

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

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

STUDIO DI UN METODO PER LA
STIMA DI PARAMETRI AORTICI
PARTENDO DALLA CURVA DI
PRESSIONE AORTICA

Bioingegneria

Relatore:

Prof. Gianni Gnudi

Presentata da:

Marco Muraccini

Seconda sessione
Anno accademico 2012/2013

Indice:

1. Introduzione.....	5
2. Emodinamica.....	7
2.1 Analogie elettriche.....	7
2.2 Pressione e portata aortica.....	9
2.3 Carico idraulico.....	11
2.4 Impedenza caratteristica aortica e funzione "guida d'onda"	12
2.5 Misure funzionali della rigidità arteriosa.....	14
3. Stima dei parametri aortici.....	15
3.1 Impedenza caratteristica.....	15
3.2 Il rapporto "guida d'onda"	17
3.3 Compliance (Cao) e inerzia(Lao) aortica.....	18
4. Modello della circolazione sistemica.....	20
5. Verifica dell'accuratezza delle stime.....	24
6. Conclusione.....	61
7. Referenze.....	62
8. Allegati.....	64

1. Introduzione:

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare ancora oggi la principale causa di mortalità nei paesi occidentali e le patologie delle grandi arterie hanno un ruolo fondamentale nella loro patogenesi. I vasi sanguigni, e in particolare l'aorta, devono essere caratterizzati da proprietà elastiche ben precise per adempiere alla funzione di convertire il flusso sanguigno intermittente, proveniente dal cuore, in un flusso più costante. L'irrigidimento dell'aorta è responsabile di un aumento dell'impedenza caratteristica, e determina una ridotta attenuazione dell'energia con la quale si trasmette l'onda sfigmica. Ciò causa l'aumento del valore della pressione differenziale (la pressione sistolica aumenta più della diastolica) e della velocità di propagazione delle onde di pressione, l'anticipo e l'amplificazione delle onde riflesse. Inevitabilmente, con l'avanzare dell'età, ma anche per tanti altri possibili fattori, l'elasticità delle grandi arterie, che sono sottoposte a continui stress pulsatili, tenderà a diminuire. Una diminuzione dell'elasticità arteriosa può essere quindi considerata come un "marker precoce" per l'individuazione di arteriosclerosi e/o di modificazioni strutturali arteriose.

Nel corso degli anni sono stati proposti vari metodi per la stima di alcuni parametri della circolazione sistemica (a tal riguardo si può pensare alle metodologie proposte per la stima della complianza totale arteriosa). Lo scopo di tali stime è il controllo dello stato meccanico dei vasi per diagnosticare eventuali patologie.

Nei paragrafi seguenti verrà presentato e discusso un metodo, proposto nell'articolo [32], per la stima di alcuni parametri caratteristici dell'aorta: complianza, inertanza e impedenza caratteristica aortica. Uno degli obiettivi di questo metodo è la stima di tali parametri a partire dalla sola conoscenza della forma d'onda di pressione aortica e dello stroke volume.

La complianza aortica è solo una parte della complianza totale, e il rapporto tra le due complianze non è noto nell'uomo. Si può però ipotizzare che

l'aorta dia un forte contributo alla compliance totale, anche alla luce di uno studio in vivo effettuato su cani [34]. La stima della compliance aortica risulta perciò utile da monitorare per due motivi: sia perchè rappresenta una buona parte di quella totale, ma soprattutto perchè dovrebbe costituire la parte di compliance più variabile nel corso degli anni in quanto l'aorta è il vaso sottoposto al maggiore stress pulsatile.

Anche sapere stimare L_a e Z_c risulta utile per avere una maggiore comprensione dello stato meccanico delle pareti dell'aorta.

Per ricavare le formule che verranno presentate sono state usate le seguenti ipotesi semplificative: 1) una relazione pressione-portata lineare all'inizio della sistole, 2) una forma d'onda triangolare della portata aortica, 3) resistenza vascolare in aorta trascurabile e 4) onda riflessa che impiega a tornare al punto di partenza esattamente il tempo che la portata impiega per raggiungere il suo valore massimo.

Nella prima parte dell'esposizione, si fornirà un breve riassunto di emodinamica arteriosa.

Nella seconda parte verrà illustrato il metodo di stima dei parametri emodinamici proposto da Chemla et al.

Nella terza parte verrà proposto un modello per rappresentare la circolazione sistemica arteriosa; su di esso si andranno ad effettuare varie prove volte a valutare l'accuratezza delle formule proposte nell'articolo.

Infine verranno discusse le limitazioni e le possibili implicazioni delle formule proposte.

2. Emodinamica arteriosa:

2.1 Analogie elettriche:

La circolazione sanguigna all'interno di un vaso può essere studiata facendo ricorso alle analogie coi circuiti elettrici. In quest'ottica si può fare un'analogia tra portata e corrente, tra pressione e differenza di potenziale, tra resistenza vascolare e resistenza elettrica, tra complianza e capacità e tra inerzia e induttanza.

E' ampiamente accettato che in termini di analogia elettrica un vaso sanguigno di lunghezza infinitesima può essere rappresentato come segue:

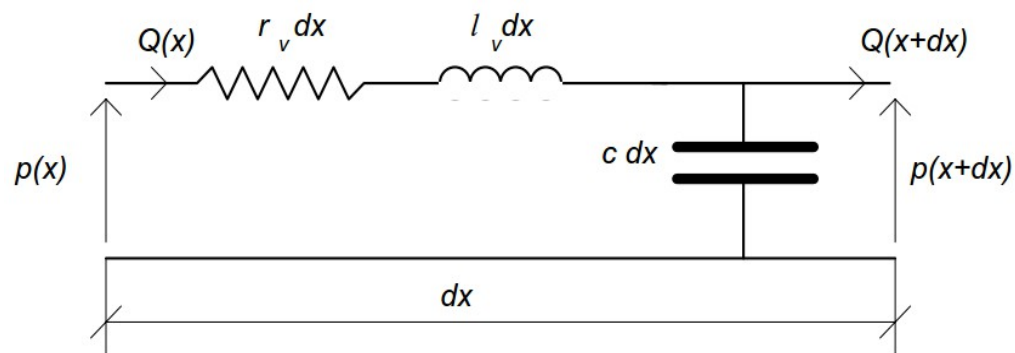


Figura 1:

Analogo elettrico di un segmento di lunghezza infinitesima di un vaso sanguigno. r_v , l_v e c rappresentano rispettivamente la resistenza vascolare, l'inerzia e la complianza per unità di lunghezza. Un vaso sarà costituito dalla serie di infinite celle come quella riportata sopra.

Figura riportata dalle dispense di bioingegneria a cura del Prof. Gianni Gnudi.

La resistenza vascolare rappresenta la tendenza di un vaso ad opporsi al passaggio della portata, quando sottoposto ad una differenza di pressione; essa è causata dalla viscosità del sangue e dipende dalle dimensioni geometriche del vaso. In analogia coi circuiti elettrici essa può essere calcolata come il rapporto tra la differenza di pressione ai capi del vaso e la portata (analogo della legge di Ohm). Poiseuille ha fornito la seguente

formula per la stima della resistenza vascolare:

$$R_{\text{poiseuille}} = 8 * \mu * l / \pi * r^4 \quad (1)$$

dove μ rappresenta la viscosità del sangue, l la lunghezza del vaso, e r il suo raggio. Si deve tenere presente che essa rappresenta la resistenza in caso di flusso stazionario; dato che nei vasi, e soprattutto nelle arterie, questa ipotesi non è mai soddisfatta, la formula 1 fornisce una stima per difetto della resistenza vascolare.

L'inertanza rappresenta l'analogo elettrico della induttanza; essa è legata all'inerzia del sangue, che avendo una sua massa, si oppone alle variazioni di flusso. Essa è calcolabile come segue:

$$L_v = \rho * l / A \quad (2)$$

dove ρ rappresenta la densità del sangue, l e A rispettivamente la lunghezza e la sezione del vaso.

La formula 2 vale se si approssima la velocità del fluido con il suo valore medio nella sezione; in generale per un flusso stazionario il profilo di velocità è parabolico, mentre non lo è nel caso di flusso non stazionario (come nel caso della circolazione sanguigna), assumendo un profilo turbolento. Usando la formula 2, perciò, si ottiene una sottostima dell'inertanza aortica reale.

La complianza è messa in corrispondenza con la capacità elettrica; essa tiene conto della deformabilità delle pareti, infatti più le pareti sono deformabili maggiore sarà la complianza. Essa rappresenta la variazione di volume per unità di variazione di pressione, cioè:

$$C = dV/dp \quad (3)$$

dove V è il volume e p la pressione.

2.2 Pressione e portata aortica:

Si riportano nella figura seguente le forme d'onda che verranno utilizzate nei paragrafi seguenti per ricavare le stime di Z_c , C_{ao} e L_{ao} :

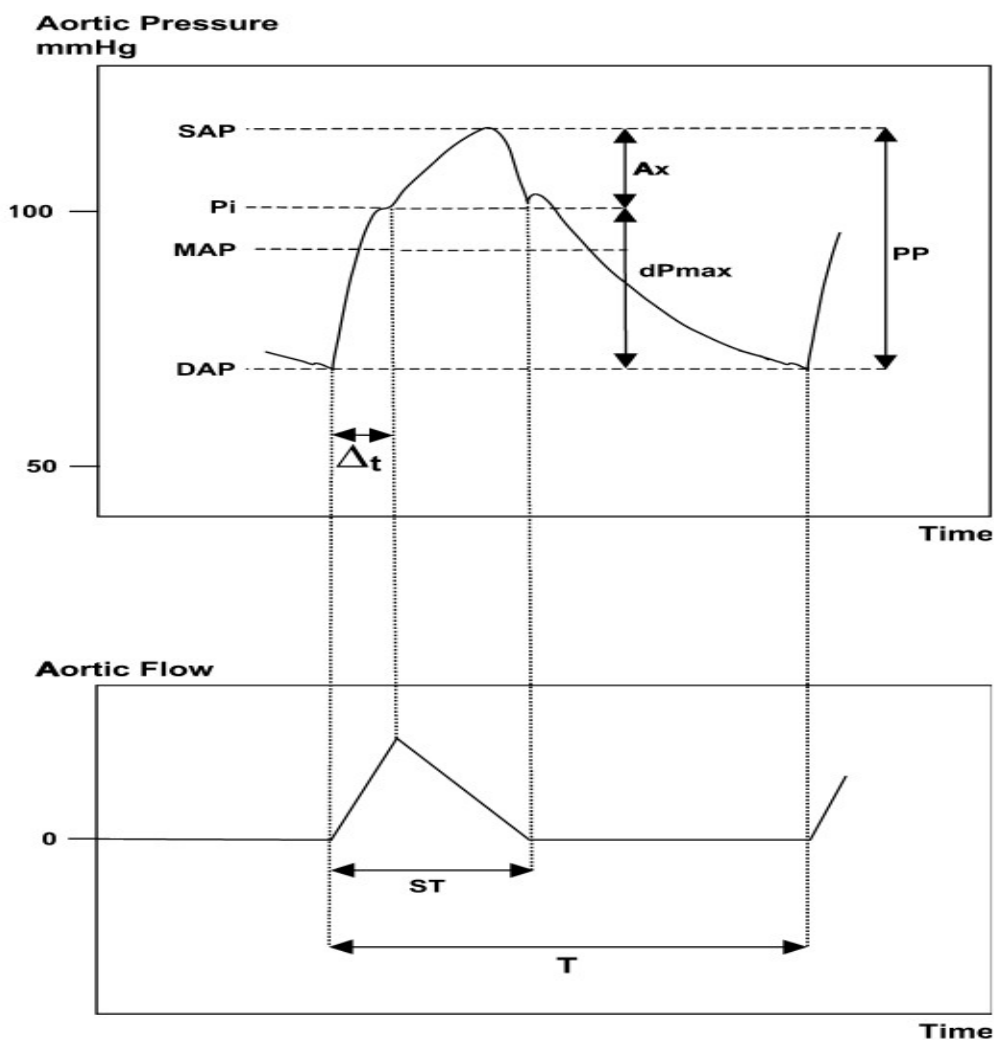


Figura 2:

Una rappresentazione schematica della pressione aortica (sopra) e della portata aortica (sotto) in funzione del tempo. La portata viene supposta triangolare per ipotesi (si veda la figura 0 per confrontarla con una portata misurata sperimentalmente), mentre il grafico che mostra la pressione aortica è stato ricavato sperimentalmente. Di seguito vengono specificati gli acronimi usati:

SAP=pressione aortica sistolica, cioè quella massima

DAP=pressione aortica diastolica, cioè quella minima

MAP=pressione aortica media; rappresenta la componente costante.

PP=pulse pressure, cioè $SAP-DAP$; viene chiamata anche pressione differenziale.

Pi=pressione al punto di inflessione; indica l'inizio dell'arrivo dell'onda di pressione.

Δt =tempo di salita della portata=tempo per arrivare a Pi

dPmax=aumento di pressione durante Δt =Pi-DAP

ST=durata della sistole

T=periodo cardiaco=1/frequenza cardiaca

Ax=aumento di pressione durante ST- Δt ; rappresenta l'ampiezza dell'onda di pressione riflessa.

Figura riprodotta da [32].

Viene riportato anche un esempio di forma d'onda di portata aortica ricavata sperimentalmente:

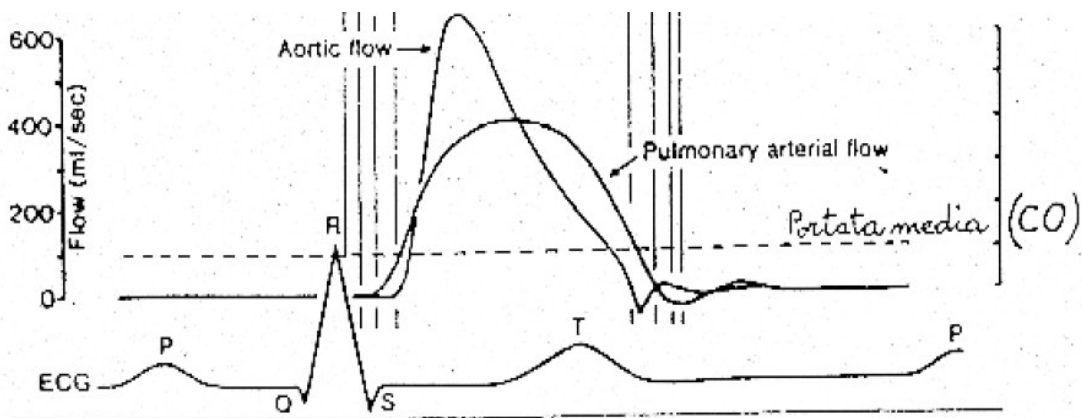


Figura 3:

Viene visualizzata la portata aortica misurata sperimentalmente su un soggetto sano; come si nota essa è approssimabile con una forma triangolare durante la sistole, mentre si può supporre nulla in diastole. Ovviamente questa approssimazione si può fare solo su soggetti sani; si pensi per esempio ad un soggetto la cui valvola aortica non si richiude perfettamente; in quel caso non si può supporre la portata nulla in diastole.

Figura riportata da [33].

Tornando sulla figura 1 si può affermare che negli individui giovani e sani, Ax è bassa e contribuisce perciò poco a PP, inoltre la pressione diastolica è relativamente alta, contribuendo ad un miglior riempimento delle arterie coronarie.

Negli individui più anziani l'aumento della rigidità aortica causa onde riflesse anticipate e amplificate, ciò significa un alto valore di Ax e quindi di PP. L'aumento di PP è la conseguenza dell'alterazione della struttura delle grandi arterie (in particolare l'aorta) ed è un indicatore per i fattori di rischio cardiovascolari, come l'aterosclerosi e l'ipertensione.

2.3 Carico idraulico:

Il carico idraulico che si oppone all'eiezione è scomponibile in due componenti: una componente costante denominata resistenza vascolare sistemica (Rs) e una componente pulsatile, cioè che dipende dalla frequenza, costituita dalle proprietà di compliance e inerzia distribuite lungo tutto l'albero arterioso.

Rs ci fornisce una misura di quanto la circolazione sistemica "resiste" alla portata media cardiaca, denominata cardiac output. In analogia coi circuiti elettrici, Rs viene calcolata come il rapporto tra la differenza di pressione media ai capi dell'intero albero arterioso (MAP - pressione media a valle) e la CO (cardiac output). Si può affermare che la Rs sia costituita in gran parte dalla resistenza dei vasi periferici.

Nei circuiti idraulici, quando il flusso non è stazionario e/o le pareti sono deformabili, la relazione tra portata e pressione può essere spiegata non solo in termini di attrito, ma anche di inerzia della massa di sangue e/o di elasticità del vaso. Siccome il sangue è considerato incomprimibile e dato che l'aorta prossimale e i suoi maggiori rami sono vasi viscoelastici, il volume di sangue eiettato dal ventricolo sinistro e che entra nel circuito, è accolto grazie alla dilatazione aortica durante la sistole.

La compliance dell'aorta prossimale e dei principali vasi arteriosi dipende principalmente da contributo di elastina e collagene [1-5]. La compliance arteriosa totale è una misura della capacità del sistema arterioso di accogliere questo aumento di volume di sangue. La maggior parte dello stroke volume è immagazzinata nell'aorta prossimale, la quale è equivalente in termini di analogia elettrica ad un condensatore, e poi rilasciata durante

la diastole[13]. Nei casi in cui la misura dello SV sia disponibile, si possono ottenere varie stime della compliance totale studiando la diastole e usando analogie con circuiti elettrici. In questo senso sono stati proposti vari metodi; per fare un esempio si può citare il metodo del decadimento diastolico. Recenti linee guida hanno riscontrato le limitazioni teoriche, tecniche e pratiche di questi metodi. Il modello Windkessel di base, quello costituito solo dal parallelo tra una C e una R, è usato spesso per stimare la compliance totale durante la diastole.

Dato che nel modello Windkessel l'intero albero sistemico arterioso viene schematizzato come un unico serbatoio elastico, la pressione assume istantaneamente lo stesso valore in tutta la circolazione arteriosa. Da un punto di vista teorico quindi il modello Windkessel implica infinita velocità di propagazione delle onde. A causa del fatto che esso non tiene conto né che la velocità di propagazione sia finita, né delle onde riflesse, il modello non è applicabile per alte frequenze.

In seguito, per simulare il comportamento della circolazione sistemica arteriosa, verrà presentato un modello a parametri concentrati. Esso andrà ad approssimare il sistema circolatorio che è a parametri distribuiti.

2.4 Impedenza caratteristica aortica (Z_c) e funzione "guida d'onda":

L'impedenza caratteristica aortica governa la relazione tra pressione e portata nell'aorta prossimale fino all'arrivo della prima onda di pressione riflessa, risulta perciò essere l'impedenza di ingresso in assenza di onde riflesse. Essa può essere espressa come la radice quadrata del rapporto L_{ao}/C_{ao} , dove L_{ao} e C_{ao} sono rispettivamente inertanza e compliance aortica. Una diminuzione di C_{ao} , è perciò la maggior causa dell' aumento di Z_c .

La funzione "guida d'onda" esprime il rapporto tra Z_c e R_s (resistenza totale sistemica); essa provvede alla stima del carico pulsatile relativo visto a valle dal cuore.

Normalmente Z_c è una piccola frazione (dal 5 al 10%) di R_s , ciò contribuisce, insieme alla lunghezza finita della rete arteriosa e alle biforcazioni, alla generazione delle onde riflesse. Si può dire quindi che la pressione e la portata misurate in aorta sono il risultato del contributo delle onde che viaggiano simultaneamente dal cuore alla periferia e dalla periferia al cuore. E' ampiamente assodato che, quando si incontrano le onde con direzione opposta, la pressione aumenta e la portata diminuisce. A causa delle onde riflesse (che hanno effetto opposto sulla portata e sulla pressione), diminuisce la somiglianza tra la forma d'onda della portata aortica misurata e la forma d'onda della pressione aortica misurata. Allo stesso tempo nei casi dove le onde di riflessione sono trascurabili (per esempio, come osservato nell'arteria polmonare di soggetti sani), le onde di pressione e portata misurate sono simili [8]. Le onde riflesse spiegano il perchè l'ampiezza e la fase dello spettro dell'impedenza variano con la frequenza[7-12].

Z_c è spesso calcolato nel dominio delle frequenze, il che richiede sia registrazioni della pressione e della portata molto accurate sia un certo numero di assunzioni teoriche[10-11]. Comunque, grazie ad un numero di approssimazioni ragionevoli, è stato assunto che Z_c può essere considerato reale e indipendente dalla frequenza. Inoltre, metodi per il calcolo della Z_c nel dominio dei tempi sono stati validati in precedenti studi facenti uso di tecniche invasive e sono stati dimostrati utili in studi non invasivi [21-22]. E' ampiamente accettato che il rapporto tra il picco di pressione causato dalle sole onde che viaggiano dal cuore alla periferia e il picco della portata rappresenta una valida stima di Z_c , ma per fare ciò sono richieste accurate registrazioni della portata e questo limita un più diffuso uso del metodo. Nei paragrafi successivi sarà presentato un metodo per il calcolo della Z_c nel dominio dei tempi che farà uso solo di alcuni valori di pressione e dello stroke volume(volume di sangue eiettato in un battito), senza la necessità di accurate registrazioni della portata per individuare il valore della portata massima.

2.5. Misure funzionali della rigidità arteriosa: Z_c e PWV:

L'aumento della rigidità aortica causa un'aumento della Z_c , il che a sua volta provoca un aumento della dP_{max} e perciò della PP (si guardi la figura 1 per comprendere gli acronimi usati). Inoltre l'aumento della rigidità aortica incrementa PWV (velocità di propagazione dell'onda), e un alto valore di questo parametro provoca onde riflesse anticipate e amplificate, aumentando A_x e quindi PP ulteriormente [1-7].

Un elevato numero di studi hanno precedentemente affrontato e riscontrato i problemi teorici, metodologici e pratici relativi alla stima della compliance arteriosa [1-6]. Questi studi indicano che sia Z_c che PWV dipendono dalla compliance dell'aorta e delle arterie maggiori. Z_c e PWV sono quindi visti come misure funzionali della compliance delle grandi arterie.

Il calcolo di Z_c richiede la registrazione in continuo sia della pressione che della portata aortica e indici clinicamente rilevanti che permettono la sua stima sono ancora mancanti.

Sebbene PWV sia ottenibile in maniera veloce e facile, vanno sottolineate alcune limitazioni, inclusa la difficoltà e l'accuratezza nella misura della distanza percorsa dalle onde [6].

E' per questo che risulta molto utile sapere stimare con un metodo semplice la Z_c .

3. Stima dei parametri aortici:

3.1 Impedenza caratteristica:

Come discusso precedentemente, quello che è stato chiamato dP_{max} può essere calcolato come segue (vedi figura 1):

$$dP_{max}=P_i-DAP \quad (4)$$

Il concetto di impedenza caratteristica implica che la relazione pressione-portata sia lineare nell'aorta prossimale quando la pressione è misurata prima dell'arrivo della prima onda riflessa.

