

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SECONDA FACOLTA' DI INGEGNERIA

Sede di Cesena

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TESI DI LAUREA

in

BIOINGEGNERIA L

**STIMA DELLA PORTATA CARDIACA
TRAMITE CARDIOGRAFIA AD IMPEDENZA**

CANDIDATO

Alessandro Casali

RELATORE:

Chiar.mo Prof. Gianni Gnudi

Anno Accademico 2011/12

Sessione III

INDICE

1. Introduzione	5
2. Richiami di meccanica cardiovascolare	7
2.1 Generalità sul sistema cardiovascolare	7
2.2 Eventi meccanici del ciclo cardiaco e grandezze fondamentali	10
2.3 Legame volume-portata a livello ventricolare	12
2.4 Diagramma (p-V) dei ventricoli	14
2.5 Il lavoro cardiaco	17
3. Cardiografia ad impedenza	19
3.1 Introduzione	19
3.2 Pletismografia ad impedenza	19
3.3 Impedenza tissutale	22
3.4 Impedenza toracica	25
4. Misurazione della portata cardiaca	29
4.1 La portata cardiaca e la sua misurazione	29
4.2 Modello di Kubicek-Kinnen	29
5. Valutazioni e conclusioni	35
5.1 Analisi con resistività sanguigna costante	35
5.2 Analisi mediante valori individuali di resistività	37
5.3 Cardiografia ad impedenza e termodiluizione nelle unità di terapia intensiva	39
5.4 Conclusioni	42
Appendice	45
A. Metodo di Fick	45
B. Diluizione di un indicatore	47
Bibliografia	53

1. Introduzione

L'utilizzo di metodiche dirette ed invasive di monitoraggio cardiovascolare attraverso cateterizzazione del paziente consente di ottenere un numero elevato e accurato di informazioni sullo stato fisiologico e patologico dello stesso. Nonostante ciò il limite principale all'utilizzo di tali metodi è d'altro canto proprio l'invasività, la quale ne limita l'utilizzo ad una casistica limitata di pazienti.

La misura della portata cardiaca, tema principale sul quale verte questo elaborato, si è rivelato un problema più complicato e sofisticato rispetto ad esempio alla misurazione della pressione. Le tecniche in nostro possesso infatti consentono di effettuare misurazioni con una precisione non ottimale. Tali misure possono essere effettuate attraverso metodi *non-invasivi* e *invasivi*.

- I primi si basano sull'impiego combinato di apparecchiature ad ultrasuoni come i velocimetri Doppler, che consentono di ottenere un'informazione legata alla velocità del flusso sanguigno, insieme agli ecografi che forniscono invece un'informazione legata al calibro stesso del vaso. Tale tecnica però non consente ancora oggi misure di tipo quantitativo.
- I metodi invasivi, come già accennato, sono più precisi ma rendono necessario un accesso diretto al vaso del quale si vuole misurare la portata e pertanto il loro utilizzo è relegato solo alla sperimentazione scientifica su cavie o nel corso di interventi chirurgici, come nel caso del flussimetro elettromagnetico.

La ricerca si è dunque spostata nello sviluppo di tecniche più semplici e meno drastiche che possano quindi essere impiegate per lo studio del cuore e dei vasi sanguigni in bambini, donne in gravidanza e pazienti lungodegenti che presentano criticità, e che possano oltretutto essere facilmente riproducibili.

Lo scopo del presente elaborato consiste dunque nel mostrare le specifiche tecniche, tecnologiche e cliniche di una metodica non invasiva per la misurazione di importanti parametri cardiovascolari ed emodinamici quale la *pletismografia ad impedenza elettrica* e a confrontarla con le altre metodiche di rilevanza diagnostica e clinica.

Il lavoro si articolerà secondo il seguente prospetto:

- richiami di meccanica cardiovascolare ed emodinamica
- generalità sulla metodica di cardiografia ad impedenza;
- modellistica di riferimento (Kubicek-Kinney) per la misurazione della portata cardiaca;
- valutazioni cliniche in casi patologici specifici;
- conclusioni e bibliografia.

In appendice verranno presentate le tecniche di riferimento come metodo di Fick, diluizione di un indicatore e termodiluizione, elencandone le basi teoriche e le caratteristiche rilevanti al fine di operare un confronto tra le varie metodiche esistenti.

2. Richiami di meccanica cardiovascolare

2.1 Generalità sul sistema cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare nel suo complesso, può essere considerato come l'unione di differenti sottosistemi complessi. Da un punto di vista schematico e concettuale, esso è fondamentalmente composto da distinti compartimenti che sono:

- il *cuore* che funge da pompa ed è preposto alla funzione di spinta del sangue attraverso il torrente circolatorio;
- i *vasi* ossia condotti di distribuzione e di raccolta del sangue ossigenato e deossigenato;
- un sistema di piccoli vasi detti *capillari* per scambiare nutrienti e gas quali ossigeno e anidride carbonica tra sangue e tessuti.

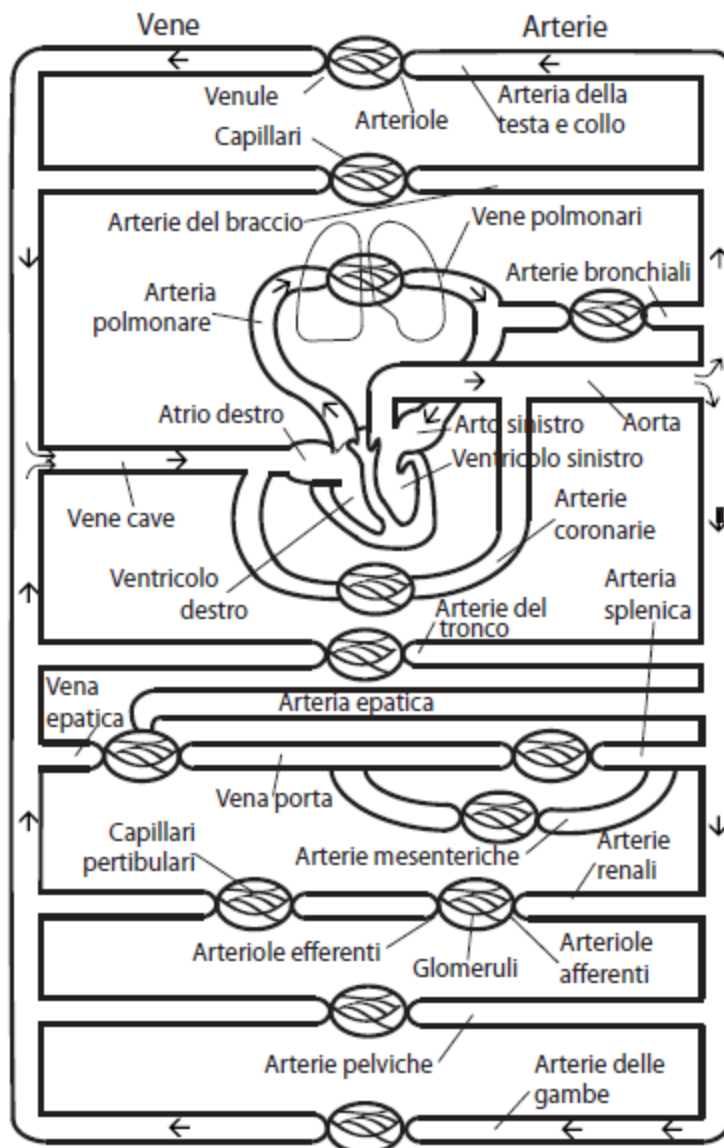


Fig. 2.1 – Schema della disposizione in serie e in parallelo dei vasi che costituiscono il sistema circolatorio. [Ridisegnato da Berne Levy - *Fisiologia IV ed* - CEA]

I vasi sanguigni hanno la stessa struttura di base per cui constano di un endotelio circondato da tessuto connettivo sub endoteliale circondato a sua volta da uno strato di muscolatura liscia che risulta particolarmente sviluppato nelle arterie. Un'ulteriore tonaca di tessuto connettivo detto avventizio serve a contenere i fasci di fibre nervose che innervano lo strato muscolare, oltre ad una porzione di vasi capillari necessari al trasporto dei nutrienti nei vasi più grandi. I capillari sono costituiti da poco più di un singolo strato di endotelio e talvolta anche di tessuto connettivo.

I vasi sanguigni non sono attivi nel meccanismo di trasporto del tessuto ematico in quanto la peristalsi vascolare non è apprezzabile da punto di vista del tono muscolare. In ogni caso le arterie, e in certa misura anche le vene, possono regolare il proprio diametro interno attraverso la contrazione dello strato muscolare proprio. Ciò consente di modificare il livello di irrorazione del sangue agli organi e dipende dall'azione del sistema nervoso autonomo.

In particolare:

- le *vene* che hanno il compito di portare il sangue dai distretti sistemici sino al cuore per essere quindi riossigenato. Possiedono delle speciali valvole dette a coda di rondine che impediscono al sangue di fluire all'indietro per effetto del campo gravitazionale terrestre. La pressione venosa è per lo più costante e si assesta solitamente intorno ai 10 mmHg;
- *arterie* che svolgendo una funzione pressoria e portano il sangue ricco di ossigeno ai distretti periferici del corpo, eccezion fatta per le arterie polmonari. Esse tendono a rimpicciolirsi in canali sempre più piccoli dove avviene lo scambio con l'anidride carbonica, che scorre nei capillari venosi. Valori tipici di pressione arteriosa sono un valore massimo detto *pressione sistolica* di 120 mmHg e minimo detto *pressione diastolica* di circa 80 mmHg.

Il muscolo cardiaco, dal punto di vista anatomico, è composto da quattro differenti compartimenti cavi:

- due *atri* posizionati superiormente che servono per raccogliere il sangue proveniente dai torrenti circolatori che sono la circolazione polmonare e quella sistemica;
- due *ventricoli* posizionati inferiormente ai quali spetta il vero e proprio compito di eiezione del sangue in circolo.

Atri e ventricoli sono tra loro connessi tramite valvole specifiche cardiache dette *atrioventricolari* composte da lamine flessibili e resistenti di tessuto fibroso rivestito da endotelio, orientate in modo da assicurare l'unidirezionalità del flusso sanguigno. I movimenti dei lembi valvolari avvengono in maniera passiva e sono quindi determinati solamente dal flusso sanguigno. Tali valvole si aprono ciclicamente quando la pressione nell'atrio è maggiore della pressione nel ventricolo. Ai bordi di tali valvole si inseriscono delle corde tendinee che originano dai muscoli papillari dei ventricoli le quali impediscono la protrusione delle valvole negli atri durante le fasi di eiezione.

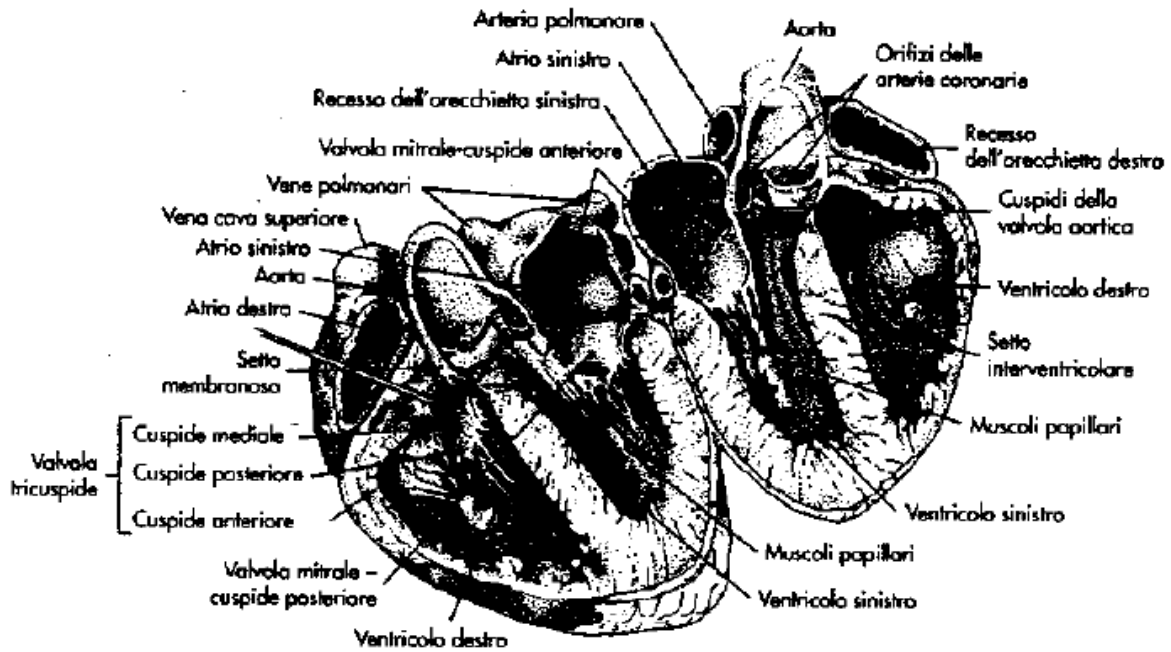


Fig. 2.2 – Schema di un cuore diviso perpendicolarmente al setto interventricolare, per mostrare le relazioni anatomiche dei lembi delle valvole AV e aortiche. [Berne Levy – *Fisiologia IV ed – CEA*]

E' lecito dunque parlare rispettivamente di *cuore destro* e *cuore sinistro* i quali dal punto di vista puramente modellistico agiscono meccanicamente come due pompe collegate in serie.

- Il *cuore destro* è formato da *atrio destro* e *ventricolo destro* posti tra loro in comunicazione tramite una valvola costituita da tre lembi fibrosi che prende il nome di *valvola tricuspidale*. Nell'atrio destro, proveniente dalle vene cave, si raccoglie il sangue deossigenato, reflu da tutti i distretti dell'organismo. Attraverso la valvola tricuspidale tale sangue passa nel ventricolo destro e di qui, tramite *l'arteria polmonare*, viene eiettato nel circolo polmonare dove si caricherà di ossigeno e cederà l'anidride carbonica in eccesso. Tra ventricolo destro e arteria polmonare sono situate le *valvole semilunari*, le quali servono ad impedire la retrodiffusione del sangue dall'arteria al ventricolo. Il ventricolo destro risulta meno sviluppato di quello sinistro in quanto, in fase di eiezione, deve generare una forza sufficiente a vincere valori pressori inferiori di circa quattro volte rispetto a quelli che deve vincere il ventricolo sinistro.
- Il *cuore sinistro* è formato da *atrio sinistro* e *ventricolo sinistro* che comunicano tra loro tramite una valvola composta da due lembi fibrosi, detta *valvola bicuspidale* o *mitrale*. Nell'atrio sinistro, proveniente dalle vene polmonari, si raccoglie sangue ossigenato, reflu dalla circolazione polmonare. Attraverso la valvola mitrale tale sangue passa nel ventricolo sinistro e di qui, attraverso l'aorta, viene eiettato a tutti i distretti del circolo sistemico dove veicolerà ossigeno e metaboliti di nutrimento, raccogliendo anidride carbonica in eccesso e metaboliti di scarto. Anche tra ventricolo sinistro e aorta sono situate *valvole semilunari* che impediscono la retrodiffusione del sangue dal vaso al ventricolo. Il ventricolo sinistro è molto più sviluppato del destro, perché in eiezione deve vincere valori pressori più elevati per eiettare il sangue ossigenato nella circolazione sistemica.

