'espansione vascolare dovuta alla compliance delle pareti arteriose (questa parte è chiamata  $v_c$ ). Il resto è volume di sangue che esce  $v_{out, sy}$ , come mostrato in figura 1.



**FIG.1** Illustrazione schematica del flusso emodinamico e distribuzione in un modello a due elementi per la circolazione sistemica. SV, volume eiettato,  $V_c$ , volume accumulato durante la sistole nel sistema arterioso, R, resistenza vascolare complessiva,  $V_{out, systole}$  volume di sangue eiettato durante la sistole verso i siti arteriosi periferici. (51)

Quindi:

$$SV = v_c + v_{out, sy} \quad (1)$$

dividendo i termini dell'equazione (1) per il periodo cardiaco T e sostituendo  $v_{out, sy}$  con il flusso che esce ( $Q_{out, sy}$ ) moltiplicato per la durata del periodo sistolico ( $T_s$ ) otterremo la seguente formula:

$$\frac{SV}{T} = \frac{v_c}{T} + \frac{Q_{out, sy} * T_s}{T}$$

Ovvero

$$Q = \frac{v_c}{T} + Q_{out, sy}(medio) * \frac{T_s}{T} \quad (2)$$

Dove:

$Q$  è la Cardiac Output (portata media)

$Q_{out, sy}(medio)$  è la media dei valori di  $Q_{out, sy}$

Quest'ultima grandezza (portata media durante la sistole) deriva dalla pressione media rilevata nelle arterie periferiche ( $P_{sm, terminal}$ ) e dalla resistenza emodinamica relativa alle arteriole ( $R_{terminal}$ ) secondo la legge [analogia elettrica]:

$$Q_{out, sy}(medio) = \frac{P_{sm, terminal}}{R_{terminal}}$$

e, inoltre

$$v_c = C * \Delta P$$

Con

$C$  complianza totale delle arterie

$\Delta P$  differenza di pressione.

Per questo studio,  $C$  è stato misurato analiticamente come la somma delle complianze volumetriche di tutti i segmenti vascolari, con l'aggiunta delle complianze periferiche.

Quindi, l'equazione (2) diventa:

$$Q = \frac{C * \Delta P}{T} + \frac{P_{sm, terminal}}{R_{terminal}} * \frac{T_s}{T} \quad (3)$$

Inoltre, ipotizzando che:

- 1-  $\Delta P$  possa essere approssimata con la pressione differenziale ( $P_s - P_d$ ) misurata in aorta (PPao)

2-  $P_{sm,terminal}$  è approssimata con la pressione sistolica media in aorta ( $P_{sm,aorta}$ )

3- la resistenza totale sistemica R è approssimata con la resistenza alla periferia dell'albero arterioso  $R_{terminal}$ .

L'equazione (3) diventa quindi:

$$Q = \frac{C * PP_{ao}}{T} + \frac{P_{sm,aorta}}{R} * \frac{T_s}{T}$$

Con

$$R = \frac{P_m}{Q}$$

dove  $P_m$  è la pressione arteriosa media e CO ( $Q_{svb}$ ) può essere stimata con l'equazione SVB:

$$Q_{svb} = \frac{C \cdot PP_{ao}}{T - \frac{P_{sm} \cdot T_s}{P_m}} \quad (4)$$

### 3.1.2. Forma empirica semplificata del metodo SVB

La stima della CO basata sul metodo SVB richiede di determinare i picchi nell'onda pressoria durante la sistole e la diastole ventricolare, oltre alla stima della complianza arteriosa. Inoltre, il punto di fine sistole deve essere determinato per ottenere il periodo sistolico e la pressione sistolica media.

Per semplificare il metodo SVB rappresentato dalla (4) potremmo assumere che l'espressione presente al denominatore  $T - \frac{P_{sm} \cdot T_s}{P_m}$  sia proporzionale al periodo cardiaco T. Tale assunzione è motivata sia dall'osservazione che il rapporto  $\frac{P_{sm,aorta}}{P_m}$  è vicino all'unità e non varia tanto nel

periodo di interesse sia dalla constatazione della proporzionalità tra  $(T - T_s)$  e  $T$ . Quindi potremmo esprimere la formula nella forma empirica per la stima della CO:

$$Q_{esvb} = CO = K \cdot \frac{C \cdot PP_{ao}}{T} \quad (5)$$

dove eSVB rappresenta il metodo empirico SVB e  $k$  è un coefficiente empirico adimensionale.

### 3.2. Confronto con altri metodi PCCO

Le stime della CO con i metodi SVB e eSVB (4) e (5) sono state comparate con i rispettivi valori determinati con altri metodi PCCO (tab. 1) (51).

Table 1. *Methods of CO (mean Q) estimation based on pressure wave analysis*

Study	Reference(s)	Year	Method	Formula
Erlanger and Hooker	10	1904	F1	$Q = k \times \frac{PP}{T}$
Liljestrand and Zander	23	1928	F2	$Q = k \times \frac{1}{T} \times \frac{PP}{P_s + P_d}$
Herd et al.	16	1966	F3	$Q = k \times \frac{P_m - P_d}{T}$
Harley et al.	14	1969	F4	$Q = k \times PP \times \frac{T_s}{T}$
Kouchoukos et al.	20	1970	F5	$Q = k \times \frac{P_m}{T} \times \left(1 + \frac{T_s}{T_d}\right)$
Wesseling et al.	45	1972	F6	$Q = k \times \frac{P_m}{T}$
Erlanger et al.	10	1973	F7	$Q = k \times PP$
Bourgeois et al.		1976	F8	$Q = k \times \left[ (P_{es} - P_d) + \frac{P_m}{\tau} \right]$
Wesseling et al.	48	1983	F9	$Q = k \times \frac{P_{sa}}{T} \times (163 + HR - 0.48 \times P_m)$
AC power method	36, 43	2005	F10	$Q = k \times \frac{1}{T} \times \sqrt{\frac{1}{T} \times \int_r [P(t) - P_m]^2 \times dt}$
SVB method	Present study		SVB	$Q = \frac{C \times PP_{ao}}{T - \frac{P_{m,ao} \times T_s}{P_m}}$
eSVB method	Present study		eSVB	$Q = k \times \frac{C \times PP}{T}$

CO, cardiac output; Q, flow rate; SVB, systolic volume balance; eSVB, empirical SVB;  $k$ , correction/calibration coefficient; PP, pulse pressure;  $T$ , cardiac period;  $P_s$ , systolic arterial pressure;  $P_d$ , diastolic arterial pressure;  $P_m$ , mean pressure;  $T_s$ , ejection duration;  $T_d$ , duration of diastole;  $P_{sa}$ , area under the systolic part of the pressure wave;  $P_{es}$ , end-systolic pressure;  $\tau$ , time constant of the exponential decay of the diastolic portion of the pressure contour; HR, heart rate;  $P(t)$ , pressure at time instant  $t$ ;  $C$ , total arterial compliance;  $PP_{ao}$ , aortic PP;  $P_{m,ao}$ , mean systolic pressure at the aorta.

Sono state valutate solo le formule basate sull'analisi della forma d'onda di pressione mentre sono stati esclusi i metodi molto simili tra loro o i cui algoritmi non sono presentati in modo chiaro.

Per le formule che richiedevano il coefficiente empirico  $k$  (come la eSVB) esso è stato calcolato con la formula:

$$k = \frac{\sum k(i)}{n}$$

Con

$i$  si indica il generico caso in esame (degli  $n=507$  totali)

$k(i)$  coefficiente empirico raccolto computazionalmente per ottenere la corretta CO in ciascuno dei 507 casi.

### **3.3. Validazione del modello unidimensionale dell'albero arterioso sistemico.**

Il modello distribuito dell'albero arterioso umano è stato adoperato per validare le formulazioni PCCO (metodi SVB e eSVB). A sua volta, il modello è stato valutato con misure in vivo ed è stato decretato abbastanza accurato per riprodurre le onde di pressione e portata specifiche dell'albero arterioso (34,35). Sono state simulate 507 differenti condizioni emodinamiche. La pressione e la portata misurate nell'albero arterioso a livello centrale (aorta) e periferico (brachiale) hanno riportato differenti forme d'onda per i vari tipi di modelli simulati. Differenti valori di  $C$  (da 0.7 a 3.1 ml/mmHg) e di  $R$  (da 0.5 a 1.0 mmHg\*s/ml) sono stati testati con tre differenti frequenze cardiache (70, 75, 80 battiti/min). I valori di  $C$  e  $R$  sono stati variati nel range d'esame con passi dell'ordine di

0.05 ml/mmHg (o mmHg\*s/ml) per ottenere una vasta varietà di onde pressorie in funzione delle differenti proprietà morfologiche.

I valori stimati di CO misurati con i metodi SVB (eq. 4) e eSVB (eq. 5) sono stati comparati con i valori reali di CO computati dal modello. I parametri principali determinati dall'analisi delle onde pressorie sono mostrati in figura 2. (35)

Per questo studio è stata utilizzata una versione migliorata (35) del precedente modello 1D dell'albero arterioso (42) per effettuare una stima della CO mediante i metodi SVB e eSVB. Il modello è stato precedentemente validato ed è stato dimostrato essere accurato nella predizione delle onde di pressione e portata, dopo aver confrontato i risultati con le misure in vivo, specialmente nella modellazione della forma d'onda (34,35).

Le equazioni che governano il modello sono state ottenute dall'integrazione delle equazioni di continuità e del momento longitudinale (equazioni Navier-Stokes) per ottenere la loro forma monodimensionale con appropriate condizioni al contorno.

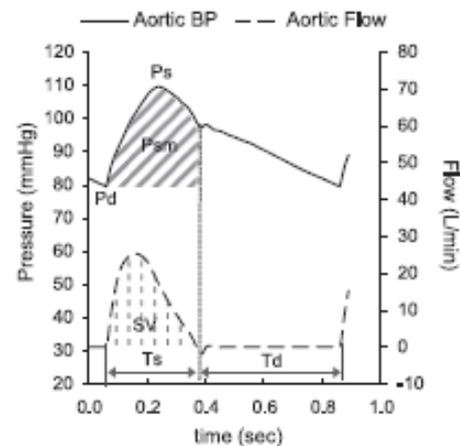


Fig. 2. Main parameters determined by pulse wave analysis.  $P_s$ , systolic pressure;  $P_d$ , diastolic pressure;  $P_{ms}$ , mean systolic pressure;  $T_s$ , systolic duration;  $T_d$ , diastolic duration; BP, blood pressure. The pressure and flow wave corresponds to the reference arterial tree previously described and validated (33).

Tutti i maggiori segmenti dell'albero arterioso (con diametro vascolare maggiore di 2 mm) e quelli che caratterizzano la circolazione cerebrale (circolazione di Willis e vasi cerebrali distali) sono stati incorporati nel modello.

La parte distale dei vasi è stata modellata con il modello Windkessel a tre elementi e le forze di taglio interne sono state valutate in funzione della teoria Witzig-Womersley. Il sangue è assunto come fluido newtoniano. Il comportamento delle arterie è considerabile non-lineare e viscoelastico in funzione della metodologia proposta da Holenstein(17) e i dati ottenuti da Bergel(3). I vasi arteriosi possono essere considerati come lunghi tubi affusolati e la complianza è una funzione non lineare dipendente dalla pressione, come precedentemente descritto da Raymond (35). Secondo l'equazione proposta da Langerwouters (21) potremmo utilizzare la seguente relazione tra la complianza volumetrica (C) e la pressione (P).

$$C(P) = \alpha_1 + \frac{\beta_1}{\left(1 + \frac{P - P_{max,c}}{P_{media}}\right)^2}$$

con  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $P_{max,c}$  e  $P_{media}$  parametri definiti in dettaglio in (35).

L'interazione ventricolo-vascolare è stata considerata usando il modello dell'elastanza di Sagawa (38) che valuta come i parametri cardiaci (per esempio frequenza cardiaca, contrattilità muscolare, pressione prodotta,...) e parametri arteriosi (resistenza, complianza, ...) variano la flessibilità del tessuto in esame. Andando avanti nello studio si

considerano anche i fenomeni di riflessione causati dalle biforcazioni arteriali, i cui effetti possono essere minimizzati modificando l'impedenza caratteristica dei rami a valle. Simulazioni e computazioni per l'analisi delle onde di pressione e portata nei vari scenari di studio sono stati eseguiti con il software Matlab.

### 3.4. Risultati

#### 3.4.1. Stima della CO con i metodi SVB e eSVB e confronto con altri metodi PCCO basata sull'analisi dell'onda di pressione in aorta.

La stima della CO mediante analisi del profilo pressoreo dipende dalla morfologia delle onde di pressione. Le diverse combinazioni dei valori parametrici (C, R, frequenza cardiaca, ...) che sono state simulate nel modello 1-D hanno introdotto delle variazioni nella forma delle onde di pressione, generando una notevole quantità di profili.