Se si suppone verificata l'ipotesi di relazione pressione-portata lineare all'inizio della sistole, è immediato scrivere la relazione 5:

$$Z_c=dP_{max}/Q_{max} \quad (5)$$

Inoltre la portata cardiaca uscente dal ventricolo sinistro può essere approssimata, come già detto nelle ipotesi iniziali e come si vede nella figura 2, con una forma d'onda triangolare. Detto ciò si può calcolare la CO (cardiac output=portata media) come SV(stroke volume=volume di sangue eiettato in un battito) per la frequenza cardiaca f :

$$CO=SV*f \quad (6)$$

Lo SV è calcolabile integrando la portata, sotto la nostra ipotesi di portata triangolare esso risulta:

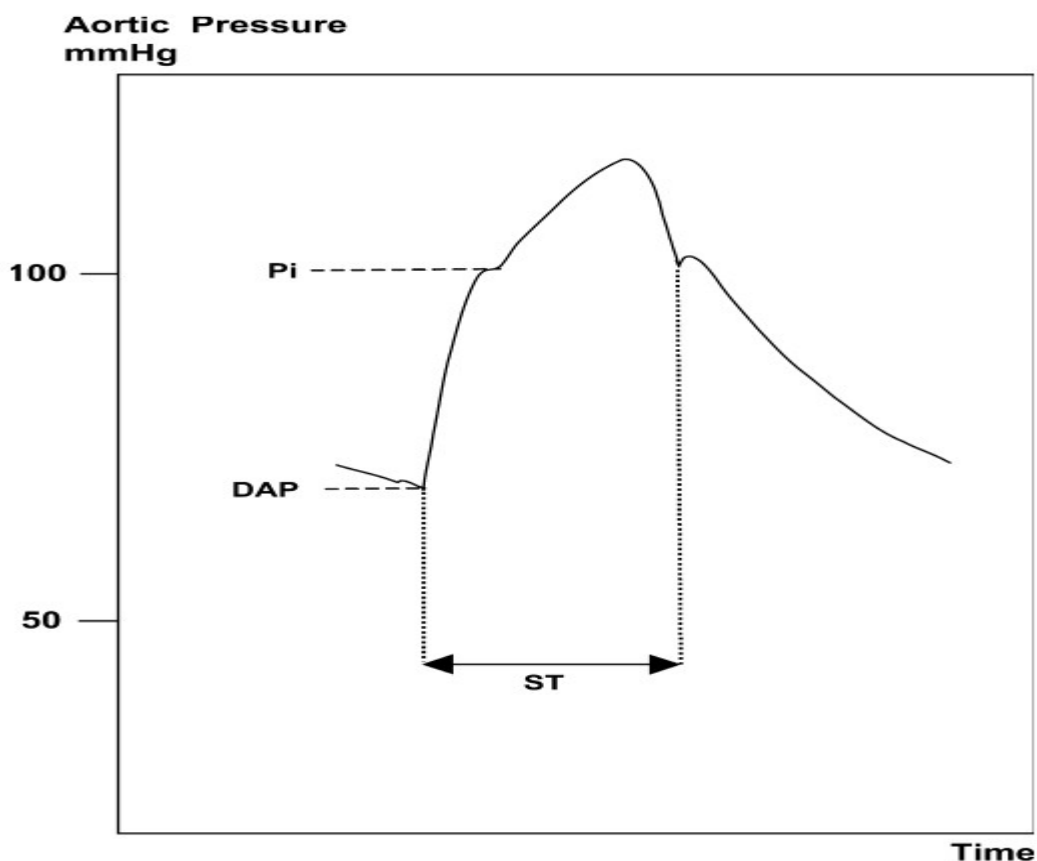
$$SV=Q_{max}*ST/2 \quad (7)$$

dove per Q_{max} si intende il valore massimo della portata e per ST la durata dell'eiezione.

Combinando queste 4 equazioni otteniamo una espressione per l'impedenza caratteristica:

$$Z_c = (P_i - DAP) \cdot ST / (2 \cdot SV) \quad (8)$$

Si può notare che essa dipende solo da parametri individuabili dalla curva di pressione aortica e dallo SV. Al contrario dei precedenti metodi per il calcolo della Z_c , utilizzando l'equazione 5 si può giungere ad una stima del parametro senza registrazioni continue della portata. Il metodo perciò è applicabile ai pazienti la cui cardiac output è monitorata con tecniche invasive (esempio termodiluizione) o non invasive (esempio ecocardiografia doppler).



$$Z_c = \frac{(P_i - DAP) \times ST}{2 SV}$$

Figura 4:

Stima nel dominio dei tempi dell' impedenza caratteristica (Z_c).

DAP=pressione aortica diastolica, cioè minima

Pi=pressione al punto di inflessione

ST=durata della sistole

SV=stroke volume= volume di sangue eiettato in un battito

Figura tratta da [32]

3.2 Il rapporto "guida d'onda":

In molte situazioni cliniche la portata non è disponibile, rendendo impossibile la stima della Z_c .

In questi casi però si può calcolare la funzione 'guida d'onda' dell'aorta.

Tenendo conto delle solite analogie elettriche tra resistenza elettrica e resistenza idraulica, tra differenza di tensione e differenza di pressione e tra corrente e portata, la resistenza sistemica totale può essere calcolata come il rapporto tra la differenza di pressione media ai capi dell'intero sistema arterioso e la portata media. Vale quindi la seguente formula:

$$R_s = (MAP - P_o) / CO \quad (9)$$

dove MAP è la pressione aortica media, P_o è la pressione media a valle (alla fine del sistema arterioso) e CO è la cardiac output. Così il carico pulsatile arterioso relativo al carico stazionario (rapporto 'guida d'onda') è ottenuto come segue:

$$Z_c / R_s = [(P_i - DAP) * ST] / [(MAP - P_o) * 2 * T] \quad (10)$$

L'equazione 10 può essere scritta nella seguente forma:

$$Z_c / R_s = [(P_i - DAP) / (MAP - P_o)] * [ST / (2 * T)] \quad (11)$$

dove viene posto in evidenza che il rapporto 'guida d'onda' può essere

semplicemente calcolato come il prodotto tra un rapporto di pressione e un rapporto di tempo.

Va notato che il rapporto 'guida d'onda' è fortemente legato a quello che solitamente viene chiamato "duty cycle", cioè al rapporto tra la durata dell'eiezione e il periodo cardiaco (ST/T).

In analogia con le macchine, il duty cycle può essere visto come la frazione di tempo in cui il ventricolo sinistro è occupato nello svolgere la sua funzione, cioè l'eiezione.

Il rapporto 'guida d'onda' fornisce una stima fisiologica del carico pulsatile relativo visto dal cuore.

Il vantaggio della formula presentata è che per la sua risoluzione sperimentale non richiede nessuna misura della portata cardiaca; la stima di questo parametro è ottenibile avendo a disposizione la sola forma d'onda della pressione aortica.

3.3 Compliance (Cao) e inertanza(Lao) aortica:

La compliance totale arteriosa può essere suddivisa in 2 componenti: la compliance aortica e la compliance della restante circolazione sistemica arteriosa. Per ottenere una stima clinicamente valida della compliance aortica (Cao), occorre usare un modello lineare distribuito della circolazione in aorta insieme alle seguenti ipotesi semplificative :

- 1) R_s , Lao (inertanza aortica) e Cao sono costanti ed indipendenti dalla frequenza
- 2) l'aorta viene descritta come un unico tubo uniforme di lunghezza effettiva l [articolo lunghezza effettiva], cioè trascurando gli effetti del suo assottigliamento e delle biforcazioni
- 3) le velocità di propagazione d'onda sono identiche, costanti e indipendenti dalla frequenza, cioè si suppone che in aorta non ci sia dispersione.
- 4) l'onda di pressione riflessa impiega esattamente Δt a tornare al punto di partenza.

Il PWV può essere espresso in funzione di Lao e Cao, e il Δt in funzione dell'effettiva distanza percorsa in avanti e indietro dalle onde di pressione. Si ottiene:

$$PWV=l/\text{sqrt}(Lao*Cao) \quad (12)$$

$$\Delta t = 2*l/PWV=2*\text{sqrt}(Lao*Cao) \quad (13)$$

Anche Zc viene espresso in funzione di Lao e C:

$$Zc= \text{sqrt}(Lao/Cao) \quad (14)$$

Combinando le equazioni 13 e 14 otteniamo:

$$Cao= \Delta t / (2*Zc) \quad (15)$$

$$Lao= \Delta t *Zc/2 \quad (16)$$

Combinando le equazioni 15 e 16 con la 8 otteniamo:

$$Cao=(SV* \Delta t)/[(Pi-DAP)*ST] \quad (17)$$

$$1/Cao=[(Pi-DAP)*ST]/(SV* \Delta t) \quad (18)$$

$$Lao= \Delta t *[(Pi-DAP)*ST]/(4*SV) \quad (19)$$

Da un punto di vista teorico le equazioni 17 e 19 forniscono una nuova e semplice stima della compliance e dell'inertanza dell'aorta. Esse sono calcolabili nel dominio dei tempi a partire dalla conoscenza della curva di pressione aortica e dello stroke volume.

4. Modello della circolazione sistemica:

Nei seguenti paragrafi viene proposto un modello della circolazione sistemica arteriosa; esso servirà per fornire, datagli in ingresso la portata aortica, la corrispondente forma d'onda di pressione aortica. Sulla base della conoscenza dei parametri del modello e della forma di pressione aortica, si andrà poi a verificare la validità delle formule dimostrate nei paragrafi precedenti in via puramente teorica.

Il modello è costituito da due parti: la prima parte rappresenta l'aorta e la seconda il resto della circolazione arteriosa. L'aorta viene ipotizzata come un vaso di sezione pressochè uniforme, senza diramazioni e con resistenza vascolare trascurabile, come specificato nelle ipotesi dalle quali si è partiti per ricavare le formule precedenti.

L'ipotesi di resistenza vascolare trascurabile in aorta rispetto alla resistenza totale sistemica è ampiamente riconosciuta, in quanto solitamente si approssima la resistenza totale sistemica con la resistenza dei vasi periferici (arteriole e capillari).

Questo perchè la resistenza vascolare (se il flusso è stazionario) può essere stimata con la legge di Poiseuille, già presentata nel paragrafo dedicato all'emodinamica arteriosa :

$$R = 8 * \mu * l / \pi * r^4 \quad (1)$$

dove μ rappresenta la viscosità del sangue, l la lunghezza del vaso, e r il suo raggio interno.

Nei vasi periferici, che hanno un raggio molto inferiore a quello aortico, la resistenza vascolare è di gran lunga maggiore rispetto a quella riscontrabile in aorta. Alla luce di ciò l'aorta viene schematizzata con una serie di celle C-L, senza R.

Se l'aorta fosse schematizzata come in figura 5, applicando al sistema una portata triangolare (come da ipotesi), la pressione aortica risultante sarebbe

fortemente discontinua. Il che si spiega con la formula 20 ricavata dalla figura sottostante:

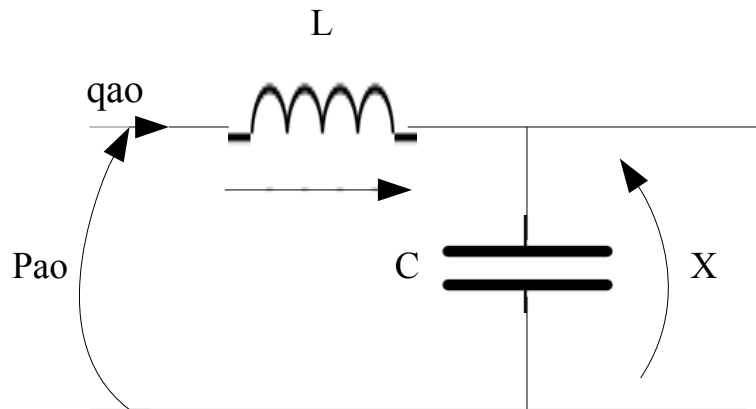


Figura 5:

Rappresentazione di una cella L-C. In essa X rappresenta la differenza di pressione ai capi della C, q_{ao} e P_{ao} sono la portata e la pressione aortica.

Se, facendo riferimento alla figura 5, si scrive l'equazione di maglia della prima cella, si ricava:

$$P_{ao} = X + L \cdot dq_{ao}/dt \quad (20)$$

Da essa si nota che, essendo dq_{ao}/dt discontinua (q_{ao} triangolare), la P_{ao} risulta anch'essa discontinua.

Per evitare che ciò accada, le celle C-L usate per descrivere il funzionamento dell'aorta sono di questo tipo :

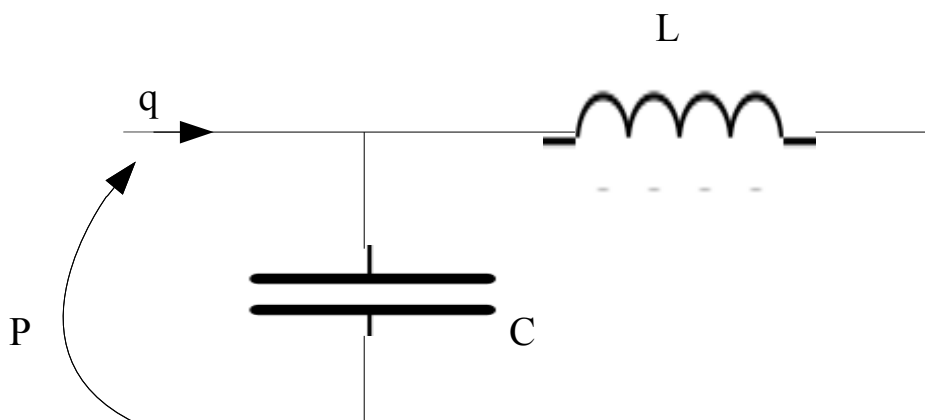


Figura 6:

Rappresentazione di una cella C-L. In essa X rappresenta la differenza di pressione ai capi della C, q_{ao} e P_{ao} sono la portata e la pressione aortica.

L'aorta è quindi descritta come una cascata di queste celle.

L'analogo elettrico del resto della circolazione arteriosa è invece schematizzabile con un modello Windkessel a tre elementi:

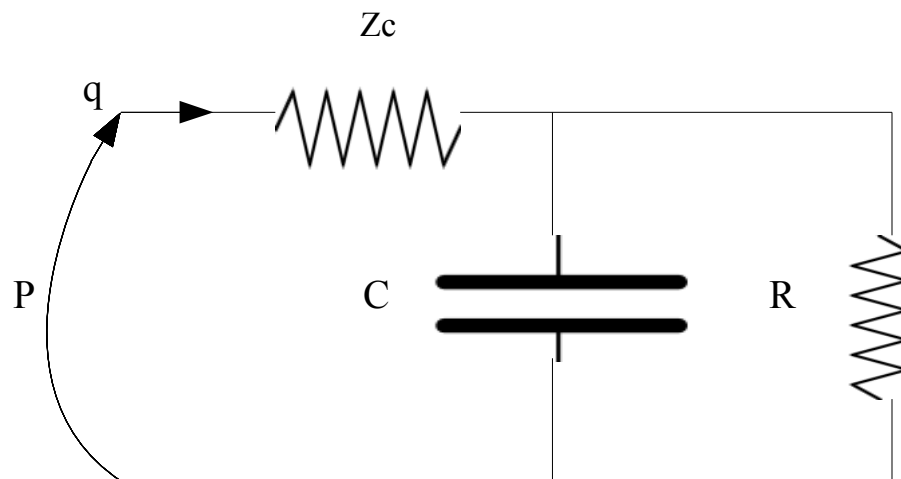


Figura 7:

Rappresentazione del modello WindKessel a tre elementi. Z_c rappresenta l'impedenza caratteristica, C la complianza totale della restante circolazione arteriosa e R la resistenza periferica.

Viene usato il modello Windkessel perchè in questo caso non importa tenere conto della effettiva anatomia del resto della circolazione sistemica, ma serve un modello che la rappresenti per intero, e che rappresenti il suo comportamento complessivo. Inoltre utilizzando il Windkessel si deve introdurre un'altra ipotesi semplificativa: la pressione venosa sistemica nulla. Anche questa è un'ipotesi ragionevole in quanto la pressione venosa è significativamente minore di quella arteriosa.

Il modello ideale per rappresentare l'aorta sarebbe costituito da infinite celle C-L (si veda figura 1). Non essendo possibile fare ciò, l'aorta è rappresentata con un numero finito di celle. In quest'ottica verranno effettuate varie prove con modelli aventi diverso numero di celle in modo da poter verificare

anche come variano i risultati ottenuti in funzione del numero di celle. Un esempio di come è stata rappresentata la circolazione sistemica arteriosa è il seguente:

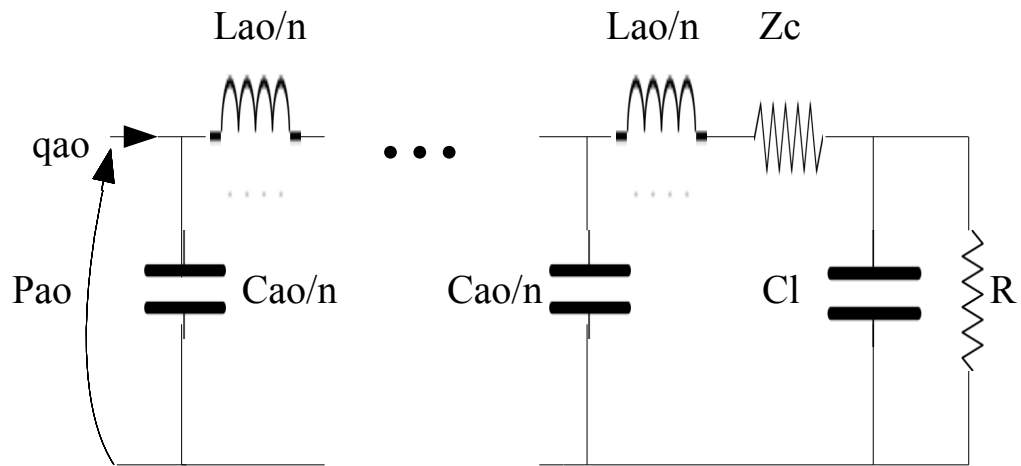


Figura 8:

Rappresentazione del circolo sistemico con aorta schematizzata con n celle C-L e resto della circolazione con modello Windkessel a 3 elementi. P_{ao} =pressione aortica; q_{ao} =portata aortica; n =numero di celle usate per l'aorta; $C_{ao/n}$ =compliance per cella; $L_{ao/n}$ =inertanza per cella; Z_c =impedenza caratteristica; Cl =compliance totale - compliance aortica; R = resistenza periferica.

5. Verifica dell'accuratezza delle stime:

Una volta stabilito il modello, il primo obiettivo è quello di ricavare un forma d'onda di pressione simile a quella di figura 1, in modo poi da potere sfruttare le formule ricavate nei paragrafi precedenti.

Per testare la validità delle formule presentate innanzitutto ci poniamo nel caso ideale, cioè dove tutte le ipotesi di Chemla sono verificate. Viene perciò imposta una portata triangolare come la seguente:

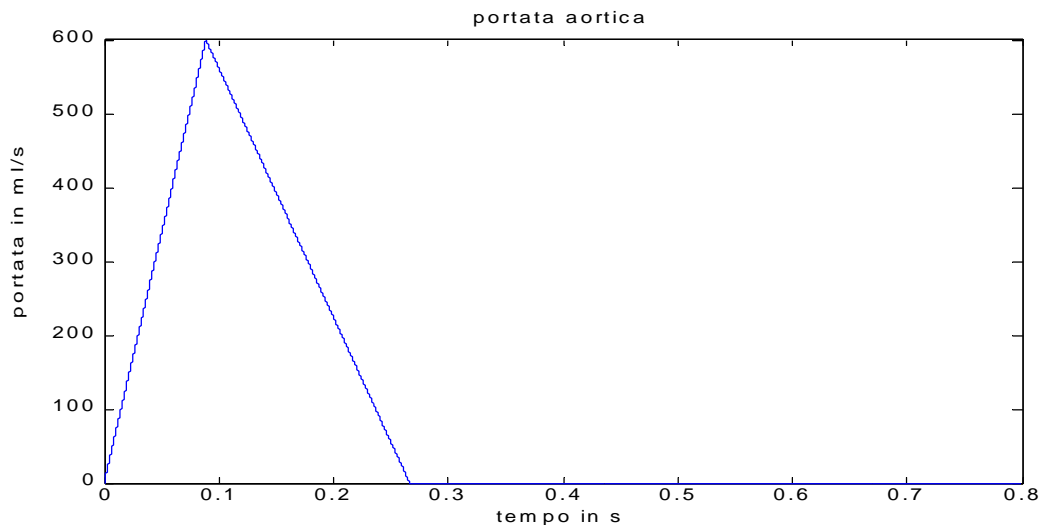


Figura 9:

Esempio di portata aortica da imporre in ingresso al modello di figura 8. E' stata imposta una CO=100 ml/s, un periodo cardiaco di 0.8 s(frequenza cardiaca=75 battiti/minuto), un $\Delta t = ST/3$ e un $ST=T/3$.

Anche i parametri del modello sono assunti in modo da soddisfare le ipotesi di partenza:

- $R=1 \text{ mmHg}/(\text{ml}/\text{s})=1333 \text{ Poise}/\text{cm}^3$; resistenza periferica.
- complianza arteriosa totale= $1.3 \text{ ml}/\text{mmHg}=9.75 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}/\text{Poise}$.
- $C_{ao}=C_l=\text{complianza arteriosa totale}/2$; per avere la complianza di ogni cella basta dividerla per n.
- $L_{ao} = \Delta t^2 / (4 \cdot C_{ao})=4.0509 \text{ Poise} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$; questa è l'inertanza di tutta l'aorta, per avere l'inertanza di ogni singola cella basta dividerla per n.
- $Z_c=\text{sqrt}(L_{ao}/C_{ao})$.

Lao viene imposta nella maniera illustrata sopra per soddisfare l'equazione 13, la quale impone che l'onda riflessa impieghi Δt a tornare al punto di partenza. E' da notare che se vale la relazione $Lao = \Delta t^2 / (4 * Cao)$, allora le formule 15 e 16 forniscono una buona stima di Cao e Lao (sempre se è stata stimata correttamente Zc), altrimenti no.

Applicando in ingresso al modello la portata triangolare di figura 9, si ottiene un tipico esempio dell'andamento della pressione aortica nei primi 20 periodi cardiaci, partendo da condizioni iniziali nulle:

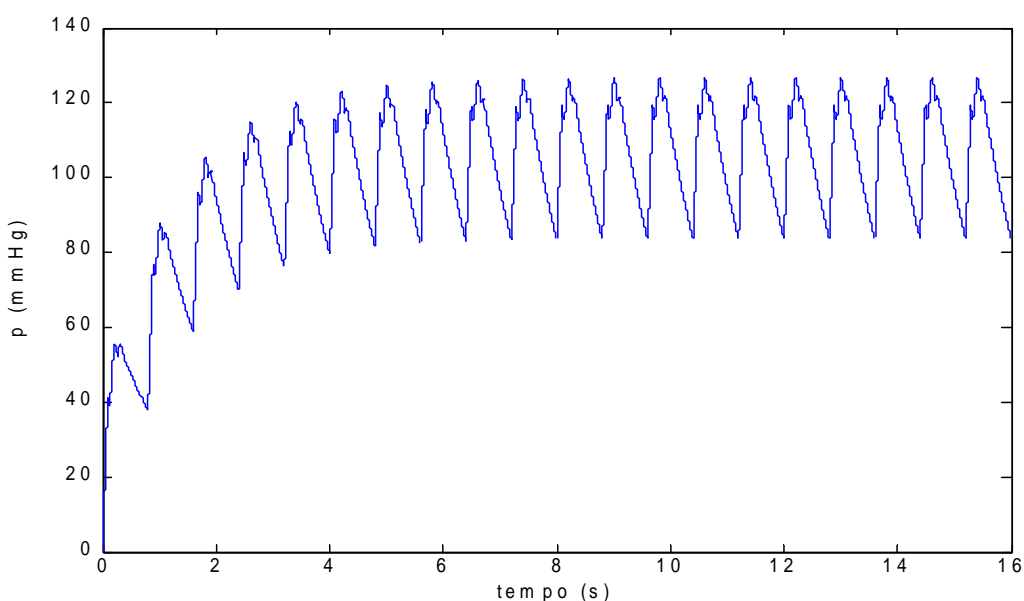


Figura 10:

Rappresentazione della pressione aortica nei primi 20 periodi cardiaci, avendo imposto condizioni iniziali nulle. Essa è il risultato dell'imposizione di una portata triangolare al modello costituito da 10 celle C-L più il Windkessel a tre elementi con i parametri specificati sopra. La forma d'onda risulta comunque simile anche variando il numero di celle e i parametri.