Ventricolo destro e sinistro sono connessi ai circoli arteriosi tramite valvole dette semilunari, che si aprono quando la pressione ventricolare è maggiore di quella arteriosa, per cui tale movimento è passivo. *Valvola semilunare aortica* e *valvola semilunare polmonare* sono formate da tre cuspidi a forma di coppa che durante la sistole ventricolare non aderiscono alle pareti delle arterie grazie a fibre nervose detti *seni di Valsalva*. Il reflusso post eiezione è impedito grazie ad una inversione del flusso verso i ventricoli, così da provocare il rapido accollamento delle cuspidi.

2.2 Eventi meccanici del ciclo cardiaco e grandezze fondamentali

Il processo di depolarizzazione nervosa delle fibre afferenti il muscolo cardiaco innesta un *ciclo cardiaco* di contrazioni e rilasciamenti atriali e ventricolari. Dapprima si avrà la contemporanea contrazione dei due atri, e poi, mentre essi si rilasciano, si verificherà la contemporanea contrazione dei ventricoli, rendendo impossibile la simultanea contrazione di tutto il muscolo cardiaco.

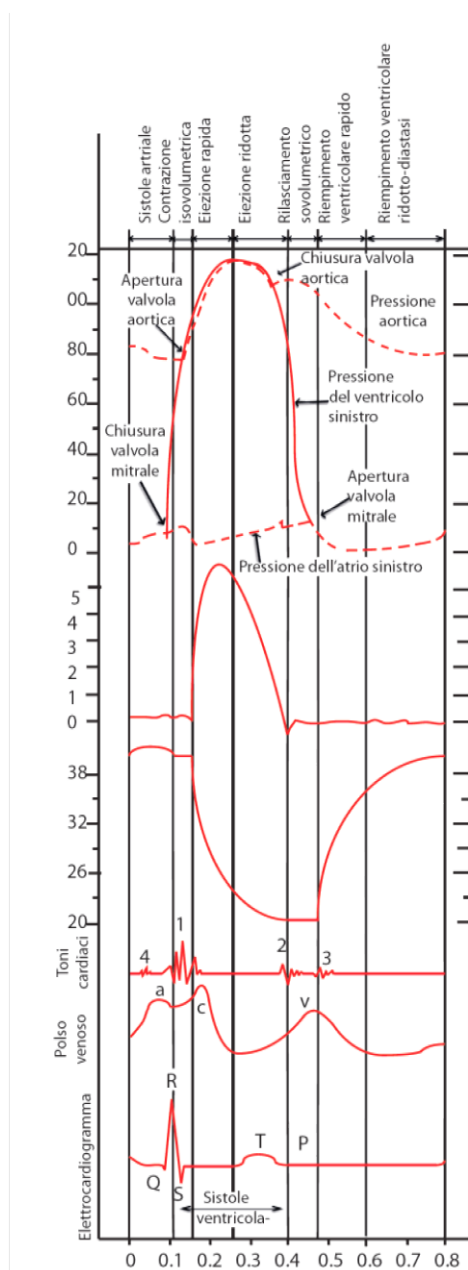


Fig. 2.3 – Polsi pressori nell’atrio sinistro, nell’aorta e nel ventricolo sinistro, correlati temporalmente con il flusso aortico, il volume ventricolare, i toni cardiaci, il polso venoso, l’elettrocardiogramma, in un ciclo cardiaco completo di un cuore di cane.

[Ridisegnato da Berne Levy – Fisiologia IV ed – CEA]

- Consideriamo dapprima la fase detta di *sistole*, nella prima parte della quale i ventricoli si contraggono. Siccome tutte le valvole sono chiuse, il sangue non viene pompato fuori e pertanto la contrazione è *isovolumetrica*. Quando la pressione ventricolare supera quella arteriosa, le valvole aortica e polmonare si aprono e si verifica l’*eiezione ventricolare*.
- Durante la prima parte della *diastole*, i ventricoli si rilassano e le valvole sono chiuse, condizione che viene detta di *rilassamento isovolumetrico*. All’apertura delle valvole atrioventricolari comincia il riempimento ventricolare per cui alla fine della diastole avverrà la contrazione atriale, quando ormai il ventricolo sarà riempito per l’80%.

Il grafico dei toni cardiaci si ottiene mediante il fonocardiogramma, un esame che consiste nella registrazione dei rumori cardiaci e del loro tracciamento grafico.

La *portata media aortica* o *cardiac output CO* risulta essere uguale alla portata media nell’arteria polmonare in condizioni stazionarie ed è legata al volume eiettato in un battito, in inglese *Stroke Volume SO*, tramite la frequenza cardiaca dalla relazione 2.1

(2.1)

Infatti poiché

(2.2)

per cui e

—

(2.3)

Il grafico che segue mostra l’andamento delle pressioni e dei volumi del cuore destro. Notare che le pressioni sono riportate in kPa. Le sigle PO e PC indicano la valvola polmonare aperta e chiusa mentre TO e TC la valvola tricuspide aperta e chiusa.

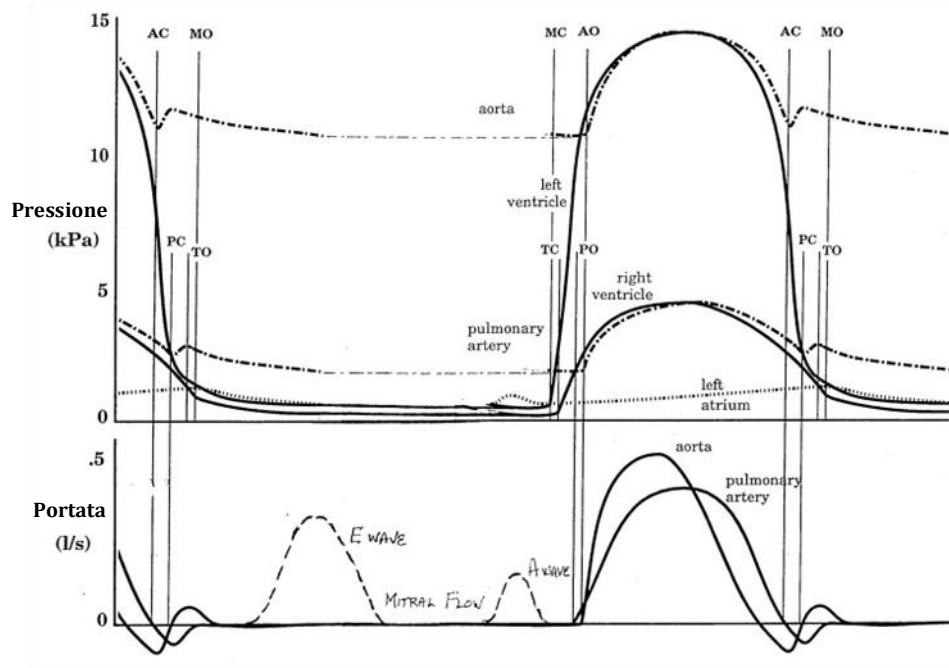


Fig. 2.4 – Pressione e portata nel cuore destro

2.3 Legame volume-portata a livello ventricolare

La differenza di portata tra la portata entrante nel ventricolo attraverso la valvola atrio-ventricolare e la portata uscente attraverso la valvola semilunare (polmonare o aortica) deve essere uguale alla variazione di volume interno del ventricolo stesso

$$\text{---} \tag{2.3}$$

da cui deriva che la portata entrante deve essere uguale alla portata uscente più la variazione di volume

$$\text{---} \tag{2.4}$$

Analizziamo meglio tale concetto in relazione agli eventi specifici del ciclo cardiaco considerando solo il caso del ventricolo sinistro.

- Durante il riempimento ventricolare tale fase la valvola semilunare aortica è chiusa pertanto non si ha portata uscente e quindi . Di conseguenza la variazione di volume del ventricolo è pari alla portata entrante

$$\text{---} \tag{2.5}$$

Prendendo l'istante iniziale di un generico periodo di riempimento e integrando l'espressione appena trovata nello stesso avremo

(2.6)

ossia

(2.7)

dove rappresenta il volume di inizio riempimento.

- Durante la contrazione isovolumetrica In tale fase entrambe le valvole sono chiuse per cui si annullano sia la portata in entrata nel ventricolo che la portata in uscita. Di conseguenza la variazione di volume ventricolare sarà nulla

(2.8)

da cui consegue

(2.9)

Tale valore prende il nome di *volume telediastolico* e corrisponde al volume nel ventricolo che viene raggiunto alla fine della diastole di ogni ciclo cardiaco.

- Durante la fase di eiezione invece si annulla la portata entrante in quanto la valvola atrio-ventricolare rimane chiusa. Risulterà dunque

(2.10)

ossia

(2.11)

Il segno meno davanti alla variazione di volume è giustificato dal fatto che la portata uscente attraverso la valvola aortica provoca una diminuzione di volume all'interno del ventricolo. Integriamo tale relazione in un generico periodo di eiezione ponendo per semplicità l'istante come inizio del periodo. Abbiamo

(2.12)

da cui

(2.13)

In tal caso rappresenta il volume iniziale del ventricolo prima dell'eiezione.

- Nell'ultima fase del ciclo, detta di *rilassamento isovolumetrico*, si annullano entrambe le portate, come accade nella contrazione isovolumetrica, per cui avremo ancora

(2.14)

e quindi

(2.15)

In tal caso il volume prende il nome di *volume telesistolico*, ossia il volume alla fine della sistole.

2.4 Diagramma (p,V) dei ventricoli

Vogliamo ora passare ad una descrizione dell'attività ventricolare in relazione alle variazioni di pressione e volume nel caso del ventricolo sinistro. In un grafico tracciamo dapprima la curva di riposo o diastolica, ossia la curva che sarebbe percorsa in assenza di contrazione mentre la curva in alto, detta isovolumica, fornisce la massima pressione che sarebbe raggiunta dal ventricolo contratto in condizioni isovolumetriche, ossia di mancata apertura della valvola aortica.

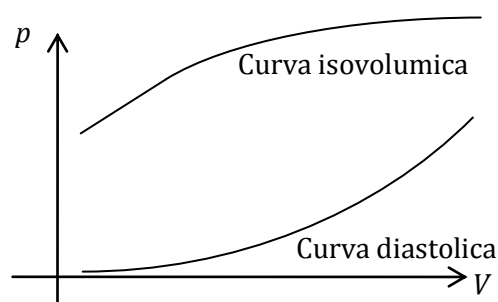
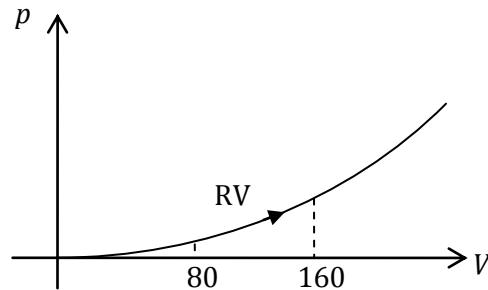


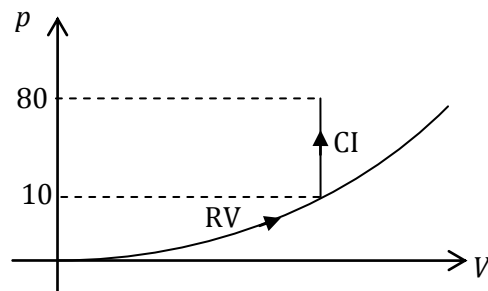
Fig. 2.5 – Curve ventricolari

- La prima fase di riempimento ventricolare si muove su questa linea partendo da un volume di circa 80 mL sino ad un valore di circa 160 mL di volume. Notiamo quindi che a fronte di un aumento pressorio non significativo aumenta quasi del doppio il volume all'interno del ventricolo.

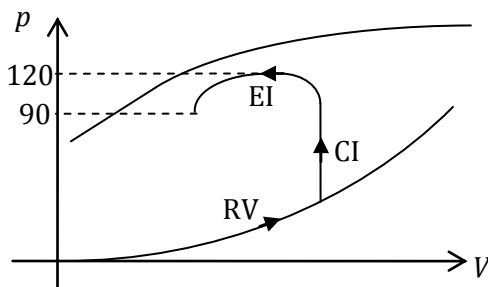


Tale grafico mostra una certa somiglianza con la curva dei vasi sanguigni.

- Finita la fase di riempimento si verifica la contrazione isovolumetrica, ossia a con la pressione che passa da circa 10 mmHg a circa 80 mmHg.



- In seguito a tale innalzamento pressorio ha inizio la fase di eiezione che porta la pressione a raggiungere un valore massimo intorno ai 120 mmHg, che rappresenta la pressione sistolica in condizioni fisiologiche standard, per poi ridiscendere intorno ai 90 mmHg.



- Una volta raggiunto il volume di circa 80 mL inizia l'ultima fase del ciclo ventricolare, detta di rilassamento isovolumetrico, coincidente con la chiusura della valvola aortica.

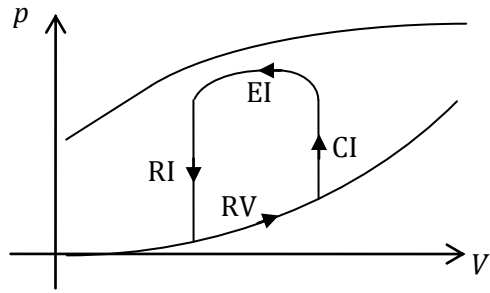


Fig. 2.6 – Diagramma (p,V) del ciclo cardiaco

L'area racchiusa dal ciclo, altro non è che il lavoro compiuto dal ventricolo, ossia l'energia che il ventricolo fornisce al sangue mediante la contrazione che lo spinge in aorta. Il lavoro è dato matematicamente dalla somma dei lavori nelle quattro fasi

$$(2.16)$$

Nelle condizioni a volume costante il lavoro compiuto nelle fasi di contrazione isovolumetrica e rilassamento isovolumetrico si annulla e quindi abbiamo solo

$$(2.17)$$

che corrisponde esattamente all'area contenuta nel ciclo.