Indici di compatibilità, accuratezza, variabilità e correlazione tra i risultati "reali" (ottenuti dalla computazione del modello accettato come reale) e quelli

H2068

THE SYSTOLIC VOLUME BALANCE METHOD FOR CO MONITORING

Table 2. Correlation, agreement, and accuracy between computed ("real") and estimated CO values derived from aortic pressure wave analysis

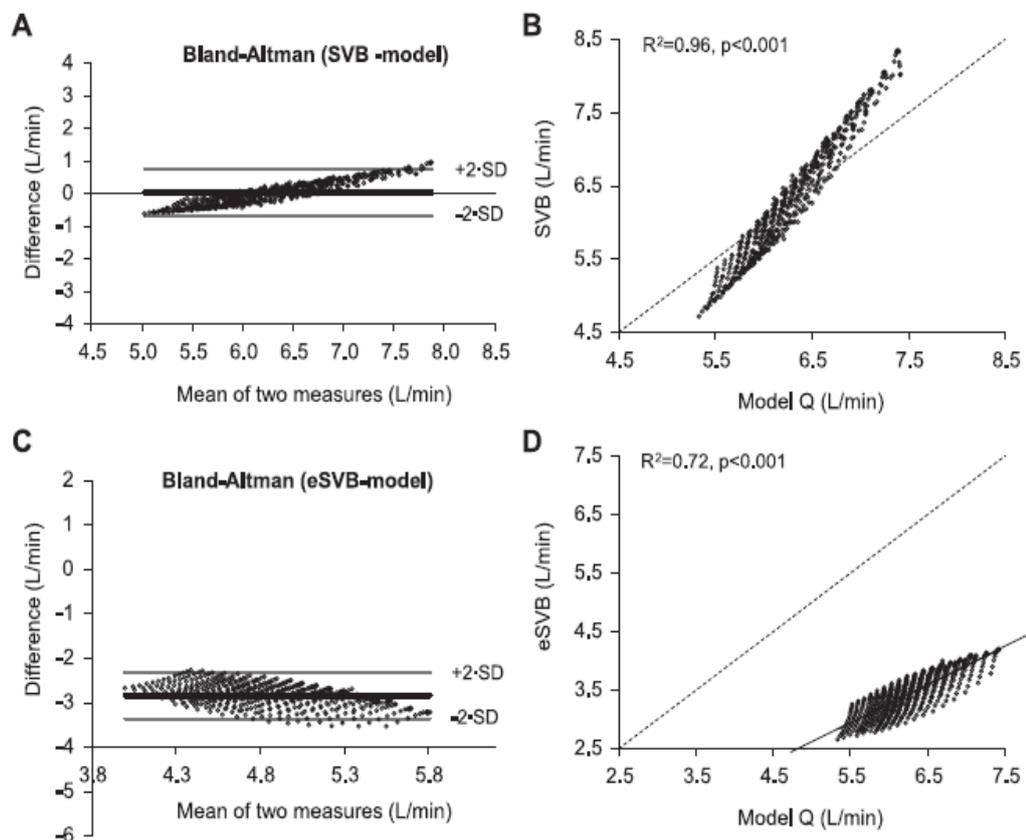
Method	R <sup>2</sup>	Intraclass Correlation Coefficient	Mean Difference, l/min	SD of Mean Difference, l/min	Coefficient of Variation, %	RMSE, l/min	Limits of Agreement, l/min
SVB	0.958	0.851	0.031	0.362	3.4 (SD 2.1)	0.013	-0.7, 0.7
eSVB	0.728	0.805	0.034	0.366	3.6 (SD 2.2)	0.005	-0.7, 0.8
F1	0.099	-0.185	0.333	1.609	14.0 (SD 10.4)	0.010	-2.9, 3.5
F2	0.026	0.105	0.221	1.281	11.5 (SD 7.2)	0.113	-2.3, 2.8
F3	0.129	-0.191	0.392	1.785	15.2 (SD 11.0)	0.017	-3.2, 4.0
F4	0.063	-0.145	0.332	1.609	13.8 (SD 10.3)	0.025	-2.9, 3.5
F5	0.040	-0.149	0.187	1.217	11.2 (SD 8.5)	0.085	-2.2, 2.6
F6	0.171	-0.331	0.170	1.203	11.4 (SD 7.0)	0.082	-2.2, 2.6
F7	0.217	-0.285	0.317	1.603	14.0 (SD 10.4)	0.031	-2.9, 3.5
F8	0.224	-0.214	0.528	2.121	17.5 (SD 12.8)	0.007	-3.7, 4.8
F9	0.075	-0.256	0.091	0.923	8.7 (SD 5.5)	0.064	-1.7, 1.9
F10	0.187	-0.241	0.360	1.740	14.7 (SD 10.9)	0.029	-3.1, 3.8

RMSE, root mean square error. CO estimations by the SVB and eSVB methods were derived by Eqs. 4 and 5, respectively. See Table 1 for detailed equations for the F1-F10 methods.

stimati coi metodi SVB e eSVB sono mostrati nella tabella 2 (51).

Gli stessi indici sono stati inoltre determinati per altri metodi PCCO, calibrati con la stessa metodologia.

Tra tutti i valori ottenuti con le formule PCCO, i metodi SVB e eSVB per la stima della CO hanno presentato i maggiori coefficienti di correlazione ( $R^2$ ) (51) e di accordo (ICC) (51), la minore variazione (CV) (51) e il minore errore di polarizzazione (RMSE, scarto tra differenza media e Deviazione Standard) (51).



La figura 4, (51), illustra la correlazione rispetto ai valori "reali" di CO calcolati sul simulatore distribuito mediante grafici "a dispersione" ("Scatter") e grafici "Bland-Altman".

Il metodo SVB, quando applicato alle onde pressorie in aorta, non richiede alcun coefficiente empirico o calibrazione per stimare la CO del modello. Stimare la CO con il metodo SVB comporta una polarizzazione di 0.031 l/min con una deviazione standard delle differenze di 0.362 l/min ed un basso RMSE (0.013 l/min). La stima semplificata della CO con il metodo empirico eSVB richiede un coefficiente empirico. Il valore medio di questo elemento è stato ricavato sui dati ottenuti dalla totalità delle simulazioni studiate ed è stato calcolato essere  $k=1.831$  con un CV del 6% e una deviazione standard (SD) di 0.11.

È interessante notare che il metodo eSVB per la stima della CO è anch'esso abbastanza accurato con un'influenza di 0.034 l/min sul modello "reale", una deviazione standard delle differenze dell'ordine di 0.366 l/min e un bassissimo valore di RMSE 0.005 l/min. (51)

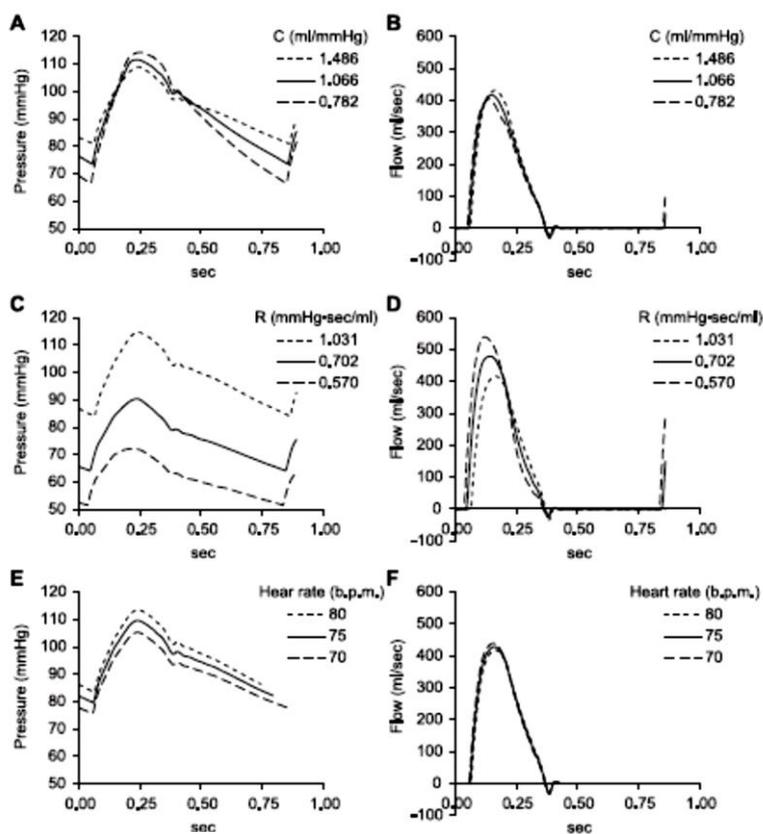


Figura 3

In figura 3 (51) sono riportate alcune forme d'onda di pressione in aorta ascendente rispettivamente per tre differenti valori di C, R e frequenza cardiaca.

### **3.4.2. Applicazione dei metodi SVB, eSVB e altri PCCO sulle onde di pressione brachiali**

I metodi SVB e eSVB per il monitoraggio della CO possano essere applicati per la valutazione delle onde di pressione brachiale dopo aver introdotto ulteriori ipotesi. Inoltre, la pressione sanguigna brachiale, la pressione sistolica media, la pressione arteriosa media sono state determinate analizzando le pressioni brachiali determinate dal modello monodimensionale per la totalità dei casi simulati.

In questo caso la formula SVB è stata però modificata in questo modo:

$$Q_{evb} = K \cdot \frac{C \cdot PP_{ao}}{T - P_{sm,aorta} * \frac{T_s}{P_m}}$$

introducendo un coefficiente empirico K.

R<sup>2</sup>, ICC, CV, RMSE, differenza media, deviazione standard delle differenze e limite d'accettabilità delle due formule sono stati valutati per l'analisi dell'onda di pressione in arteria brachiale, come mostrato in tabella 3. La correlazione tra quanto stimato e computato dal modello sono mostrati con grafici "Bland-Altman" in figura 5 (51).

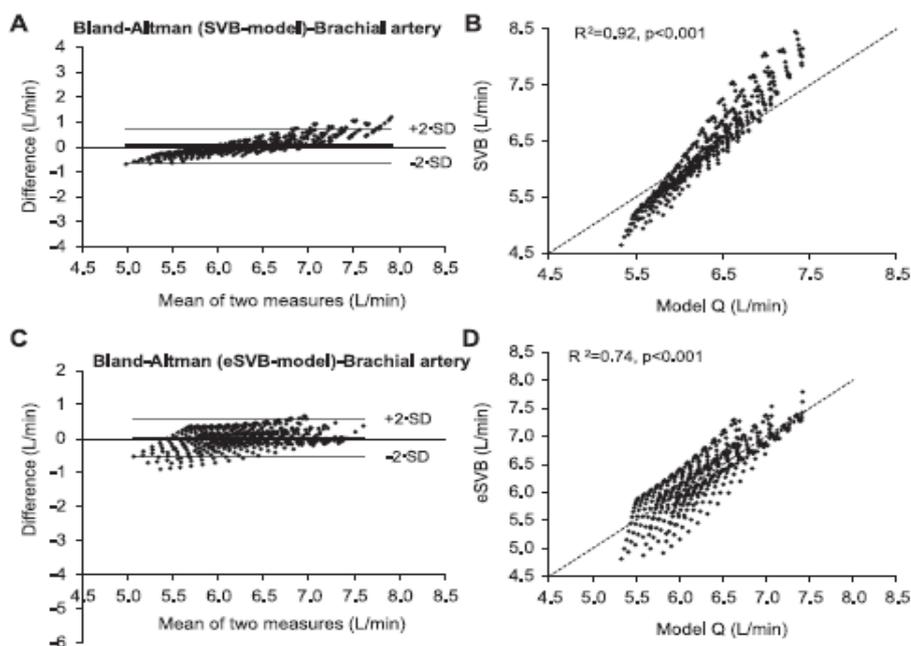


Fig. 5. Bland-Altman plots (A and C) and scatterplots (B and D) for the computed (model) mean Q values versus the estimated Q values by the two methods ( $Q_{SVB}$  and  $Q_{eSVB}$ ). Brachial pressure waves were analyzed. Dotted lines indicate equality between estimated and model values.  $R^2$  and  $P$  value refer to the linear correlation between estimated and computed (model) mean Q values.

Il metodo SVB è efficace anche quando la pressione brachiale è sostituita alla pressione aortica anche se, in tal caso, si usa un coefficiente empirico medio di 0.67.

La variabilità del coefficiente empirico brachiale per la formula SVB nei casi esaminati è comunque molto bassa (CV - 5.1%, SD - 0.035). Confrontando la CO del modello con quella stimata con la formula per pressione brachiale si ottengono bassi errori (0.042 l/min), bassi SD delle differenze (0.341 l/min) ed RMSE (0.041 l/min). Il metodo eSVB ha un coefficiente di correzione medio di 1.275 e una bassa variazione (CV - 4.7% e SD - 0.06).

Quindi anche il metodo eSVB per la stima della CO usando la pressione brachiale è considerabile abbastanza accurato con un errore medio di 0.019

l/min, una SD tra le differenze di 0.282 l/min e un bassissimo RMSE di 0.027 l/min (tabella 3) (51).

Table 3. *Correlation, agreement, and accuracy between computed ("real") and estimated CO values derived from brachial pressure wave analysis*

Method	R <sup>2</sup>	Intraclass Correlation Coefficient	Mean Difference, l/min	SD of Mean Difference, l/min	Coefficient of Variation, %	RMSE, l/min	Limits of Agreement, l/min
SVB	0.924	0.861	0.042	0.341	2.9 (SD 2.2)	0.041	-0.7, 0.6
aSVB	0.743	0.853	0.019	0.282	2.6 (SD 3.8)	0.027	-0.6, 0.5
F1	0.106	-0.171	0.424	1.786	16.1 (SD 10.9)	0.034	-3.1, 4.0
F2	0.010	0.060	0.256	1.377	12.7 (SD 7.4)	0.122	-2.5, 3.0
F3	0.168	-0.195	0.509	1.993	17.6 (SD 11.8)	0.003	-3.5, 4.5
F4	0.070	-0.137	0.426	1.797	16.0 (SD 10.8)	0.050	-3.2, 4.0
F5	0.039	-0.149	0.183	1.205	11.1 (SD 7.4)	0.084	-2.2, 2.6
F6	0.172	-0.355	0.167	1.194	11.3 (SD 6.9)	0.081	-2.2, 2.6
F7	0.207	-0.246	0.145	1.795	16.2 (SD 10.9)	0.057	-3.2, 4.0
F8	0.339	-0.326	0.356	1.801	15.3 (SD 10.6)	0.033	-3.2, 4.0
F9	0.075	-0.258	0.089	0.915	8.7 (SD 5.5)	0.063	-1.7, 1.9
F10	0.144	-0.265	0.228	1.389	12.3 (SD 8.6)	0.025	-2.5, 3.0

See Table 1 for detailed equations for the F1-F10 methods.