A questo punto, una volta che essa è andata a regime, si può visualizzare la forma d'onda di pressione relativa ad un singolo periodo cardiaco:

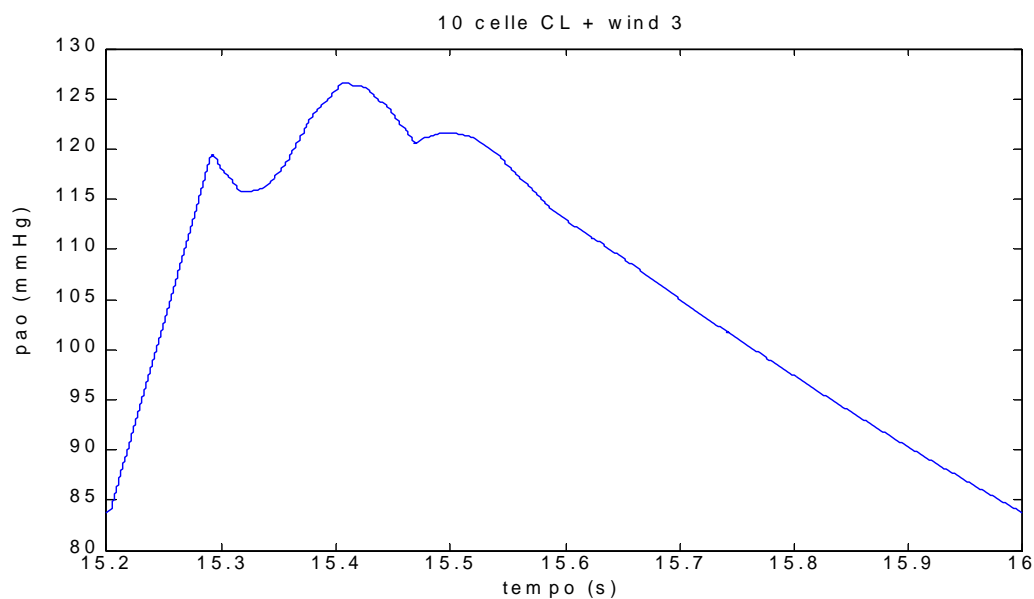


Figura 11:

Si è riportata la pressione risultante nella sezione di entrata dell'aorta in seguito all'applicazione di una portata triangolare al modello con 10 celle C-L(per rappresentare l'aorta) e il Windkessel a tre elementi (per rappresentare il resto della circolazione). Per ricavarla sono stati impostati i parametri specificati sopra; anche la variazione di un singolo parametro modifica la curva di pressione.

Dalla figura si può notare un aspetto degno di attenzione:

- La pressione al punto di inflessione(P_i), ovvero la pressione in corrispondenza del massimo della portata, non è facilmente individuabile, al contrario di quello che si vede in figura 2. Ciò verrà discusso con la figura seguente.

Inoltre si nota l'incisura dicrota in corrispondenza della chiusura della valvola aortica.

Uno degli obiettivi che Chemla et al hanno cercato di raggiungere era proprio la stima dei parametri emodinamici senza la necessaria conoscenza della forma d'onda di portata. Dato che in questo caso P_i non è facilmente identificabile senza la conoscenza dell' onda di portata, una possibile soluzione consiste nel trovare il P_i imponendo che si trovi dove la derivata della pressione è max. In questo caso è stato utilizzato proprio questo metodo per la determinazione di P_i . In ogni caso questo non è un metodo universalmente valido; la determinazione di P_i risulta perciò un aspetto critico nelle formule presentate.

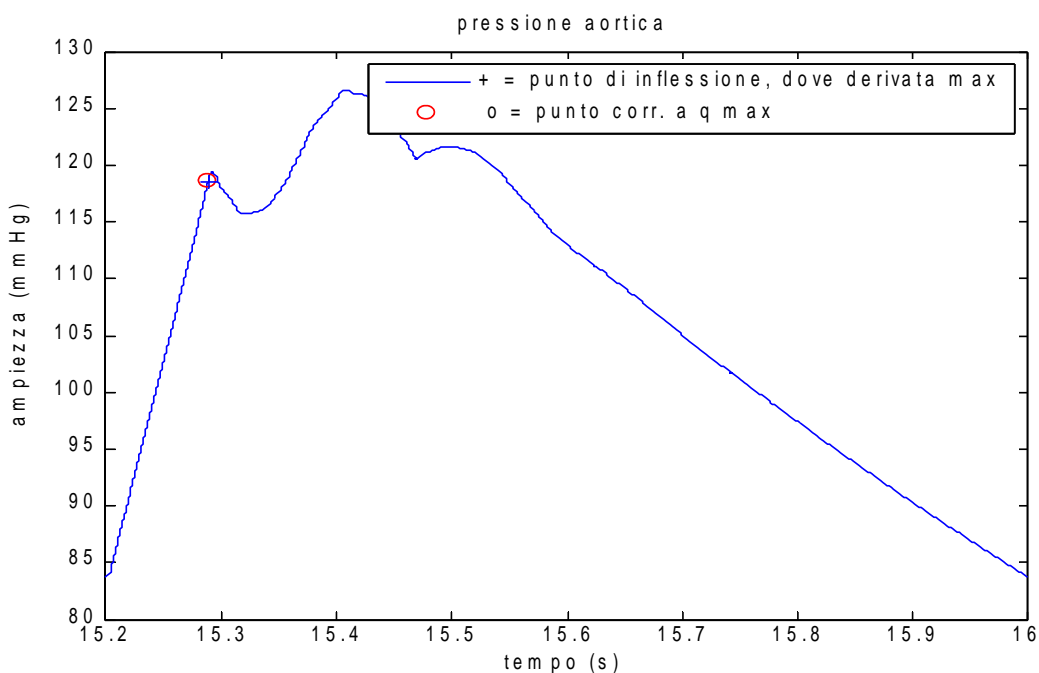


Figura 12:

In questa figura, rispetto alla precedente, vengono evidenziati due punti: la pressione corrispondente al momento in cui la portata è massima e la pressione in corrispondenza del massimo della derivata della pressione.

Come si può notare i due punti praticamente coincidono, con un errore (distanza temporale tra i punti) di $1 \cdot 10^{-6}$ secondi, che corrisponde tra l'altro al periodo di campionamento utilizzato per graficare la pressione. Ciò permette in questo caso di ovviare alla difficoltà di sapere individuare con precisione la pressione corrispondente al massimo della portata. Va sottolineato però che questo metodo non è universalmente valido, cioè in altri casi non è detto che il momento in cui la portata è massima coincida con il momento in cui la derivata della pressione è massima. Si deve anche tenere conto del fatto che difficilmente nelle registrazioni di pressione viene individuato P_i . Questo fatto presenta una forte limitazione all'uso delle stime presentate.

Una volta che si è riusciti a graficare la forma d'onda di pressione, si possono calcolare Z_c , C_{ao} e L_{ao} a partire da essa, sfruttando le formule precedentemente ricavate. Poi si potrà andare a confrontare i valori ottenuti con quelli imposti al modello. Facendo ciò si avrà modo di verificare se le formule ricavate permettono di stimare con buona approssimazione i parametri del modello.

Nelle tabelle seguenti saranno riportati gli errori percentuali (calcolati come rapporto percentuale tra la differenza tra il valore stimato e quello del modello e il valore del modello) commessi nella stima di Z_c , C_{ao} e L_{ao} . L'errore avrà segno positivo se il valore stimato è maggiore del valore del modello, negativo per la situazione opposta.

Tabella 1:

Vengono riportati gli errori commessi nella stima di Z_c , C_{ao} e L_{ao} nel caso vengano imposti i parametri come segue:

-portata triangolare con $f=1.25$ Hz, $ST=T/3$, $\Delta t = ST/3$

- $Cl=C_{ao}=0.65$ ml/mmHg, $R=1$ mmHg/(ml/s) e $L_{ao} = \Delta t^2 / (4 * C_{ao}) = 4.0509$ Poise*s/cm³

I risultati sono ottenuti lavorando con il modello a 10 celle:

	Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
Situazione ideale	-15.0%	17.7%	-15.0%

E' evidente dalla tabella che le formule non forniscono una stima accurata dei parametri neanche laddove vengono imposte verificate le ipotesi di partenza. In questo caso gli errori sono causati esclusivamente da una stima errata di Z_c , che poi si va a ripercuotere sulle altre due stime. Infatti, avendo imposto la relazione $L_{ao} = \Delta t^2 / 4 / C_{ao}$, si è resa verificata l'equazione 13 e perciò si sono rese valide le formule 15 e 16, per la stima di C_{ao} e L_{ao} partendo dalla conoscenza di Z_c .

E' naturale perciò che in questa situazione l'errore sulla stima di L_{ao} sia uguale all'errore sulla stima di Z_c , in quanto L_{ao} è calcolato proprio come $L_{ao} = \Delta t^2 / 4 / C_{ao}$. Anche l'errore sulla stima della C_{ao} dovrebbe risultare uguale in modulo (ma di segno opposto) a quello sulla Z_c , perchè C_{ao} viene stimato come $C_{ao} = \Delta t^2 / 4 / L_{ao}$; in questo caso però ciò non accade perchè gli errori commessi nella stima di Z_c non sono infinitesimi. Inoltre è da sottolineare nuovamente il fatto che per questa prova è stata imposta una

relazione tra Lao e Cao del modello esclusivamente per rendere vera l'equazione 13. Ciò significa che laddove la relazione non è verificata (e lo sarà nella maggior parte dei casi clinici), usando le formule 15 e 16 per la stima di Cao e Lao si commetteranno ulteriori errori nelle loro stime.

Dato che è stata imposta una portata triangolare (e quindi non sono state fatte approssimazioni sulla sua forma d'onda), è chiaro che l'errore risiede nel calcolo di Z_c come $\Delta p / \Delta q$ durante la sistole. Infatti se viene calcolato Z_c in questo modo l'errore sulla sua stima rimane lo stesso: 15%. Che questo non sia il metodo adatto per la stima del parametro lo si nota dalla seguente figura, dove viene graficata, insieme alla pressione aortica risultante, anche la retta $Z_c \cdot q$, dove Z_c indica l'impedenza caratteristica imposta al modello e q la portata :

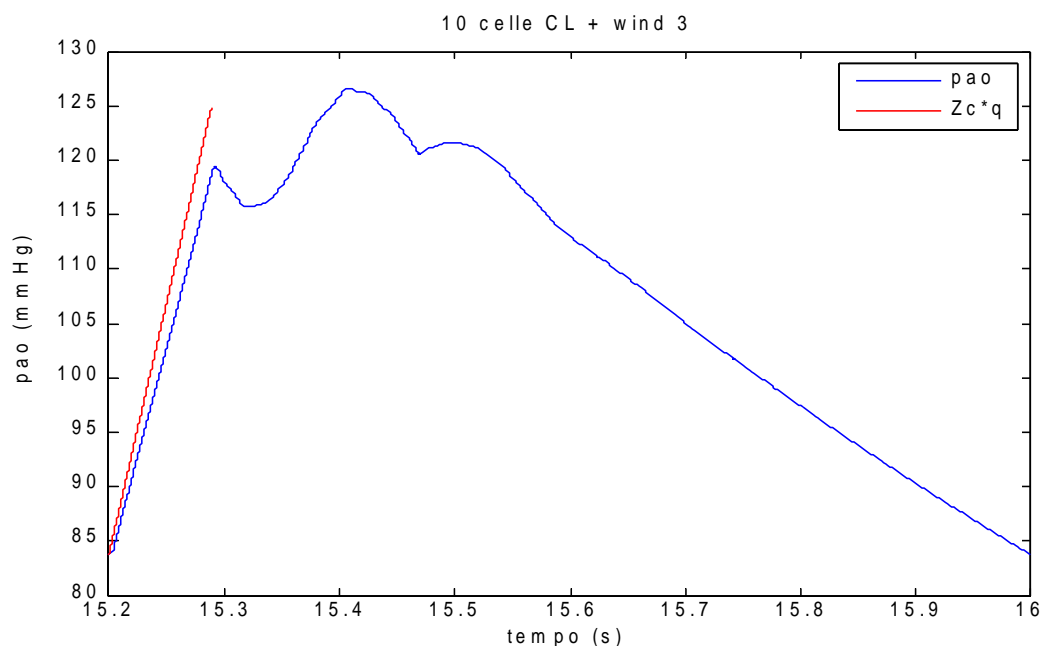


Figura 13:

Rappresentazione della pressione aortica insieme alla retta $Z_c \cdot q$, dove q è la portata.

Se fosse esattamente valida la relazione $Z_c = \Delta p / \Delta q$ nella prima parte della sistole, le due curve sarebbero sovrapposte.

Inoltre, se viene calcolata Z_c con lo stesso metodo, ma facendo riferimento ad istanti di tempo più brevi e all'inizio della sistole, i risultati sono ancora peggiori: l'errore percentuale nella stima di Z_c risulta -18.5%. Ciò significa

che nella parte iniziale la curva di pressione ha una concavità verso l'alto, mentre la portata in quel tratto è lineare. Il fatto che la pressione abbia una concavità verso l'alto è indice della presenza in quel tratto di una onda riflessa con concavità verso l'alto.

Perciò è probabile che le formule presentate per stimare Z_c valgano in assenza di onda riflessa. Per assicurarsi di ciò vengono effettuate alcune prove:

1) Lavorando sempre sullo stesso modello, vengono cortocircuitati C_l e R (viene imposto come carico il solo $Z_c = \sqrt{L_{ao}/C_{ao}}$). In questo modo l'onda riflessa dovrebbe risultare nulla, sempre che imporre Z_c come $Z_c = \sqrt{L_{ao}/C_{ao}}$ sia una buona approssimazione dell'impedenza caratteristica per il modello a 10 celle:

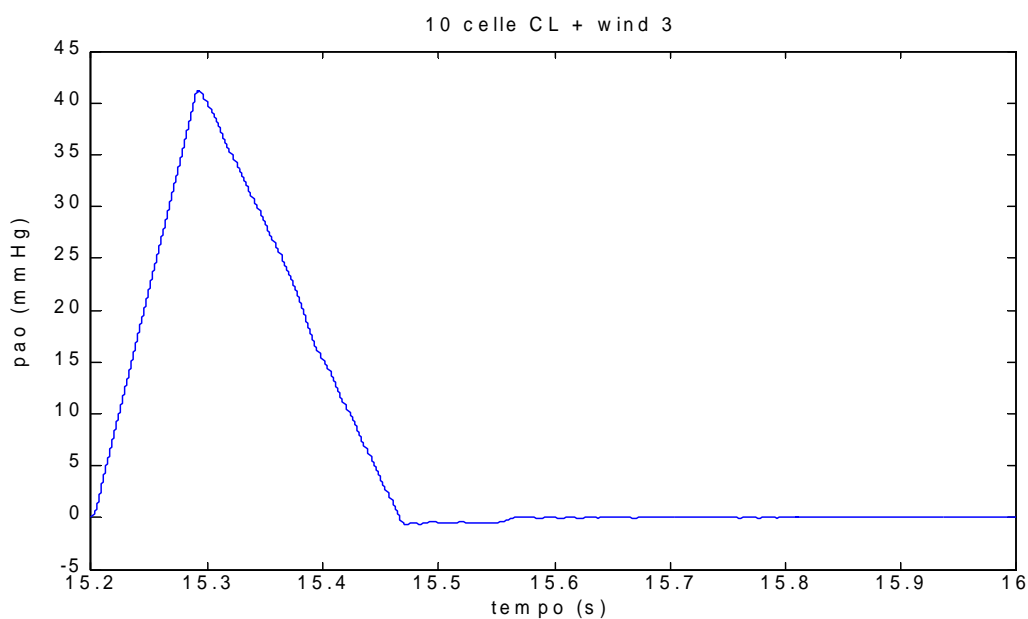


Figura 14:

L'onda di pressione risulta triangolare per l'assenza dell'onda riflessa.

Inoltre, con un semplice metodo che verrà spiegato in seguito, vengono calcolate onda diretta e riflessa dell'onda di pressione della figura precedente:

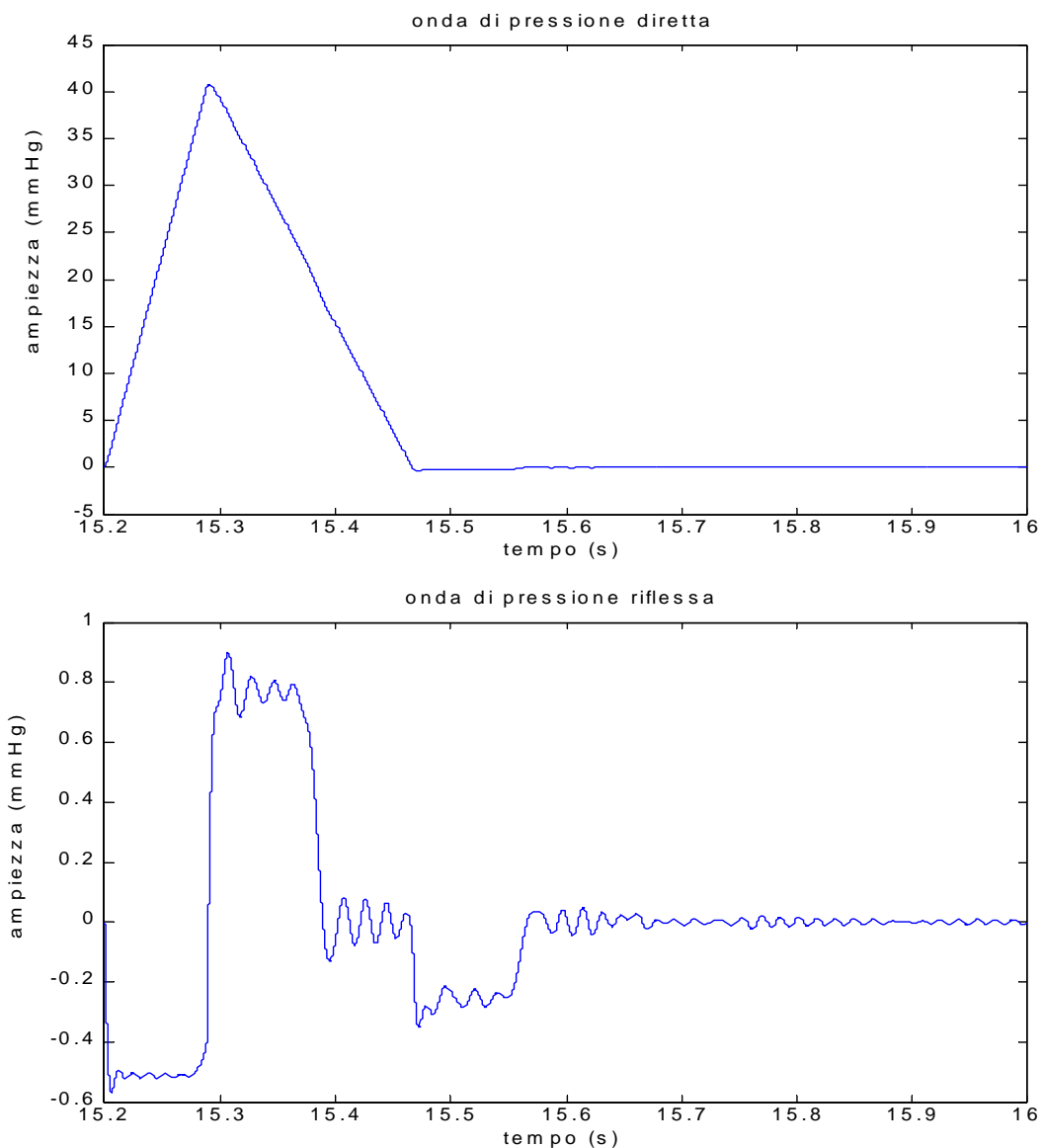


Figura 15:

Come si può notare l'ampiezza dell'onda riflessa è quasi nulla, come ci si aspettava. Non è nulla in quanto la Z_c imposta al modello= $\sqrt{Lao/Cao}$ non rappresenta l'effettiva Z_c per un modello a 10 celle, ma rappresenta quella per infinite celle.

Tabella 2:

Viene presentata una tabella nella quale vengono calcolati i parametri con le formule presentate da Chemla et al, rispetto al caso di figura 14. Si nota che in questo caso le stime sono molto buone. Ciò significa che l'onda riflessa va ad influire sulla forma d'onda di pressione anche durante la prima parte della sistole, cioè durante Δt . Questo fatto non era stato previsto nelle formule presentate.

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
Situazione ideale	-0.22%	0.22%	-0.22%

2) Viene stimata Z_c come $Z_c = \Delta p / \Delta q$, ma nel primo periodo cardiaco. Nel primo periodo cardiaco ancora le onde riflesse non hanno effetto nella prima parte della sistole, e quindi dovrebbe essere valida la formula presentata nell'articolo:

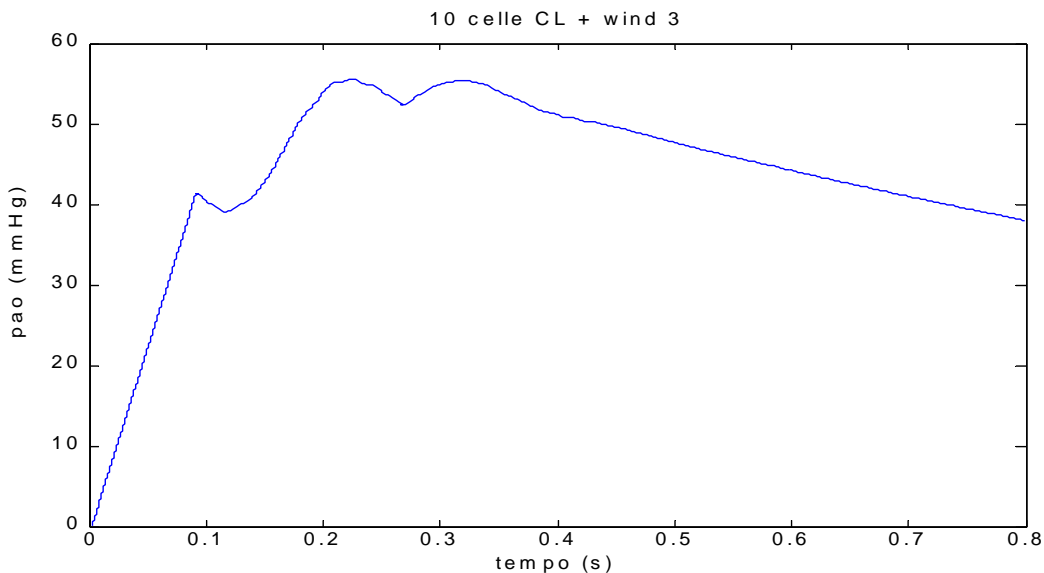


Tabella 3:

Nella tabella i parametri sono calcolati rispetto al caso in questione, della figura sopra. E' evidente che anche in questo caso gli errori di stima sono diminuiti, rispetto al caso riportato nella tabella 1.