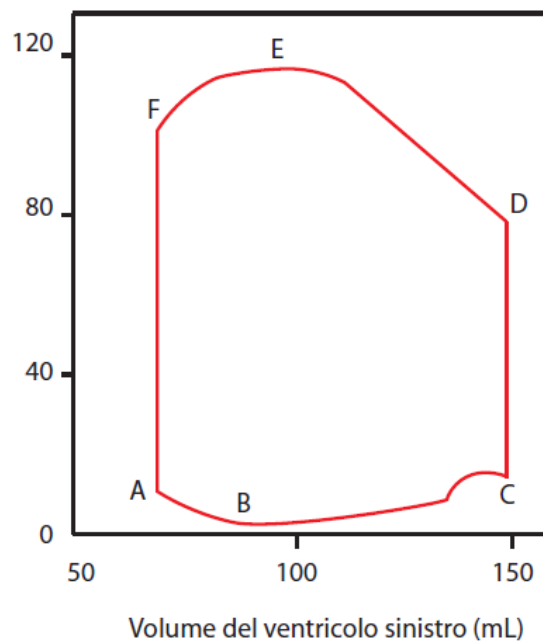


Fig. 2.7 – Ciclo pressione volume nel ventricolo sinistro in un singolo ciclo cardiaco. [Ridisegnato da Berne Levy – Fisiologia IV ed – CEA]

2.5 Il lavoro cardiaco

Per avere un'idea del lavoro cardiaco possiamo pensare di approssimare l'area ad un rettangolo di base cm^3 e di altezza mmHg per cui abbiamo

Joule

Dividendo SW per il periodo cardiaco, ossia moltiplicando per la frequenza considerando quindi che un battito cardiaco dura 0.8 s otteniamo la potenza, ovvero il lavoro medio nell'unità di tempo, che vale nello specifico

—

Il *lavoro esterno*, ossia fornito al carico, ammonta a non più del 10-15% dell'equivalente energetico dell'ossigeno consumato dal muscolo cardiaco. Il restante lavoro viene dissipato in calore in vari processi e prende il nome di *lavoro interno*.

Sin'ora è stato trattato solo il ventricolo sinistro senza dare l'opportuna rilevanza al ventricolo destro. A tale riguardo osserviamo solamente che i valori pressori relativi al ventricolo destro risultano essere più bassi rispetto al ventricolo sinistro, la cui energia e potenza sono all'incirca tre volte i valori osservati per il ventricolo sinistro.

3. Cardiografia ad impedenza

3.1 Introduzione

La tecnica di pletismografia ad impedenza elettrica, oltre ad offrire una soluzione alle varie criticità esistenti, permette di ottenere un flusso di informazioni relative all'apparato cardiopolmonare, soprattutto nel caso in cui sia preferibile conoscere l'evoluzione di certi parametri nel tempo piuttosto che il loro valore assoluto. Nel nostro caso, l'interesse è rivolto alla variazione di impedenza elettrica dovuta in massima parte all'attività respiratoria ma anche all'attività cardiaca. In prima approssimazione infatti risulta che, a parità di volume in esame, maggiore è la quantità di sangue contenuto, minore sarà l'impedenza.

La pletismografia è una tecnica che consente di calcolare variazioni di volume in relazione alle variazioni di resistenza elettrica. Il concetto di impedenza che andiamo ad utilizzare, può essere visto come una generalizzazione del concetto elementare di resistenza. Con il termine impedenza si intende una grandezza di tipo vettoriale che mette in relazione tensione e corrente nel dominio delle frequenze e quindi rappresenta l'opposizione di un generico bipolo al passaggio di una corrente variabile nel tempo. Le frequenze a cui viene applicata la corrente variano dai 20 ai 100 Hz, così da massimizzare la separazione tra i differenti tessuti coinvolti.

3.2 Pletismografia ad impedenza

La pletismografia ad impedenza è una metodica che consente di determinare il cambiamento di volume nei tessuti corporei attraverso la misurazione dell'impedenza elettrica di un corpo o di una porzione di esso. Analogamente alla pletismografia ad impedenza è stato sviluppato un analogo magnetico chiamato *pletismografia a suscettibilità magnetica*, basato sulle proprietà diamagnetiche dei tessuti. Tale metodo tuttavia, sebbene possa essere applicato per il monitoraggio delle variazioni di volume ematico a livello toracico, non ha avuto un seguito applicativo in ambito clinico.

La pletismografia d'impedenza elettrica, come già accennato, è un metodo non invasivo di valutazione della variazione dell'impedenza elettrica in un segmento dell'organismo, ad esempio il tronco toracico, correlata alle variazioni di volume dello stesso durante i cicli cardiaci di sistole e diastole, in relazione all'attraversamento di una corrente. I dati concernenti la perfusione sanguigna, ottenuti grazie a tale metodo, sono di conseguenza indiretti e permettono di derivare i coefficienti di perfusione oltre ad essere utili nel valutare l'elasticità vascolare, circolazione epatica, misurazioni emodinamiche sotto sforzo oltre ad aiutare nel riconoscere l'insorgenza di stenosi arteriose.

Ogni cambiamento nella conduttività di un distretto corporeo comporta una variazione del segnale di impedenza rilevato ed è proporzionale alla quantità di corrente che fluisce in quella regione in quanto tale cambiamento provoca una variazione nella distribuzione delle cariche elettriche introdotta nel volume del conduttore.

Consideriamo una generica regione del corpo inclusa in un volume conduttore la cui conduttività all'istante iniziale è σ_0 . Ad un certo istante t la conduttività avrà raggiunto un valore σ_t per cui la variazione di conduttività tra i due istanti sarà

(3.1)

Tale variazione di conduttività è la principale responsabile della variazione dell'impedenza elettrica nella regione in esame.

La teoria del *lead field* ci consente di tenere in debita considerazione i singoli contributi di ogni cellula, organo o tessuto nella formazione del segnale di biimpedenza. Secondo Geselowitz l'impedenza misurata è connessa alla conduttività di un volume conduttore tramite la relazione

$$Z = \frac{1}{\sigma} \int_V \nabla \cdot \mathbf{J} \, dV \quad (3.2)$$

per cui la variazione di impedenza sarà data da

$$\Delta Z = \frac{1}{\sigma} \int_V \nabla \cdot \mathbf{J} \, \Delta \sigma \, dV \quad (3.3)$$

dove rappresenta la distribuzione di sensitività connessa alla configurazione di elettrodi utilizzata. La sensitività risente del contributo di due fattori:

- il *lead field* relativo agli elettrodi di iniezione nel volume conduttore.;
- il *lead field* connesso alla corrente circolante tra gli elettrodi di rilevazione del potenziale .

Il prodotto scalare dei singoli lead field produce quindi un campo scalare il quale descrive come i cambiamenti locali di conduttività nel volume conduttore e dunque rende misura della sensitività del sistema. Quindi siccome

$$\Delta Z = \frac{1}{\sigma} \int_V \nabla \cdot \mathbf{J} \, \Delta \sigma \, dV \quad (3.4)$$

allora

$$\Delta Z = \frac{1}{\sigma} \int_V \nabla \cdot \mathbf{J} \, \Delta \sigma \, dV \quad (3.5)$$

dove

- = variazione di impedenza []
- , = istanti di tempo [s]
- = variazione di conduttività tra i due istanti di tempo [S/m=1/(m)]

- ΔV = lead field relativo alla corrente circolante tra gli elettrodi di rilevazione del potenziale [$1/\sigma$]
- ΔV = lead field relativo agli elettrodi di iniezione nel volume conduttore [$1/\sigma$]
- V = volume in esame [cm^3]

A seconda dell'orientazione spaziale dei due campi può accadere, in virtù della definizione di prodotto scalare tra due vettori, che vi siano regioni in cui la sensibilità è nulla, positiva o negativa. Ad esempio, in una regione tale per cui ΔV non è possibile registrare variazioni in termini di conduttività mentre l'aumento di conduttività in regioni a sensibilità negativa comporterà un aumento nel modulo del segnale di impedenza. Il segnale di impedenza presenta un andamento temporale che risente, oltre che delle alterazioni dei lead field connessi agli elettrodi, anche di variazioni istantanee delle proprietà elettriche, geometriche e fisiologiche dei tessuti formanti il volume conduttore in esame. Nella pratica comunque si tende a trascurare tali effetti⁽²⁾.

L'approccio teorico sin qui illustrato presenta alcuni considerevoli vantaggi in quanto:

- consente di prescindere da informazioni qualitative sulle variazioni di conduttività nei diversi distretti corporei
- è possibile effettuare rapidamente numerose simulazioni in differenti configurazioni.

L'equazione 3.5 permette di descrivere la misura in cui i cambiamenti di conduttività nel volume conduttore comportano variazioni in termini di impedenza, valutata a sua volta dal rapporto tra la differenza di potenziale tra elettrodi e la corrente applicata. La 3.5 è riferita al caso in cui sono presenti due coppie di elettrodi, una per il rilevamento del potenziale e una per l'immissione di corrente.

Nel caso in cui sia possibile considerare

(3.6)

con ΔV sufficientemente piccolo, possiamo riscrivere l'equazione 3.5 come segue

—

(3.7)

dove tutte le variabili sono valutate all'istante t . Tale riformulazione serve a descrivere come la resistività macroscopica Z intesa come impedenza per unità di volume è conseguenza della distribuzione spaziale della conduttività pesata dal prodotto dei campi elettrici generati dalla corrente di alimentazione e dalla differenza di potenziale tra gli elettrodi.

Se la corrente viene messa in circolo all'interno del corpo attraverso gli stessi elettrodi di rilevamento del potenziale, allora i campi ΔV e ΔV avranno le stesse distribuzioni. Tale accorgimento però comporta l'insorgenza di un artefatto dovuto all'impedenza di contatto tra gli elettrodi. Occorre quindi utilizzare distinte coppie di elettrodi in quanto esso garantisce che il prodotto dei due campi ΔV sia tale da provocare una variazione di impedenza ΔZ . E'

bene rimarcare che tale equazione, per essere quanto più affidabile possibile, deve essere applicata con riferimento ad un ampio intervallo temporale così da poter ad esempio individuare l'eventuale insorgenza di una massa tumorale.

Sebbene l'equazione 3.5 costituisca un valido presupposto teorico per la pletismografia ad impedenza, sussistono ancora oggi dei dubbi riguardo alla variabilità di impedenza cardiaca e toracica e di come la circolazione sanguigna modifica la conduttività e la struttura stessa del torace.

3.3 Impedenza tissutale

L'analisi bio-impedenziometrica è un esame di facile esecuzione, rapido, non invasivo, che trova indicazione elettiva per la misurazione dell'acqua corporea totale e della sua distribuzione tra gli spazi intra ed extracellulari e consente di valutare specificamente l'idratazione in qualsiasi condizione clinica e indipendentemente dal peso corporeo. Essa consiste nel rilevamento delle impedenze corporee riferite ad una gamma di frequenze stabilite che, integrate con i dati antropometrici, modelli matematici più o meno raffinati e successive elaborazioni SW consente, con buona approssimazione, la valutazione della composizione corporea, stimando ad esempio l'acqua corporea totale TBW, dell'acqua intracellulare ICW, dell'acqua extracellulare ECW e così via.

L'impedenza elettrica di una cellula, di un tessuto, di un organo o dell'intero organismo varia con la frequenza della corrente somministrata. In particolare, l'impedenza bioelettrica diminuisce con l'aumentare della frequenza per cui è possibile ricorrere a modelli che prevedono componenti circuitali capacitive, reattive ed induttive.

La dipendenza dei valori di impedenza elettrica dalla frequenza è un fattore che può giocare a favore e a vantaggio della selettività del sistema rispetto ai vari tessuti biologici. Le frequenze possono quindi essere selezionate affinché la separazione di certi tessuti sia massimizzata e quindi, operando opportuni filtraggi, possono essere effettuate misure simultanee multifrequenza, con un notevole risparmio in termini temporali.

La relazione tra l'impedenza di un tessuto e la sua dipendenza dalla frequenza è evidenziata tramite i diagrammi di Cole-Cole in cui la componente reale R è graficata in funzione della componente immaginaria X , schematizzando quindi il tutto come una serie complessa di impedenze dipendente dalla frequenza.

Consideriamo ora un modello di impedenza a tre elementi con una singola costante di tempo che può essere formalizzato dalla seguente equazione, che ne definisce l'impedenza equivalente

$$\text{-----} \tag{3.5}$$

Mettendo in evidenza parte reale e parte immaginaria otterremo

$$\text{-----} \tag{3.6}$$

dove

- = impedenza equivalente (la dipendenza dalla frequenza è implicita)
- = parte reale dell'impedenza per
- = parte reale dell'impedenza per
- = costante di tempo.

Il diagramma di Cole-Cole altro non è che un semicerchio di raggio

$$\frac{R_1}{2} \quad (3.7)$$

che intercetta l'asse reale nei punti 0 e R_1 . Ciò è dimostrabile in virtù del fatto che parte reale e parte immaginaria dell'equazione 3.6 soddisfano la seguente relazione

$$\frac{R_1}{2} \quad (3.8)$$

Il primo membro della 3.8 risulterà essere costante cosicchè possiamo riconoscervi l'equazione di una circonferenza centrata nel punto

$$\frac{R_1}{2} \quad (3.9)$$

e avente raggio pari per l'appunto a $\frac{R_1}{2}$.