## 3.5. Discussione

### 3.5.1. Valutazioni generali

Con questa ricerca è stato proposto un nuovo metodo non invasivo per l'analisi della pressione allo scopo di monitorare la CO. La nuova formula, includendo anche una seconda forma semplificata [eSVB], è stata derivata dai principi fisici basilari che governano il flusso sanguigno e, in particolare, il bilancio volumetrico relativo alla conservazione della massa eiettata nel sistema arterioso e fatta fluire attraverso di esso durante la sistole. Nel modello di studio presente è stato dimostrato che il metodo SVB può stimare accuratamente la CO basando la sua analisi sull'onda di pressione in aorta senza richiesta di una calibrazione o di inserimento di un coefficiente empirico. Il metodo SVB e la sua forma empirica semplificata stimano accuratamente la CO anche quando sfruttano l'onda di pressione misurata nell'arteria brachiale, con un solo coefficiente empirico. I due metodi sono stati validati comparando le CO stimate con quelle ottenute dal modello monodimensionale dell'albero arterioso, (34,35). Il modello

permette di esaminare più casi di studio modificando la frequenza cardiaca, la complianza arteriosa (C) e la resistenza vascolare (R). L'accuratezza dei due metodi è stata comparata con quella dei vecchi metodi PCCO ed è stata dimostrata essere superiore in tutti gli aspetti di corrispondenza e variabilità quando tutti i metodi sono stati calibrati con lo stesso coefficiente empirico (il valore medio).

Probabilmente il fattore che rende SVB e eSVB superiori rispetto agli altri metodi è la presenza di C nelle relative formule. Oppure, un'altra potenziale caratteristica che bisogna prendere in conto è il diverso tipo di approccio fisico per la stima della portata emodinamica durante la sistole cardiaca, differente dagli altri approcci PCCO (come mostrato nella tabella 1). Una delle più interessanti osservazioni di questo studio è che la formula SVB predice accuratamente la CO senza usare un coefficiente empirico (quando si usano le pressioni aortiche). Questo risultato è dovuto al fatto che il metodo SVB è direttamente derivato da principi cardine dell'emodinamica come la conservazione della massa nell'albero sistemico durante la sistole. Inoltre il coefficiente ICC tra la CO stimata e quella computata dal modello è  $> 0.8$ , indicando una eccellente correlazione. Questi risultati suggeriscono, oltretutto, che il metodo proposto per la stima della CO basato sull'analisi della pressione aortica è robusto e decisamente molto buono per via del basso coefficiente di differenza media e il ristretto range di variabilità. Quando anche il metodo semplificato eSVB è stato utilizzato con la pressione aortica abbiamo ottenuto un risultato con la stessa accuratezza; l'utilizzo di un valore medio di  $k = 1.83$  è dovuto al fatto che il denominatore nella formula SVB (eq. 4) è stato sostituito con un valore molto maggiore (T) per il quale è necessario applicare una correzione mediante l'inserimento del coefficiente empirico. Di conseguenza, questi risultati

mostrano che il calcolo dello Stroke Volume (SV) come prodotto tra C e la differenza di pressione porta ad una significativa sottostima di SV. L'errore relativo della stima della CO è comunque basso, anche con il metodo eSVB, con intervallo di variazione ristretto.

Una seconda importante osservazione legata a questo studio è che i metodi proposti sono accettabili anche quando si utilizzano dati di pressione provenienti dalla periferia (pressione brachiale) per analizzare il sistema e stimare la CO. L'arteria radiale [che origina l'arteria brachiale] è utilizzata comunemente nella pratica clinica per le misurazioni invasive di onde pressorie. Questo studio si propone di sviluppare un metodo PCCO con caratteristiche non invasive, ma per il momento ci si può accontentare di ottenere la minor invasività correlata allo studio nell'arteria brachiale, piuttosto che nell'aorta, con la speranza di ottenere un metodo completamente non-invasivo in un prossimo futuro. Nel caso dell'arteria brachiale, un coefficiente  $k = 0.67$  viene utilizzato per il metodo SVB e  $k = 1.275$  per l'eSVB. La variabilità del coefficiente empirico brachiale nei vari casi è molto bassa per entrambi i metodi di stima della CO (SVB e eSVB). I coefficienti ICC tra la CO stimata e modellata sono  $> 0.85$ , quindi c'è una eccellente corrispondenza tra i dati, anche quando la pressione brachiale viene utilizzata nel calcolo con l'inserimento del coefficiente empirico  $k$ . La variabilità di  $k$  nei casi esaminati è molto bassa per entrambi i metodi, il che suggerisce che entrambi possano essere utilizzati per differenti condizioni emodinamiche usando, se possibile, un singolo coefficiente empirico per entrambe le formule. La CO può essere esaminata con la medesima accuratezza sia con l'analisi aortica che con la brachiale, magari con l'inserimento di un fattore di correzione (dovuto probabilmente al fenomeno di amplificazione della pressione picco-picco con lo spostarsi verso le arterie periferiche).

L'ampiezza della pressione pulsatile può variare in funzione di:

- 1) condizioni fisiologiche
- 2) condizioni fisiopatologiche
- 3) interventi farmaceutici

In alcuni casi emodinamici estremi, tale fenomeno può avvenire in maniera opposta (diminuzione dell'ampiezza all'allontanarsi dal centro) e in tali casi i metodi PCCO possono risultare inaccurati e richiedere una nuova calibrazione. Un altro metodo per considerare questo fenomeno di amplificazione è l'utilizzo di funzioni di trasferimento per derivare la pressione aortica pulsante da quella radiale, come precedentemente suggerito, ma queste funzioni possono essere inaccurate per condizioni emodinamiche e vascolari estreme.

Infine, gli stimatori della CO proposti (SVB e eSVB) sono stati comparati con gli altri metodi PCCO di analoga complessità/semplificata e con le equazioni indicate in letteratura.

Per comparare la validità ogni formula è stata calibrata nel modo descritto nel paragrafo *Confronto con altri metodi PCCO*. Sia SVB che eSVB sono caratterizzati da una notevole accuratezza, molto migliore rispetto agli altri 10 metodi PCCO presi sotto esame, sia utilizzando la pressione aortica che quella brachiale.

Si noti che gli altri stimatori della CO hanno range di variabilità due volte più ampi di quelli dei metodi SVB e eSVB. Quindi possiamo supporre che la correttezza delle altre formule è sicuramente minore se confrontata con i metodi protagonisti di questa trattazione. Per arrivare ad un buon risultato gli altri metodi richiedono numerose calibrazioni per garantire risultati più consistenti e, per questo motivo, tali metodi sono tuttora soggetti a critiche. I grafici Bland-Altman dimostrano che il metodo SVB per la stima della

CO ha il minor errore e i limiti di variabilità più stretti, se comparati con gli altri metodi (sia con l'analisi della pressione aortica che quella brachiale). Anche la stima semplificata della CO con il metodo eSVB è molto accurata, ma richiede una correzione (con il coefficiente empirico k) che non è necessaria per il calcolo con la SVB.

Osservando i risultati si nota un andamento crescente della differenza tra CO stimata e modellata al crescere della portata media. Un trend analogo è stato osservato anche negli altri metodi PCCO. Sun JX (43) in uno studio analitico di dati clinici ha validato numerosi metodi PCCO utilizzando differenti tecniche di calibrazione. È stato dimostrato che per alcuni metodi il 95% dei limiti di accettabilità per la miglior tecnica di calibrazione possibile per ogni formula è inclusa nell'intervallo totale di -2.66 a 1.89 l/min che potrebbe essere ulteriormente ristretto in -1.76 a 1.41 l/min. Comunque, l'interpretazione dei valori d'accuratezza rilevati con questo studio non possono essere comparati con quelli precedentemente riportati per due motivi. Innanzitutto, molti studi di valutazione di metodi PCCO sono stati derivati usando come base i metodi di termodiluizione o diluizione di colorante. Queste tecniche hanno, a loro volta, le proprie limitazioni/errori per la misura della CO, in contrasto con i valori precisi che si ottengono con il modello monodimensionale. In secondo luogo, ogni studio PCCO è stato calibrato in maniera differente nei precedenti studi, utilizzando più tecniche alternative o ripetendo la procedura più volte sullo stesso paziente. Comunque, questo studio non permette di dimostrare che i metodi SVB e eSVB proposti siano superiori rispetto agli altri PCCO o ai metodi commerciali, nei quali viene richiesta una continua iniezione di sostanza (come nei metodi invasivi di diluizione del colorante) o dove si utilizzano sensori di pressione inseriti in maniera invasiva.

Il confronto diretto con questi metodi commerciali per il monitoraggio della CO non è oggetto di questo studio.

### **3.5.2. Valutazione dell'accuratezza: considerazioni metodologiche**

Viene generalmente accettato il fatto che non esiste un unico metodo o un singolo parametro per valutare l'accuratezza di una misura. Innanzitutto, bisogna scegliere il metodo di riferimento (gold standard). Per studi di valutazione in vivo, solitamente si utilizza la termodiluizione in arteria polmonare come gold standard clinico ma questo metodo vede il suo lato negativo nel poter essere applicato ad un ristretto numero di pazienti che soddisfino uno specifico range di condizioni emodinamiche per quanto non presenti alti coefficienti di rischio complicazioni.

La diluizione di colorante per la valutazione della CO è una tecnica meno invasiva, ma molto soggetta ad errori inerenti a limitazioni metodologiche.

I modelli matematici per il sistema cardiovascolare sono stati utilizzati per anni come strumento metodologico primario per capire i principi fisici della circolazione umana ed, a loro volta, per sviluppare e validare nuovi metodi e tecnologie atte alla valutazione di parametri emodinamici e vascolari. In questo studio, il metodo SVB proposto e gli altri metodi per il monitoraggio della PCCO sono stati comparati con un modello validato di albero arterioso che rappresenta accuratamente e realisticamente la forma d'onda pressoria e di portata lungo le arterie. Il vantaggio principale della validazione mediante modello "reale" è che la CO viene misurata precisamente e quindi il confronto tra la CO stimata col metodo e quella reale ottenuta dal modello fornisce un valore di accuratezza

estremamente valido per poter essere utilizzato come base per la valutazione della precisione.

Esistono alcuni metodi statistici e parametri che valutano l'accuratezza senza doverci preoccupare di quale sia quello che restituisce il risultato più valido.

Per questo studio, l'accuratezza e l'accettabilità degli stimatori PCCO è valutata confrontando i risultati con la CO "reale" ottenuta dal modello monodimensionale e l'errore è stato valutato con una larga varietà di metodi e misure statistiche. Oltre ai classici coefficiente di correlazione e variabilità, l'accettabilità e l'accuratezza sono state valutate con il calcolo dell'errore, dei limiti d'accettabilità, l'RMSE e il coefficiente ICC. Quindi sono stati valutati molti differenti valori di accuratezza, accettabilità, consistenza e variabilità tra il valore stimato e il valore medio di portata media.

### **3.5.3. Applicabilità: misura dei parametri inclusi nelle nuove formule**

Il monitoraggio della PCCO basato su registrazioni invasive delle onde di pressione arteriosa, spesso, richiedono una calibrazione ripetuta. I metodi SVB e eSVB proposti per la stima della CO possono essere considerati potenzialmente non-invasivi. Il metodo SVB richiede la misura della pressione pulsatile (pressione sanguigna sistolica - pressione sanguigna diastolica),  $P_{sm}$ ,  $P_m$ ,  $T_s$ , T e C. È possibile registrare in maniera non invasiva le onde pressorie periferiche utilizzando sfigmomanometri da polso o affidandosi alla tonometria arteriosa. Comunque, la pressione sanguigna media, sistolica e diastolica possono essere facilmente misurate.  $P_{sm}$ , T e la durata dell'eiezione sistolica possono a loro volta essere misurate valutando la forma d'onda da sola o con l'ausilio dell'elettrocardiogramma. Il metodo eSVB

semplificato è più efficace dal punto di vista della pratica clinica in quanto richiede solo la misura della pressione  $\Delta P = P_s - P_D$  e di T, oltre alla complianza C.

Determinare C per i metodi SVB e eSVB è comunque un passo critico per la valutazione della CO. I principi fisici su cui si basano questi metodi necessitano, infatti, di conoscere C per stimare la CO. In questo studio, il valore di C è stato computato analiticamente per ogni simulazione dell'albero arterioso, mentre nella studio clinico il valore di C deve essere dedotto per via indiretta. Analogamente a quanto accade nei sistemi commerciali PCCO, i valori di C possono essere incorporati direttamente nelle formule SVB ed eSVB utilizzando dati di complianza ricavati dalla letteratura (dipendentemente dall'età e dal sesso del paziente sotto esame) con una correzione della pressione sanguigna media basata sulla formula Langerwouters. Inoltre, se le variazioni della variabilità (SV) sono notevoli, C o un valore simile può essere misurato una sola volta (con un metodo dipendente dalla pressione o dalla velocità dell'onda) e poi regolato mediante una legge che modifica la complianza in funzione della variazione di pressione (come l'equazione di Langerwouters o leggi correlate).