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
Situazione ideale	-1.8%	1.8%	-1.8%

3) Si è provato a vedere come risultano le stime se effettuate nel secondo periodo cardiaco, quindi già in presenza di onde riflesse nella prima parte della sistole:

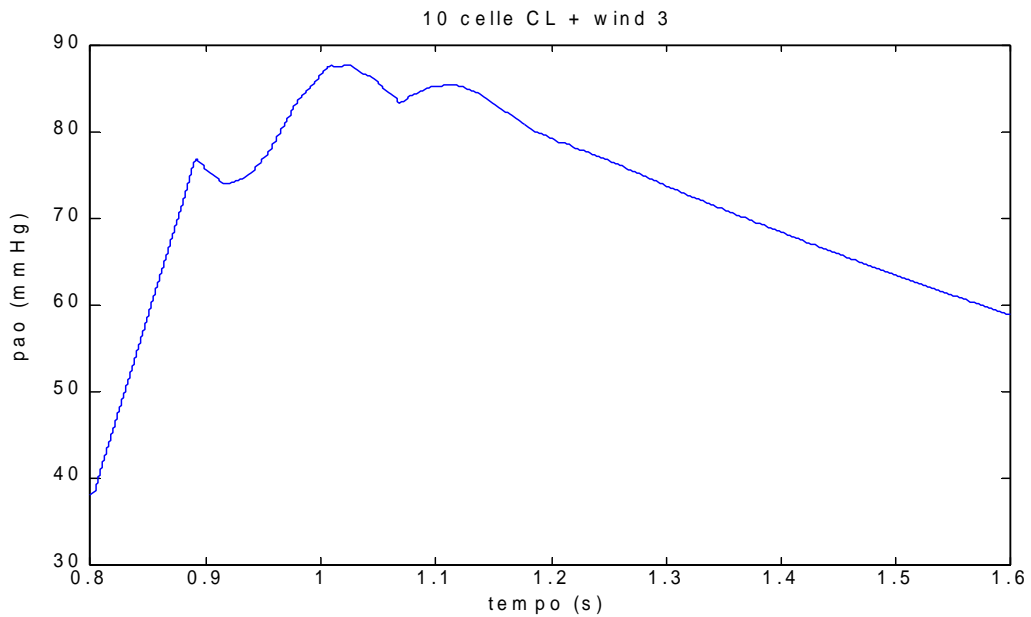


Tabella 4:

In essa si sono effettuate le stime nel secondo periodo cardiaco. Si nota che rispetto alla precedente tabella gli errori sono aumentati, ciò è conforme alle aspettative.

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
Situazione ideale	-7.8%	8.5%	-7.8%

Le tre prove precedenti sono la dimostrazione che la formula 8 per la stima di Zc risulta accurata solo in assenza di onda riflessa. Dato che l'assenza di onda riflessa in un paziente rappresenta un caso limite, si è cercato il modo di andare a separare il contributo dell'onda riflessa da quello dell'onda diretta: praticamente si è andati a scomporre le forme d'onda di pressione e di portata nelle loro due componenti: onda diretta e riflessa.

Per fare ciò è bastato partire da un sistema di 4 semplici equazioni:

- 21) $p_{tot} = p_{dir} + p_{rifl}$; le onde di pressione diretta e riflessa si sommano.
- 22) $q_{tot} = q_{dir} - q_{rifl}$; portata diretta e riflessa hanno verso opposto:
- 23) $p_{dir} = Zc * q_{dir}$;
- 24) $p_{rifl} = Zc * q_{rifl}$;

Da queste 4 equazioni si ricavano le componenti dirette e riflesse di p e q:

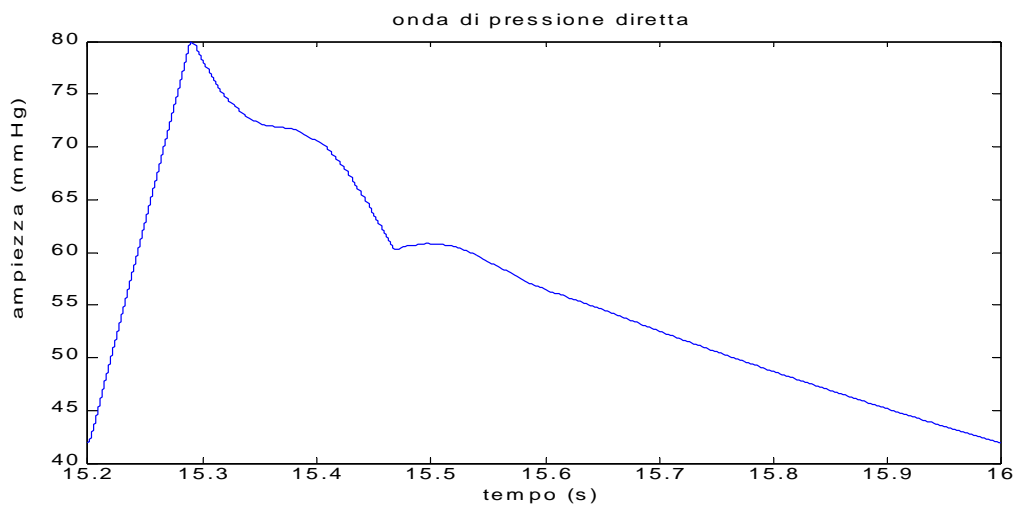
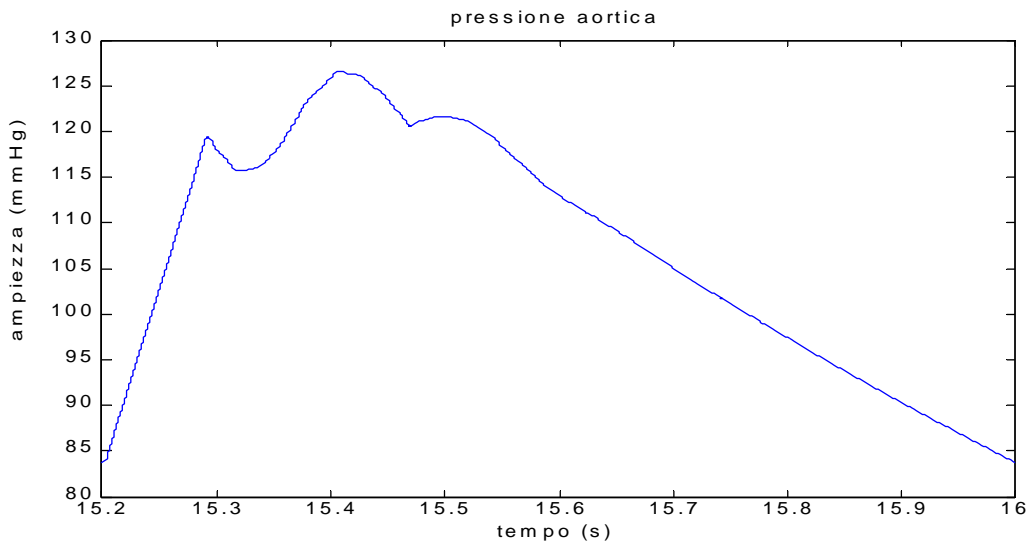
$$25) p_{dir} = (Z_c \cdot q_{tot} + p_{tot}) / 2$$

$$26) p_{rifl} = (p_{tot} - Z_c \cdot q_{tot}) / 2 = p_{tot} - p_{dir}$$

$$27) q_{dir} = p_{dir} / Z_c = (Z_c \cdot q_{tot} + p_{tot}) / (2 \cdot Z_c)$$

$$28) q_{rifl} = p_{rifl} / Z_c = (p_{tot} - Z_c \cdot q_{tot}) / (2 \cdot Z_c)$$

A questo punto viene ripresa la prima prova effettuata (quella che porta ai risultati di figura 11 e tabella 1); si va quindi a imporre al modello a 10 celle una portata triangolare e parametri "ideali". In questo caso però viene introdotta la separazione delle onde di pressione e portata in dirette e riflesse; le onde risultanti sono le seguenti:



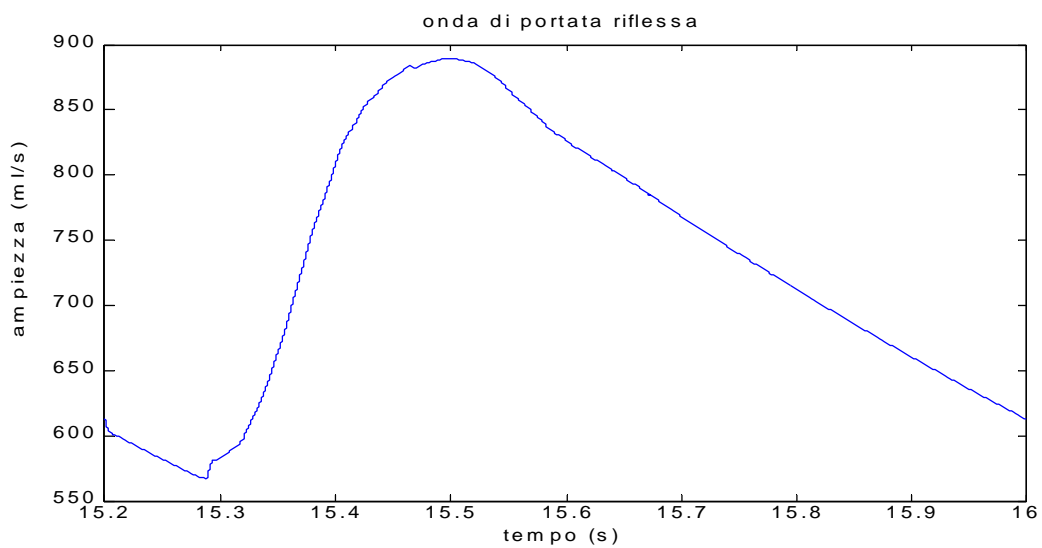
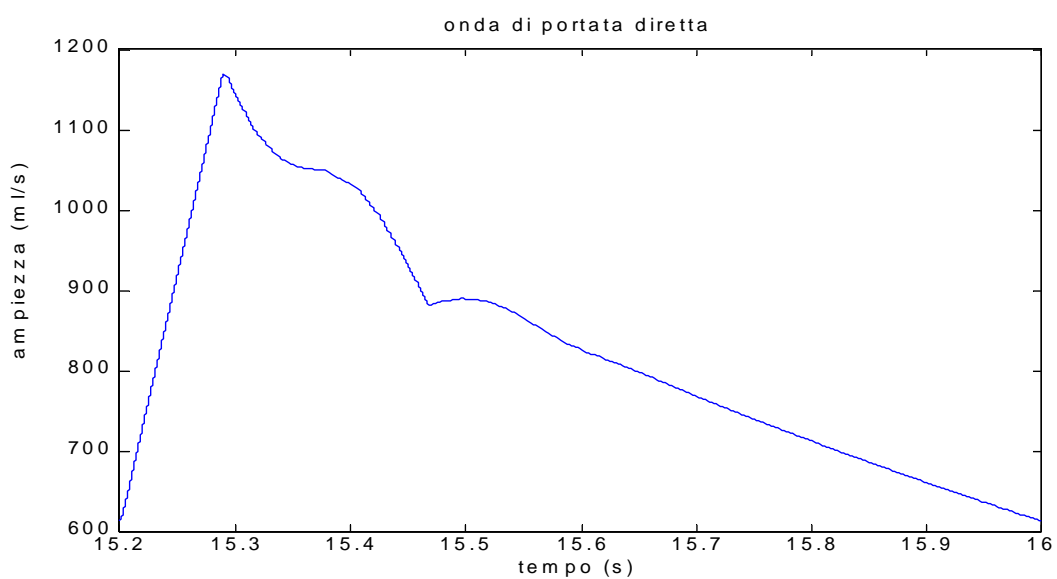
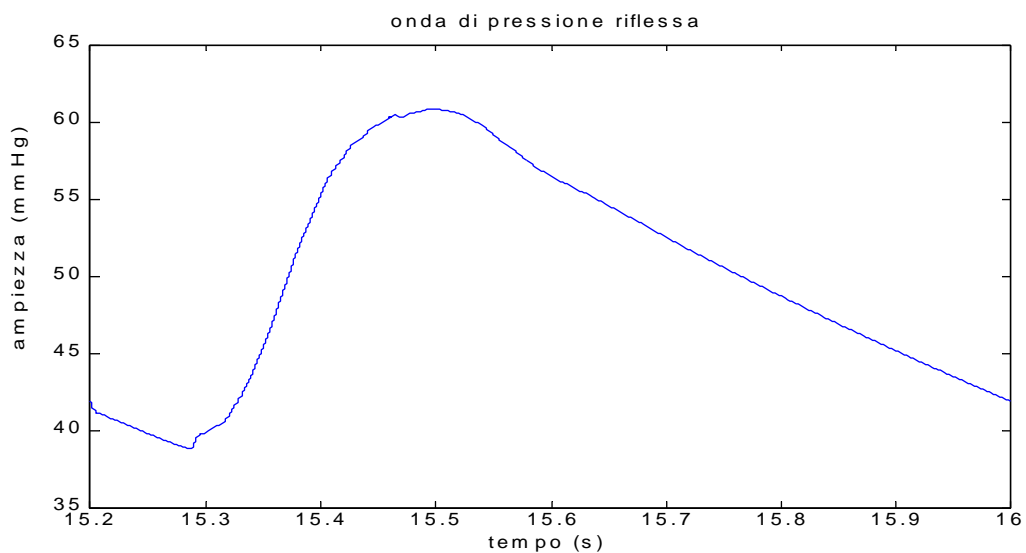


Figura 16 :

Mostra la scomposizione delle forme d'onda di pressione e di portata nelle loro due componenti. Come ben ipotizzato prima, l'onda di pressione riflessa presenta una concavità verso l'alto all'inizio della sistole.

Inoltre si nota che la portata diretta non è nulla durante la diastole, ma ciò non significa che il sangue esce dalla valvola aortica verso l'aorta anche durante la diastole. Infatti, quella che è stata denominata onda diretta, rappresenta l'onda che si muove dal cuore alla periferia.

Tabella 5:

In essa i parametri vengono stimati con le formule presentate da Chemla, ma facenti riferimento alle sole onde dirette. Si nota che le stime risultano molto accurate. Inoltre se Z_c viene calcolata come $Z_c = \Delta p_{dir} / \Delta q_{dir}$, ma nei primi istanti, gli errori sono ancora minori, risultano essere dell'ordine di 10^{-13} .

	Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
Situazione ideale	-0.24%	0.24%	-0.24%

Viene riportata nuovamente, per fare il confronto, anche la tabella 1, nella quale si erano stimati i parametri facendo riferimento alle forme d'onda totali, come suggerito nell'articolo [32]:

	Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
Situazione ideale	-15.0%	17.7%	-15.0%

Ciò costituisce l'ennesima prova del fatto che la formula 8 non fornisce buone stime per quanto riguarda la Z_c , in quanto in essa non si era tenuto conto della presenza dell'onda riflessa nella prima parte della sistole. Sono da sottolineare però due aspetti:

- per riuscire a scomporre le onde di pressione e portata totali nelle loro componenti dirette e riflesse sono necessarie sia la conoscenza della forma d'onda di portata totale che della Z_c . Perciò i risultati ottenuti nella tabella 5 non si possono ottenere nella realtà, in quanto nei casi clinici non si è a conoscenza del valore della Z_c .

- per questa prova è stata imposta una relazione tra Lao e Cao del modello esclusivamente per rendere vera l'equazione 13. Ciò significa che laddove la relazione non è verificata (e lo sarà nella maggior parte dei casi clinici), usando le formule 17 e 19 per la stima di Cao e Lao si commetteranno ulteriori errori nelle loro stime.

Una volta capito dove risiede l'errore nella stima di Z_c , si è andati a mostrare come varia l'errore nella sua stima al variare del numero di celle utilizzate per descrivere l'aorta. Nelle seguenti prove si è andata sempre ad imporre una portata triangolare; inoltre ai parametri del modello sono stati assegnati gli stessi valori della prova precedente.

Tabella 6:

Vengono riassunti tutti i risultati al variare del numero di celle. E' evidente che aumentando il numero di celle usate per descrivere l'aorta, l'errore percentuale sulla stima dei parametri diminuisce.

Numero celle	Errore stima Z_c	Errore stima Cao	Errore stima Lao
1	-7.2%	7.7%	-7.2%
2	-2.0%	2.1%	-2.0%
3	-1.1%	1.1%	-1.1%
4	-0.76%	0.76%	-0.76%
6	-0.44%	0.44%	-0.44%
8	-0.32%	0.32%	-0.32%
10	-0.24%	0.24%	-0.24%

Per simulare il comportamento della circolazione sistemica arteriosa è stato usato un modello a parametri concentrati, con un numero finito di celle C-L usate per rappresentare l'aorta. Esso approssima il sistema circolatorio che è a parametri distribuiti, e l'approssimazione sarà tanto migliore quanto più alto è il numero di celle utilizzate. Questo discorso teorico è confermato dai risultati ottenuti nella tabella 6.

Per avere un più ampio spettro sul quale andare a testare le formule presentate, si sono effettuate alcune prove ponendo in ingresso una portata fisiologica:

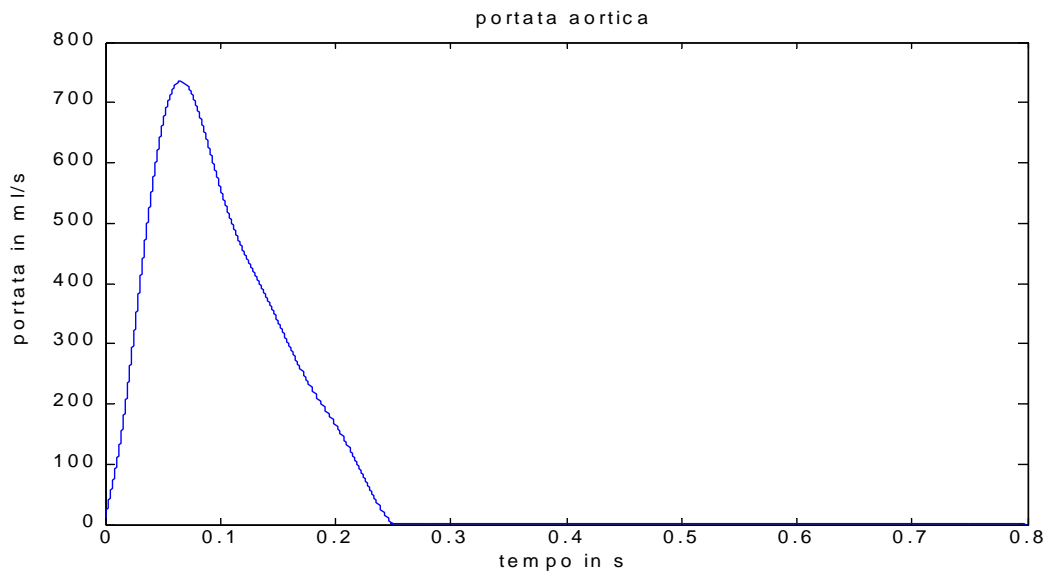
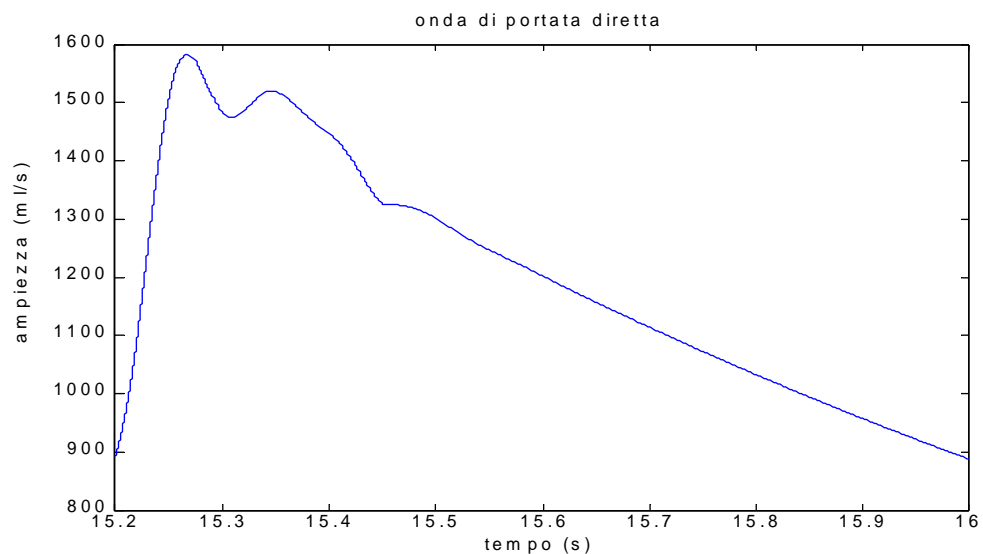
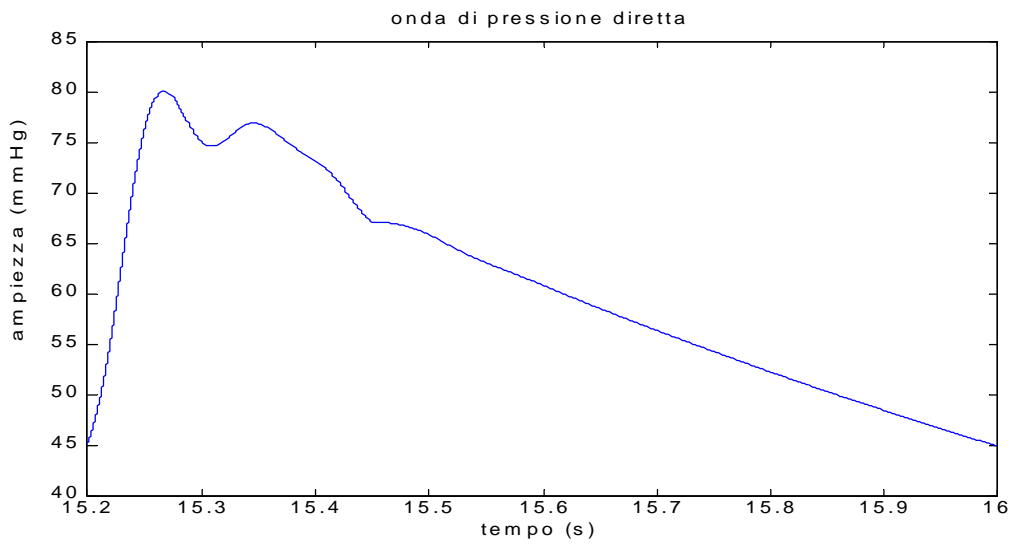
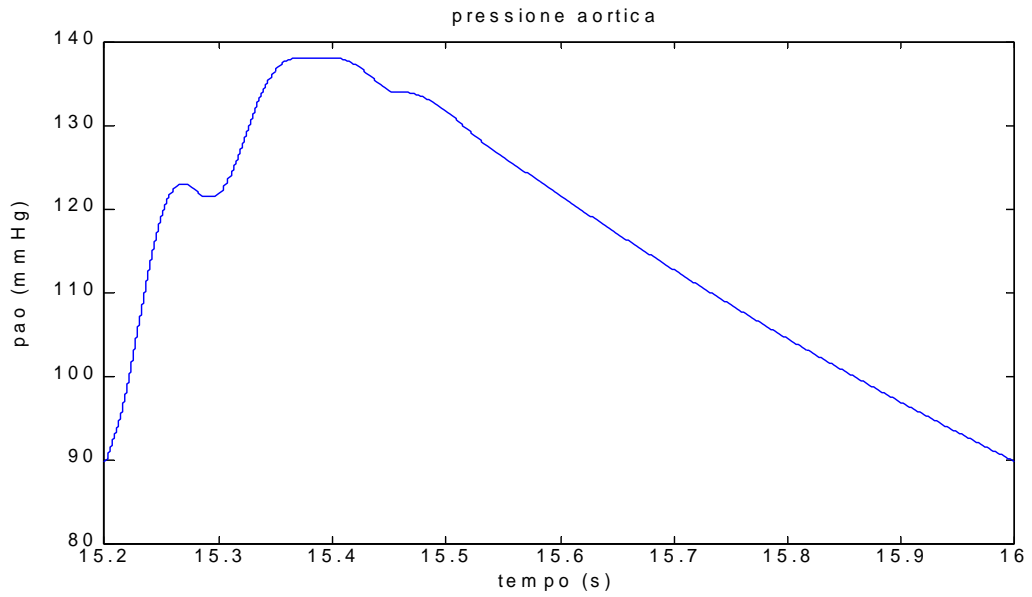
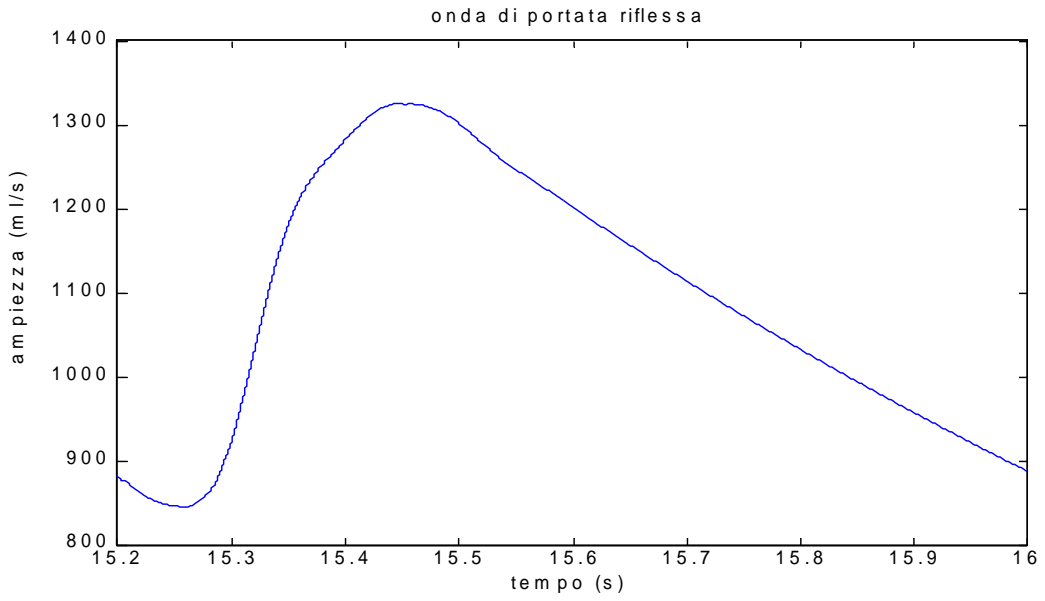