Il modello appena introdotto è schematizzato dal circuito elettrico riportato in figura, formato da una resistenza connessa in serie ad un parallelo RC

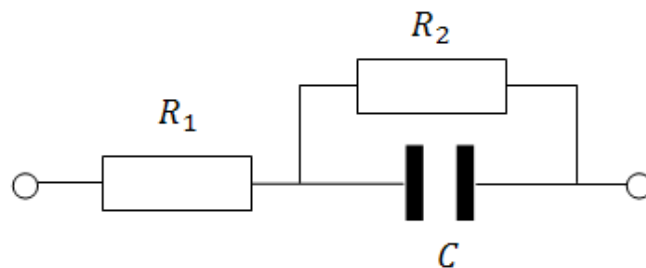


Fig. 3.1 – Modello a tre elementi

Analizzando il comportamento dinamico di tale circuito notiamo che:

- alle basse frequenze e quindi per $\omega \rightarrow 0$ il condensatore si apre e pertanto avremo solo la serie delle due resistenze

- ad alte frequenze e quindi per la sola resistenza si cortocircuita il condensatore e quindi rimane
- la costante di tempo è data dal prodotto

Il diagramma di Cole-Cole risultante sarà

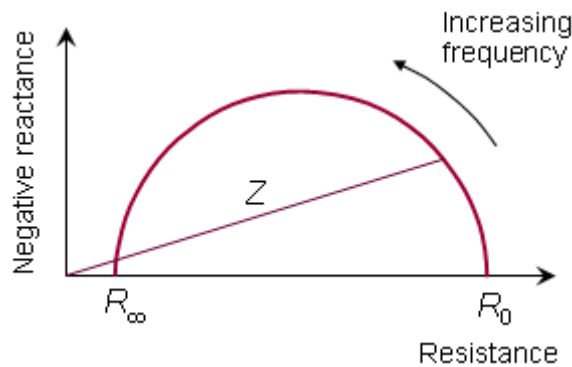


Fig. 3.2 – Diagramma di Cole-Cole a singola costante di tempo

[Malmivuo, Plonsey – *Bioelectromagnetism – Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields* - OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995]

Nella pratica è possibile però osservare che il centro della semicirconferenza non è necessariamente sull'asse reale ma si situa al di sotto per cui si dice che è depresso o abbassato. L'equazione che meglio approssima il comportamento reale in virtù dell'abbassamento del centro della circonferenza è

$$(3.10)$$

Il diagramma di Cole-Cole corrispondente è riportato nella figura 3.3

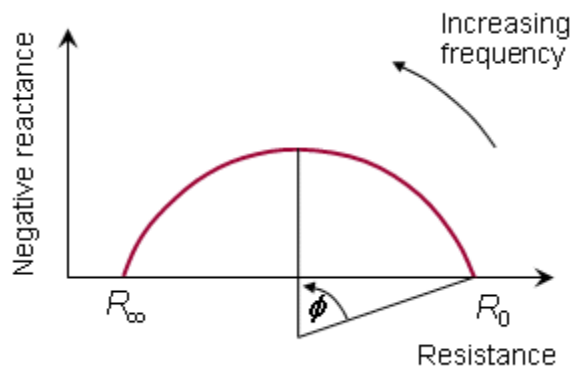


Fig. 3.3 – Diagramma di Cole-Cole abbassato

L'angolo ϕ che denota l'abbassamento della semicirconferenza è dato da

$$(3.11)$$

La figura 3.4 mostra l'abbassamento del diagramma di Cole-Cole per le impedenze trasversali e longitudinali del muscolo scheletrico (Epstein e Foster, 1984).

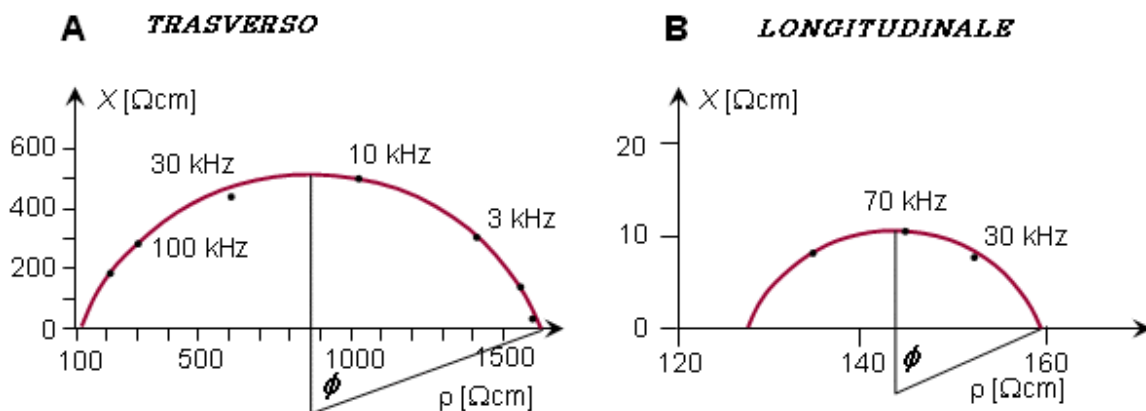


Fig. 3.4 - Diagrammi di Cole-Cole per il muscolo scheletrico riferito ad un'unità di volume [Malmivuo, Plonsey - Bioelectromagnetism - Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields - OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995]

3.4 Impedenza toracica

Le misurazioni di impedenza sono effettuate imponendo il passaggio di una corrente elettrica in un range di frequenza variabile dai 20 sino ai 100 kHz all'interno del volume conduttore considerato per poi valutarne la corrispondente variazione di potenziale. Infatti l'ammontare della differenza di potenziale consente di ricavare l'impedenza Z .

Nel corso di un'indagine impedenziometrica vengono fatte passare correnti elettriche di bassa intensità che possono variare dai 10 μ A ai 10 mA senza rischiare di indurre il paziente in condizioni di macro o, nel caso di parti applicate, microshock.

Come già accennato, allo scopo di eliminare o almeno ridurre gli artefatti strumentali provocati dall'accoppiamento degli elettrodi, si usano elettrodi separati per l'alimentazione e la misura. Il posizionamento degli elettrodi è evidenziato nella figura 3.5

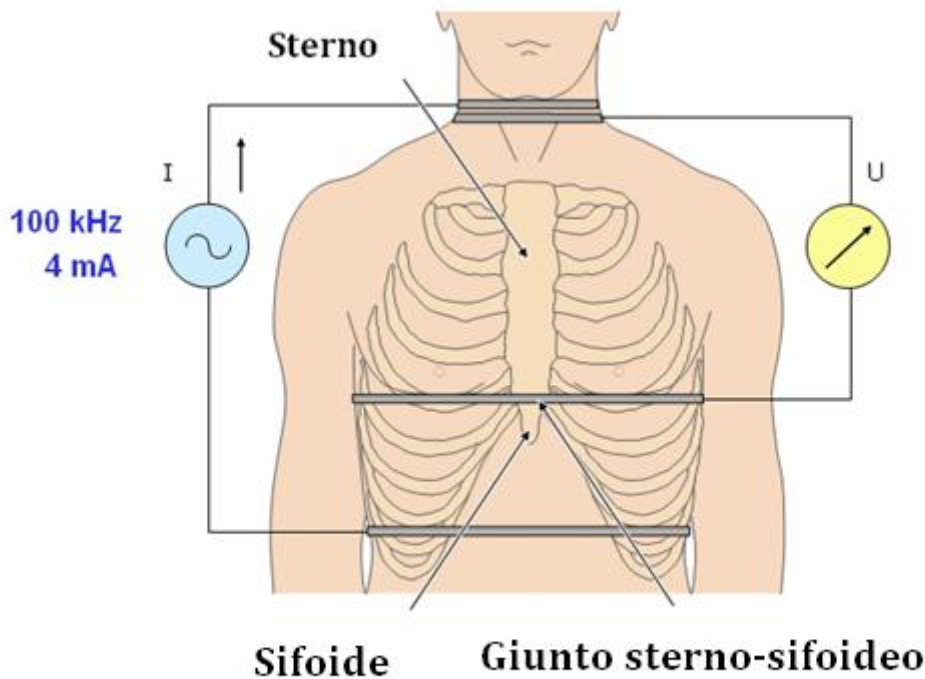


Fig. 3.5 – Posizionamento degli elettrodi in configurazione tetrapolare
 [Ridisegnato da Malmivuo, Plonsey - *Bioelectromagnetism - Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields* - OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995]

L'impedenza viene rilevata longitudinalmente tramite quattro elettrodi, secondo una configurazione detta *tetrapolare*. La figura mostra la coppia esterna di elettrodi in cui uno dei due elettrodi viene posto attorno all'addome mentre l'altro attorno al collo. Per quanto riguarda invece la coppia interna di elettrodi, uno viene posto attorno al torace a livello del giunto sterno-sifoideo e l'altro posto attorno al collo. Recenti studi e la normale pratica clinica hanno dimostrato che tali elettrodi sono sostituibili senza problemi dai normali elettrodi utilizzati per indagini elettrocardiografiche.

Nella figura 3.6 viene riportato l'andamento di un tipico tracciato impedenziometrico del torace rilevato operando il rapporto tra potenziale rilevato e corrente introdotta. Il segnale di impedenza risulta formato dalla combinazione di tre componenti principali:

- una componente relativa all'attività metabolica corporea che prende il nome di *impedenza basale* il cui valore in continua si assesta intorno ai 25 Ω ;
- una componente associata all'attività cardiaca e quindi connessa agli eventi meccanici del cuore, pari a circa 0.1 Ω ;
- una componente connessa all'attività respiratoria che vale circa 1.5 Ω .

La forma d'onda del modulo dell'impedenza è riportata nella figura sottostante, dove vengono mostrate le 3 componenti principali.

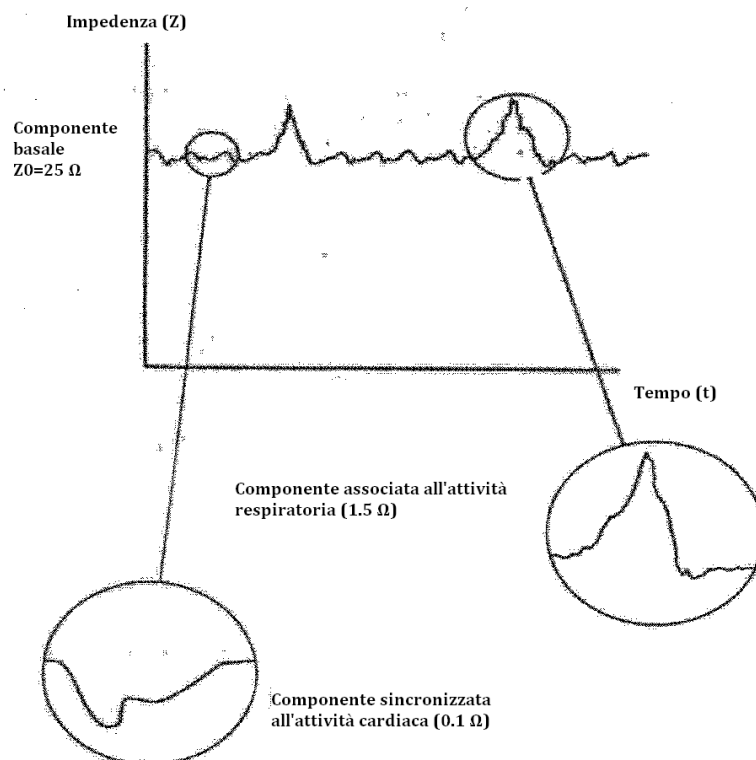


Fig. 3.6 – Segnale di impedenza e componenti fondamentali

[Malmivuo, Plonsey – *Bioelectromagnetism – Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields* - OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995]

I primi studi significativi risalgono storicamente alla prima metà del secolo scorso. Nyboer (1940) fece passare una corrente ad alta frequenza attorno al torace di un paziente tramite un generatore di corrente sinusoidale costante. Facendo ciò notò che la variazione di impedenza avveniva in corrispondenza di ogni singolo battito cardiaco.

Il modello geometrico per la determinazione dell'impedenza toracica è un modello cilindrico il quale consente una buona gestione dal punto di vista modellistico in virtù della semplicità con cui può essere trattato un qualunque problema a geometria cilindrica.

Il primo modello fu realizzato da Kinnen nel 1964 che realizzò un provino cilindrico atto a simulare il comportamento del sangue a livello cardiaco, dei grossi vasi afferenti la circolazione polmonare e a livello polmonare. Le conclusioni a cui giunse furono che il flusso di corrente indotto tendeva a distribuirsi lungo i polmoni cosicché il segnale di impedenza risultante fosse dovuto principalmente al comportamento del ventricolo destro, cosa che trovò poi riscontro nel caso di pazienti che presentano difetti atrio-ventricolari.

Successivi ed ulteriori studi, condotti da Sakamoto nel 1979 consentirono di perfezionare tali modelli rendendoli più realistici ed accurati. Consentirono ad esempio di stabilire negli esseri umani e nei cani, la distribuzione e la misurazione di linee isopotenziali sulla superficie toracica. La schematizzazione del modello di Sakamoto è riportata in figura.

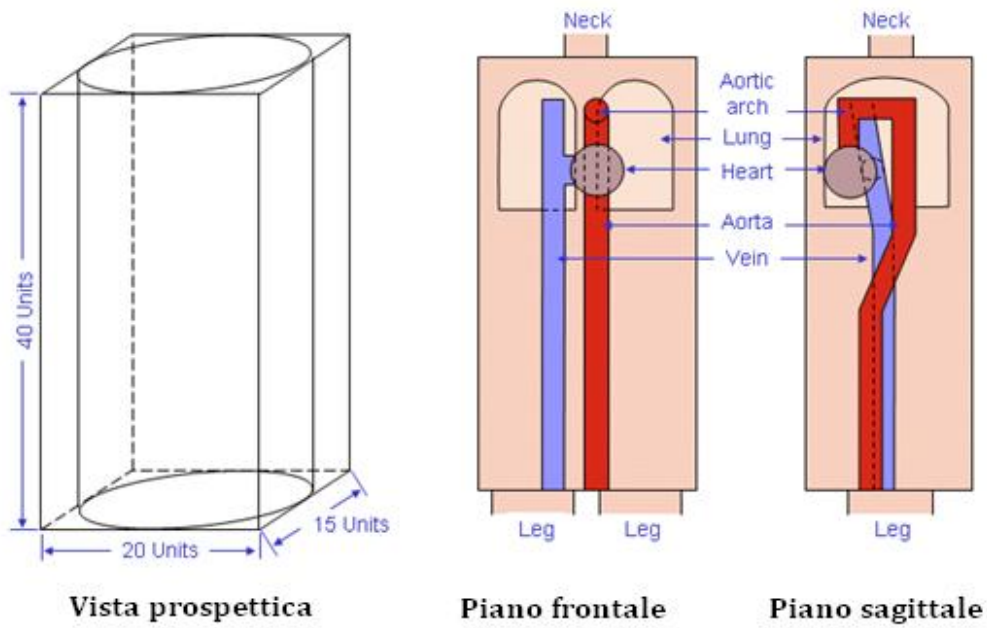


Fig. 3.7 – Modello di Sakamoto

[Malmivuo, Plonsey - *Bioelectromagnetism - Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields* - OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995]

Un esempio del set-up sperimentale necessario per una semplice indagine impedenziometrica tetrapolare del torace è rappresentata di seguito.