#### **3.5.4. Limitazioni**

Occorre sottolineare che l'interpretazione dei risultati di questo studio riguardo l'accuratezza dei nuovi metodi per la stima della CO deve essere eseguita cautamente e non dovrebbe essere estrapolata direttamente ai risultati clinici o da misure su esseri umani. Questo studio non fornisce una prova adeguata per dichiarare i nuovi metodi superiori a quelli già esistenti o quelli forniti commercialmente. Comunque i metodi SVB e eSVB proposti sono basati su principi fisici basilari indipendenti dal

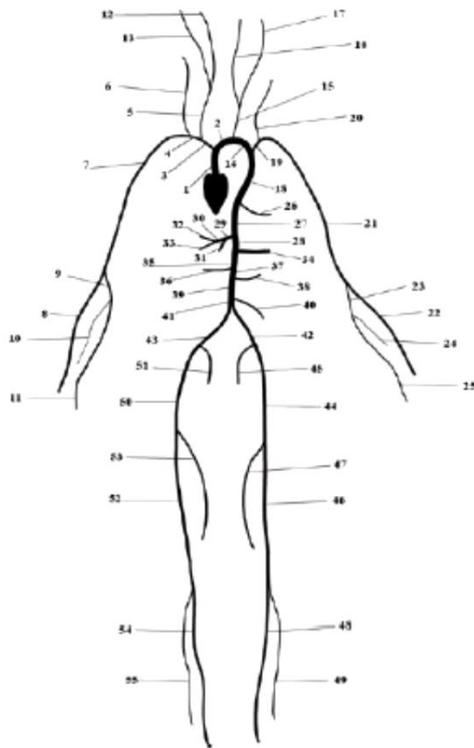
modello monodimensionale e i risultati statistici per confrontare i metodi visti in questo studio dipendono, in parte, dal numero totale di casi simulati e dai parametri in input che sono stati modificati. Quindi, un campione di indagine più ampio, la modifica di alcuni parametri del modello (come i parametri della funzione cardiaca, le dimensioni del modello arterioso) e il considerare anche altri stati fisiologici dei pazienti possono richiedere un più ampio range di casi da simulare. Bisogna anche evidenziare che in alcune specifiche condizioni emodinamiche e vascolari, quando le onde sono soggette al fenomeno della riflessione o l'amplificazione della pressione sanguigna dalle arterie centrali a quelle periferiche è sbilanciata, i metodi che si basano sulla forma d'onda possono risultare suscettibili ad errori riguardanti la stima della CO.

#### **4. Descrizione del modello distribuito dell'albero arterioso sistemico**

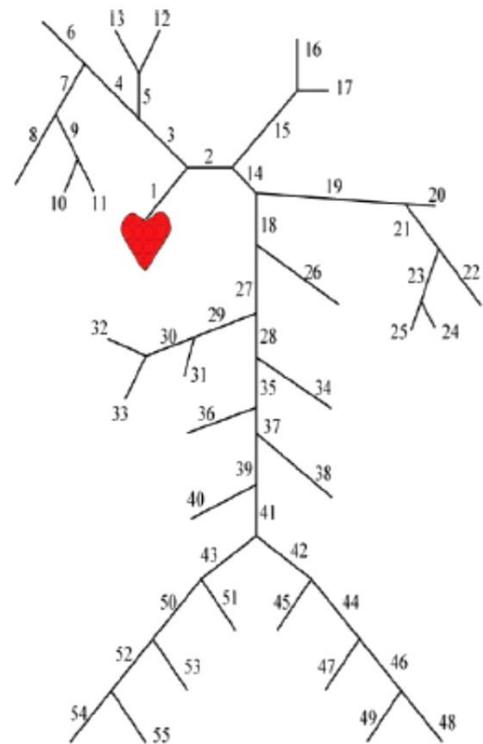
A rigore, il problema della circolazione del flusso sanguigno nel sistema cardiovascolare porterebbe alla formulazione di un sistema di equazioni alle derivate parziali in tre dimensioni per il bilancio della massa (equazione di continuità) e del momento, chiuso da opportune condizioni iniziali e al contorno. Tuttavia, da un punto di vista modellistico, il sistema di equazioni di Navier-Stokes in tre dimensioni risulta estremamente complesso e la sua risoluzione computazionalmente molto onerosa; inoltre, le informazioni di maggiore interesse ai fini dello studio del sistema circolatorio sono quelle legate al flusso che vengono fornite anche da modelli ridotti.

La costruzione del modello monodimensionale si basa sull'osservazione che la lunghezza del vaso sanguigno è molto maggiore della sua larghezza e pertanto ci si può limitare all'analisi dell'evoluzione del sistema in direzione longitudinale. Localmente, infatti, un'arteria può essere approssimata con un tubo cilindrico e si possono trascurare tutte le componenti del flusso sanguigno tranne quella in direzione assiale; il modello semplificato assume quindi che le componenti trasversali della velocità siano infinitesime rispetto a quelle longitudinali e che le pareti si deformino solamente in direzione assiale.

A partire dal modello costruito per il singolo tubo, la realizzazione della rete passa attraverso l'organizzazione dell'informazione sulla rete in analisi in un grafo. Come visibile in figura [a], l'intero sistema arterioso viene schematizzato attraverso le cinquantacinque arterie principali, ognuna delle quali è modellizzata tramite il sistema di equazioni iperboliche a cui si è accennato in precedenza e che verrà illustrato in seguito. Basandosi sull'ipotesi che localmente un vaso sanguigno può essere trattato come un tubo cilindrico dritto, si procede alla costruzione del relativo albero [b] in cui si individuano le componenti essenziali del modello: il cuore e i cinquantacinque tubi collegati tra loro per mezzo di intersezioni di vario genere.



*fig [a]:*Le cinquantacinque principali arterie del sistema cardiovascolare umano,(52)



*fig [b]:* Albero rappresentante la rete delle cinquantacinque arterie principali descritte dal modello monodimensionale,(52).

## 4.1. Validazione di un modello monodimensionale per l'albero arterioso sistemico

### 4.1.1. Obiettivi

Il modello monodimensionale dell'albero arterioso si utilizza per studiare la propagazione delle onde di pressione e la portata nel sistema di arterie. La ragione primaria per cui viene utilizzato è legata alla complessità analitica delle equazioni del flusso, in natura iperboliche, e quindi adeguate a descrivere il fenomeno della propagazione. Inoltre, tramite tale modello otteniamo una soluzione solo nel dominio dei tempi non richiedendo, quindi, un'elevata complessità computazionale.

Al contrario, i modelli tridimensionali includono i fenomeni di interazione tra le strutture del fluido e tutti gli altri principi riconducibili allo studio i fenomeni di propagazione. Sono pertanto caratterizzati da una maggior richiesta di sforzo computazionale e quindi sono indicati per lo più nello studio di campi di flusso locali, piuttosto che nello studio esteso ad ampie regioni.

Nel passato i modelli unidimensionali distribuiti per l'albero arterioso sono stati usati in larga scala per la simulazione della propagazione ondulatoria nell'intero albero circolatorio (o in parte di esso) sotto specifiche condizioni fisiologiche o patologiche, come può essere visto nella tabella 1.

Un esame dei differenti modelli monodimensionali rivela che tali modelli possono variare sostanzialmente nel tenere conto di certi aspetti. Le principali differenze sono elencate nella tabella 1 e riguardano questi ambiti:

- 1 - incorporazione del modello del ventricolo sinistro del cuore, questo elemento è fondamentale per lo studio dell'interazione ventricolo-vascolare;
- 2 - completezza dell'apparato circolatorio;
- 3 - descrizione completa della circolazione cerebrale e coronarica;
- 4 - studio delle proprietà viscoelastiche;
- 5 - approssimazione delle tensioni di taglio alla parete;
- 6 - approssimazione dei termini di accelerazione convettiva;
- 7 - condizioni al contorno agli estremi.

La tabella 1 mostra che dei 13 modelli monodimensionali che esistono, solo 2 di questi incorporano il modello del cuore, mentre gli altri considerano l'aorta come la

condizione al contorno prossimale. Soltanto in due includono una dettagliata descrizione del sistema cerebrale, ma nessuno considera anche la circolazione coronarica. La viscoelasticità non è considerata, ad eccezione dei modelli Fitchell e Avolio. Molti modelli comprendono l'attrito alla parete basato sul risultato di uno studio stazionario (Poiseulle) e le accelerazioni convettive vengono approssimate. C'è anche una notevole differenza nel modo in cui vengono formulate le condizioni al contorno distali.

In generale, questo studio si propone di costruire un modello 1D dell'intera circolazione arteriosa il più completo possibile includendo un modello cardiaco, con una descrizione delle circolazioni cerebrali e coronariche, modellando anche le proprietà non-lineari e viscoelastiche della parete e includendo anche gli attriti e le accelerazioni convettive al fine di ottenere il vero profilo di velocità. Vengono inoltre definite specifiche condizioni al contorno da applicare distalmente. Questo modello è stato successivamente validato grazie alla misura di pressione e flusso in varie zone dell'albero atriale in un gruppo di individui giovani e sani per trovare una corrispondenza qualitativa adeguata tra i

**Table 1.** Literature review of distributed one-dimensional models of the systemic arterial tree

	Reference No.	Heart Model	Complete Systemic Arterial Tree	Cerebral Arterial Tree	Coronary Arteries	Arterial Wall Viscoelasticity	Wall Shear Stress Formulation	Convective Acceleration	Distal Vasculature Models
Bessemis et al.	6	-	-	-	-	-	+ <sup>c</sup>	+ <sup>c</sup>	-
Azer and Peskin	3	-	+	-	-	-	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	+ <sup>f</sup>
Huo and Kassab	22	-	-	-	+	-	-	-	+ <sup>g</sup>
Alastruey et al.	1	-	-	+	-	-	-	-	+ <sup>e</sup>
Formaggia et al.	14	+	+	-	-	-	-	+ <sup>d</sup>	+ <sup>e</sup>
Sherwin et al.	55	-	+	-	-	-	-	-	-
Wan et al.	69	-	-	-	-	-	-	-	-
Olufsen et al.	44	-	+	-	-	-	+ <sup>c</sup>	+ <sup>c</sup>	+ <sup>f</sup>
Cassot et al.	10	-	-	+	-	-	-	-	-
Stergiopoulos et al.	64	-	+	-	-	-	+ <sup>b</sup>	+ <sup>d</sup>	+ <sup>e</sup>
Fitchett	13	+	+	+	-	+	-	-	-
Papapanayotou et al.	46	-	-	+	-	-	-	-	-
Hillen et al.	19	-	-	+	-	-	-	-	-
Zagzoule and Marc-Vergnes	74	-	-	+	-	-	-	-	+ <sup>h</sup>
Kufahl and Clark	29	-	-	+	-	-	+ <sup>c</sup>	+ <sup>c</sup>	+ <sup>e</sup>
Meister	36	-	+	-	-	-	+ <sup>a</sup>	-	-
Stettler et al.	65, 66	-	+	-	-	-	-	-	-
Avolio	2	-	+	+	-	+	-	-	-
Raines et al.	48	-	-	-	-	-	-	+ <sup>d</sup>	+ <sup>e</sup>
Wemple and Mockros	70	-	+	-	-	-	+ <sup>c</sup>	+ <sup>c</sup>	-
Schaaf and Abbrecht	50	-	+	-	-	-	+ <sup>c</sup>	+ <sup>d</sup>	-
Westerhof et al.	71	-	+	-	-	-	-	-	-
Noordergraaf et al.	41	-	+	-	-	-	-	-	-

Heart model: +, presence of a heart model coupled to arterial tree. Complete systemic arterial tree: +, all major arteries of systemic tree are included; -, the model is restricted to specific parts of arterial tree. Cerebral arterial tree: +, detailed description of cerebral arterial tree, including the circle of Willis and smaller efferent vessels; -, cerebral circulation is limited only to major cerebral vessels (i.e., carotids and vertebrals). Coronary arteries: +, presence of coronary arteries in the models; -, total omission of coronary arteries. Arterial wall viscoelasticity: +, modeling of a viscoelastic arterial wall; -, arterial wall is considered elastic. Wall shear stress formulation and convective acceleration: -, wall shear stress is calculated based on mean flow and using Poiseuille's law. <sup>a</sup>Shear stress estimated from the Witzig-Womersley theory for pulsatile flow; <sup>b</sup>Young and Tsai formulation; <sup>c</sup>approximated velocity profiles; <sup>d</sup>flat velocity profile. Distal vasculature models: <sup>e</sup>windkessel 3 elements models (WK3); <sup>f</sup>structured tree from Ref. 43; <sup>g</sup>Womersley impedance; <sup>h</sup>microcirculation and venous system considered.

risultati predetti dal modello e i valori di pressione e flusso effettivi.

## 4.1.2. Risultati

### 4.1.2.1. Predizioni del modello e misure In-Vivo

Le misure ottenute col metodo PC-MRI (misure di flusso basate sul contrasto di fase) per la portata nei segmenti aortici principali (aorta ascendente, aorta toracica, aorta addominale) e nelle arterie degli arti inferiori (arterie iliaca e femorale) sono mostrate in figura 4 (51).