Figura 17:

Portata fisiologica posta in ingresso al modello. Essa è stata riportata da [33].

Vengono inoltre impostati i seguenti parametri del modello: $f=1.25$ Hz, $Cl=0.65$ ml/mmHg, $R=1$ mmHg/(ml/s), $Lao=2.217= \Delta t^2 / (4 \cdot Cao)$, $Cao=0.65$. Si noti che anche in questo caso è stata rispettata la relazione tra Cao e Lao che permette il verificarsi dell'equazione 13. Ponendo in ingresso al modello la portata di figura 16, si ottengono le seguenti forme d'onda:





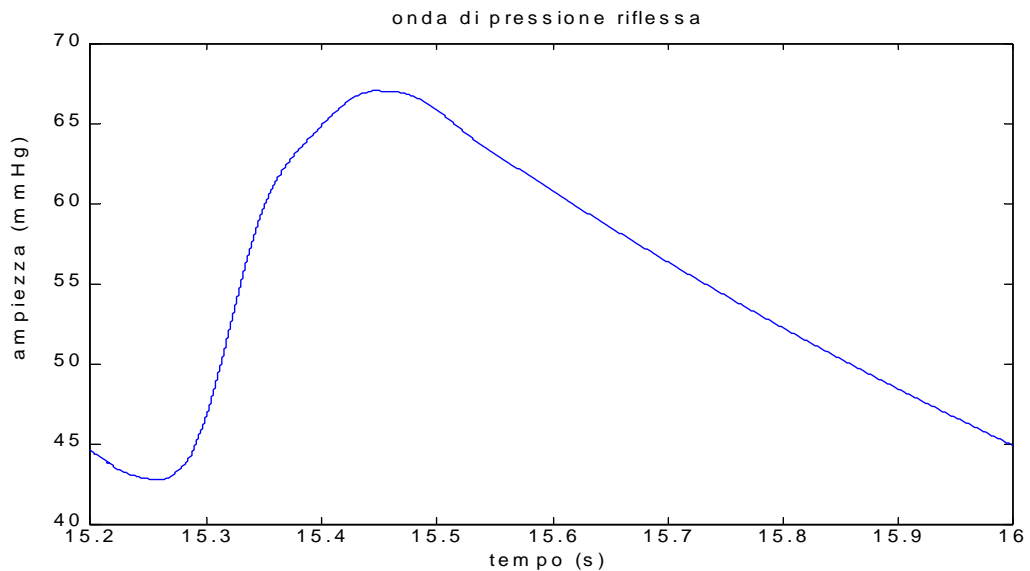


Figura 18:

Onde di pressione e portata risultanti avendo imposto in ingresso la modello, con i parametri specificati sopra, la portata fisiologica di figura 17.

Vengono poi stimati i parametri sulla base delle onde di figura 18:

Tabella 7:

I parametri sono stimati facendo riferimento alle sole onde dirette. Z_c è perciò stato calcolato come: $Z_c = \Delta(p \text{ dir}) / \Delta(q \text{ dir})$. Mentre C_{ao} e L_{ao} sono stati stimati con le formule 17 e 19. Risulta perciò comprensibile il fatto che gli errori siano praticamente nulli.

Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
-0.0654%	0.0657%	-0.0654%

Tabella 8:

I parametri sono stimati facendo riferimento alle onde totali, così come suggerito nell'articolo [32]. Z_c è perciò stato calcolato con la formula 8, mentre C_{ao} e L_{ao} con le formule 17 e 19.

Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
-7.5%	8.1%	-7.5%

Facendo un confronto tra le tabelle 1 e 8, si nota che gli errori della tabella 8 sono praticamente dimezzati rispetto alla tabella 1. In entrambe le tabelle i parametri erano stati stimati facendo uso delle formule presentate nell'articolo [32]; l'unica differenza tra le due consiste nel fatto che nel caso della tabella 1 era stata imposta una portata triangolare, mentre per ottenere i risultati della tabella 8 era stata imposta la portata di figura 16. Dato che la formula 8 ipotizza una portata triangolare, nel primo caso non erano stati fatti errori di approssimazione della forma d'onda di portata, nel secondo invece si. Evidentemente, in questo caso e per questa portata, gli errori commessi nell'approssimare la portata ad un triangolo sono di segno opposto rispetto agli errori commessi nel calcolare Z_c come $Z_c=dP_{max}/Q_{max}$ (si veda figura 1).

Per avere una visione d'insieme più ampia del comportamento delle formule presentate, verranno effettuate altre prove, ponendo sempre in ingresso la portata di figura 17. Praticamente, in ogni prova, si andrà a variare un parametro del modello, in maniera indipendente dagli altri, in modo tale da verificare se le stime di Z_c , C_{ao} e L_{ao} risultano soddisfacenti anche in situazioni diverse da quella precedentemente descritta. Le stime dei parametri poi saranno eseguite in due modi:

a) supponendo di sapere trovare onde dirette. Questo rappresenta l'idealità, infatti si noterà che gli errori saranno quasi nulli. E' da sottolineare nuovamente che le stime in questo modo non sono attuabili nei casi clinici. In questo caso Z_c verrà stimata come $\Delta(p \text{ dir}) / \Delta(q \text{ dir})$, C_{ao} e L_{ao} stimate con formule 17 e 19.

b) usando le formule presentate da Chemla et al, facenti riferimento alle onde totali. Z_c sarà stimato con la formula 8, C_{ao} con la 17 e L_{ao} con la 19. Nelle tabelle presentate in seguito verrà distinto il caso **a)** dal **b)**.

Tabella 9:

Valori impostati: $f=1.25$ Hz, $Cl=0.65$ ml/mmHg, $R=1$ mmHg/(ml/s), $Lao=2.217$; viene fatta variare Cao , simulando anche la conseguenza del processo di irrigidimento aortico:

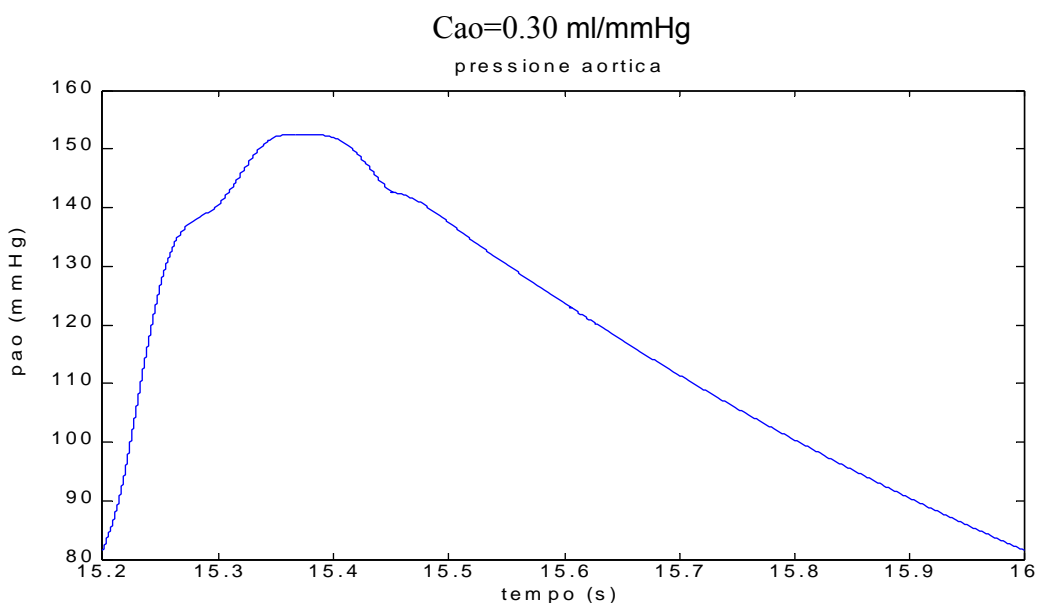
a)

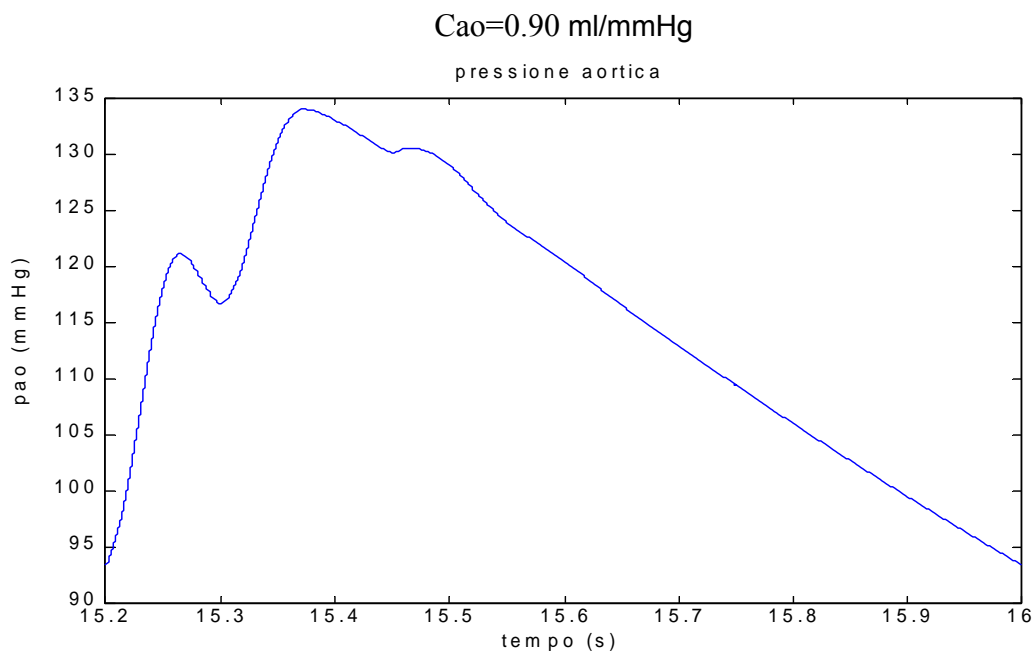
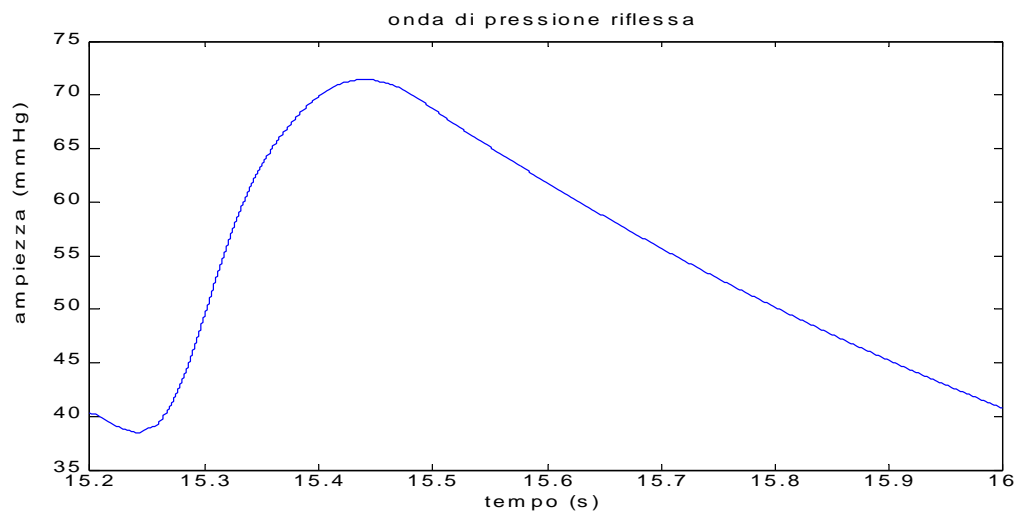
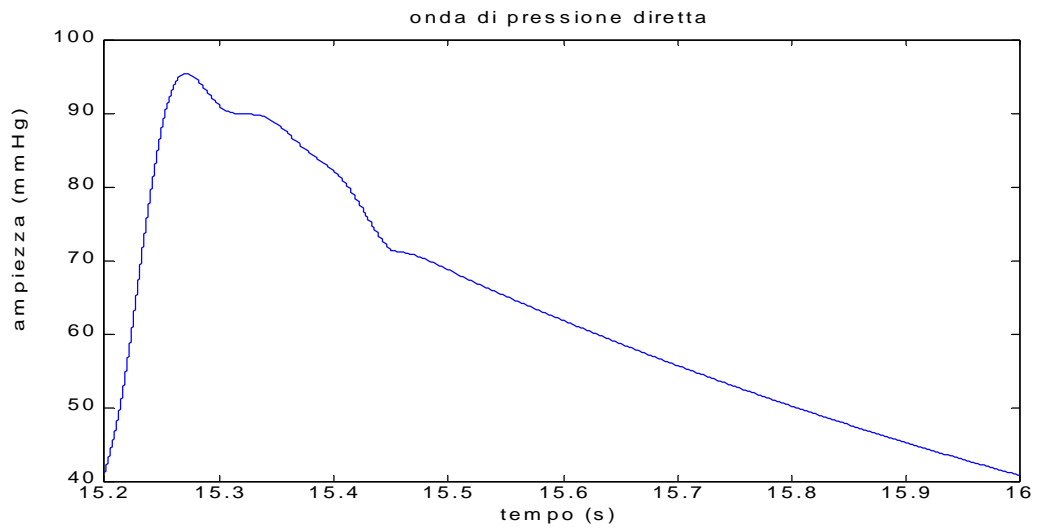
	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
$Cao=0.30$	-0.86%	48.5%	45.9%
$Cao=0.40$	-0.60%	28.2%	26.7%
$Cao=0.65$	0.06%	0.06%	0.06%
$Cao=0.80$	-0.000161%	9.86%	9.86%
$Cao=0.90$ ml/mmHg	-0.0000117%	-15.0%	-15.0%
$Cao=1$ ml/mmHg	-0.0000182%	-19.3%	-19.3%

b)

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
$Cao=0.30$	-2.1%	44.2%	50.3%
$Cao=0.40$	-2.2%	30.4%	24.6%
$Cao=0.65$	-7.5%	8.0%	-7.5%
$Cao=0.80$	-8.3%	-1.6%	-17.4%
$Cao=0.90$ ml/mmHg	-8.6%	-7.1%	-22.3%
$Cao=1$ ml/mmHg	-8.6%	-11.7%	-26.3%

Vengono riportate anche le forme d'onda risultanti in due di questi casi:





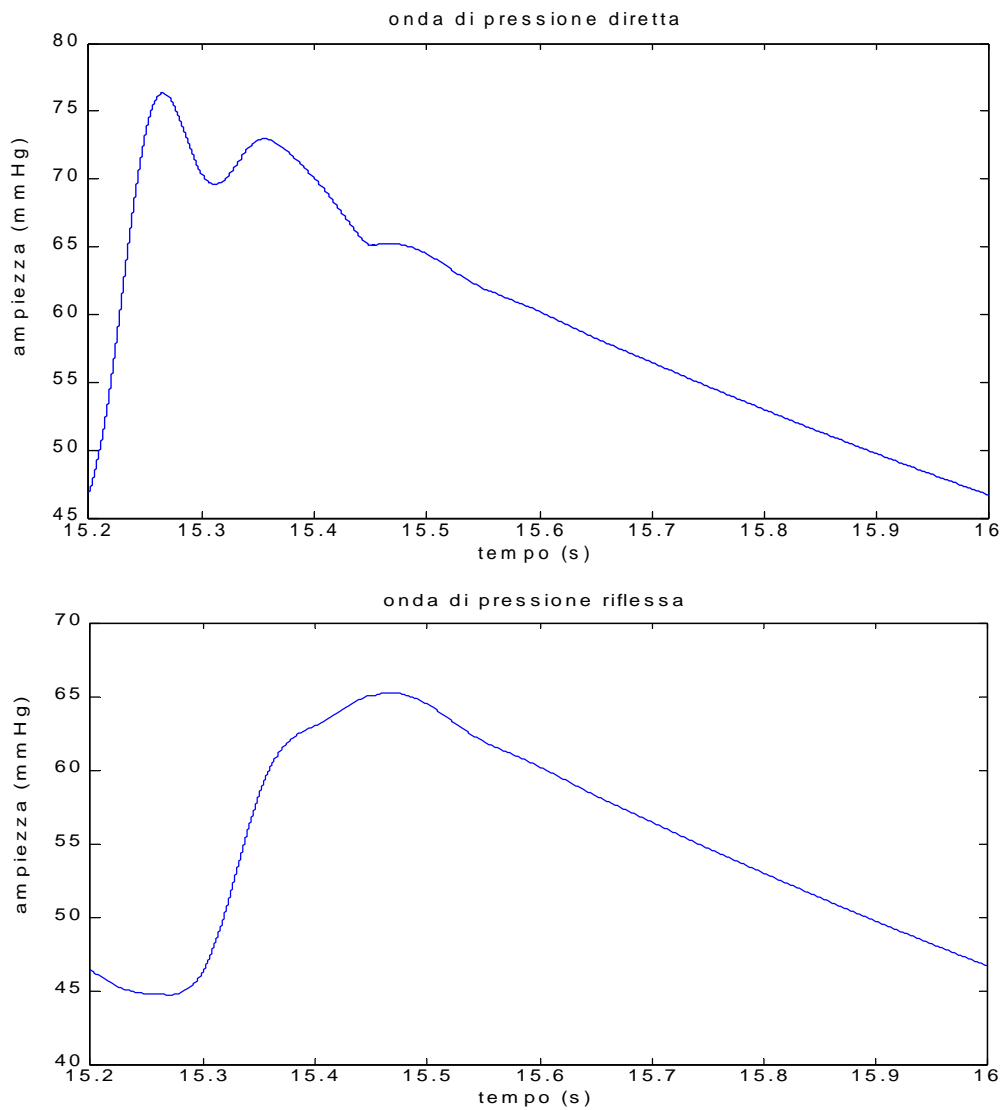


Figura 19:

Mostra l'effetto del cambiamento della C_{ao} sulla pressione aortica. Se C_{ao} diminuisce (per processo di invecchiamento) aumenta la pressione differenziale. Inoltre aumenta l'ampiezza dell'onda di pressione riflessa e aumenta la pendenza della p diretta.