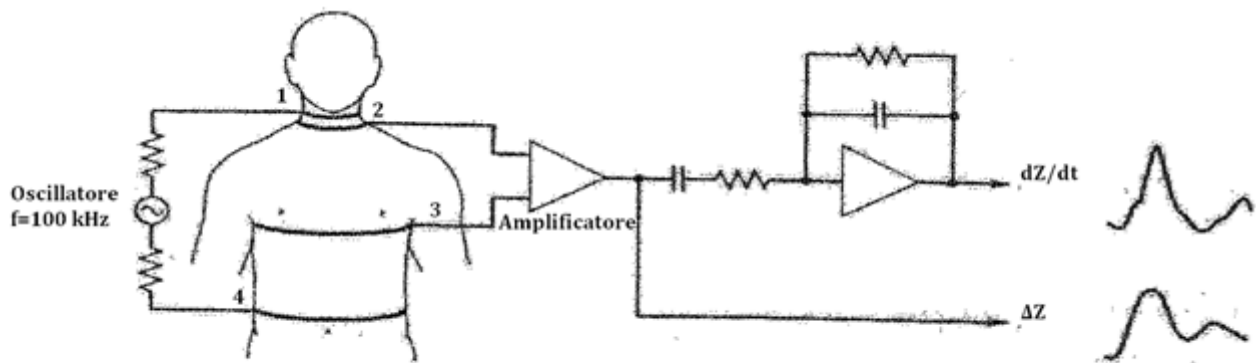


Fig. 3.8 – Configurazione di impedenziometria tetrapolare

[Malmivuo, Plonsey - *Bioelectromagnetism - Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields* - OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995]

4. Misurazione della portata cardiaca

4.1 La portata cardiaca media

La *portata cardiaca media*, in inglese *cardiac output*, rappresenta il volume di sangue eiettato in circolo nell'unità di tempo ed è, come già visto nel capitolo 2, definita dalla relazione 2.1

La *legge del cuore di Starling* stabilisce i fattori che influenzano la portata cardiaca. Infatti entro determinati limiti, maggiore è la distensione delle fibre cardiache, più efficace risulta la contrazione stessa.

Mentre il muscolo scheletrico possiede una lunghezza di accorciamento ottimale, al di sotto e al di sopra della quale la forza di contrazione è minore, la fibra muscolare cardiaca lavora in condizioni normali di accorciamento maggiori, per cui se tale fibra viene stirata, essa si può contrarre in maniera più efficace. Di conseguenza risulterà che in presenza di una quantità di sangue maggiore della norma all'interno della cavità alla fine della diastole, essa distenderà le fibre muscolari in misura maggiore, per cui sarà maggiore la tensione di contrazione sviluppata dal muscolo cardiaco.

In condizioni di carico eccessivo, si verificherà un sovrastiramento del muscolo cardiaco per cui esso si troverà nelle condizioni di eccessivo allungamento. Si oltrepasserà quindi un punto critico e il cuore non sarà pertanto in grado di sviluppare una forza di contrazione ottimale. La frequenza cardiaca, presente anch'essa nella 2.1, è invece influenzata dall'attività del sistema nervoso autonomo ossia dagli impulsi che il sistema vegetativo invia costantemente al cuore. Infatti una stimolazione simpatica provoca un aumento della frequenza mentre la stimolazione parasimpatica provoca una diminuzione della frequenza. L'azione dei plessoriflessi cardiaci è connessa invece ad impulsi afferenti provenienti dai barocettori.

I metodi di riferimento utilizzati per la determinazione della portata cardiaca, oltre alla pletismografia, saranno trattati in appendice.

4.1 Modello di Kubicek-Kinney

Approfondiamo ora ulteriormente il concetto di impedenza toracica introdotto nel capitolo 2. Consideriamo sempre un modello a geometria cilindrica suddiviso in due porzioni, come evidenziato nella figura 4.1

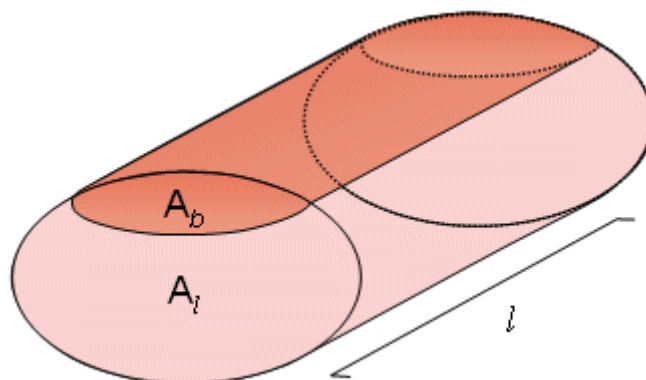


Fig. 4.1 – Modello cilindrico semplificato a due compartimenti del torace

[Malmivuo, Plonsey – *Bioelectromagnetism – Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields* - OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995]

Le due porzioni in cui viene suddiviso il torace sono relative ai tessuti e al fluido sanguigno. L'impedenza equivalente dovrà quindi tenere conto delle singole impedenze. Le variazioni di volume toracico sono ovviamente dipendenti dall'ammontare di sangue in circolo e quindi relative al ciclo cardiaco, come già accennato in precedenza. Infatti durante la sistole il ventricolo destro eietta una certa quantità di sangue all'interno dei polmoni pari al cosiddetto *stroke volume SV* o *volume sistolico*. Allo stesso tempo il sangue passa dai polmoni all'atrio sinistro. Il cambiamento della distribuzione ematica nel torace, quindi, dipende fortemente dal ciclo cardiaco ed è misurabile in funzione dell'impedenza toracica e della sua variazione ciclica. Andiamo quindi ora ad evidenziare la dipendenza del volume sistolico in funzione dell'impedenza e quindi ci poniamo l'obiettivo di trovare una certa funzione tale che

$$(4.1)$$

L'impedenza toracica longitudinale equivalente è data dal parallelo delle singole impedenze tissutale e sanguigna e quindi considereremo un analogo elettrico come quello riportato in figura

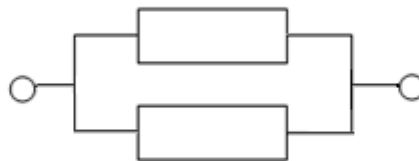


Fig. 3.5 – Circuito equivalente per il torace formato dal parallelo delle impedenze longitudinali ematiche e tissutali

Pertanto risulterà

$$\frac{1}{Z_{\text{torace}}} = \frac{1}{Z_{\text{tessuti}}} + \frac{1}{Z_{\text{sanguigno}}}$$

$$(4.2)$$

Differenziando l'espressione rispetto all'impedenza toracica sanguigna otteniamo

$$-\frac{1}{Z_{\text{torace}}^2} \frac{dZ_{\text{torace}}}{dZ_{\text{sanguigno}}} = -\frac{1}{Z_{\text{sanguigno}}^2} \frac{dZ_{\text{sanguigno}}}{dZ_{\text{sanguigno}}}$$

$$(4.3)$$

ossia

$$\text{---} \quad \text{---}$$

(4.4)

e quindi

$$\text{---}$$

(4.5)

L'impedenza toracica sanguigna può essere espressa in funzione della resistività del sangue ρ , della sezione trasversale sanguigna S e della lunghezza toracica approssimata del modello l , per cui scriveremo

$$\text{---}$$

(4.6)

Noto il volume ematico medio del torace V si ha dunque $V = S \cdot l$ per cui sostituendo nella 4.6 avremo

$$\text{---}$$

(4.7)

Il volume sanguigno medio sarà pertanto dato da

$$\text{---}$$

(4.8)

per cui differenziando quest'ultima relazione

$$\text{---}$$

(4.9)

e confrontandola con la 4.5 avremo

$$\text{---}$$

(4.10)

e

$$\text{---} \quad \text{---}$$

(4.11)

quindi in definitiva risulterà

(4.12)

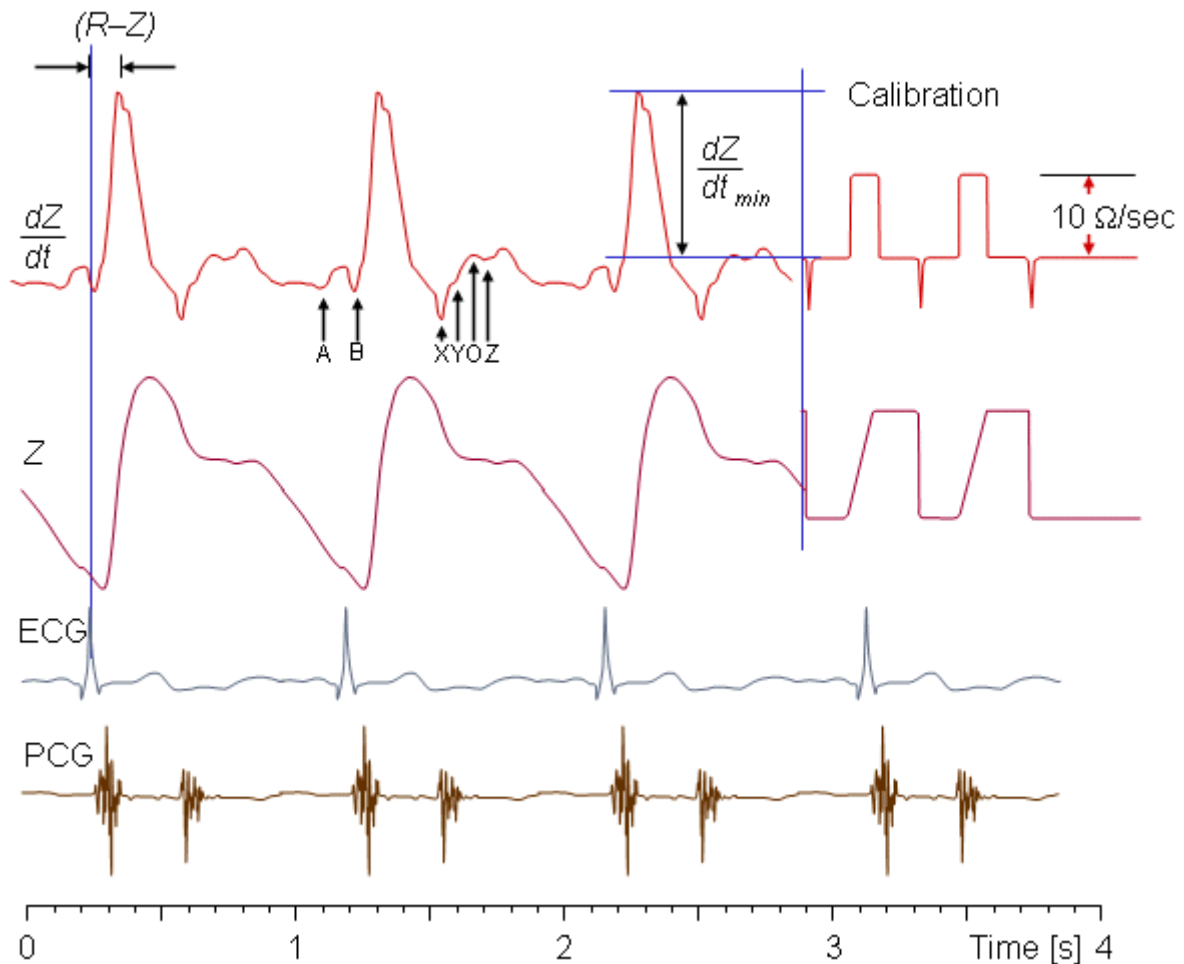


Fig. 4.2 – Curva di impedenza toracica e tracciati ECG e PCG

[Malmivuo, Plonsey – *Bioelectromagnetism – Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields* - OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995]

Nel derivare il volume sistolico o *Stroke Volume* a partire da variazioni di impedenza, Kubicek e Kinnen (1966) elaborarono una serie di ipotesi semplificative riguardo alla relazione tra Stroke Volume e cambiamenti di sangue a livello toracico, che sono evidenziate nella trattazione che ha portato a definire l'equazione 4.12.

Durante la sistole, come abbiamo già accennato in precedenza, il ventricolo destro eietta una certa quantità di sangue nell'atrio sinistro. Tale quantità successivamente fluirà dai polmoni fino all'atrio sinistro. Il volume sistolico dunque può essere ricavato valutando l'impedenza che risulterebbe nel caso in cui non ci fosse flusso sanguigno dai polmoni durante la sistole. In tal caso infatti l'impedenza continuerebbe a calare sino ad un certo valore minimo. Partendo dal tracciato impedenziografico è possibile stimare tale valore tracciando una tangente alla curva di impedenza nel punto di massimo decremento, come evidenziato nella figura 4.3.

La differenza tra i valori di impedenza della linea tangente all'inizio e alla fine del periodo di eiezione consente di ottenere un valore per ΔZ . Infatti partendo dalla definizione stessa di derivata prima

$$\frac{\Delta Z}{\Delta t} = \frac{Z_{\text{fine}} - Z_{\text{inizio}}}{t_{\text{fine}} - t_{\text{inizio}}} \quad (4.13)$$

e assumendo che Δt sia pari al periodo di eiezione T , allora risulterà

$$\Delta Z = \frac{Z_{\text{fine}} - Z_{\text{inizio}}}{T} \quad (4.14)$$

Sostituendo la 4.14 nella 4.9 possiamo ottenere una relazione per il volume sistolico definita come equazione di Kubicek

$$V_s = \frac{Z_0 \cdot \Delta Z}{\rho \cdot L \cdot \Delta Z_{\text{max}}} \quad (4.15)$$

dove

- V_s = volume sistolico
- Z_0 = resistività del sangue, si aggira intorno ai 160 $\Omega \cdot \text{cm}$ e dipende sostanzialmente dai valori dell'ematocrito
- L = distanza media tra gli elettrodi interni
- Z_0 = impedenza toracica media [Ω]
- ΔZ_{max} = valore assoluto dello scostamento massimo della derivata prima dell'impedenza durante la sistole
- T = periodo di eiezione

Il periodo di eiezione è determinabile confrontando la curva della derivata prima con un tracciato fono cardiografico. La curva di impedenza in se viene utilizzata solamente per scopi di controllo respiratorio.