La figura 4F include anche le misure di pressione nell'arteria radiale e tutte le onde sono graficate nella loro scala dei tempi reale. Si osservano delle buone corrispondenze sia nell'ampiezza che nella forma

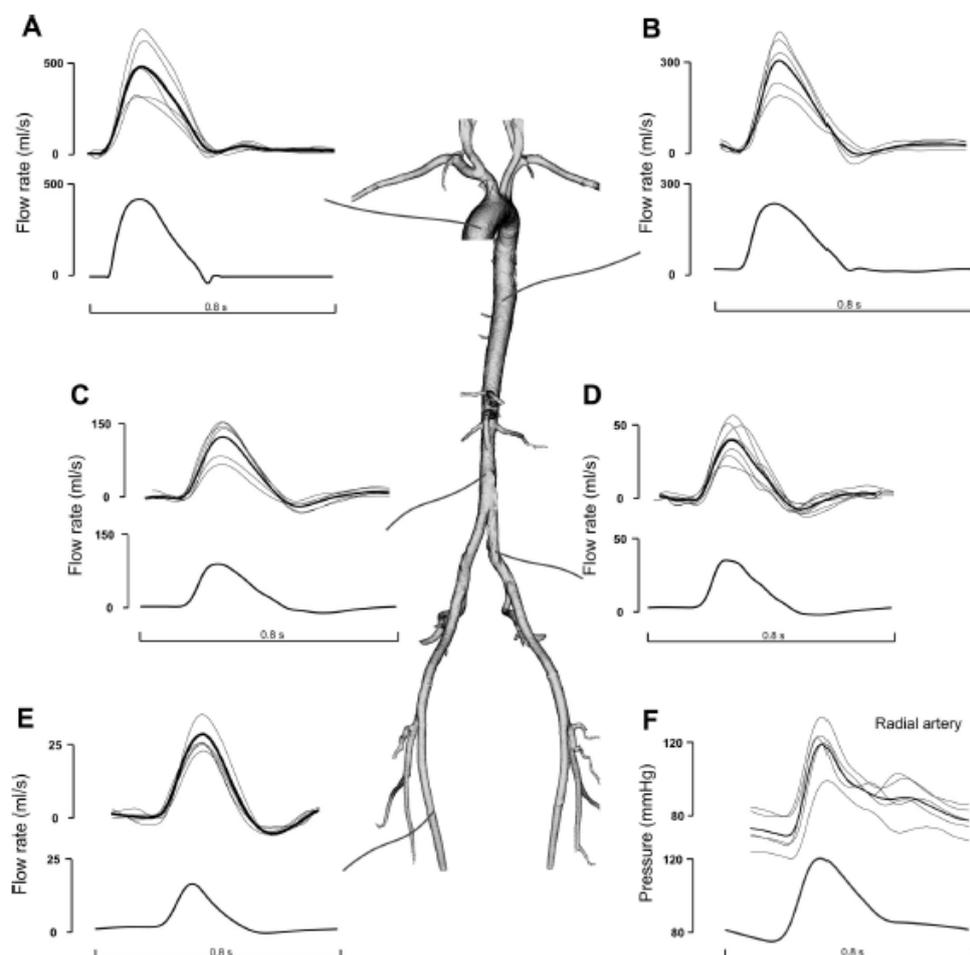


Fig. 4. A: ascending aorta. B: thoracic aorta. C: abdominal aorta. D: common iliac. E: femoral artery. F: radial artery. Model results (bottom) compared with in vivo measurements of flow and pressure waves (top) at various systemic arteries locations. Thick line represents the averaged waveform. Flow rate waveforms were not available due to poor quality measurements for volunteer 4 in B, volunteer 1 in D, and volunteers 5 and 6 in D and E.

dell'onda in tutte le arterie. Un confronto tra i valori modellati e misurati di flusso massimo, minimo e medio sono indicati nella tabella 4, (51). La tabella 5 (51), inoltre, fornisce il confronto tra la pressione sistolica, diastolica, media e pulsatile. Le discrepanze nelle misure del flusso sono dell'ordine di  $22 \pm 16\%$  (media  $\pm$  deviazione standard) per il picco sistolico,  $12 \pm 11\%$  per il valore medio, mentre per i valori di pressione sono  $9 \pm 6\%$  per la sistolica e  $12 \pm 5\%$  per la diastolica.

**Table 4.** *Quantification of blood flow rate of in vivo measurements and model results at different arteries*

	Systolic Flow Rate, ml/s		Diastolic Flow Rate, ml/s		Mean Flow Rate, ml/s	
	In vivo measurements	Model	In vivo measurements	Model	In vivo measurements	Model
Ascending aorta	470	420	0.5	-33	103	96
Thoracic aorta	303	235	-2.5	14	68	71
Abdominal aorta*	123	87	-21	-10	20	18
Iliac artery	38	34	-7.5	-2.4	7.5	7.8
Femoral artery	28	17	-5.7	-0.3	5.1	3.8
CCA	22	22	2.5	0.7	6.5	5.4
ICA	9.0	9.8	2.2	2.7	3.6	3.9
VA	2.4	2.9	0.8	0.8	1.2	1.2
MCA	3.9	2.7	1.7	1.5	2.5	1.9

\*Infra renal level.

**Table 5.** *Quantification of pressure of in vivo measurements and model results at different arteries*

	Systolic Pressure, mmHg		Diastolic Pressure, mmHg		Mean Pressure, mmHg		Pulse Pressure, mmHg	
	In vivo measures	Model	In vivo measures	Model	In vivo measures	Model	In vivo measures	Model
Radial artery	122	125	69	74	87	90	53	51
CCA	101	115	68	81	85	97	33	34
Superficial temporal artery	106	119	71	79	87	96	35	40

#### **4.1.2.2. Effetto della viscoelasticità, delle accelerazioni convettive e dell'attrito alla parete**

La tabella 6 (51) mostra gli effetti derivati dall'inserire gli effetti della viscoelasticità e dell'applicare la teoria di Witzig-Womersley per ottenere una miglior espressione che includa le accelerazioni convettive e le tensioni di taglio alla parete.

Viscoelasticity	Wall Shear Stress*	Convective Acceleration*	Thoracic Aorta		Common Iliac Artery		Middle Cerebral Artery	
			Pressure, mmHg	Flow rate, ml/s	Pressure, mmHg	Flow rate, ml/s	Pressure, mmHg	Flow rate, ml/s
+	-	-	1.5 (1.5%)	4.0 (4.3%)	2.3 (2.4%)	1.4 (15%)	2.3 (2.4%)	0.09 (4.5%)
-	+	-	0.4 (0.4%)	4.0 (4.3%)	2.0 (2.1%)	1.5 (16%)	2.0 (2.1%)	0.09 (4.5%)
-	-	+	1.3 (1.3%)	11.3 (12%)	6.3 (6.6%)	4.4 (4.6%)	2.1 (2.2%)	0.07 (3.5%)
+	+	+	2.5 (2.5%)	11.1 (12%)	6.8 (7.2%)	4.8 (5.1%)	3.7 (3.9%)	0.11 (5.5%)

Le differenze delle forme d'onda di pressione e portata rispetto a quelle del modello di controllo sono state quantificate come la radice quadratica media delle differenze nell'intero ciclo cardiaco per tre specifiche arterie (aorta toracica, arteria iliaca e arteria cerebrale mediana). Come modello di confronto si prende lo stesso modello, ma senza considerare gli effetti viscoelastici e stimando le accelerazioni convettive e gli sforzi di taglio con un modello quasi stazionario. Si nota che la viscoelasticità, come anche le accelerazioni convettive e gli attriti alla parete, giocano un ruolo importante nella forma dell'onda di flusso (nei tre segmenti arteriosi presi in esame). L'effetto della pressione è condizionato solo nei siti periferici (arteria iliaca e cerebrale mediana), ma non nell'aorta.

### 4.1.3. Discussione

Lo scopo di questo studio è di riuscire a raggiungere due obiettivi: in primis di migliorare il modello monodimensionale di Stergiopoulos che è stato sviluppato precedentemente ed è stato utilizzato in maniera soddisfacente per un discreto numero di studi; e in secondo luogo di validare, almeno in maniera semi-quantitativa, le stime del modello confrontandole con misure in vivo di pressione e portata. I miglioramenti riguardano numerosi aspetti. Viene incluso il modello cardiaco, una modellazione delle coronarie, viene estesa la trattazione anche alle arterie cerebrali per includere tutti i maggiori vasi. È stata, inoltre, inserita la

viscoelasticità, valutate le proprietà elastiche non-lineari della parete vascolare e sono stati inseriti i termini di attrito, in accordo con la teoria Witzig-Womersley.

I risultati hanno dimostrato che i miglioramenti apportati sono risultati essere molto importanti se non essenziali (come nella descrizione emodinamica della circolazione cerebrale).

La validazione è stata eseguita comparando i risultati predetti dal modello con i valori di pressione e portata media registrati in un gruppo di giovani pazienti in differenti distretti arteriosi. La validazione è caratterizzata da un confronto quantitativo dei valori di portata e pressione sistolica, diastolica e media e qualitativamente valutando la forma assunta dalle onde in entrambi i casi. Le predizioni del modello 1D riproducono fedelmente le caratteristiche ondulatorie di pressione e portata in tutti i distretti arteriosi e quindi possiamo concludere che il modello può essere considerato una buona alternativa per la misura della propagazione del flusso e della pressione nell'intero albero sistemico.

#### ***4.1.3.1. Validazione del modello monodimensionale***

Un elemento fondamentale da prendere in considerazione in questo studio è la mancanza di studi di validazione che confrontassero i vecchi modelli 1-D con i dati misurati in vivo. I modelli monodimensionali sono stati utilizzati per 30 anni per misurare e stimare le misure di pressione e portata nell'albero arterioso, ma solo un paio di studi sono stati messi a punto per dare una valutazione quantitativa della validità di tali modelli. Un tipo di valutazione è stata eseguita in vitro con un tubo elastico, dimensionato in maniera tale da riprodurre l'albero sistemico umano da Mattheys. I risultati hanno

decretato che tali modelli generassero delle buone predizioni, ma comunque né la forma delle onde, né tantomeno le proprietà del supporto elastico potevano essere considerati compatibili con la loro analogia fisiologica, da qui nacque la necessità di compiere studi di valutazione usando misure in vivo come elementi di confronto.

La validazione in vivo è un'operazione di difficile svolgimento. Le difficoltà sopraggiungono quando si pensa che una validazione puramente quantitativa (come quella in vivo) richiede un approccio "subject-specific" dove tutti i parametri richiesti dal modello (geometria vascolare, proprietà viscoelastiche, impedenza periferica, elastanza del cuore) debbono essere valutati sul soggetto sotto esame. Solo successivamente, le previsioni del modello potranno essere confrontate con le misure in vivo. Si tratta quindi di un lavoro lungo e difficile, ma non impossibile. Per questo studio si è optato per una modalità alternativa, meno quantitativa ma più facile da implementare: si prendono le misure da un gruppo di giovani pazienti per ottenere una pressione media e le differenti forme d'onda di flusso nei siti arteriosi sotto esame, che saranno poi confrontati con i risultati del modello 1-D. La logica dietro quest'idea sta nel fatto che i valori trovati in letteratura, ed utilizzati nell'implementazione del modello, sono riferiti ai valori medi misurati su ragazzi giovani. Quindi il modello può essere riferito, invece che ad un solo soggetto, ad un gruppo di persone (giovani) di cui vogliamo ricavare i valori medi di pressione e flusso. La conseguenza di questo approccio è il fatto che il confronto potrà essere basato solo comparando qualitativamente la forma d'onda della pressione e del flusso e non i suoi valori quantitativi. Questo confronto qualitativo è comunque giudicato abbastanza soddisfacente. I risultati mostrati dal modello riescono

a riprodurre fedelmente le principali caratteristiche di portata e pressione in una notevole quantità di arterie sistemiche, come nelle arterie cerebrali. In aorta, il modello ha previsto l'esistenza di un significativo riflusso durante i primi istanti della diastole che si genera nella regione infrarenale (fig. 4C) e nell'arteria iliaca.

#### ***4.1.3.2. Importanza della formulazione che include la viscoelasticità, le accelerazioni convettive e l'attrito alla parete***

Come visto nella tabella 1, solo pochi dei precedenti modelli monodimensionali includevano gli effetti viscoelastici nelle loro formule. Questo era probabilmente dovuto al fatto che erano stati resi disponibili soltanto pochi dati riguardanti la viscoelasticità delle pareti vascolari. La perdita di energia dovuta ai fenomeni viscoelastici è dello stesso ordine di grandezza dell'energia spesa per contrastare l'attrito della parete nei vasi di piccole-medie dimensioni. La tabella 6 mostra come cambiano i valori di pressione e portata quando si considera anche l'effetto viscoelastico: nell'aorta toracica la variazione è trascurabile (dell'ordine di pochi punti percentuale), come osservato già negli studi antecedenti. Gli effetti diventano più significativi nelle arterie periferiche, specialmente quando si confronta la propagazione della portata. Si può quindi concludere che potrebbe essere significativo considerare l'effetto viscoelastico quando si studiano dettagliatamente le arterie periferiche. Per questo studio, la modalità con cui sono state modellate le pareti viscoelastiche non è unica e i dati che sono stati utilizzati derivano dagli esperimenti di Bergel,

eseguiti su arterie canine. Quindi è necessario cercare un pool di dati provenienti da soggetti umani.

Questo modello è l'unico che include contemporaneamente gli effetti viscoelastici e la non linearità dell'elasticità della parete. Avolio e Fitcher hanno sviluppato modelli dell'intero albero sistemico includendo gli effetti viscoelastici, ma considerando una relazione lineare per la costituzione della parete arteriosa. Gli effetti della non-linearità non sono stati esaminati in dettaglio, ma una trattazione dettagliata è stata eseguita in un precedente lavoro di Segers nel quale si scoprì che lo scarto quadratico medio della differenza della variazione di pressione tra un modello lineare ed uno non lineare è dell'ordine del 2% in aorta, del 3% nelle arterie brachiali e di circa il 9% nelle arterie femorali. Le differenze sono quindi più significative nelle arterie periferiche e dello stesso ordine degli effetti viscoelastici.

La teoria Witzig-Womersley è stata utilizzata per la valutazione delle accelerazioni convettive e dell'attrito della parete. Si tratta comunque di una approssimazione grezza perché si considerano dei vasi dritti e rigidi e il flusso è totalmente sviluppato. Effetti di bordo, curvatura dei vasi, geometria non-planare e presenza di biforcazioni sono le principali anomalie che contrastano con la teoria W-W. Comunque sia, questa teoria risulta essere migliore di quella approssimata relativa al flusso di Poiseulle, che viene spesso utilizzata per stimare il coefficiente d'attrito e le accelerazioni convettive. Abbiamo valutato le differenze che si notano quando si usa la teoria W-W piuttosto che la teoria quasi-statica di Poiseulle nella predizione della pressione e della portata nei vari distretti arteriosi. I risultati sono riportati in tabella 6(34). Ad eccezione della pressione nell'aorta toracica, gli effetti derivati rimpiazzando la formula di Poiseulle con quella di W-W sono significativi

per quanto riguarda il coefficiente d'attrito e le accelerazioni convettive.