Tabella 10:

Valori impostati: $f=1.25$ Hz, $C_{ao}=0.65$ ml/mmHg, $R=1$ mmHg/(ml/s), $L_{ao}=2.217$;
viene fatta variare Cl :

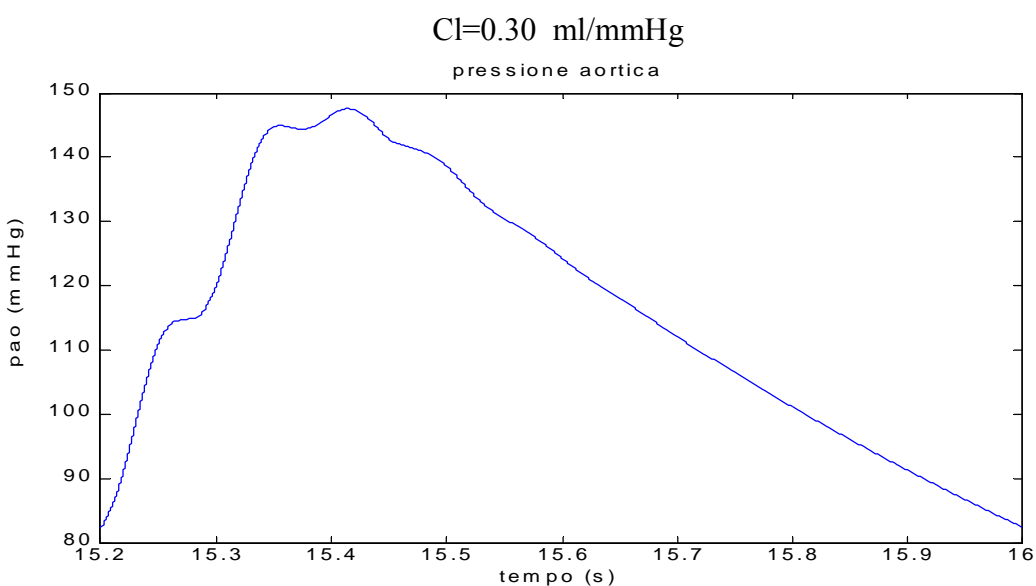
a)

	Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
$Cl=0.30$	-1.32%	1.52%	-1.32%
$Cl=0.40$	-0.62%	0.66%	-0.62%
$Cl=0.65$	-0.06%	0.06%	-0.06%
$Cl=0.80$	-0.07%	0.07%	-0.07%
$Cl=0.90$ ml/mmHg	-0.07%	0.07%	-0.07%

b)

	Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
$Cl=0.30$	-10.2%	11.3%	-10.2%
$Cl=0.40$	-9.3%	10.3%	-9.3%
$Cl=0.65$	-7.5%	8.1%	-7.5%
$Cl=0.80$	-6.5%	7.0%	-6.5%
$Cl=0.90$ ml/mmHg	-6.0%	6.4%	-6.0%

In questa tabella è da notare il fatto che errore Z_c = errore L_{ao} . Questo è facilmente comprensibile in quanto in questa tabella viene modificata Cl , mentre C_{ao} e L_{ao} restano legate dalla relazione $L_{ao} = \Delta t^2 / (4 * C_{ao})$, che permette il verificarsi dell'equazione 13.



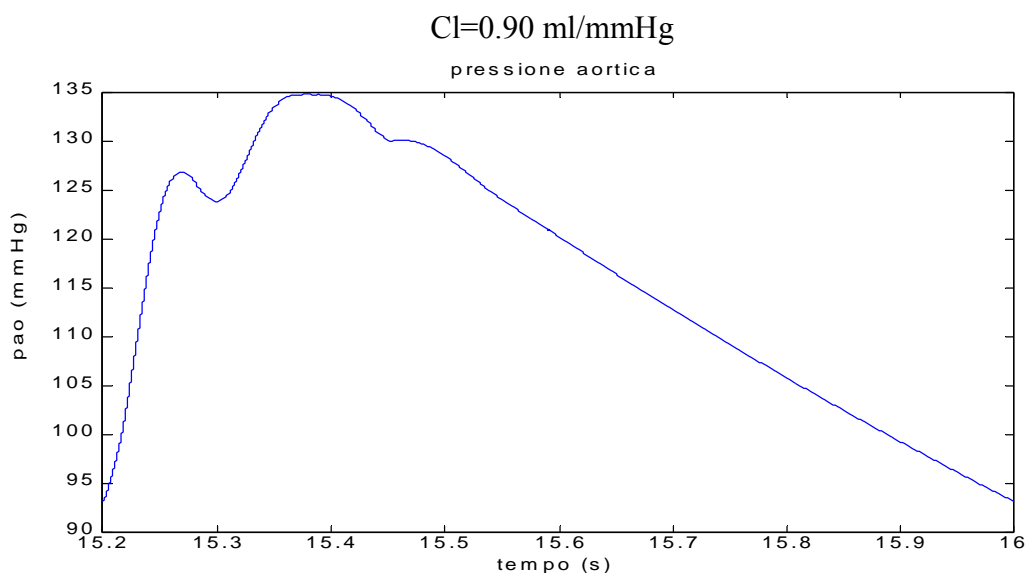


Figura 20 :

Se viene diminuita CI , aumenta la pressione differenziale, cioè pressione massima – pressione minima. Questo avviene nella logica, in quanto diminuire CI significa diminuire l'elasticità delle arterie del circolo sistemico, e se le arterie si irrigidiscono inevitabilmente aumenta la pressione differenziale.

Tabella 11:

Valori impostati: $f=1.25 \text{ Hz}$, $C_{tot}=1.3 \text{ ml/mmHg}$, $R=1 \text{ mmHg/(ml/s)}$, $Lao=2.217$; viene fatto variare il contributo di Cao a C_{tot} (mantengo costante $C_{tot}=1.3 \text{ ml/mmHg}=Cao+CI$ e vario i contributi relativi di Cao e CI):

a)

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
$Cao=C_{tot} * 0.4$	-0.11%	11.8%	11.8%
$Cao=C_{tot}/2$	-0.06%	0.06%	0.06%
$Cao=C_{tot} * 0.6$	-0.0004%	-8.7%	-8.7%
$Cao=C_{tot} * 0.7$	-0.0004%	-17.7%	-17.7%

b)

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
$Cao=C_{tot} * 0.4$	-4.2%	16.7%	7.0%
$Cao=C_{tot}/2$	-7.5%	8.1%	-7.5%
$Cao=C_{tot} * 0.6$	-9.2%	0.6%	-17.1%
$Cao=C_{tot} * 0.7$	-10.4%	-5.7%	-24.3%

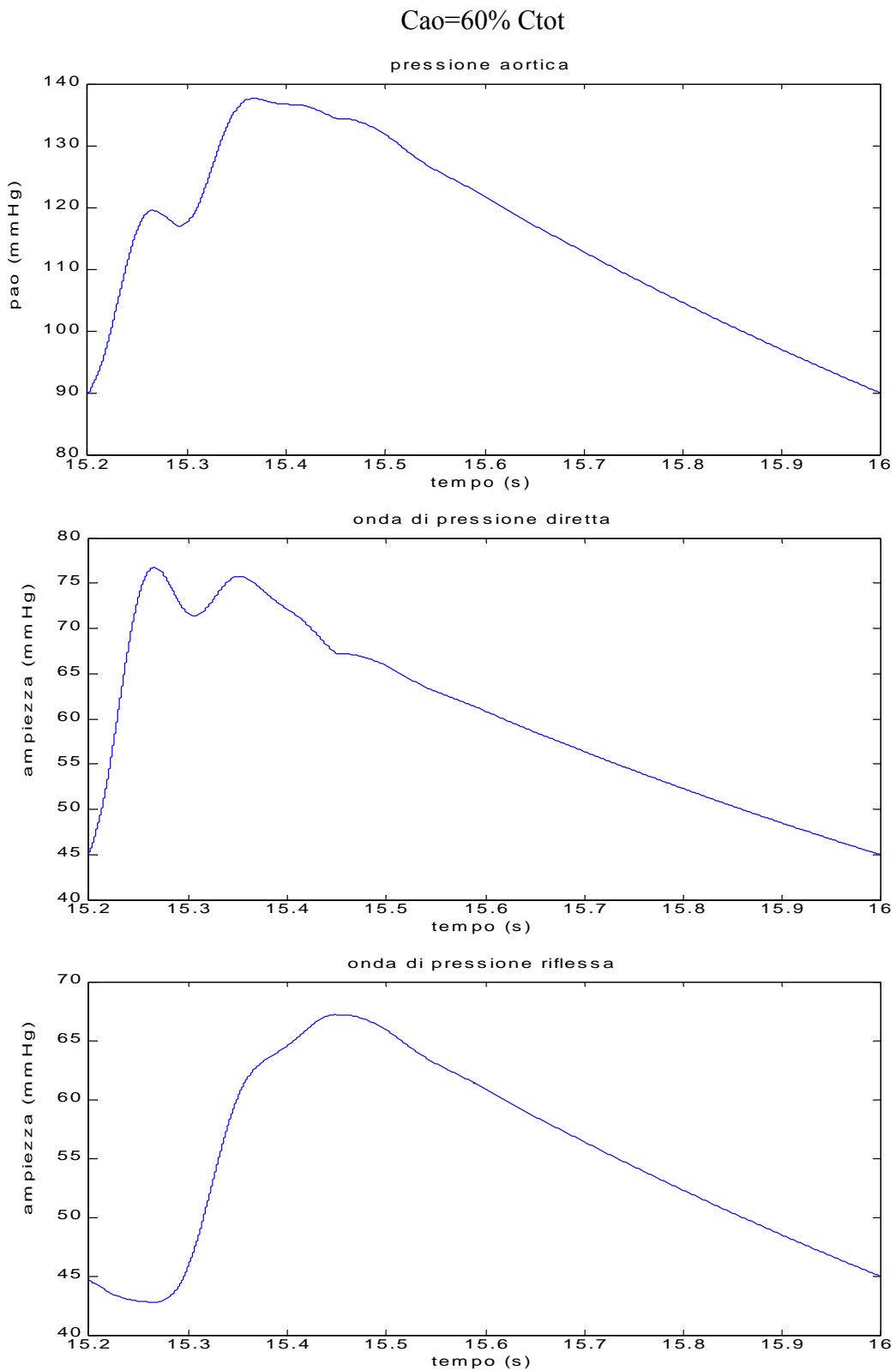


Figura 21:

Se C_{ao} rappresenta percentualmente un valore più alto della C_{tot} , la Z_c diminuisce, quindi la pendenza iniziale dell'onda diretta diminuisce, e aumenta l'ampiezza dell'onda riflessa.

Tabella 12:

Valori impostati: $f=1.25$ Hz, $C_{ao}=C_l=0.65$ ml/mmHg, $L_{ao}=2.217$; viene fatta variare R:

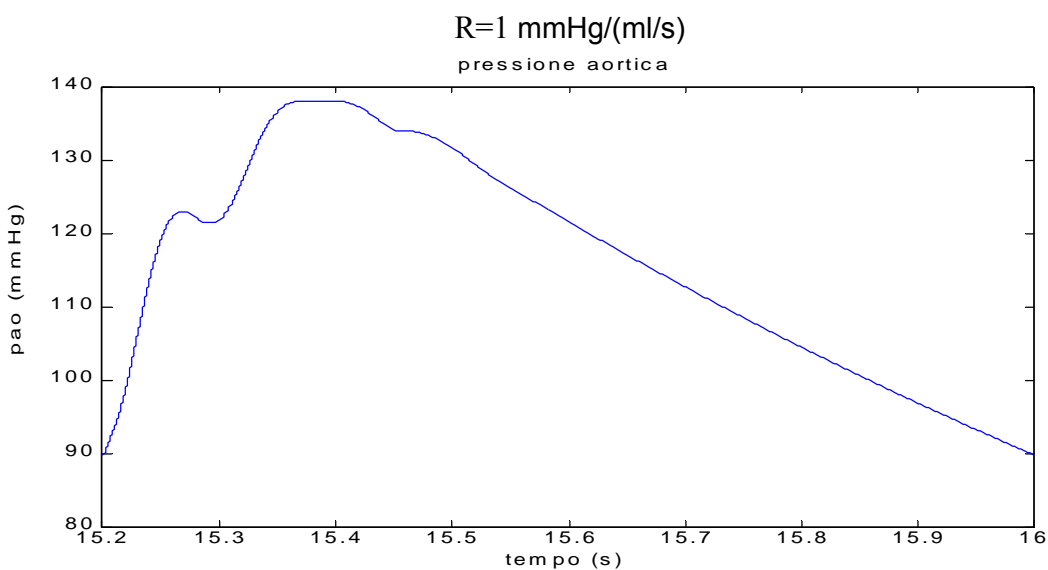
a)

	Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
$R=0.5$ mmHg/(ml/s)	-0.1%	0.09%	-0.1%
$R=0.75$ mmHg/(ml/s)	-0.08%	0.07%	-0.08%
$R=1$ mmHg/(ml/s)	-0.06%	0.06%	-0.06%
$R=1.25$ mmHg/(ml/s)	-0.06%	0.06%	-0.06%

b)

	Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
$R=0.5$ mmHg/(ml/s)	-4.6%	4.8%	-4.6%
$R=0.75$ mmHg/(ml/s)	-6.5%	6.9%	-6.5%
$R=1$ mmHg/(ml/s)	-7.5%	8.1%	-7.5%
$R=1.25$ mmHg/(ml/s)	-8.1%	8.8%	-8.1%

E' interessante notare il fatto che se R diminuisce, diminuisce anche l'errore sulla stima di Z_c . Ciò è spiegabile dal fatto che se viene imposta come carico è solo Z_c , non ci sono onde riflesse, e se non ci sono onde riflesse le formule presentate conducono ad errori nella stima dei parametri molto piccoli, come tra l'altro era già stato evidenziato nella tabella 2.



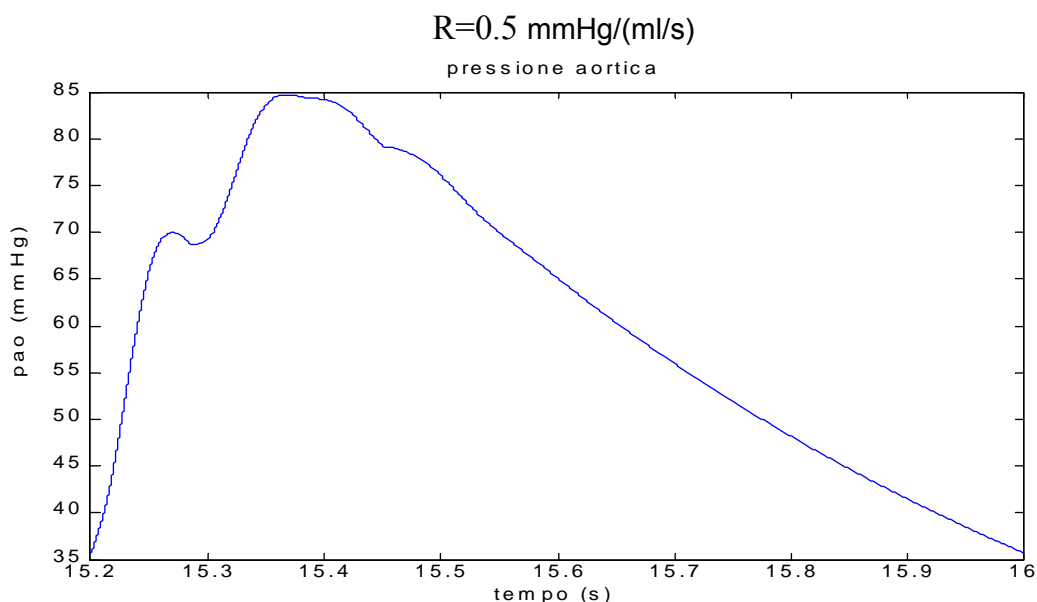


Figura 22:

Andando a variare R, l'effetto principale che si nota è il fatto che la curva trasla in verticale (la forma d'onda tende a rimanere quella originaria). In particolare se viene aumentata R la curva trasla verso l'alto. Questo da un punto di vista fisiologico è accettabile, in quanto, se la portata media rimane la stessa e R aumenta, aumenterà anche la caduta di pressione media ai capi dell'intero albero arterioso ($\Delta P = R * CO$). E' per questo che la pressione media in aorta deve essere più alta.

Tabella 13:

Valori impostati: $f=1.25 \text{ Hz}$, $Cao=Ci=0.65 \text{ ml/mmHg}$, $R=1 \text{ mmHg}/(\text{ml/s})$; viene fatta variare Lao. I valori fanno riferimento a $Lao \text{ base}=2.217 = \Delta t^2 / (4 * Cao)$:

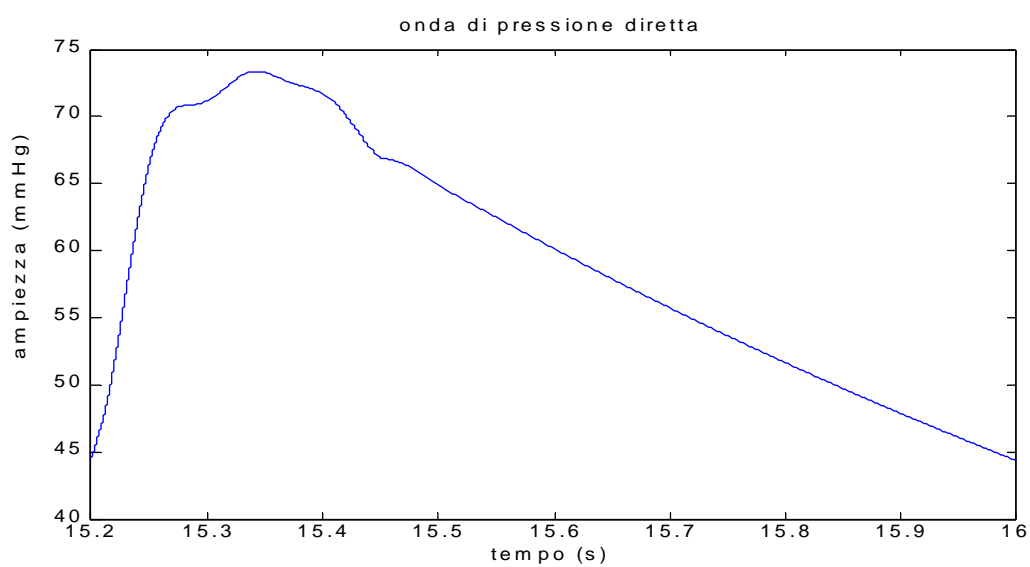
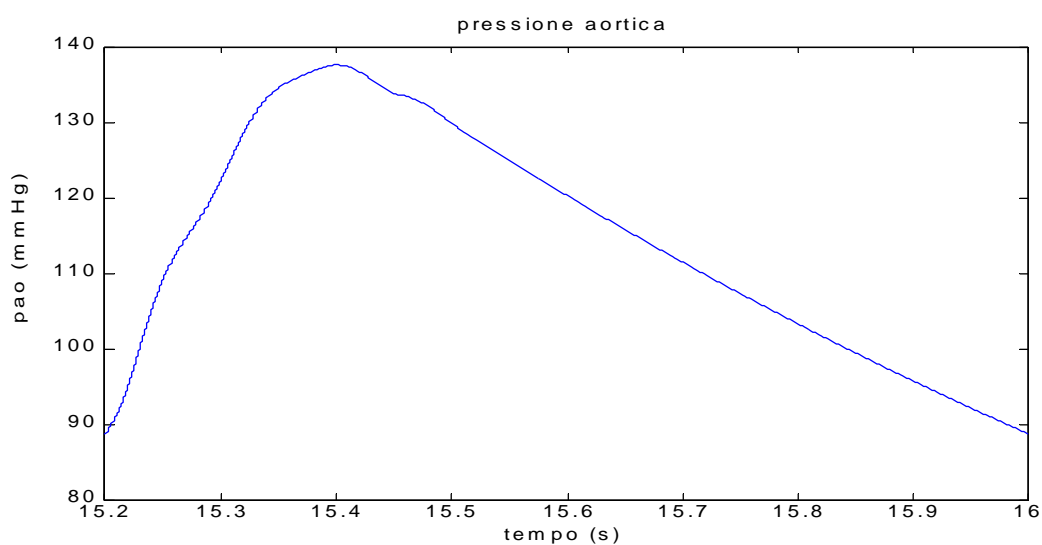
a)

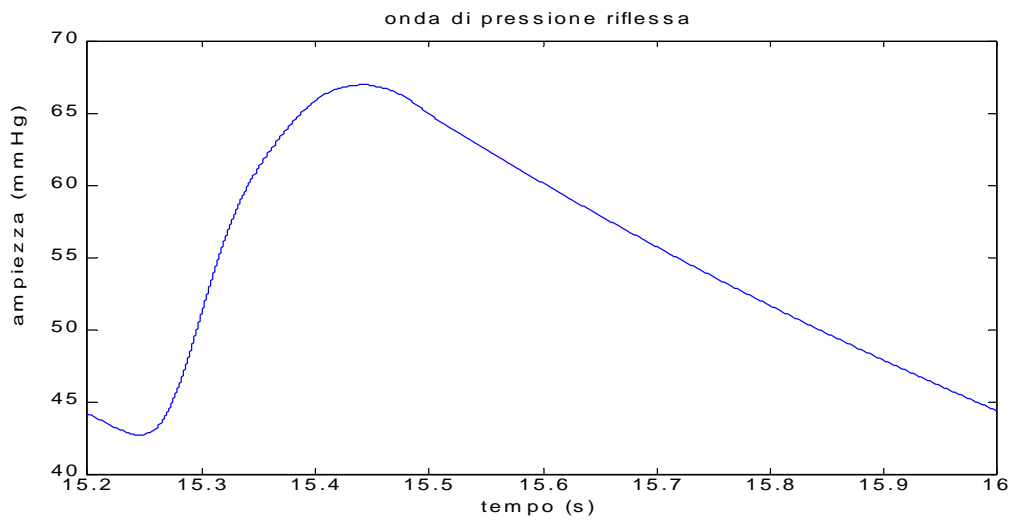
	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
Lao=50% Lao base	-1.1%	36.8%	35.4%
Lao=75% Lao base	-0.6%	16.1%	14.7%
Lao=Lao base	-0.06%	0.06%	-0.06%
Lao=125% Lao base	-0.0031%	-10.5%	-10.5%
Lao=150% Lao base	-0.0031%	-18.4%	-18.4%

b)

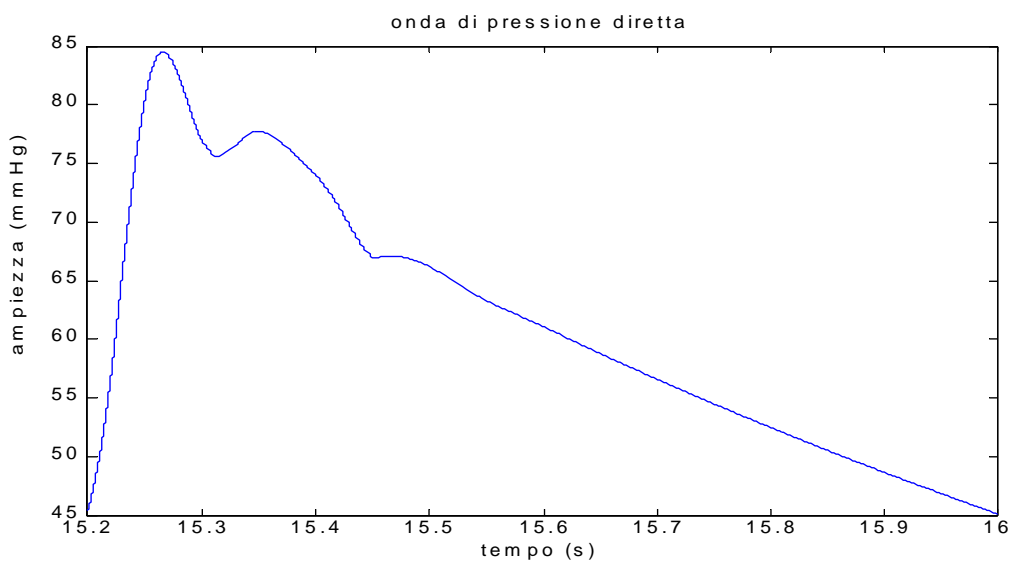
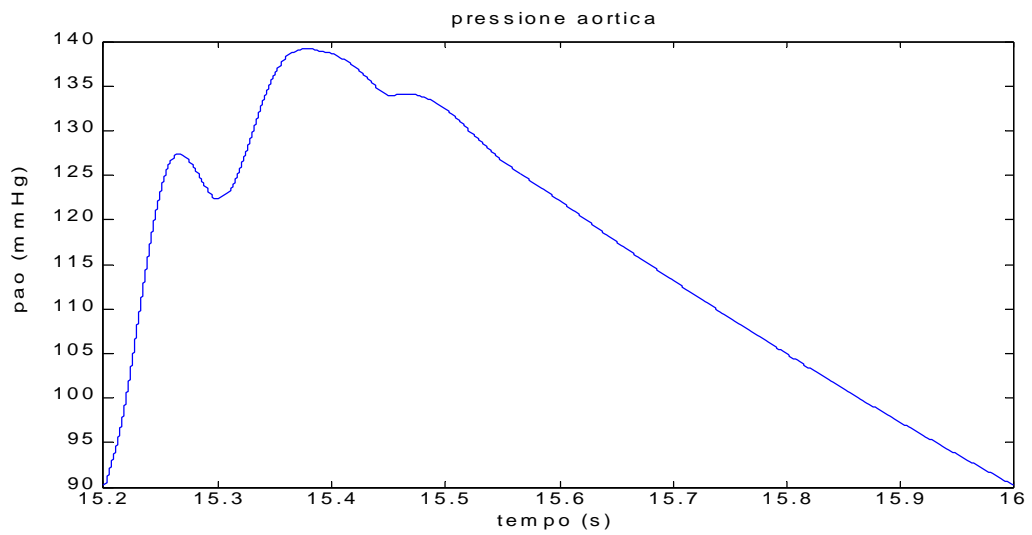
	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
Lao=50% Lao base	-1.2%	43.0%	39.8%
Lao=75% Lao base	-6,20%	23.1%	8.2%
Lao=Lao base	-7.5%	8.1%	-7.5%
Lao=125% Lao base	-6.9%	-4.0%	-16.7%
Lao=150% Lao base	-6.1%	-13.1%	-23.3%