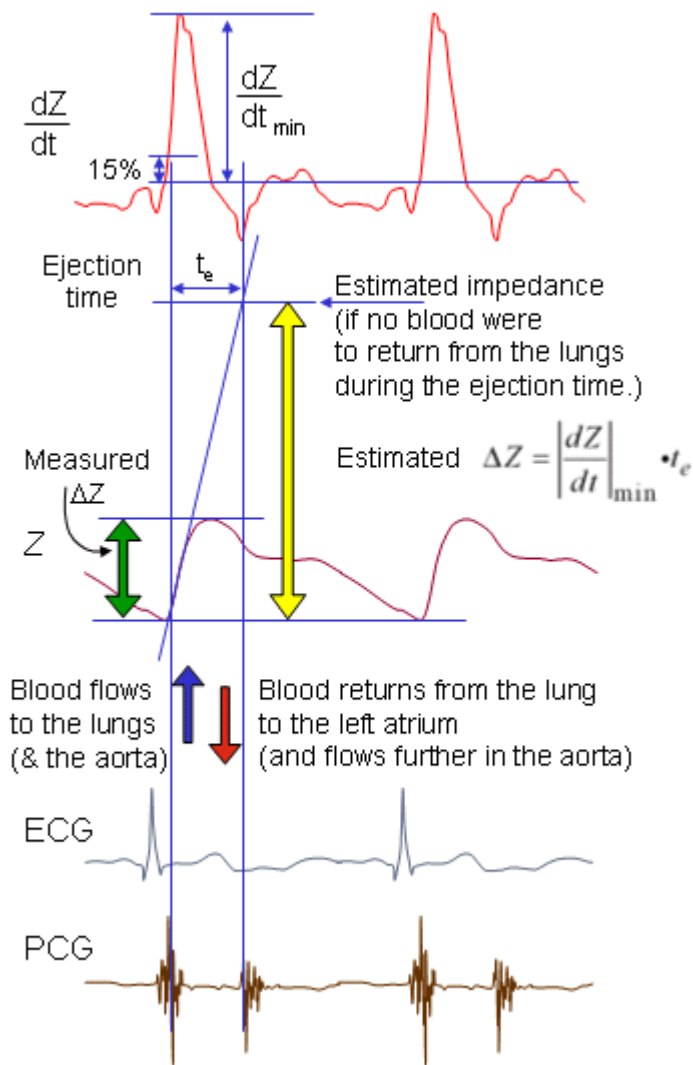


Fig. 4.3 – Determinazione della variazione di impedenza relativa al volume sistolico
 [Malmivuo, Plonsey - Bioelectromagnetism - Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields - OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995]

Nella trattazione sin qui esposta non si è tenuto conto della variazione di volume nella vena cava, negli atri e nei ventricoli, nell'aorta, nella muscolatura cardiaca e nei polmoni. La semplificazione è riscontrabile nel modello a due compartimenti utilizzato e nella semplicità della geometria cilindrica. Tali scelte consentono viceversa una indubbia facilità di trattazione e modellazione matematica. Inoltre non si è tenuto conto della dipendenza della conducibilità ematica dalla velocità del flusso sanguigno.

5. Valutazioni e conclusioni

In quest'ultima sezione dell'elaborato verranno presentate alcune esperienze e studi al fine di mostrare l'utilizzo della tecnica della pletismografia ad impedenza in casi concreti, confrontandolo con altre metodiche di rilevanza clinica.

5.1 Analisi con resistività sanguigna costante

La resistività sanguigna che compare nell'equazione che definisce il modello di Kubicek-Kinnen non è costante ma varia da soggetto a soggetto. In questa prima sezione considereremo la resistività sanguigna costante, il cui valore si attesta tra i 150 e i 160 .

- Nel 1964 Kinnen, partendo da un modello a geometria cilindrica per il torace di sezione , lunghezza , determinò il volume sistolico partendo dalla relazione

$$\Delta Z = \frac{4Z^2 V_s}{\pi R^2} \quad (5.1)$$

dove

- ΔZ = variazione di impedenza toracica
- Z = impedenza toracica media
- V_s = volume toracico compreso tra la coppia di elettrodi interna

Valori di riferimento per la V_s vennero desunti tramite il principio di Fick per cui il confronto tra tali valori e quelli calcolati tramite pletismografia nel caso di sei soggetti mostrò un coefficiente di correlazione positivo pari a 0.95 con un errore standard stimato del 12% rispetto al valore medio.

- Harley e Greenfield nel 1968 operarono la contemporanea esecuzione di due serie di esperimenti eseguendo simultaneamente la diluizione di un indicatore e la pletismografia. Dapprima venne eseguita una stima di V_s a partire dalla curva stessa senza pertanto ricorrere alla sua derivata prima.
 - Nella prima serie di esperimenti un campione di 13 soggetti maschili adulti che non presentavano particolari sintomi o patologie vennero esaminati prima e dopo una infusione intravenosa di *isoproterenolo* o *isoprenalina* $C_{11}H_{17}NO_3$, un farmaco che a livello periferico presenta effetti vasodilatatori sulla muscolatura liscia e che si utilizza nella pratica clinica in soggetti affetti da bronco costrizione e nel caso si presentino fenomeni bradicardici o blocchi atrioventricolari.

La portata cardiaca media misurata per diluizione è risultata pari a 6.3 l/min prima dell'infusione e pari a 9.5 l/min dopo l'infusione. Conseguentemente il rapporto delle portate cardiache misurate tramite pletismografia ad impedenza e diluizione sono risultati 1.34 prima e 1.23 dopo l'infusione.

- La seconda serie di esperimenti si concentrò su 24 soggetti affetti da problematiche cardiache quali insufficienze aortiche e mitraliche. I dati registrati portarono ad un coefficiente di correlazione pari a 0.26 che evidenzia una bassa dipendenza lineare tra le variabili aleatorie che sono state definite per questi esperimenti.
- Baker nel 1971 confrontò i valori calcolati di portata cardiaca tramite pletismografia ad impedenza e diluizione di un radioisotopo in 17 soggetti sani esaminati prima e dopo attività fisica. La funzione di regressione lineare calcolata per questa serie di osservazioni risultò

dove

- X = variabile aleatoria che descrive la portata cardiaca misurata tramite pletismografia ad impedenza
- Y = variabile aleatoria che descrive la portata cardiaca misurata tramite diluizione di un radioisotopo.

L'indice di correlazione ottenuto è risultato pari a

Comparando i dati ottenuti prima e dopo esercizio sia per la diluizione sia per la pletismografia, venne rilevata una correlazione più alta per quanto riguarda i dati provenienti da indagini pletismografiche.

Successivamente venne preso un campione di 10 soggetti sani sottoponendo anch'esso a indagini pletismografiche e di diluizione. Effettuando una serie di 21 ripetizioni delle misurazioni con entrambe le tecniche, si arrivò a definire la seguente funzione di regressione

calcolando un coefficiente di correlazione pari a

In aggiunta a tali misurazioni, vennero effettuate misurazioni impedenziometriche ricorrendo a valori di resistività caratteristici di ogni individuo, desumendone l'ammontare dall'ematocrito. La funzione di regressione trovata fu

per un coefficiente di correlazione di

Notiamo quindi che la serie di esperimenti mostrano un coefficiente di correlazione medio pari a

considerando solo le misurazioni effettuate utilizzando un valore di resistività costante, osservando che non si discosta eccessivamente dal valore trovato di 0.66 ottenuto con valori individuali di resistività, registrando dunque uno scarto in valore assoluto di 0.03. Le misurazioni effettuate considerando valori non standard di resistività ematica verranno espone nel paragrafo successivo.

5.2 Analisi mediante valori individuali di resistività

Basandosi sui dati provenienti da un campione di 95 soggetti in età infantile affetti da diverse tipologie di disturbi cardiovascolari congeniti sottoposti ad indagini per diluizione e attraverso il metodo di Fick come riferimento, Lababidi (1971) osservò che su un campione di 20 soggetti, l'analisi accoppiata dei dati impedenziometria-diluizione mostrava una differenza media percentuale del 6.6%, con scarti che vanno dal -12% al +13% e con una deviazione standard pari a 0.259 l/min/m². Un'ulteriore analisi accoppiata di dati impedenziometrici-diluizione mostrarono una differenza media percentuale del 3.1%, con scarti che vanno dal -15% al +3.2% e con una deviazione standard pari a 0.192 l/min/m². Il *test F* applicato a questi dati permise di evidenziare un livello di riproducibilità sostanzialmente equivalente.

L'analisi accoppiata di dati impedenziometrici-principio di Fick per 53 ripetizioni sequenziali delle misurazioni, venne registrata una differenza media percentuale del 1.8%. Considerando invece dati Fick-diluizione, su 39 misurazioni 37 non si discostavano tra di loro per più del 20% e la differenza media sul campione risultò del 8.3%.

Per quanto riguarda invece la relazione tra dati impedenziometrici e basati sul principio di Fick un coefficiente di correlazione pari a

per cui le due metodiche mostrano una correlazione estremamente positiva dei dati. Tali osservazioni si riferirono a campioni di soggetti che non presentavano insufficienze valvolari o fenomeni di shunts cardiaci.

In presenza di *shunts da destra a sinistra*, ossia nel caso in cui vi siano passaggi di sangue dal circolo polmonare al sistemico, venne registrata una correlazione più bassa

Sempre con riferimento a fenomeni di shunts da destra a sinistra però, l'accoppiamento di dati impedenziometrici-diluizione fornì una correlazione simile a quella evidenziabile su soggetti sani mediante dati impedenziometrici-Fick, ossia

Un paragone tra i valori di portata cardiaca misurati tramite metodo di Fick e pletismografia ad impedenza è evidenziato graficamente in figura

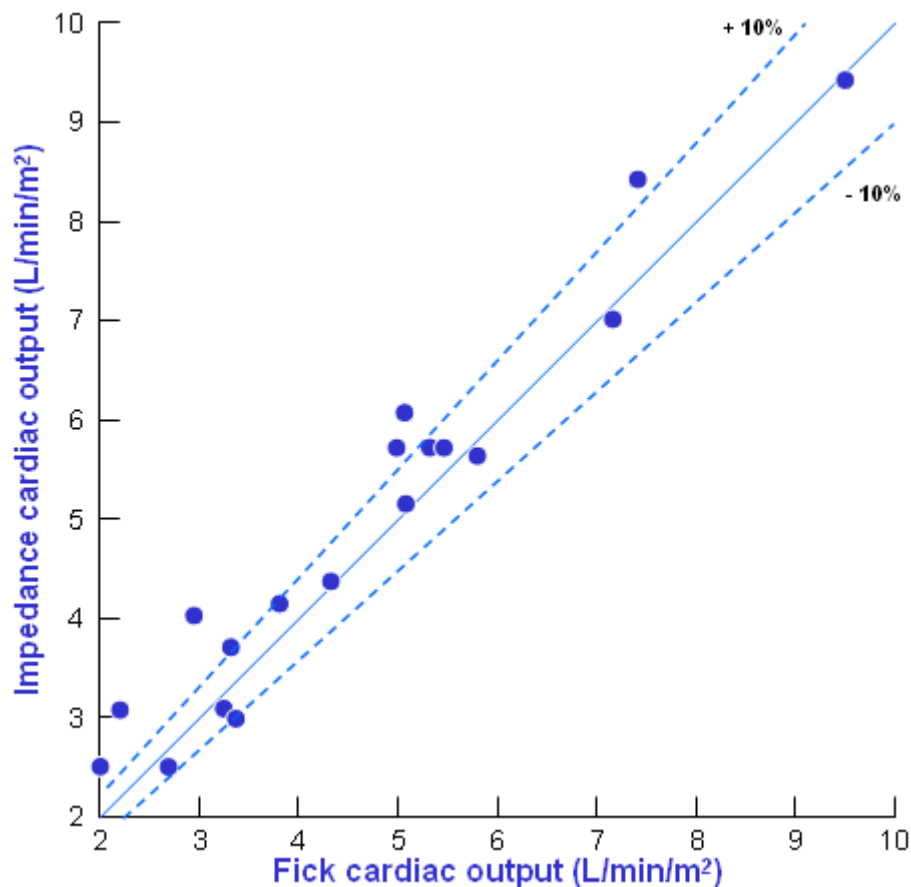


Fig. 5.1 – Relazione tra valori di portata cardiaca calcolati tramite pletismografia e metodo di Fick [Malmivuo, Plonsey – *Bioelectromagnetism – Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields* - OXFORD UNIVERSITY PRESS 1995]

Gli studi compiuti nel 1974 da Malmivuo su un campione di 18 pazienti sani ed uno affetto da shunt da sinistra a destra, misero a confronto dati da pletismografia ad impedenza e ottenuti con metodo di Fick. La funzione di regressione calcolata fu

dove X è la variabile aleatoria che descrive la portata cardiaca misurata tramite metodo di Fick.

Nel 1975 lo stesso Malmivuo studiò, insieme ad altri colleghi, un campione di 11 pazienti che presentavano fenomeni di fibrillazione atriale e non di shunts o insufficienze valvolari. La funzione di regressione calcolata fu in tal caso

con un coefficiente di correlazione elevato pari a

Ulteriori studi compiuti da Penney nel 1986 mostrarono dati non troppo discordanti da quelli presentati sin'ora e quindi valori di correlazione piuttosto elevati nella maggior parte dei casi. Tali osservazioni consentono quindi di affermare che i valori ottenuti di portata cardiaca in soggetti sani tramite pletismografia ad impedenza sono soddisfacenti. Condizioni di vario tipo quali uso di stupefacenti, ipossia possono però alterare i dati, rendendo le misurazioni non attendibili.

Uno dei risultati più importanti che si evince dagli studi di Penney è che le metodiche di riferimento nella valutazione della pletismografia ad impedenza, ossia diluizione, Fick, termodiluizione, non consentono loro stessi una accuratezza soddisfacente. Infatti considerando il coefficiente di correlazione tra le varie metodiche di riferimento notiamo che:

- tra metodo di Fick a diluizione di un indicatore avremo

ossia una correlazione positiva quasi unitaria;

- tra metodo di Fick e termodiluizione avremo

ossia un coefficiente di correlazione medio con variazioni di , che oscilla quindi in un range di 0.29;

- tra diluizione e termo diluizione avremo

ossia un coefficiente di correlazione medio con variazioni di , che oscilla quindi in un range di 0.31.

Considerando invece il metodo di Fick e misurazione della portata cardiaca tramite rirespirazione di un gas volatile come l'anidride carbonica, Penney trovò che il coefficiente di correlazione non subiva variazioni ed era pari a .