Si può concludere che, come per la viscoelasticità, se i parametri sono conosciuti si potrebbe sviluppare un modo più preciso per ricavare i termini relativi all'attrito ed all'accelerazione convettiva. Per fare ciò potrebbe essere richiesto lo sviluppo di modelli semi-empirici che tengano conto del flusso non totalmente sviluppato, degli effetti della curvatura vascolare, delle ramificazioni e della non-planarità della geometria.

**Table 6.** *Effect of viscoelasticity, wall shear stress, and convective acceleration formulation on pressure and flow rate waveforms for 3 representative arterial sites*

Viscoelasticity	Wall Shear Stress*	Convective Acceleration*	Thoracic Aorta		Common Iliac Artery		Middle Cerebral Artery	
			Pressure, mmHg	Flow rate, ml/s	Pressure, mmHg	Flow rate, ml/s	Pressure, mmHg	Flow rate, ml/s
+	-	-	1.5 (1.5%)	4.0 (4.3%)	2.3 (2.4%)	1.4 (15%)	2.3 (2.4%)	0.09 (4.5%)
-	+	-	0.4 (0.4%)	4.0 (4.3%)	2.0 (2.1%)	1.5 (16%)	2.0 (2.1%)	0.09 (4.5%)
-	-	+	1.3 (1.3%)	11.3 (12%)	6.3 (6.6%)	4.4 (4.6%)	2.1 (2.2%)	0.07 (3.5%)
+	+	+	2.5 (2.5%)	11.1 (12%)	6.8 (7.2%)	4.8 (5.1%)	3.7 (3.9%)	0.11 (5.5%)

Values are the root mean square of the difference over the entire pressure or flow wave in absolute (relative to the reference model in %). Reported data are difference between a "control" model using varying elastance model but not considering viscoelasticity, improved wall shear stress, and convective acceleration terms and models that consecutively consider viscoelasticity, wall shear stress, and convective acceleration formulation. \*Improved wall shear stress and convective acceleration terms from Witzig-Womersley theory.

#### **4.1.3.3. Limitazioni e sviluppi futuri**

Le limitazioni del modello, rispettando le formulazioni della viscoelasticità, dell'attrito alla parete e dei termini di accelerazione convettiva sono già state discusse. Il modello non permette di simulare la circolazione venosa, né tantomeno la circolazione polmonare. Gli effetti della circolazione cerebrale attraverso le arterie intracraniche non può essere presa in considerazione. Le limitazioni del modello windkessel che riguardano questa circolazione non sono conosciute e devono essere studiate meglio in dettaglio. I fenomeni di autoregolazione, che giocano un ruolo importante nella circolazione cerebrale e coronarica sono stati trascurati. Il modello coronarico è, a sua volta, stato semplificato con la richiesta di alcune migliorie per

includere gli effetti della contrazione miocardica sui vasi e sulle coronarie periferiche. La procedura di validazione è stata ristretta su un gruppo di giovani volontari. Lavori futuri si concentreranno su un gruppo più vasto di soggetti per poter inserire anche il fattore età nel valutare le proprietà delle pareti delle arterie. Questo lavoro ha permesso di validare qualitativamente i valori predetti da un generico albero arterioso basandosi sulle misurazioni in vivo su un gruppo di volontari. Lavori futuri si concentreranno sul ricavare dei dati quantitativi per la validazione del modello "subject-specific", non su un gruppo di volontari, ma specifico per un singolo paziente. L'albero arterioso dovrà essere modellato basandosi su valori di elasticità e dati geometrici derivati dalle misure sulla specifica persona per poter ottenere dei valori "modellati" da confrontare con quelli misurati in maniera non-invasiva sullo stesso soggetto.

In conclusione, il vecchio modello è stato esteso e migliorato avendo inserito il modello cardiaco, una descrizione dettagliata delle arterie cerebrali, i fattori di viscoelasticità e le formule per l'attrito alla parete e le accelerazioni convettive basate sulla formula di Witzig-Womersley. Il modello predice la propagazione delle onde pressorie e di portata che sono comparabili con quelle misurate in vivo, specialmente nel rispetto della forma d'onda. I risultati ottenuti hanno validato il modello per le pressioni e la portata nelle arterie centrali e nelle maggiori arterie del cervello, rinforzando di conseguenza la possibilità di applicare il modello complessivo all'intera circolazione sistemica e cerebrale.

#### **4.2. Validazione di un modello monodimensionale di albero arterioso specifico per un paziente (patient-specific)**

Lo scopo di questo studio è lo sviluppo e la validazione di un modello monodimensionale distribuito per l'albero sistemico specifico per un paziente. Tale modello è stato creato sfruttando i dati geometrici ed emodinamici ottenuti da misure su uno specifico paziente, allo scopo di generare un modello "patient-specific". La geometria è stata ottenuta mediante studi angiografici. Per la costituzione delle pareti delle arterie è stata considerata una legge non-lineare e viscoelastica. La distensibilità dei vasi è invece ricavata dai dati in letteratura ed adattata per corrispondere alla velocità di propagazione ondulatoria nelle arterie principali, ottenuta grazie a misure di stima della propagazione delle onde di pressione. La tensione interna è stata modellata usando la teoria Witzig-Wimersley. La pressione sanguigna è misurata utilizzando la tonometria, mentre la portata si ottiene dall'Imaging di Risonanza Magnetica a Contrasto di Fase e utilizzando la rilevazione con gli ultrasuoni per lo studio transcranico. Il modello genera onde di pressione e flusso che si propagano in maniera analoga a quelle ottenute in vivo. Il confronto con un generico modello monodimensionale generico (ottenuto con dati da un gruppo di persone) mostra che il "patient-specific" restituisce, naturalmente, dei risultati più accurati. Questi risultati ci permettono di concludere che il modello specifico produce risultati migliori per rappresentare l'albero sistemico.

Ad oggi, i modelli monodimensionali sono sviluppati per studiare le forme d'onda di portata e pressione che si propagano per tutto il sistema circolatorio o per parte di esso. In alcuni casi riescono anche a valutare, insieme

ai fenomeni di propagazione, anche la riflessione e a caratterizzare l'accoppiamento ventricolo-arteria. A causa della loro bassa complessità computazionale, i modelli monodimensionali sono stati utilizzati in maniera esaustiva nel passato per studiare patologie come l'ipertensione, l'arteriosclerosi, la stenosi, la variazione anatomica delle arterie cerebrali e le occlusioni delle arterie o anche per programmare interventi chirurgici.

La domanda principale che ci si pone in questo studio è stata la quantificazione della validità dei precedenti modelli. L'approccio che è stato seguito riguardava il confronto tra le previsioni del modello monodimensionale generico e la pressione e portata media misurata in un gruppo di giovani volontari. Il modello generico non si propone di rappresentare precisamente l'albero sistemico di un singolo individuo, ma cerca di riprodurre fedelmente la media del gruppo. Si può quindi dire che la validazione di questo modello generico è puramente qualitativa. Nello studio affrontato da Reymond nel 2009 si suggerisce che i futuri lavori si sarebbero concentrati su una validazione quantitativa del modello su un soggetto specifico con dati di geometria ed elasticità delle arterie ottenuti dalle misure sulla specifica persona. Le previsioni del modello saranno poi comparate con misure non-invasive in vivo ottenute dallo stesso paziente. Questo è il metodo che è stato seguito per questo studio.

#### **4.2.1. Obiettivi**

Lo scopo di questo studio è lo sviluppo e la validazione di un modello monodimensionale distribuito per l'albero sistemico specifico per un paziente. Tale modello è stato creato sfruttando i dati geometrici ed emodinamici ottenuti da misure su uno specifico paziente, allo scopo

di generare un modello "patient-specific". La geometria è stata ottenuta mediante studi angiografici. Per la costituzione delle pareti delle arterie è stata considerata una legge non-lineare e viscoelastica. La distensibilità dei vasi è invece ricavata dai dati in letteratura ed adattata per corrispondere alla velocità di propagazione ondulatoria nelle arterie principali, ottenuta grazie a misure di stima della propagazione delle onde di pressione. La tensione interna è stata modellata usando la teoria Witzig-Wimersley. La pressione sanguigna è misurata utilizzando la tonometria, mentre la portata si ottiene dall'Imaging di Risonanza Magnetica a Contrasto di Fase e utilizzando la rilevazione con gli ultrasuoni per lo studio transcranico. Il modello genera onde di pressione e flusso che si propagano in maniera analoga a quelle ottenute in vivo. Il confronto con un generico modello monodimensionale generico (ottenuto con dati da un gruppo di persone) mostra che il "patient-specific" restituisce, naturalmente, dei risultati più accurati. Questi risultati ci permettono di concludere che il modello specifico produce risultati migliori per rappresentare l'albero sistemico.

Ad oggi, i modelli monodimensionali sono sviluppati per studiare le forme d'onda di portata e pressione che si propagano per tutto il sistema circolatorio o per parte di esso. In alcuni casi riescono anche a valutare, insieme ai fenomeni di propagazione, anche la riflessione e a caratterizzare l'accoppiamento ventricolo-arteria. A causa della loro bassa complessità computazionale, i modelli monodimensionali sono stati utilizzati in maniera esaustiva nel passato per studiare patologie come l'ipertensione, l'arteriosclerosi, la stenosi, la variazione anatomica delle arterie cerebrali e le occlusioni delle arterie o anche per programmare interventi chirurgici.

La domanda principale che ci si pone in questo studio è stata la quantificazione della validità dei precedenti modelli. L'approccio che è stato seguito riguardava il confronto tra le previsioni del modello monodimensionale generico e la pressione e portata media misurata in un gruppo di giovani volontari. Il modello generico non si propone di rappresentare precisamente l'albero sistemico di un singolo individuo, ma cerca di riprodurre fedelmente la media del gruppo. Si può quindi dire che la validazione di questo modello generico è puramente qualitativa. Nello studio affrontato da Reymond nel 2009 si suggerisce che i futuri lavori si sarebbero concentrati su una validazione quantitativa del modello su un soggetto specifico con dati di geometria ed elasticità delle arterie ottenuti dalle misure sulla specifica persona. Le previsioni del modello saranno poi comparate con misure non-invasive in vivo ottenute dallo stesso paziente. Questo è il metodo che è stato seguito per questo studio.

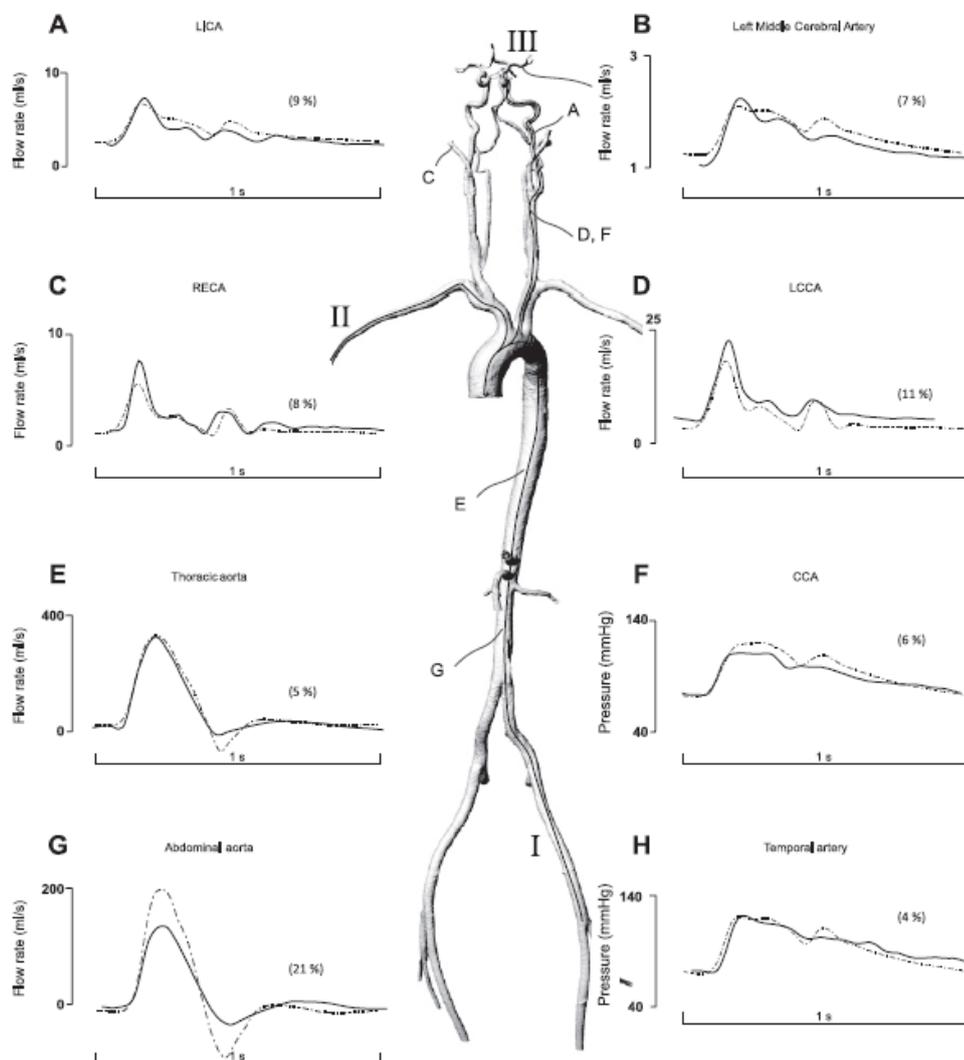
#### **4.2.2. Risultati**

##### **4.2.2.1. *Predizioni del modello arterioso monodimensionale Patient-Specific vs misure in vivo***

La figura sottostante (34) mostra un confronto tra le onde di pressione e portata predette dal modello rispetto a quelle misurate in varie regioni arteriose.