Lao=50% Lao base





Lao=125% Lao base



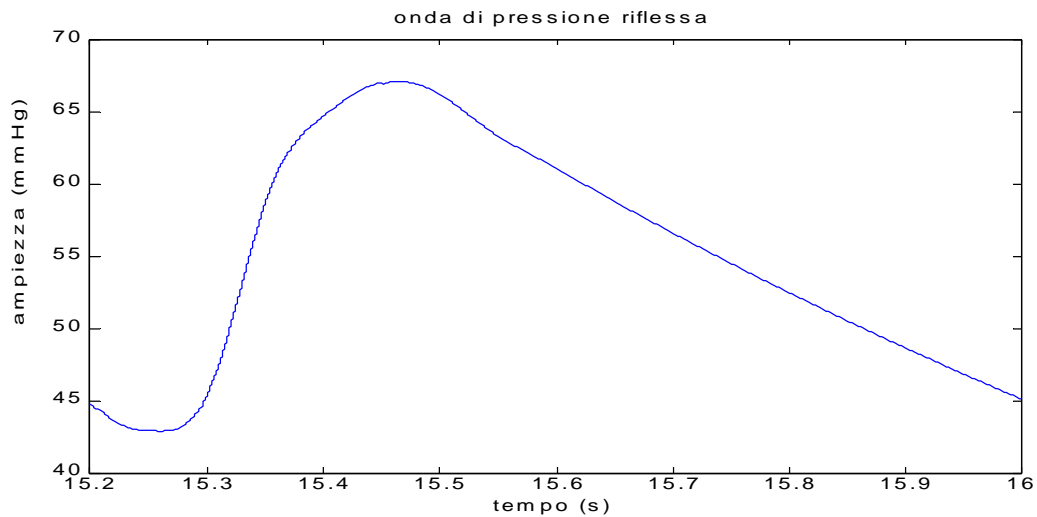


Figura 23:

Aumentando Lao, le onde riflesse impiegano più tempo a tornare, quindi, la forma d'onda di pressione assume quella forte incurvatura in corrispondenza di Pi. Ciò è comprensibile se si guarda la formula 12: aumentare Lao significa diminuire PWV. Si nota anche che la pendenza iniziale dell' onda diretta cambia; in particolare se Lao aumenta, aumenta anche la pendenza iniziale. Anche ciò era prevedibile, in quanto aumentare Lao significa aumentare Z_c ($Z_c = \sqrt{Lao/Cao}$).

Tabella 14:

Valori impostati: $Cao=Cl=0.65$ ml/mmHg, $R=1$ mmHg/(ml/s), $Lao=2.217$; viene fatta variare f:

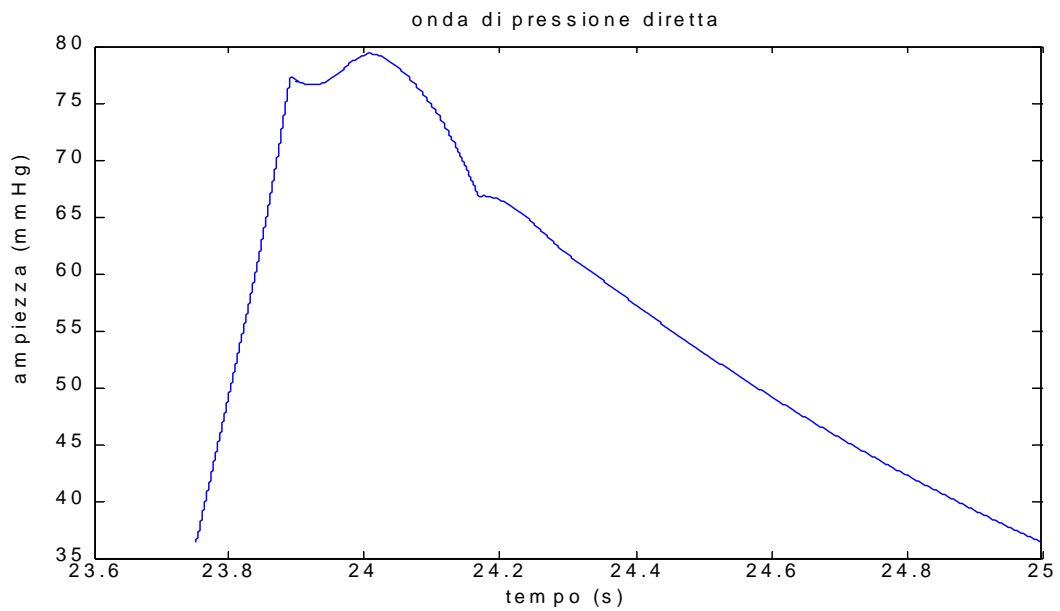
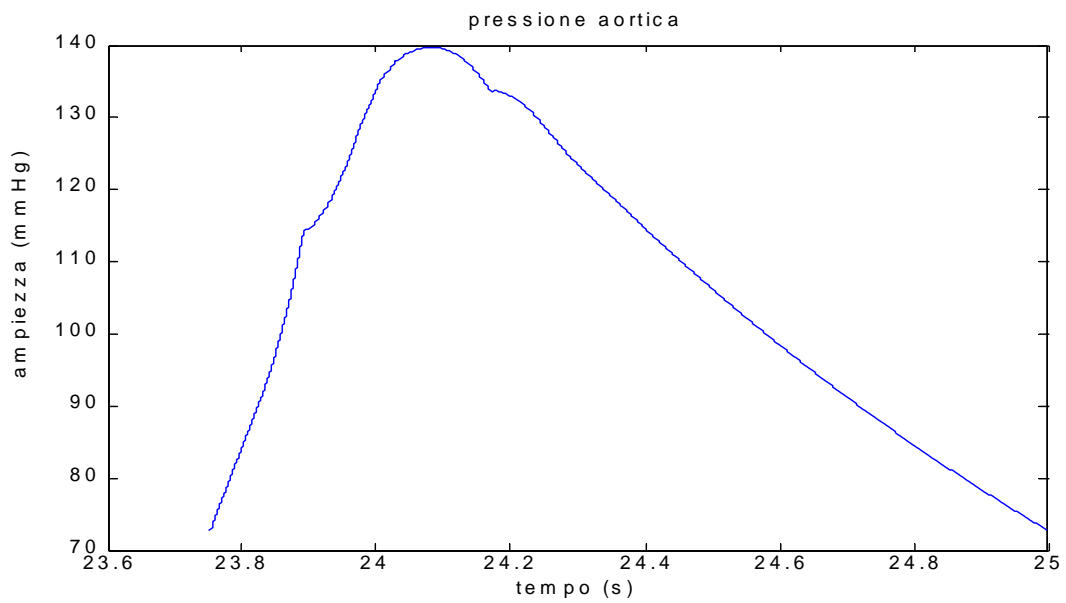
a)

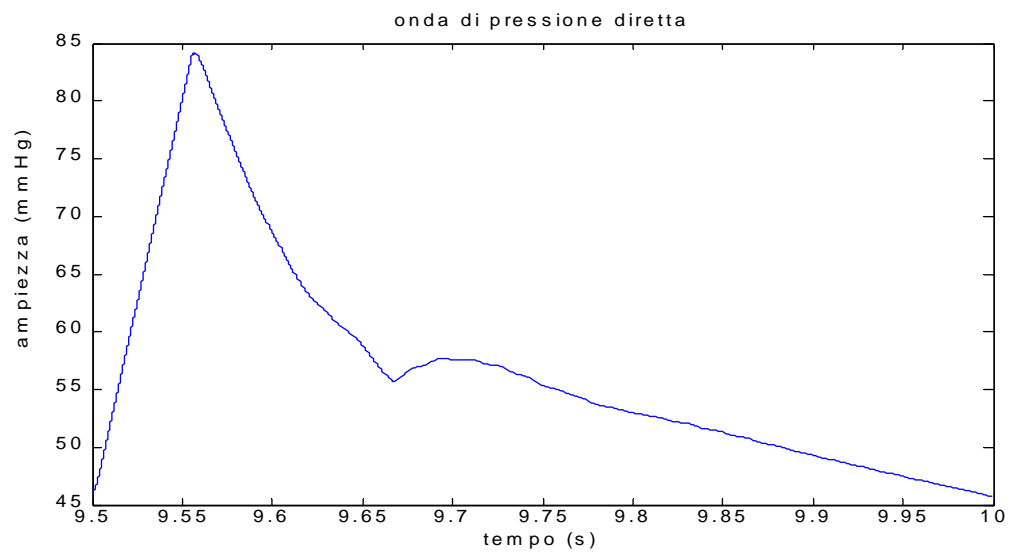
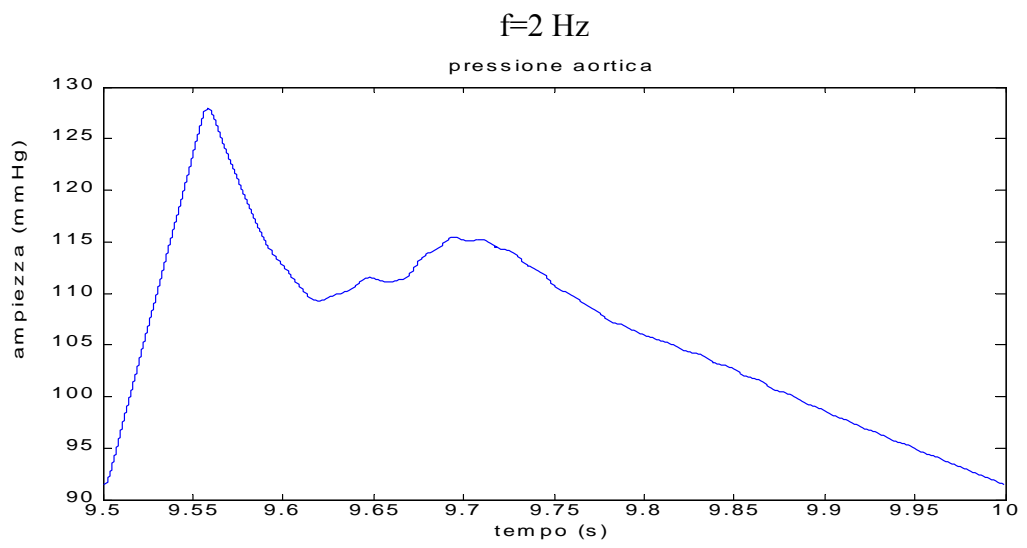
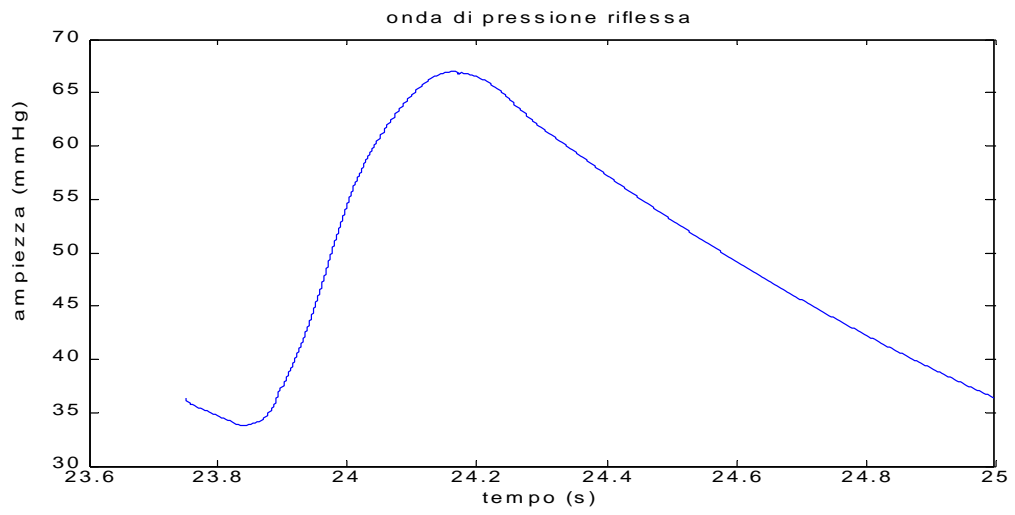
	Errore stima Z_c	Errore stima Cao	Errore stima Lao
f=0.8 Hz	-0.5%	42.7%	42.3%
F=1.25 Hz	-0.24%	0.24%	-0.24%
F=1.5 Hz	-0.17%	-16.5%	-16.8%
f=2 Hz	-0.2%	-37.4%	-37.6%
f=3 Hz	-0.4%	-58.1%	-58.5%

b)

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
f=0.8 Hz	-2.3%	60.0%	52.5%
F=1.25 Hz	-15.0%	17.7%	-15.0%
F=1.5 Hz	-14.5%	-2.5%	-28.7%
f=2 Hz	-13.1%	-28.1%	-45.7%
f=3 Hz	-13.5%	-51.8%	-63.9%

f=0.8 Hz:





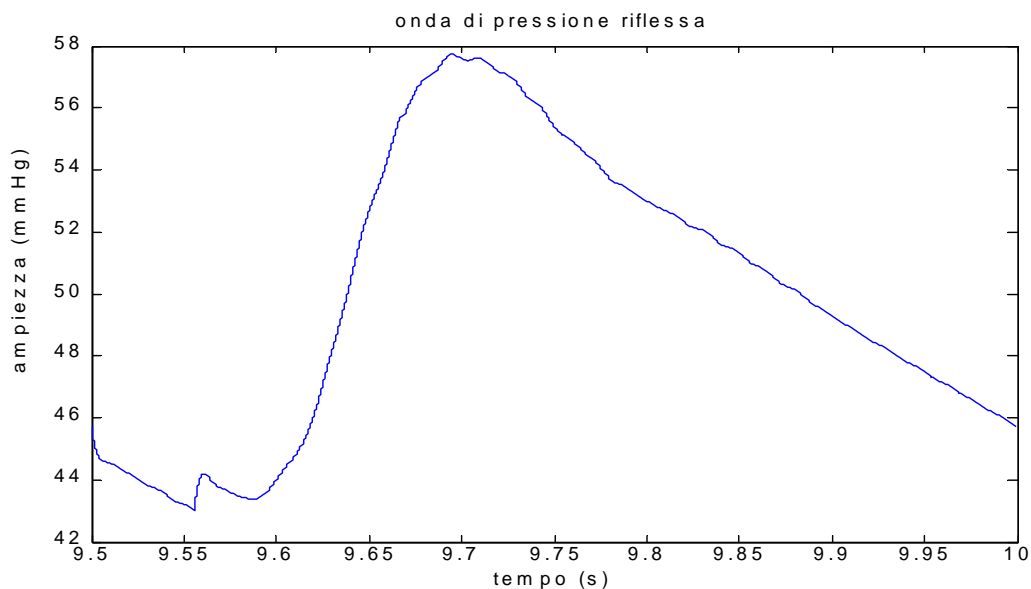


Figura 24:

Aumentando la frequenza si abbassa la pressione sistolica e si alza quella diastolica, cioè diminuisce la pressione differenziale. Inoltre diminuisce l'ampiezza dell'onda riflessa.

Tabella 15:

Valori impostati: $f=1.25$ Hz, $\Delta t = ST/3$, $Cao=Cl=0.65$ ml/mmHg, $R=1$ mmHg/(ml/s), $Lao= \Delta t^2 / (4 * Cao)$; viene fatto variare ST:

b)

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
ST=T/2	-22.5%	29.1%	-22.5%
ST=T/3	-15.0%	17.7%	-15.0%
ST=T/4	-11.5%	13.0%	-11.5%
ST=T/5	-9.5%	10.5%	-9.5%

Vengono ora effettuate delle prove su quelli che quelli possono risultare casi clinici di interesse. Si andranno a stimare Zc, Cao e Lao su tre tipologie di soggetti: individuo giovane e sano, anziano iperteso, e persona affetta da aneurisma aortico.

- Giovane in salute:

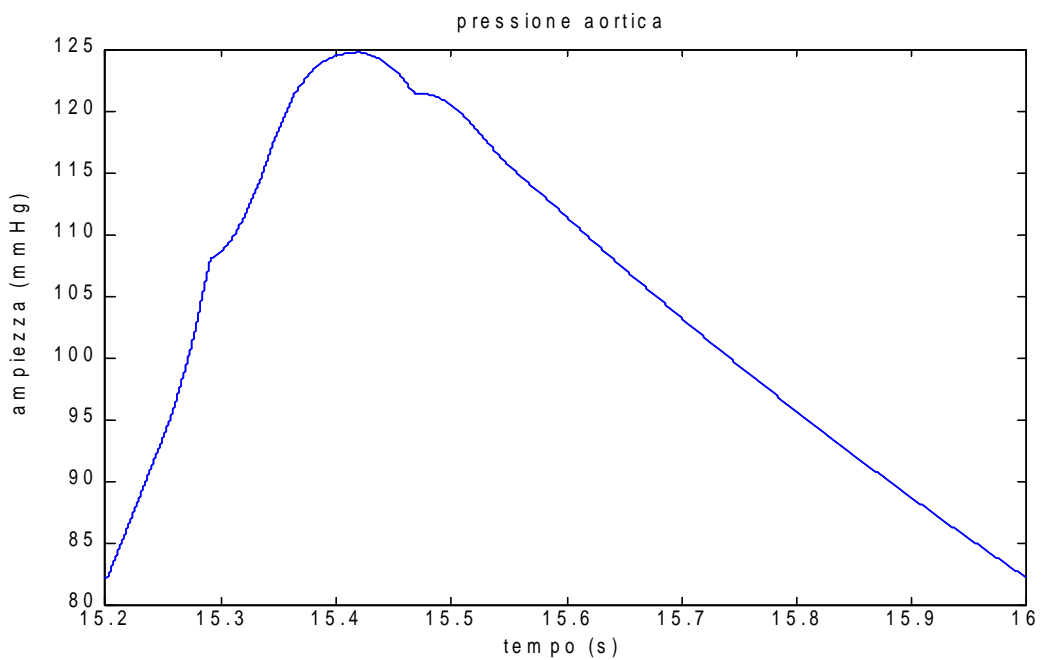
Tabella 16:

Per un giovane in salute valori tipici possono essere i seguenti: C_{tot} 1.3 ml/mmHg, $R=1$ mmHg/(ml/s), $PWV=500$ cm/s che implica una lunghezza effettiva l dell'aorta=20 cm, raggio dell'aorta=2 cm, L_{ao} stimata come $L_{ao} = \rho * l / \text{sezione aorta}$. Viene fatta variare la frequenza cardiaca:

b)

	Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
$f=0.8$ Hz	26.6%	92.2%	97.7%
$F=1.25$ Hz	-5.11%	64.1%	47.7%
$F=1.5$ Hz	-12.6%	48.5%	13.3%
$f=2$ Hz	-16.1%	16.0%	18.4%
$f=3$ Hz	-13.8%	-24.7%	-44.1%

$f=1.25$ Hz



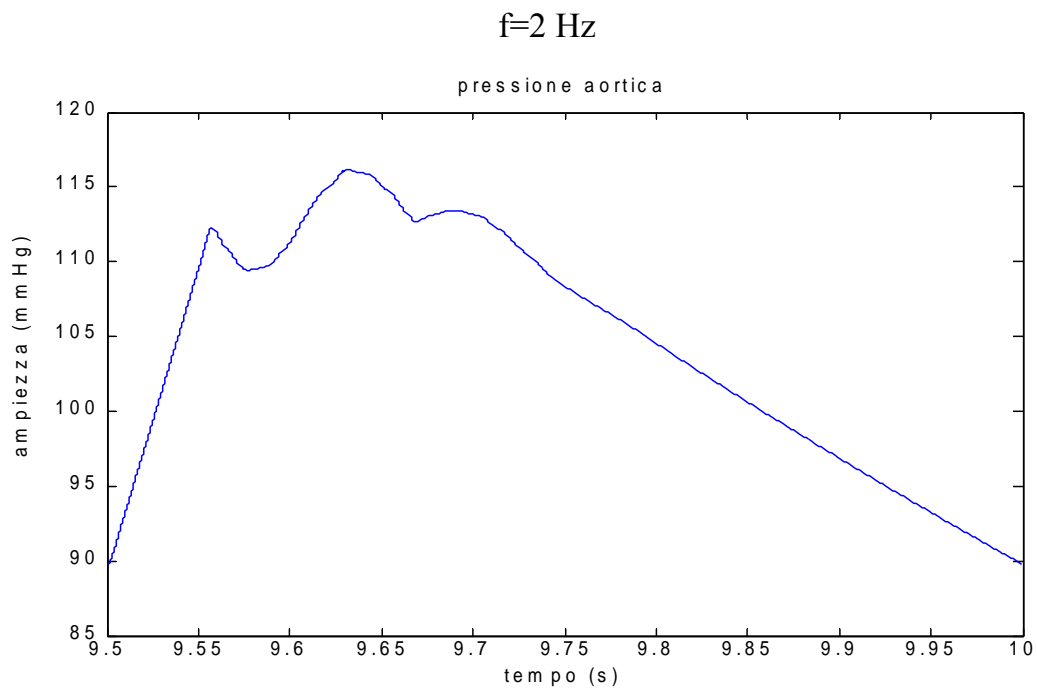


Figura 25:

Pressione aortica risultante dopo l'imposizione della portata fisiologica di figura 16 e dei parametri specificati sopra. Vengono presentate le forme d'onda per frequenze cardiache di 1.25 e 2 Hz.

-Anziano iperteso:

Tabella 17:

Nei soggetti anziani l'elasticità arteriosa tende a diminuire e, nei casi di soggetti ipertesi, si nota un aumento della resistenza totale periferica. Perciò in questa tabella vengono imposte C_{tot} relativamente basse e R_{tot} alte. Gli altri parametri del modello sono i seguenti: $C_{ao}=C_{cl}=C_{tot}/2$, $L_{ao}=2.217$, $f=1.25$ Hz.