5.3 Cardiografia ad impedenza e termo diluizione nelle unità di terapia intensiva

I dati confortanti derivanti dalle tecniche di cardiografia ad impedenza sin qui presentati sono perlopiù riferiti a soggetti non critici dal punto di vista clinico e non ricoverati in unità di terapia intensiva.

Sebbene siano stati effettuati passi avanti nella tecnica pletismografica e negli algoritmi di calcolo così da permetterne l'utilizzo in soggetti affetti da criticità, gli studi compiuti da Genoni e altri (1998) mostrarono la discordanza dei dati provenienti da pletismografia e termodiluizione nel caso di pazienti affetti da affezioni respiratorie acute come edema polmonare acuto ed ipossemia.

Studi anteriori (Hayashi 1978, Heather 1969, Harley 1968) evidenziarono l'ininfluenza di fenomeni di fibrillazione atriale sui valori di portata cardiaca misurati tramite impedenziometria, ma d'altro canto l'accuratezza risulta ridotta nel caso di insufficienze aortiche e mitraliche.

Lo studio compiuto da Fuller nel 2006, partì dapprima da una stima della portata cardiaca tramite termodiluizione su pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva. Vennero iniettati rapidamente 5 mL di soluzione salina fredda attraverso la porzione terminale di un catetere alla fine di un atto respiratorio ed effettuando misurazioni ad intervalli di 1 minuto.

Parallelamente alla termo diluizione si è proceduto alla misura della portata cardiaca tramite impedenziometria, immettendo nel torace del paziente una corrente alternata di 4 mA alla frequenza di 100 kHz, risalendo quindi alla derivata prima del segnale di impedenza registrato dal cardiografo. Le misurazioni di impedenza furono effettuate in coincidenza con le misurazioni di termodiluizione.

Ulteriori dati sui pazienti, come ematocrito, pH arterioso, spessore cutaneo, vennero ottenuti e tenuti in considerazione nella fase di elaborazione dei dati. Per quanto riguarda la resistività essa venne desunta dall'equazione di Quail nella quale compare esplicitamente l'ematocrito

(5.1)

Il valore di portata cardiaca fu dapprima calcolato tramite l'equazione di Kubicek

— —

e successivamente anche con l'equazione di Sramek che risulta essere in qualche modo alternativa alla 5.1

—

—————

(5.2)

dove

- = impedenza di elettrodo [Ω]
- = altezza del soggetto [m]

Successivamente venne calcolato un nuovo valore di resistività a partire da ematocrito, pH arterioso, contenuto proteico e spessore tissutale ed inserito nell'equazione di Kubicek, procedendo quindi ad un confronto coi dati da termodiluizione.

Lo studio fu condotto su 61 soggetti le caratteristiche cliniche e patologiche sono riportate in figura

Table II. Demographic, Diagnostic, and Illness Severity Characteristics of Study Subjects	
Total no. of subjects	61
Men	39
Women	22
Age, mean ± SD, y	62±16
APACHE 2 score, mean ± SD	19±7
Diagnoses, no.	
Renal failure	6
Respiratory failure/pneumonia/ARDS	11
Myocardial infarction/pulmonary edema	16
Sepsis/septic shock	7
Diabetic ketoacidosis	2
Gastrointestinal bleeding	1
Abdominal/vascular surgery	16
Thoracic surgery	1
Eye surgery	1
Rhythm, no.	
Sinus rhythm	59
Atrial fibrillation	2
Heart valve regurgitation, no.	
Aortic	1
Mitral	11
APACHE indicates acute physiology and chronic health evaluation; ARDS, acute respiratory distress syndrome.	

Fig. 5.2 – Caratteristiche dei soggetti esaminati [Fuller HD, MB, MSc, FRCPC - Improving the accuracy of impedance cardiac output in the intensive care unit: comparison with thermodilution cardiac output - CHF. 2006;12:271-276 ID:5755 Le Jacq]

I dati ottenuti e la successiva elaborazione statistica ha permesso di evidenziare prima di tutto come la termodiluzione non sia da considerarsi un gold standard ottimale. Se confrontata tuttavia con il metodo di Fick, anch'esso considerato un gold standard, possiamo osservare che il coefficiente di correlazione si assesta tra

ossia un coefficiente di correlazione medio con variazioni di , che oscilla quindi in un range di 0.06. Tali alti valori di correlazione sono però il risultato di un alto numero di variabili in gioco che devono essere accuratamente controllate. Inoltre la termo diluizione risulta influenzata da parametri respiratori, come le differenti fasi del ciclo respiratorio.

La portata cardiaca misurata attraverso tecniche di pletismografia ad impedenza e ricorrendo all'equazione di Kubicek e la termodiluzione ha evidenziato una correlazione anch'essa elevata

ossia un coefficiente di correlazione medio con variazioni di , che oscilla quindi in un range di 0.05. Tale valutazione è maggiormente apprezzabile se consideriamo che la cardiografia ad impedenza risulta più sicura per il paziente. La quantità di corrente utilizzata infatti non comporta rischi elevati e le misure ottenute sono sufficientemente attendibili. Il valore di portata cardiaca ottenuta da dati impedenziometrici e equazione di Kubicek risultarono inoltre molto più robusti ed affidabili rispetto a quelli ottenuti con l'equazione di Sramek. La correlazione tra termodiluzione e impedenziometria risultò aumentata nel caso in cui la resistività è stata calcolata tenendo conto oltre che dell'ematocrito anche di spessore tissutale e altri parametri caratteristici di ogni individuo.

In conclusione tale studio ha permesso di evidenziare una generale bassa correlazione tra impedenziometria e termodiluzione nel caso di pazienti gravi ricoverati in terapia intensiva. Con l'esclusione di pazienti affetti da rigurgito mitralico e con valori di ematocrito e spessore tissutale più accurati sia possibile migliorare i dati forniti da esami condotti tramite cardiografia ad impedenza.

5.4 Conclusioni

L'affidabilità della pletismografia ad impedenza nel calcolo della portata cardiaca è una questione aperta tutt'oggi e che suscita all'interno del panorama clinico discussioni e valutazioni.

Si è visto, nel paragrafo 5.2, di come l'accuratezza della pletismografia nel caso in cui si ricorra al calcolo del volume sistolico tramite la 5.1 usando valori costanti della resistività sanguigna, sia bassa, soprattutto nel caso di pazienti affetti da disturbi cardiovascolari che contrastano con le specifiche sperimentali di tale metodo, come ad esempio pazienti a rischio di macro e micro shock.

Il metodo presenta inoltre alcuni contro, alcuni di rilievo. Essi possono essere puntualmente esposti come segue:

- errori di misura strumentali e artefatti;
- errori causati da affezioni patologiche come ad esempio:
 - insufficienza aortica;
 - gravi insufficienze mitraliche;
 - shunts circolatori;

La pletismografia ad impedenza non sembra essere significativa nel discriminare la presenza o meno di tali malattie, per cui si rivela necessario procedere con metodiche alternative e talvolta cruento ed invasive. Consideriamo inoltre che su pazienti che presentano fibrillazione atriale, tale metodo è di difficile applicazione anche in virtù dei rischi connessi.

Abbiamo visto come, nel caso di pazienti ricoverati in terapia intensiva e operando opportuni accorgimenti di calcolo ed algoritmici riguardo ai valori di resistività e di spessore tissutale, è stata accertata una buona concordanza con valori alti di correlazione tra pletismografia e

termodiluizione, ricorrendo a quest'ultima come gold standard. I nuovi dispositivi per cardiografia ad impedenza e aggiustamenti di calcolo dal punto di vista algoritmico mostrano però incoraggianti segnali, in quanto la correlazione con le tecniche di termo diluizione, troveranno un campo di applicazione sempre più vasto nelle unità di terapia intensiva. Alcuni limiti della pletismografia ad impedenza nella stima della portata cardiaca sono risultati essere anche una scarsa aderenza degli elettrodi nel caso di eccessiva sudorazione e la presenza di edemi interstiziali.

Nonostante ciò, la pletismografia rimane forte della sua non invasività ed è perlopiù innocua nella stragrande maggioranza dei casi. Proprio nella stragrande maggioranza dei casi, e quindi in soggetti prevalentemente, l'accuratezza dei dati ottenuti sia simile a quella dei metodi di riferimento più classici, i quali tuttavia appaiono non completamente affidabili come standard di riferimento.

Ulteriori sviluppi potrebbero offrire scenari nuovi concentrandosi maggiormente nel confronto diretto tra pletismografia ad impedenza e indagini ad ultrasuoni, scintigrafia, ballistocardiogramma e rilevazione dell'onda sfigmica.

Appendice

A. Metodo di Fick

Il metodo di Fick trova le sue basi teoriche nella legge di *conservazione della massa*, per cui in base all'enunciato di Lavoisier

"Nulla si crea, nulla si distrugge, tutto si trasforma."

Al di là della definizione appena enunciata, è possibile affermare che all'interno di un sistema chiuso, in una reazione chimica, la massa dei reagenti è esattamente uguale alla massa dei prodotti, anche se essi appaiono sotto forme diverse rispetto a quelle di partenza.

Con riferimento ad un organo generico, possiamo affermare che la quantità di sostanza accumulata è data dalla differenza di quantità apportata e la quantità eliminata. Nel caso specifico del sistema cardiovascolare possiamo quindi affermare che la quantità di ossigeno che entrano nei capillari provenienti dall'arteria polmonare sommata alla quantità di ossigeno per minuto che entra in tali capillari dagli alveoli deve essere uguale alla quantità di ossigeno trasportata per minuto dal sangue nelle vene polmonari

(A.1)

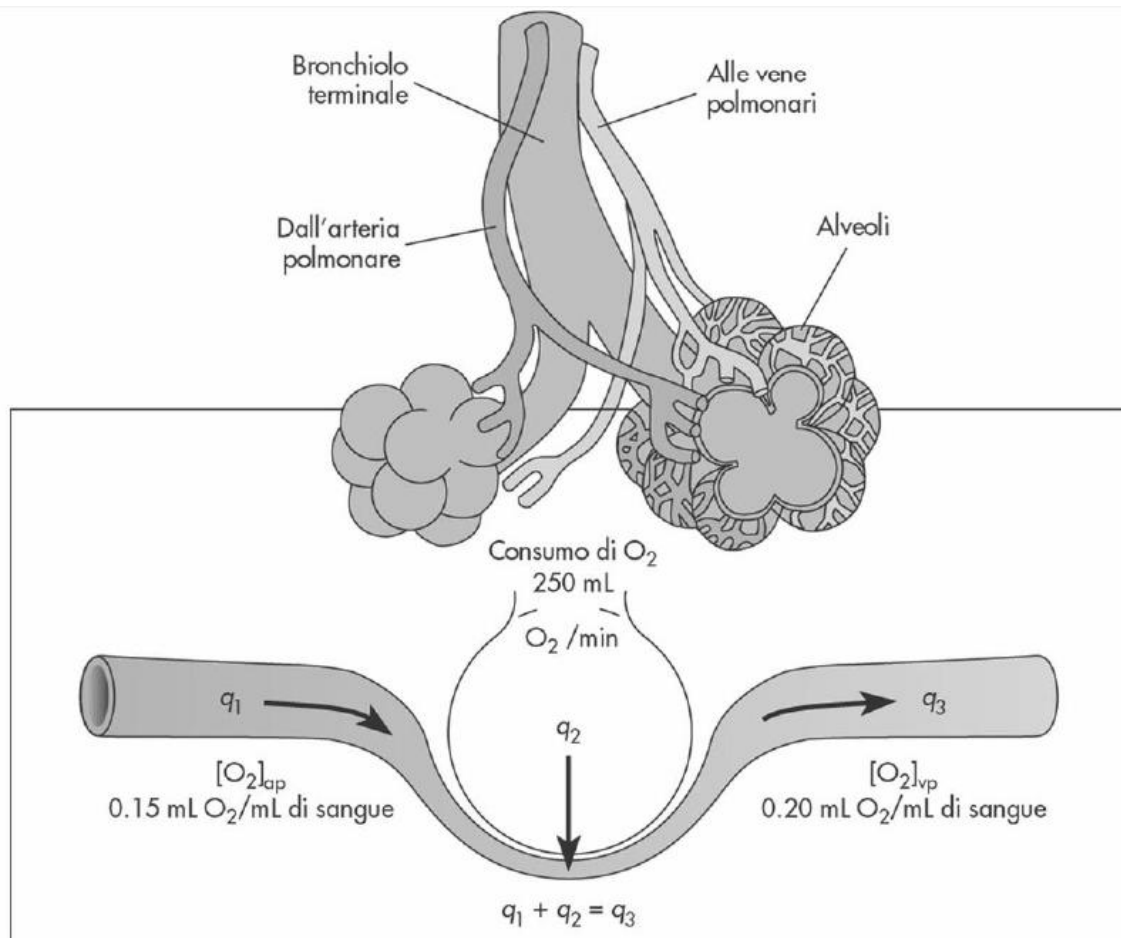


Fig. 3.1 – Schema che illustra il principio di Fick per la determinazione della portata cardiaca. La variazione dell'intensità del colore dall'arteria polmonare alle vene polmonari, rappresenta le variazioni del colore del sangue che si verificano con la completa ossigenazione del sangue venoso. [Berne Levy – Fisiologia IV ed – CEA]

Esprimendo la quantità di sostanza trasportata come il prodotto tra flusso per la concentrazione della stessa sostanza si ha

(A.2)

Indicando con il flusso ematico nell'arteria polmonare, rappresentante la portata cardiaca, risulterà che:

- la quantità di ossigeno che entra nei capillari provenienti dall'arteria polmonare nell'unità di tempo è data dal prodotto tra la concentrazione di ossigeno nel sangue a livello capillare e il flusso ematico

(A.3)

- la quantità di ossigeno trasportata per minuto dal sangue nelle vene polmonari è data dalla concentrazione di ossigeno nel sangue delle vene polmonari moltiplicato per il flusso totale nelle vene polmonari che in condizioni omeostatiche è pari al normale flusso ematico arterioso polmonare

(A.4)

La quantità di ossigeno per minuto che entra in tali capillari dagli alveoli è rappresentativa della velocità netta di assunzione di ossigeno da parte dei capillari polmonari e all'equilibrio essa sarà pari al consumo totale di ossigeno da parte dell'organismo. Pertanto applicando la A.1 e sostituendo la A.3 e la A.4 avremo

(A.5)

Risolvendo per otterremo

(A.6)

Con riferimento ad un soggetto sano, noti i seguenti parametri

- consumo di ossigeno del corpo 250 ml/min
- concentrazione di ossigeno nel sangue venoso polmonare 0.15 mlO₂/min

- concentrazione di ossigeno nel sangue venoso polmonare $0.20 \text{ mlO}_2/\text{min}$

allora sostituendo nella A.6 la portata cardiaca media sarà pari a

$$\text{mlO}_2/\text{min}$$

B. Diluizione di un indicatore

Tale metodo si attua tramite iniezione in un determinato punto di una sostanza facilmente riconoscibile e tracciabile detta *indicatore* all'interno di una corrente fluida. Nel caso in cui tale sostanza si mescola con la corrente all'interno di un condotto, la rilevazione tout court del passaggio dell'indicatore in un punto a valle del condotto stesso, fornisce la misura della velocità di flusso della corrente fluida.