I flussi modellati nei principali segmenti aortici (aorta toracica e addominale fig. E e G) e nell'arteria carotidea comune (D) sono stati comparati con le misure della risonanza magnetica a contrasto di fase. Il

flusso ottenuto dal modello nelle carotidi interne (A), intermedie (B) ed esterne (C) è stato comparato con quanto ottenuto dalle misure mediante ultrasuoni. Le onde pressorie sono state misurate con la tomografia sono state, invece, confrontate con la carotide comune (F) e con l'arteria temporale superficiale (H). Si osserva che in generale c'è una buona somiglianza nell'ampiezza e nella forma delle onde di pressione e portata in tutte le arterie.



Lo scarto quadratico medio relativo per la pressione non supera il 10% (4% per l'arteria temporale, 6% per

la carotidea comune e per l'arteria radiale). Anche per il flusso questo scarto non supera il 10%, ad eccezione della carotide comune sinistra (11%) e l'aorta addominale (21%). I dati sono riportati in tabella 3, (51). L'errore per l'aorta addominale è probabilmente legato alla pulsatilità del flusso, molto marcata nelle vicinanze del cuore.

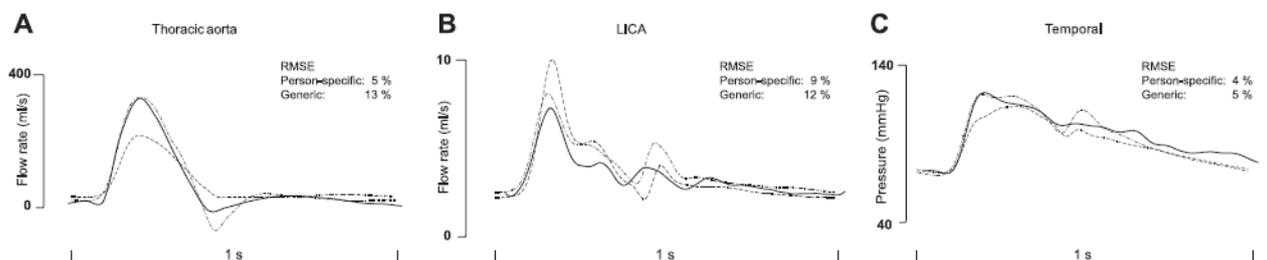
**Table 3.** Flow and pressure root mean square of the error are computed between model simulations and in vivo measurements

Arteries	Flow					Pressure			
	Left ICA	Left MCA	Right ECA	Left CCA	Thoracic Aorta	Abdominal Aorta	Temporal	CCA	Radial
Arteries, %									
Patient specific	9	7	8	11	5	21	4	6	6
Generic	12	12	15	14	13	18	5	11	13

Values are expressed in percentage relative to the in vivo systolic values.

#### 4.2.2.2. Confronto tra il modello specifico e quello generale

In figura 3 (34) si possono esaminare i confronti tra le predizioni del modello patient-specific e quello generale. Si osserva che il modello specifico riproduce le caratteristiche delle onde (ampiezza e forma) per quanto riguarda portata e pressione. I valori di scarto quadratico medio, che quantificano l'accuratezza, sono riportati in tabella 3.



**Fig. 3.** Generic (dash) and specific (dash dot) arterial tree model predictions are compared with in vivo measurements (continuous line) of flow and pressure waves for different systemic and cerebral arteries. Flow is measured with PC-MRI in the thoracic aorta (A) and with color-coded duplex ultrasound in the LICA (B). Pressure was measured with applanation tonometry in the superficial temporal artery (C).

Questi valori sono più bassi di quelli ottenuti per il modello generico ad eccezione di quello dell'aorta addominale.

### **4.2.3. Discussione**

#### **4.2.3.1. Flusso nell'aorta centrale**

In questo paragrafo si confronta la portata nell'aorta toracica valutata col modello specifico rispetto a quello generico. Riguardo l'aorta addominale, il picco di flusso durante la sistole ha la stessa durata relativa sia nel modello 1D che nelle misure, ma differente ampiezza d'onda. Anche il valore medio valutato nel modello e quello ricavato dalla risonanza magnetica in contrasto di fase differiscono (15.4 e 17 ml/s rispettivamente), ma questa differenza non riesce a spiegare esaurientemente la grande discrepanza nell'ampiezza d'onda. Esaminando il modello si osserva che i fenomeni di riflessione d'onda non vengono riprodotti adeguatamente. Anche la presenza di errori nel monitoraggio in contrasto di fase potrebbe contribuire negativamente alla differenza di pulsatilità, ad esempio localizzando male la posizione dell'incrocio aortico.

#### **4.2.3.2. Pressione nelle arterie superficiali**

Misurando la pressione nell'arteria carotidea comune, sia il modello specifico che i risultati della tonometria rilevano un plateau durante la sistole, formato dalla combinazione di un picco sistolico anticipato ed uno ritardato. Si osserva però un ritardo temporale tra le due onde, che verrà discusso in seguito. Nelle arterie superficiali distali, le onde presentano una netta separazione tra i due picchi e quello anticipato è caratterizzato da una maggior elevazione.

#### 4.2.3.3. Confronto tra modello specifico e modello generico: Geometria albero arterioso

La geometria dell'albero arterioso sistemico si basa sul modello originale di Noordergraaf(54,55), adattato successivamente da Westerhofe Stergiopulos(49). Una descrizione dettagliata della circolazione cerebrale è stata aggiunta utilizzando i dati in letteratura e implementando con i dati ottenuti da misure su pazienti. Come mostrato in figura 4 (34), l'area del lume del modello patient-specific è molto maggiore di quella implementata nel modello generico. Le differenze sono molto variabili e sono del 55% nel diametro dell'aorta toracica distale o del 5% nell'aorta ascendente. Comunque, le differenze sono distribuite molto eterogeneamente e ciò è dovuto al fatto che ogni segmento arterioso ha un proprio profilo geometrico e, di conseguenza, uno specifico profilo di trasmissione/riflessione.

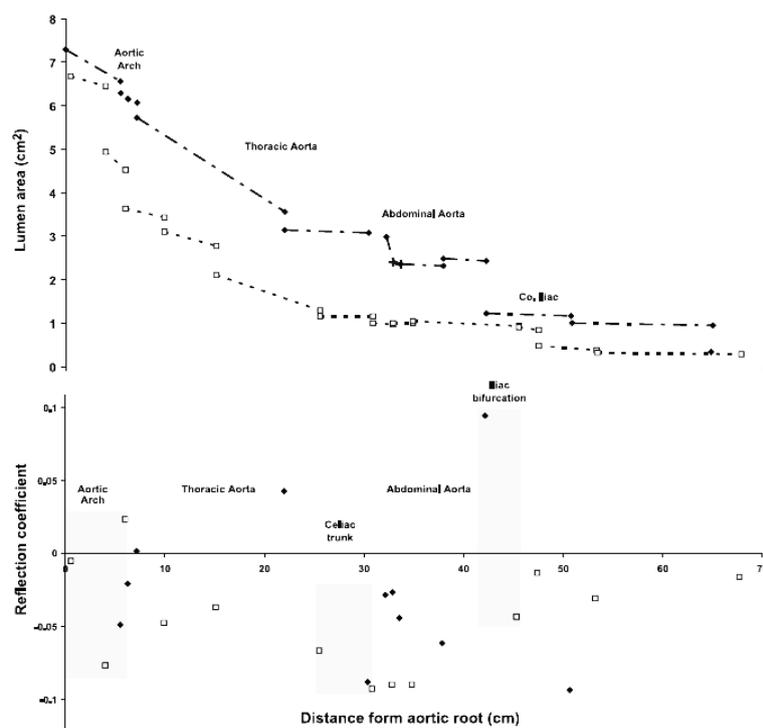


Fig. 4. Lumen area (*top*) and forward wave reflection coefficients (*bottom*) along the aortic root and lower limb arteries. Generic (dash and square marker) and specific (dash dot and diamond marker) arterial tree models are represented. Co. iliac, common iliac.

#### 4.2.3.4. Confronto tra modello specifico e modello generico: Flusso nell'aorta

La figura 3 (34) mostra che il modello specifico per il paziente riproduce fedelmente le componenti dell'onda di flusso nell'aorta toracica, durante la sistole.

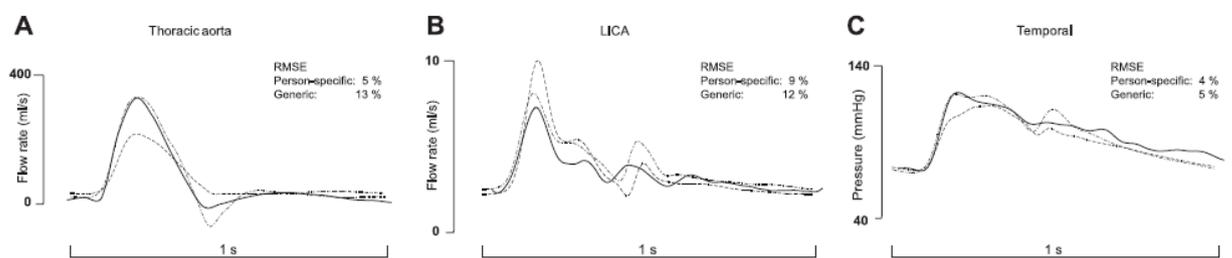


Fig. 3. Generic (dash) and specific (dash dot) arterial tree model predictions are compared with in vivo measurements (continuous line) of flow and pressure waves for different systemic and cerebral arteries. Flow is measured with PC-MRI in the thoracic aorta (A) and with color-coded duplex ultrasound in the LICA (B). Pressure was measured with applanation tonometry in the superficial temporal artery (C).

Al contrario, il modello generico sottostima notevolmente questa grandezza anche se la forma d'onda è molto simile e la portata media è simile in entrambi i modelli (circa 73 ml/s). Si osserva che il risultato ottenuto dal modello specifico nell'aorta toracica e addominale è molto più pronunciato di quello misurato con la risonanza magnetica a contrasto di fase e utilizzato nel modello arterioso generico (si veda fig. 3A). Quest'effetto potrebbe essere dovuto al fenomeno di riflessione dell'onda nel modello sistemico specifico. In figura 4 sono stati plottati l'area del lume e il valore del coefficiente di riflessione locale in funzione della distanza dall'aorta principale, quindi sono i coefficienti specifici per l'albero aortico e per le arterie iliache. Possiamo osservare che il modello specifico presenta grandi coefficienti di riflessione in prossimità della biforcazione iliaca (0.1) e valori superiori a 0.3 (non mostrati nella figura) in corrispondenza delle

biforcazioni distali, nelle regioni di femore e tibia. Per questo studio è stato deciso di mantenere la geometria misurata, senza interferire nella costruzione del modello specifico con l'aggiunta di elementi per ottimizzare il fenomeno di riflessione. Nell'albero arterioso generico, i coefficienti di riflessione erano stati limitati ad un valore arbitrario di 0.1 mediante l'intervento di regolazione dell'area nei vasi sanguigni a valle delle biforcazioni. Inoltre, costruire il modello per le regioni degli arti inferiori mediante l'utilizzo delle scansioni di risonanza magnetica è stato più difficile se confrontato con quanto eseguito sulle regioni aortiche e cerebrali. Le immagini di risonanza magnetica angiografica ottenute per gli arti inferiori (come nella regione di tibia) presentano, infatti, degli artefatti che rendono più difficile la segmentazione dell'apparato circolatorio e l'ottenimento di una geometria. A posteriori potremmo giustificare il fatto di aver ottenuto elevati scarti quadratici medi nello studio del flusso dell'aorta addominale mediante il modello specifico (tabella 3) (34).

**Table 3.** *Flow and pressure root mean square of the error are computed between model simulations and in vivo measurements*

Arteries	Flow					Pressure			
	Left ICA	Left MCA	Right ECA	Left CCA	Thoracic Aorta	Abdominal Aorta	Temporal	CCA	Radial
Arteries, %									
Patient specific	9	7	8	11	5	21	4	6	6
Generic	12	12	15	14	13	18	5	11	13

Values are expressed in percentage relative to the in vivo systolic values.

Per controllare se l'ottimizzazione della riflessione nell'aorta inferiore e negli arti possa essere considerata influente, l'albero arterioso "patient-specific" è stato adattato affinché i coefficienti di riflessione in specifiche regioni non superi il valore di 0.1. Per fare questo, l'area dei vasi o la compliance delle ramificazioni figlie (si parla comunque di biforcazioni) può essere modificata. Per evitare di intaccare la

geometria, è stato solo modificato il valore di distensibilità dei vasi, aumentandone o diminuendone i valori relativi alle ramificazioni a valle.