Il cosiddetto principio di Stewart estende il concetto sopra esposto per cui la misura a valle della concentrazione dell'indicatore, fornisce una misura della portata della corrente fluida. Nel punto di iniezione viene introdotta una portata costante di indicatore, ossia una massa di sostanza per unità di tempo. Ipotizzando una portata costante di fluido all'interno di un condotto Q se l'indicatore si mescola rapidamente ed in maniera uniforme nel fluido in movimento, la concentrazione dell'indicatore nel punto di prelievo risulterà costante. Ipotizzando inoltre l'impermeabilità delle pareti del condotto, la portata dell'indicatore sarà data da

(A.7)

e quindi

—

(A.8)

La quantità è immediatamente determinabile sperimentalmente in quanto è stabilito dall'operatore in fase di esecuzione della prova mentre è misurabile tramite l'analisi di campioni prelevati nel punto di prelievo. Se il condotto è un vaso sanguigno allora le quantità di indicatore utilizzato dovranno essere ridotte al minimo, così da non provocare effetti collaterali all'organismo.

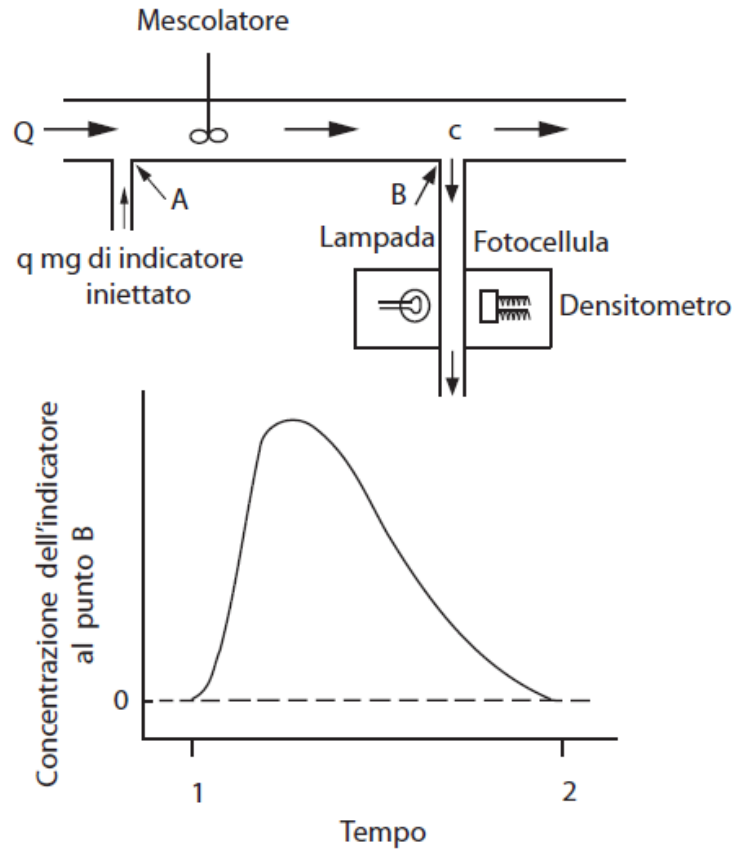


Fig. 3.3 – Schema della tecnica della diluizione di un indicatore per misurare la gittata cardiaca. In questo modello, in cui non si verifica la ricircolazione dell'indicatore vengono iniettati al punto A nel flusso che scorre a Q mL/min. Un campione del liquido che scorre attraverso il punto B viene prelevato a velocità costante e fatto passare attraverso un densitometro; C indica la concentrazione del colorante nel liquido. La curva della concentrazione dell'indicatore al punto B assume la forma mostrata nella parte inferiore della figura. [Ridisegnato da Berne Levy - Fisiologia IV ed - CEA]

Per la determinazione della portata cardiaca viene iniettato un bolo di indicatore, ossia una piccola quantità. In tali condizioni c sarà funzione del tempo e pertanto anche la concentrazione C sarà tale, per cui la relazione A.8 perderà di ogni validità puntuale. Di conseguenza possiamo riscriverla in termini integrali

$$(A.9)$$

Siccome la quantità di indicatore è nota a priori, per ogni forma d'onda di C varrà

$$(3.10)$$

Se allora

(A.11)

Tale equazione vale a prescindere dal punto di prelievo, a condizione però che tutto l'indicatore iniettato passi per tale punto.

Tale metodo applicato al sistema cardiovascolare risente però di alcuni limiti e problemi che andiamo ad illustrare brevemente.

- Il primo problema consiste nella non coincidenza tra curva reale ed ideale di concentrazione. Lo scostamento è dovuto principalmente alla ricircolazione dell'indicatore: infatti una parte di esso, che non sia già stata eliminata a livello intestinale o renale oppure non fissata dal fegato, ripassa per il punto di prelievo prima che tutta la quantità iniettata sia passata per il punto stesso. E' possibile ovviare a tale problema tramite opportune tecniche correttive che comunque non sono oggetto del nostro elaborato.

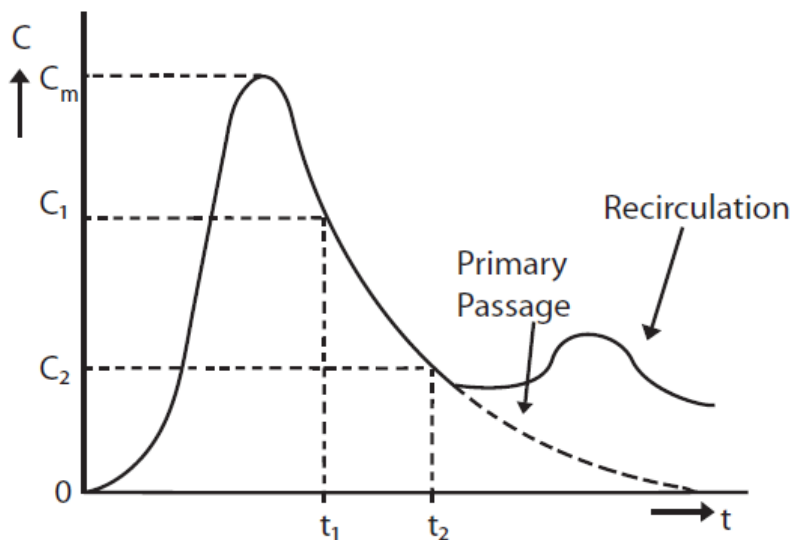


Fig. 3.4 - Curva di concentrazione

[Bloom - Monitoring circulation and respiration - CRC Press 2003]

- Il valore misurato della portata fornisce ovviamente solo un'approssimazione della in quanto la condizione è puramente ideale. Infatti la portata avrà un andamento variabile non trascurabile rispetto al valor medio temporale. Ciò è ovviamente dovuto alla pulsatilità sanguigna e quindi, per rigor di trattazione, non sarà possibile trattenere fuori dall'operatore di integrale, complicando inevitabilmente la trattazione. Per aggirare tale ostacolo è possibile riscrivere la 3.9 come segue

(A.12)

dove il rapporto $\frac{Q}{Q_0}$ è una funzione del tempo che viene fissata in maniera empirica una volta per tutte, a seconda della forma d'onda tipica di $Q(t)$.

Prescindendo dalle condizioni di pulsatilità e di ricircolo, effettuando il prelievo da un ramo laterale del vaso principale, come ad esempio l'arteria brachiale anziché l'aorta, è possibile scrivere

$$Q = Q_0 \frac{Q}{Q_0} \quad (A.13)$$

dove Q rappresenta la quantità totale di indicatore passante per quel ramo e Q_0 la portata ematica attraverso di esso. Se risulta soddisfatta la *condizione di mescolamento*, per cui l'indicatore si suddivide nella stessa proporzione della portata di sangue

$$\frac{Q}{Q_0} = \frac{Q_1}{Q_0} + \frac{Q_2}{Q_0}$$

$$(A.14)$$

la A.13 si riduce esattamente alla A.11.

Nella pratica si considera come punto di iniezione una vena sistemica mentre come punto di prelievo un'arteria brachiale o femorale. Indicatori tipici sono *coloranti* come il blue Evans e il verde indo cianina, *materiali radioattivi* per cui non è necessario il prelievo di sangue e *soluzioni saline fredde* per cui si parlerà di *termodiluizione*.

In condizioni di assenza di ricircolazione o considerando avvenuta la completa eliminazione dell'indicatore è possibile calcolare il *tempo medio di transito o di circolo MTT* a partire dalla seguente relazione

$$MTT = \frac{Q_0}{Q} \int_0^{\infty} t \frac{dQ}{dt} dt$$

$$(A.16)$$

che rappresenta il tempo medio statistico necessario ad una singola particella di indicatore per compiere il tragitto dal punto di iniezione al punto di prelievo. Ciò è possibile supponendo nota la funzione densità di probabilità della variabile aleatoria *tempo di percorrenza t*

$$f(t) = \frac{1}{Q} \frac{dQ}{dt}$$

$$(A.17)$$

Nella pratica clinica si considera spesso l'*indice cardiaco* o in inglese *cardiac index CI* inteso come la portata cardiaca media per unità di superficie corporea

—
(A.18)

dove BSA indica la superficie corporea, ricavabile tramite metodi empirici di calcolo.

Bibliografia

Gianni Gnudi – Dispense del corso di Bioingegneria L

Gianni Gnudi – Dispense del corso di Modelli di sistemi biologici LS

William F. Ganong - Fisiologia Medica editore Piccin

Robert M. Berne, Matthew N. Levy – Fisiologia - Casa Editrice Ambrosiana

J. A. Blom - Monitoring of Respiration and Circulation. CRC Press, 2003

M.C.K. Khoo - Physiological control systems: analysis, simulation, and estimation, IEEE Press, New York, 2000

Malmivuo, Plonsey – Bioelectromagnetism – Principles and application of bioelectric and biomagnetic fields - Oxford University Press 1995

Kauppinen TK, Hyttinen JA, Kööbi T, Malmivuo J - Lead field theoretical approach in bioimpedance measurements: towards more controlled measurement sensitivity - Annals of the New York Academy of Sciences, 873:1.35-1.42,1999

Nyober J, Kreider MM, Hannapel L – Electrical impedance plethysmography: a physical approach to peripheral vascular study – Circulation. 1950;2:811-821

Menno V. Huisman, MD, PhD; Harry R. Büller, MD, PhD; Jan Wouter ten Cate, MD, PhD - Utility of Impedance Plethysmography in the Diagnosis of Recurrent Deep-Vein Thrombosis - Arch Intern Med. 1988;148(3):681-683. doi:10.1001/archinte.1988.00380030187029.

Fuller HD, MB, MSc, FRCPC – Improving the accuracy of impedance cardiac output in the intensive care unit: comparison with thermodilution cardiac output – CHF. 2006;12:271-276 ID:5755 Le Jacq

Bache RJ, Harley A, Greenfield JC (1969) - Evaluation of thoracic impedance plethysmography as an indicator of stroke volume in man - *Am. J. Med. Sci.* 258:(8) 100–13

Baker LE, Judy WV, Geddes LE, Langley FM, Hill DW (1971) - The measurement of cardiac output by means of electric impedance - *Cardiovasc. Res. Cent. Bull.* 9:(4) 135–45

Epstein BR, Foster KR (1983): Anisotropy as a dielectric property of skeletal muscle. *Med. & Biol. Eng. & Comput.* 21:(1) 51–5

Geselowitz DB (1971) - An application of electrocardiographic lead theory to impedance plethysmography - *IEEE Trans. Biomed. Eng.* BME 18:(1) 38–41

Harley A, Greenfield JC (1968) - Determination of cardiac output in man by means of impedance Plethysmography - *Aerospace Med.* 39:(3) 248–52.

Kinnen E, Kubicek WG, Hill DW, Turton G (1964) - Thoracic cage impedance measurements: Impedance plethysmographic determination of cardiac output (A comparative study) - *U.S. Air Force School of Aerospace Medicine, Brooks Air Force Base, Texas SAM-TDR-64:(15)* 8

Kinnen E, Kubicek WG, Hill DW, Turton G (1964) - Thoracic cage impedance measurements: impedance plethysmographic determination of cardiac output (An interpretative study) - *U.S. Air Force School of Aerospace Medicine, Brooks Air Force Base, Texas SAM-TDR-64:(23)* 12

Kinnen E, Kubicek WG, Hill DW, Turton G (1964) - Thoracic cage impedance measurements, tissue resistivity in vivo and transthoracic impedance at 100 kc - *U.S. Air Force School of Aerospace Medicine, Brooks Air Force Base, Texas SAM-TDR-64:(5)* 14

Kubicek WG, Patterson RP, Witsoe DA (1970) - Impedance cardiography as a non-invasive method for monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system - *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 170:724-32

Lababidi Z, Ehmke DA, Durnin RE, Leaverton PE, Lauer RM (1970) - The first derivative thoracic impedance cardiogram - *Circulation* 41:(4) 651-8

Sakamoto K, Muto K, Kanai H, Iizuka M (1979) - Problems of impedance cardiography - *Med. & Biol. Eng. & Comput.* 17:(6) 697-709

Dobb GJ, Donovan KD - Non-invasive methods of measuring cardiac output - *Intensive Care Med* 1987; 13:304-309

Imhoff M, Lehner JH, Lohlein D - Noninvasive whole-body electrical bioimpedance cardiac output and invasive thermodilution cardiac output in high-risk surgical patients - *Crit Care Med.* 2000;28:2812-2818

Shoemaker WC, Wo C, Bishop M, et al. - Multicenter trial of a new thoracic and electrical bioimpedance device for cardiac output estimation - *Crit Care Med.* 1994;22:1907-1912