#### **4.2.3.5. Prospettive per l'uso di un modello "patient-specific" monodimensionale per la circolazione arteriosa**

Il precedente lavoro sul modello monodimensionale generico può essere utilizzato per simulare l'albero arterioso di un gruppo di giovani volontari e quindi come modello di una popolazione, non del singolo. Con questo lavoro è stato dimostrato che un modello monodimensionale costruito per adattarsi ad uno specifico paziente dà risultati migliori di quello generico. Studi precedenti hanno anche dimostrato che il modello specifico può restituire buone simulazioni delle onde arteriose, come nello studio Olufsen (53), anche se questa indagine è ristretta alla sola portata nelle principali arterie, senza confrontare le onde di pressione o il flusso nelle arterie cerebrali. Quindi un modello "patient-specific" ben strutturato può essere molto utile a livello di ricerca scientifica. Infatti un modello validato può essere utilizzato per lo studio di importanti fenomeni emodinamici su uno specifico paziente e valutare l'attendibilità delle misure con riscontri in vivo non-invasivi. Comunque, un modello specifico richiede un gran numero di dati relativi alla geometria vascolare, alle proprietà elastiche, alle impedenze periferiche che possano caratterizzare il modello specifico per un paziente sottoposto a studi clinici o di ricerca, rendendolo però molto complicato e poco "maneggevole". È quindi logico cercare altri modi per personalizzare l'albero arterioso generico al fine di adattarlo ad uno

scopo più "specifico". Un modo per attuare questo adeguamento consiste nel sostituire i descrittori globali relativi alla geometria e alle proprietà dell'albero arterioso con altri che siano relativi a fattori facilmente misurabili nel paziente come altezza, peso, età, sesso, velocità di propagazione dell'onda pulsatile. La geometria potrà quindi essere adeguata in funzione di questi parametri che influenzano l'elasticità della parete e quindi l'emodinamica. Quest'approccio può essere migliorato inserendo parametri dipendenti da dati ottenuti dal paziente in maniera non-invasiva. Ciò provvederà a modellare in maniera migliore l'albero arterioso senza dover preoccuparsi della complessità, tipica del modello "patient-specific" effettivo.

#### **4.2.3.6. Limitazioni**

La circolazione venosa non è inclusa nello studio, come anche gli effetti della pulsazione del fluido cerebrospinale non sono considerati (solo nelle arterie intracraniche, dove l'effetto del fluido è maggiore, la pressione è assoggettata a questa pulsazione).

Le misure di geometria, portata e pressione sono state ottenute dallo stesso individuo, quindi ci sono ancora alcuni dati non propriamente "patient-specific" (come la compliance e la resistenza distale associata alla modellazione Windkessel). La resistenza periferica non è stata impostata per essere la più simile possibile a quella determinata sul paziente (tabella 2). Le compliance distali sono state assunte come proporzionali all'area del segmento arterioso più prossimo poichè le misure dirette sono difficili da implementare e i loro effetti sono, effettivamente, di importanza secondaria.

Non è stata eseguita un'analisi dettagliata a causa del vasto numero di parametri necessari per fare uno studio approfondito.

In conclusione, è stato costruito, sfruttando tutte le migliori conoscenze, il primo modello monodimensionale "patient-specific" per l'albero arterioso umano. Il modello quantifica adeguatamente le onde di pressione e portata nelle arterie centrali e periferiche. Il modello, inoltre, da risultati migliori rispetto ad un modello generico monodimensionale e quindi sta ad indicare la necessità di conoscere esattamente le caratteristiche geometriche e le proprietà elastiche per ottenere risultati accurati.

In conclusione, con questo studio è stato sviluppato un modello monodimensionale "patient-specific" che restituisce fedelmente le forme d'onda di pressione e portata e le relative proprietà, con notevole accuratezza. Anche le grandezze quantitative di pressione e portata sono riprodotti in maniera accurata, validando perciò la possibilità di adoperare anche in ambito clinico questo modello per predire le onde di pressione e portata nell'intero albero sistemico arterioso.

## **5. Conclusioni**

Il monitoraggio della Cardiac Output è essenziale per la gestione ottimale dei pazienti critici. Per la sua stima sono stati proposti diversi metodi basati sull'analisi della forma d'onda di pressione. La maggior parte di essi dipendono dalla registrazione invasiva della pressione arteriosa, richiedono tarature ripetute e soffrono di precisione ridotta in condizioni particolari pertanto è stato studiato un nuovo metodo denominato "*metodo del bilancio del volume sistolico (SVB)*" il quale, compresa una semplice forma empirica (eSVB), riesce ad ovviare al

problema dell'invasività tramite un modello matematico, derivato da fondamentali principi fisici che regolano il flusso di sangue ed in particolare dal bilanciamento del volume per la conservazione della massa espulsa nel sistema arterioso durante la sistole. Le formule sono state convalidate utilizzando di un modello distribuito dell'albero arterioso sistemico di cui ho fornito dettaglio in precedenza. Il confronto tra i valori di CO, stimate con il nuovo metodo proposto e con quelli precedenti è risultato essere in termini di accordo e precisione con i "veri" valori di CO presi come riferimento. Su un campione di 507 test sono state emulate diverse casistiche emodinamiche modificando opportunamente periodo cardiaco, complianza arteriosa, e la resistenza valvolare.

L'SVB applicato su onde di pressione aortica non necessita di calibrazione o di correzioni empiriche per la stima di CO. Era comunque necessario un coefficiente empirico per l'analisi dell'onda di pressione brachiale. Anche l'eSVB ha fornito stima accurata della CO.

Uno studio di validazione in vivo dei metodi proposti deve ancora essere effettuata.

## 6. Bibliografia

1. **Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, Roman MJ, Safar ME, Segers P, Smulyan H.** Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 54: 375-383, 2009.
2. **Bartko JJ.** The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep* 19: 3-11, 1966.
3. **Bergel DH.** The dynamic elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 156: 458-469, 1961.
4. **Bland JM, Altman DG.** Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1: 307-310, 1986.
5. **Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA.** Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 95: 1827-1836, 1997.
6. **Cholley BP, Payen D.** Noninvasive techniques for measurements of cardiac output. *Curr Opin Crit Care* 11: 424-429, 2005.
7. **Critchley IA, Critchley JA.** A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 15: 85-91, 1999.
8. **de Wilde RB, Schreuder JJ, van den Berg PC, Jansen JR.** An evaluation of cardiac output by five arterial pulse contour techniques during cardiac surgery. *Anaesthesia* 62: 760-768, 2007.
9. **Eeftinck Schattenkerk DW, van Lieshout JJ, van den Meiracker AH, Wesseling KR, Blanc S, Wieling W, van Montfrans GA, Settels JJ, Wesseling KH, Westerhof BE.** Nexfin noninvasive continuous blood pressure validated against Riva-Rocci/Korotkoff. *Am J Hypertens* 22: 378-383, 2009.

10. **Erlanger J, Hooker BR.** An experimental study of blood-pressure and of pulse-pressure in man. *Johns Hopkins Hospital Rep* 12: 145-378, 1904.
11. **Fick A.** Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzber Physik-Med Ges Wurzburg*: 16-28, 1870.
12. **Franssen PM, Imholz BP.** Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit* 15: 229-231, 2010.
13. **Garcia X, Pinsky MR.** Clinical applicability of functional hemodynamic monitoring. *Ann Intens Care* 1: 35, 2011.
14. **Harley A, Starmer CF, Greenfield JC Jr.** Pressure-flow studies in man. An evaluation of the duration of the phases of systole. *J Clin Invest* 48: 895-905, 1969.
15. **Hatib F, Jansen JR, Pinsky MR.** Peripheral vascular decoupling in porcine endotoxic shock. *J Appl Physiol* 111: 853-860, 2011.
16. **Herd JA, Leclair NR, Simon W.** Arterial pressure pulse contours during hemorrhage in anesthetized dogs. *J Appl Physiol* 21: 1864-1868, 1966.
17. **Holenstein R, Niederer P, Anliker M.** A viscoelastic model for use in predicting arterial pulse waves. *J Biomech Eng* 102: 318-325, 1980.
18. **Idema RN, van den Meiracker AH, Balk AH, Bos E, Schalekamp MA, Man in't Veld AJ.** Abnormal diurnal variation of blood pressure, cardiac output, and vascular resistance in cardiac transplant recipients. *Circulation* 90: 2797-2803, 1994.
19. **Karamanoglu M, Feneley MP.** Derivation of the ascending aortic-carotid pressure transfer function with an arterial model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 271: H2399-H2404, 1996.
20. **Kouchoukos NT, Sheppard LC, McDonald DA.** Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method. *Circ Res* 26: 611-623, 1970.
21. **Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJ.** The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech* 17: 425-435, 1984.

22. **Lee AJ, Cohn JH, Ranasinghe JS.** Cardiac output assessed by invasive and minimally invasive techniques. *Anesthesiol Res Pract* 2011: 475151, 2011.
23. **Liljestrand G, Zander E.** Vergleichende Bestimmung des Minutenvolumens des Herzens beim Menschen mittels der Stickoxydulmethode und durch Blutdruckmessung. *Z Exp Med* 59: 105-122, 1928.
24. **Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD, Gregurich MA, Ota DM.** Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *N Engl J Med* 331: 1735-1738, 1994.
25. **Mayer J, Suttner S.** Cardiac output derived from arterial pressure waveform. *Curr Opin Anaesthesiol* 22: 804-808, 2009.
26. **Nair D, Tan SY, Gan HW, Lim SF, Tan J, Zhu M, Gao H, Chua NH, Peh WL, Mak KH.** The use of ambulatory tonometric radial arterial wave capture to measure ambulatory blood pressure: the validation of a novel wrist-bound device in adults. *J Hum Hypertens* 22: 220-222, 2008.
27. **Oriol A, Anthonisen N, McGregor M.** Limitations of indicator dilution methods in estimation of cardiac output in chronic lung disease. *Am Heart J* 75: 589-594, 1968.
28. **Papaioannou TG, Protogerou AD, Stefanadis C.** What to anticipate from pulse pressure amplification. *J Am Coll Cardiol* 55: 1038-1040, 2010.
29. **Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND.** Reliability of the radial arterial pressure during anesthesia. Is wrist compression a possible diagnostic test? *Chest* 105: 69-75, 1994.
30. **Portney LG, Watkins MP.** *Foundations of Clinical Research: Applications to Practice.* Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2000.
31. **Protogerou AD, Papaioannou TG, Lekakis JP, Blacher J, Safar ME.** The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part I: (patho)-physiology, rationale and perspective on pulse pressure amplification. *Curr Pharm Des* 15: 267-271, 2009.

32. **Pugsley J, Lerner AB.** Cardiac output monitoring: is there a gold standard and how do the newer technologies compare? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 14: 274-282, 2010.
33. **Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK.** Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg* 110: 799-811, 2010.
34. **Reymond P, Bohraus Y, Perren F, Lazeyras F, Stergiopoulos N.** Validation of a patient-specific one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301: H1173-H1182, 2011.
35. **Reymond P, Merenda F, Perren F, Rufenacht D, Stergiopoulos N.** Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H208-H222, 2009.
36. **Rhodes A, Sunderland R.** Arterial pulse power analysis: the LiDCO plus system. In: *Functional Hemodynamic Monitoring*, edited by Pinsky MR, Payen D. Berlin: Springer-Verlag, 2005.
37. **Safar M.** Representativeness of peripheral blood pressure values: the pulsatile component of blood pressure in hypertension. *Z Kardiol* 85, Suppl 3: 51-59, 1996.
38. **Sagawa K.** *Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship.* Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 1988.
39. **Schwann NM, Hillel Z, Hoeft A, Barash P, Mohnle P, Miao Y, Mangano DT.** Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery. *Anesth Analg* 113: 994-1002, 2011.
40. **Stergiopoulos N, Meister JJ, Westerhof N.** Evaluation of methods for estimation of total arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 268: H1540-H1548, 1995.
41. **Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N.** Physical basis of pressure transfer from periphery to aorta: a model-based study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274: H1386-H1392, 1998.
42. **Stergiopoulos N, Young DF, Rogge TR.** Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *J Biomech* 25: 1477-1488, 1992.

43. **Sun JX, Reisner AT, Saeed M, Heldt T, Mark RG.** The cardiac output from blood pressure algorithms trial. *Crit Care Med* 37: 72-80, 2009.
44. **Trachet B, Reymond P, Kips J, Swillens A, De Buyzere M, Suys B, Stergiopoulos N, Segers P.** Numerical validation of a new method to assess aortic pulse wave velocity from a single recording of a brachial artery waveform with an occluding cuff. *Ann Biomed Eng* 38: 876-888, 2010.
45. **Verdouw PD, Beaune J, Roelandt J, Hugenholtz PG.** Stroke volume from central aortic pressure? A critical assessment of the various formulae as to their clinical value. *Basic Res Cardiol* 70: 377-389, 1975.
46. **Wassertheurer S, Mayer C, Breitenecker F.** Modeling arterial and left ventricular coupling for non-invasive measurements. *Sim Model Pract Theory* 16: 988-997, 2008.
47. **Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, Kropf J, Eber B.** Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension* 58: 825-832, 2011.
48. **Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, Smith NT.** A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys* 5: 16-52, 1983.
49. **Westerhof N, Stergiopoulos N.** Models of the arterial tree. *Stud Health Technol Inform* 71: 65-77, 2000.
50. **Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR.** Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 38: 1461-1466, 2001.
51. **Theodore G.Papaioannou, Orestis Vardoulis and Nikos Stergiopoulos.** "The systolic volume balance" method for the noninvasive of cardiac output based on pressure wave analysis". *Am J physiol Heart Circ Physiol* 302:H2064-H20733, 2012.
52. **SILVERTHORN D.U.,** *Fisiologia umana*, Casa Editrice Ambrosiana, III edizione 2007
53. **Olufsen MS, Peskin CS, Kim WY, Pedersen EM, Nadim A, Larsen J.** Numerical simulation and experimental

validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions. *Ann Biomed Eng* 28: 1281-1299, 2000.

54. **Noordergraaf A.** *Physical Basis of Ballistocardiography.* s'Gravenhage,

The Netherlands: Excelsior, 1956, p. 146.

55. **Noordergraaf A, Verdouw D, Boom HB.** The use of an analog computer in a circulation model. *Prog Cardiovasc Dis* 5: 419-439, 1963.