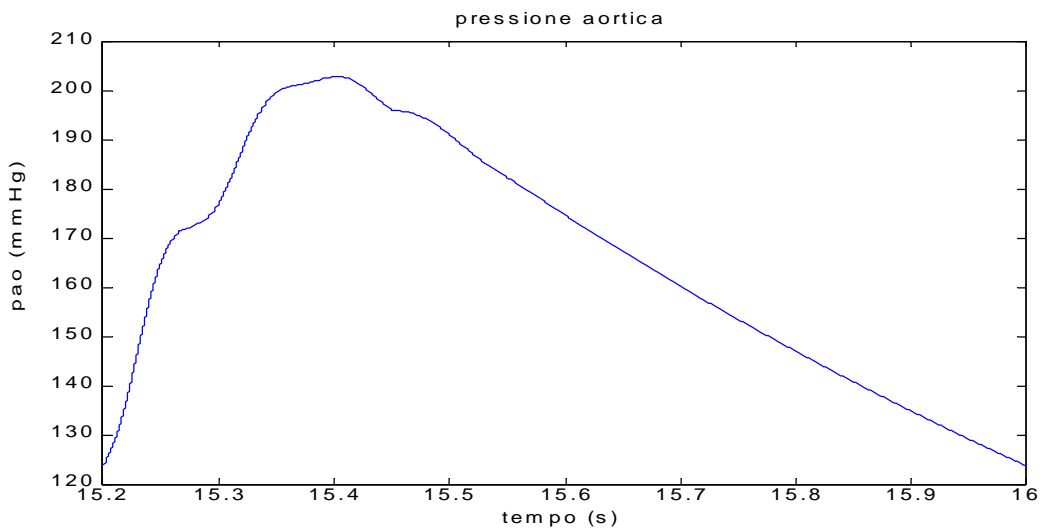
a)

	Errore stima Z_c	Errore stima C_{ao}	Errore stima L_{ao}
$R_{tot}=1.5$ mmHg/(ml/s) $C_{tot}=0.8$ ml/mmHg	-0.4%	15.5%	14.6%
$R_{tot}=1.3$ mmHg/(ml/s) $C_{tot}=0.8$ ml/mmHg	-0.8%	37.3%	21.3%
$R_{tot}=1.2$ mmHg/(ml/s) $C_{tot}=1$ ml/mmHg	-0.4%	15.5%	14.6%
$R_{tot}=1.1$ mmHg/(ml/s) $C_{tot}=1.1$ ml/mmHg	-0.3%	14.4%	13.8%

b)

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
Rtot=1.5 mmHg/(ml/s) Ctot=0.8 ml/mmHg	-5.8%	22.1%	8.4%
Rtot=1.3 mmHg/(ml/s) Ctot=0.8 ml/mmHg	-2.5%	36.2%	29.4%
Rtot=1.2 mmHg/(ml/s) Ctot=1 ml/mmHg	-5.8%	22.1%	8.4%
Rtot=1.1 mmHg/(ml/s) Ctot=1.1 ml/mmHg	-6.0%	21.3%	7.4%
Rtot=1.1 mmHg/(ml/s) Ctot=1.2 ml/mmHg	-7.4%	12.3%	-3.6%
Rtot=1.3 mmHg/(ml/s) Ctot=1 ml/mmHg	-6.4%	21.8%	6.8%

Rtot=1.5 mmHg/(ml/s), Ctot=0.8 ml/mmHg



Rtot=1.3 mmHg/(ml/s), Ctot=0.8 ml/mmHg

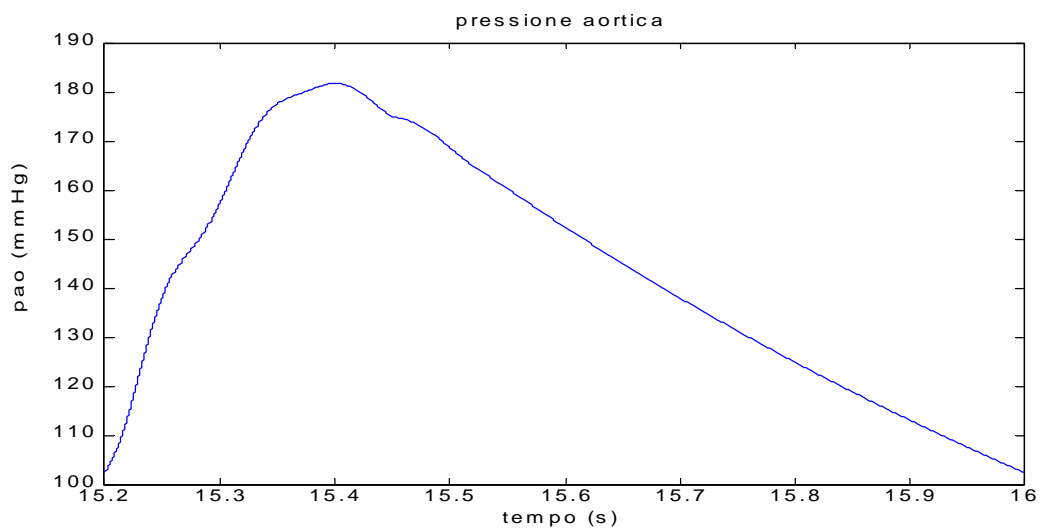


Figura 26:

E' evidente che se R viene aumentata la curva trasla verso l'alto, mentre se Ctot diminuisce (irrigidimento delle arterie) aumenta la pressione differenziale.

- Persona affetta da aneurisma aortico:

Tabella 18:

L'aneurisma aortico è l'abnorme dilatazione di un tratto dell'aorta, dovuta al cedimento della parete vasale la cui componente elastica è stata indebolita da fenomeni degenerativi (ateroscerosi), infiammatori o traumatici. Per questo la persona affetta da aneurisma avrà un valore della Cao maggiore della media. In questa tabella vengono imposti i seguenti parametri: $R=1$ mmHg/(ml/s), $Lao=2.217$; $f=1.25$ Hz, $Cl=0.65$ ml/mmHg:

a)

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
Cao=Cl=0.65	-0.2%	6.4%	6.0%
Cao=1.3, Cl=0.65	-0.03%	-46.8%	-46.9%
Cao=1.5, Cl=0.65	-0.04%	-54.0%	-54.0%

b)

	Errore stima Zc	Errore stima Cao	Errore stima Lao
Cao=Cl=0.65	-7.0%	14.2%	-1.2%
Cao=1.3, Cl=0.65	-5.5%	-43.8%	-49.8%
Cao=1.5, Cl=0.65	-5.5%	-51.4%	-56.5%
Cao=0.8, Cl=0.65	-8.4%	-1.6%	-17.4%
Cao=1, Cl=0.65	-8.5%	-11.8%	-26.3%

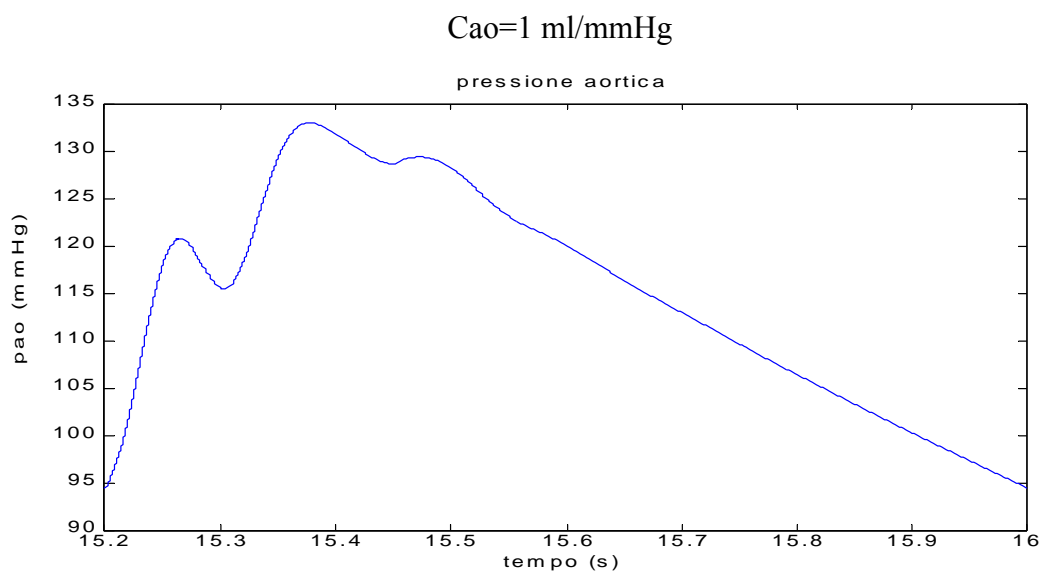
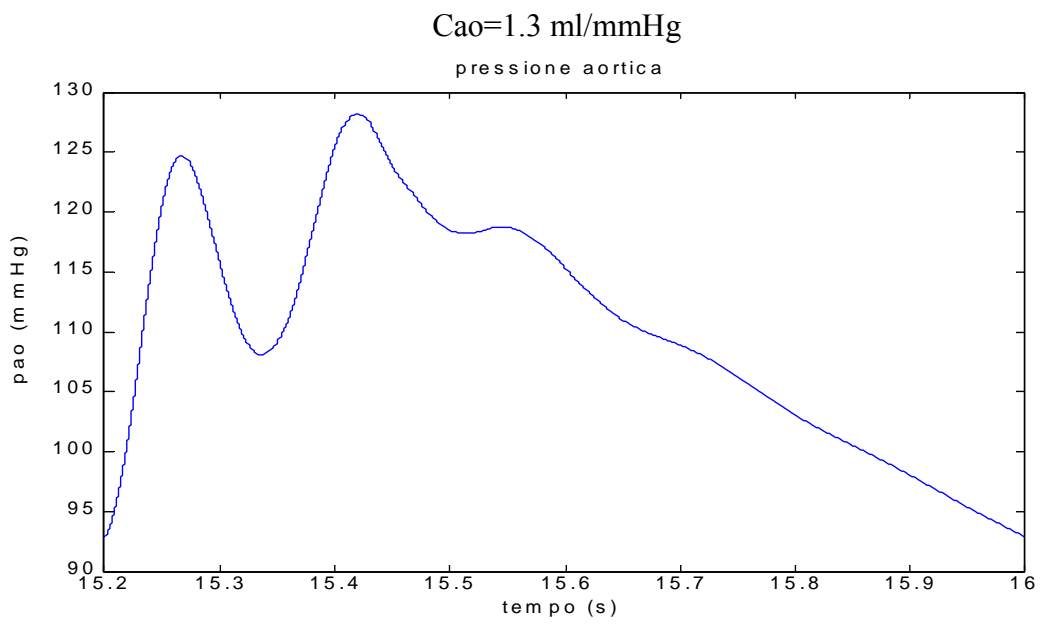


Figura 27:

Mostra le forme d'onda di pressione aortica al variare della Cao, causata da un aneurisma aortico.

6. Conclusione:

Alla luce delle precedenti prove si possono trarre delle conclusioni riguardo le formule proposte per la stima di Z_c , Cao e Lao .

La formula 8, per la stima di Z_c , fornisce ottimi risultati solo in assenza di onde riflesse, mentre in loro presenza l'errore si aggira intorno al 10-15%. Ciò nasce dal fatto che l'ipotesi 1), cioè una relazione pressione-portata lineare all'inizio della sistole, è valida solo in assenza di onde riflesse. In questo caso l'errore commesso nell'articolo è stato considerare nulla l'onda riflessa durante la prima parte della sistole, cosa che nella stragrande maggioranza dei casi clinici non è verificata.

Per quanto riguarda le formule 17 e 19, anche esse conducono ad errori tutt'altro che trascurabili nella stima della Cao e della Lao . Innanzitutto perchè esse si basano sulla conoscenza di Z_c , che non è stimato in maniera ottimale dalla formula 8. Ma soprattutto perchè per ricavarle si è partiti dall'ipotesi 4), cioè l'onda riflessa impiega Δt a tornare al punto di partenza, ipotesi che poi si è tramutata nell'equazione 13 e che presuppone un legame tra Cao e Lao . Questa ipotesi non è sempre verificata nei casi clinici. Perciò laddove l'equazione 13 non risulta verificata, le stime di Lao e Cao risulteranno poco accurate.

Le formule presentate non permettono di stimare i tre parametri in maniera accurata. Inoltre gli errori commessi risultano tanto maggiori quanto ci si allontana dalla situazione in cui tutti le ipotesi di partenza sono verificate.

Infine c'è un altro aspetto da considerare. Uno degli obiettivi che gli autori si erano prefissi era stimare i parametri di cui si è discusso sopra senza la conoscenza della forma d'onda di portata aortica. Prerequisito fondamentale per effettuare ciò è una accurata registrazione della pressione aortica; in particolare è necessaria l'individuazione della pressione nel punto di inflessione (P_i). Anche nei casi di accurata registrazione, P_i non è di facile individuazione; si pensi per esempio alla figura 11. Ciò implica la necessità della conoscenza della forma d'onda di portata.

7. Referenze:

1. Nichols WW. Clinical measurements of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005;18:3S–10S.
2. O'Rourke MF. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1–13.
3. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection in hypertension: pathophysiologic and therapeutic implications. *Curr Hypertens Reports*. 2004;6:436–441.
4. Safar ME, Levy BI. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107:2864–2869.
5. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:554–566.
6. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588–2605.
7. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, et al. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*. 1980;62:105–116.
8. van den Bos GC, Westerhof N, Randall OS. Pulse wave reflection: can it explain the differences between systemic and pulmonary pressure and flow waves? *Circ Res*. 1982;51:479–485.
9. Skalak R. Synthesis of a complete circulation. In: *Cardiovascular Fluid Dynamics*. Bergel DH, ed. New York: Academic Press; 1972:341–376.
10. Milnor WR. *Hemodynamics*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1982.
11. Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonalds blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*. 5th edition. Edwards A, ed. London: Oxford University Press; 2005.
12. Quick CM, Berger DS, Stewart RH, et al. Resolving the hemodynamic inverse problem. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2006;53:361–368.
13. Sagawa K, Lie RK, Schaefer J. Translation of Otto Frank's paper "Die Grundform des Arteriellen Pulses" *Zeitschrift für Biologie* 37: 483–526 (1899) *J Mol Cell Cardiol*. 1990;22:253–277.
14. Bourgeois MJ, Gilbert BK, Donald DE, et al. Characteristics of aortic diastolic pressure decay with application to the continuous monitoring of changes in peripheral vascular resistance. *Circ Res*. 1974;35:56–66.
15. Liu Z, Brin K, Yin F. Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods. *Am J Physiol*. 1986;251: H588–H600.
16. Chemla D, Hébert JL, Coirault C, et al. Total arterial compliance estimated by the stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol*. 1998;274:H500–H505.

17. Stegiopulos N, Segers P, Westerhof N. Use of pulse pressure method for estimating total arterial compliance in vivo. *Am J Physiol.* 1999;276: H424–H428.
18. Mitchell GF, Pfeffer MA. Evaluation and management of patients with uncontrolled systolic hypertension: Is another new paradigm needed? *Am Heart J.* 2005;149:176–184.
19. Dujardin JPL, Stone DN. Characteristic impedance of the proximal aorta determined for the time domain and frequency domain. A comparison. *Med Biol Eng Comput.* 1981;19:565–568.
20. Lucas CL, Wilcox BR, Ha B, et al. Comparison of time domain algorithms for estimating aortic characteristic impedance in humans. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1988;35:62–68.
21. Mitchell GF, Lacourcière Y, Arnold MO, et al. Changes in aortic stiffness and augmentation index after acute converting enzyme or vasopeptidase inhibition. *Hypertension.* 2005;46:1111–1117.
22. Mitchell GF, Arnold JMO, Dunlap ME, et al. Pulsatile hemodynamic effects of candesartan in patients with chronic heart failure: the CHARM program. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:191–197.
23. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Noninvasive determination of age-related changes in the human pulse. *Circulation.* 1989;80:1652–1659.
24. Westerhof BE, Guelen I, Westerhof N, et al. Quantification of wave reflection in the human aorta from pressure alone. A proof of principle. *Hypertension.* 2006;48:595–601.
25. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113:1213–1225.
26. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction. *Heart.* 2006; 92:1616–1622.
27. Lau EOY, Tse HF, Chan RHW, et al. Prediction of aortic augmentation index using radial pulse transmission-wave analysis. *J Hypertens.* 2006; 24:723–730.
28. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy. A consensus document. *Hypertension.* 2007;50:154–160.
29. Hope SA, Tay DB, Meredith IB, et al. Comparison of generalized and gender-specific transfer functions for the derivation of aortic waveforms. *Am J Physiol.* 2002;283:H1150–H1156.
30. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for drug therapy. *Drugs.* 2006;66: 133–144.
31. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000; 162:134–138.

32. Chemla D., Karsten P., Nitemberg A., *Towards new indices of arterial stiffness using systolic pulse contour analysis: a theoretical point of view.*

33. Dispense di bioingegneria dell' A.A 2012/2013 a cura del Prof.

Gianni Gnudi

34. Stergiopoulos N., Segers P., Westerhof N., *Use of pulse pressure method for estimating total arterial compliance in vivo.* **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, 1999, 276, pp. 424-428;

8. Allegati:

Viene riportato il file Matlab dove viene implementato il modello con 10 celle C-L più il Windkessel a tre elementi:

```
% Costruisco un modello della circolazione sistemica arteriosa
per
% verificare sia la forma della pressione aortica in ingresso che
le
% formule ricavate teoricamente nell'articolo scientifico.
% Nel modello l'aorta è rappresentata con 10 celle C-L e il resto
della
% circolazione con il modello windkessel a 3 elementi

clc;
clear all;

% variabili in unità cgs-----pressione in cgs si misura in
Poise/s =1 g/(cm*s^2) = 10^-1 Pa= 1/1333 mmHg
% per passare da mmHg a unità cgs devi moltiplicare per 1333

f=1.25;           % frequenza cardiaca in battiti/ secondo
T=1/f;           % periodo cardiaco in s
```



```

ST=T/3;           % sistolic time in s
DT=T-ST;         % diastolic time in s
Tc=0.000001;     % periodo campionamento in s
fc=1/Tc;         % frequenza campionamento in Hz
ro=1.05;         % densità sangue g/ml=g/cm^3
l=40;           % lunghezza effettiva aorta in cm
raggio=2;        % raggio aorta 1 cm
A=pi*raggio^2;   % sezione aorta in cm^2
Lao=(ro*l/A)/10; % inertanza aortica - ho diviso per 10
perchè essa si divide tra le 10 celle -
conv=1333;       % fattore di conversione da mmHg a g/
(cm*s^2)=Poise/s
R=1*conv;        % resistenza periferica in Poise/cm^3
Cao=0.65/10/conv; % complianza aortica in cm^3*s/Poise
Cl=0.65/conv;    % complianza di carico in cm^3*s/Poise
Ctot=10*Cao+Cl;
ni=0.035;       % viscosità sangue in Poise
r=0;            % resistenza per cella in Poise/cm^3
Zc=sqrt(Lao/Cao);

% creo portata con forma d'onda triangolare con metodo
interpolazione

tempo_salita=ST/3;
CO=100;         % cardiac output in ml/s
SV=CO*T;
Qmax=2*T*CO/ST; % portata max in ml/s
t=[0:Tc:T-Tc];
qforma=[0 Qmax 0 0];
tforma=[0 tempo_salita ST T-Tc];
q=interp1(tforma,qforma,t); % interpolazione lineare di qforma
n=length(q);
figure(1)
plot(t,q)
title('portata aortica')
xlabel('tempo in s')
ylabel('portata in ml/s')

```

```

% assegnamento dei valori iniziali

% p(1)=input('p(0) in mmHg = ')*conv;
% X1(1)=input('X1(0) in mmHg = ')*conv;
% X2(1)=input('X2(0) in mmHg = ')*conv;
% X3(1)=input('X3(0) in mmHg = ')*conv;
% X4(1)=input('X4(0) in mmHg = ')*conv;
% X5(1)=input('X5(0) in mmHg = ')*conv;
% X6(1)=input('X6(0) in mmHg = ')*conv;
% X7(1)=input('X7(0) in mmHg = ')*conv;
% X8(1)=input('X8(0) in mmHg = ')*conv;
% X9(1)=input('X9(0) in mmHg = ')*conv;
% X10(1)=input('X10(0) in mmHg = ')*conv;
% I1(1)=input('I1(0) in ml/s = ');
% I2(1)=input('I2(0) in ml/s = ');
% I3(1)=input('I3(0) in ml/s = ');
% I4(1)=input('I4(0) in ml/s = ');
% I5(1)=input('I5(0) in ml/s = ');
% I6(1)=input('I6(0) in ml/s = ');
% I7(1)=input('I7(0) in ml/s = ');
% I8(1)=input('I8(0) in ml/s = ');
% I9(1)=input('I9(0) in ml/s = ');
% I10(1)=input('I10(0) in ml/s = ');

p(1)=0;
X1(1)=0;
X2(1)=0;
X3(1)=0;
X4(1)=0;
X5(1)=0;
X6(1)=0;
X7(1)=0;
X8(1)=0;
X9(1)=0;
X10(1)=0;
I1(1)=0;
I2(1)=0;
I3(1)=0;
I4(1)=0;
I5(1)=0;
I6(1)=0;

```

```

I7(1)=0;
I8(1)=0;
I9(1)=0;
I10(1)=0;

% creo il vettore pressione aortica

nc=0; % nc = contatore dei periodi

for k=1:20
    clc
    for i=1:n-1
        p(i+1)=Tc/Cao*(q(i)-I1(i))+p(i);
        X1(i+1)=Tc/Cao*(I1(i)-I2(i))+X1(i);
        I1(i+1)=Tc/Lao*(p(i)-X1(i)-r*I1(i))+I1(i);
        X2(i+1)=Tc/Cao*(I2(i)-I3(i))+X2(i);
        I2(i+1)=Tc/Lao*(X1(i)-X2(i)-r*I2(i))+I2(i);
        X3(i+1)=Tc/Cao*(I3(i)-I4(i))+X3(i);
        I3(i+1)=Tc/Lao*(X2(i)-X3(i)-r*I3(i))+I3(i);
        X4(i+1)=Tc/Cao*(I4(i)-I5(i))+X4(i);
        I4(i+1)=Tc/Lao*(X3(i)-X4(i)-r*I4(i))+I4(i);
        X5(i+1)=Tc/Cao*(I5(i)-I6(i))+X5(i);
        I5(i+1)=Tc/Lao*(X4(i)-X5(i)-r*I5(i))+I5(i);
        X6(i+1)=Tc/Cao*(I6(i)-I7(i))+X6(i);
        I6(i+1)=Tc/Lao*(X5(i)-X6(i)-r*I6(i))+I6(i);
        X7(i+1)=Tc/Cao*(I7(i)-I8(i))+X7(i);
        I7(i+1)=Tc/Lao*(X6(i)-X7(i)-r*I7(i))+I7(i);
        X8(i+1)=Tc/Cao*(I8(i)-I9(i))+X8(i);
        I8(i+1)=Tc/Lao*(X7(i)-X8(i)-r*I8(i))+I8(i);
        X9(i+1)=Tc/Cao*(I9(i)-I10(i))+X9(i);
        I9(i+1)=Tc/Lao*(X8(i)-X9(i)-r*I9(i))+I9(i);
        I10(i+1)=Tc/Lao*(X9(i)-X10(i)-Zc*I10(i))+I10(i);
        X10(i+1)=Tc/Cl*(I10(i)-X10(i)/R)+X10(i);
    end

    tg=nc*T+t; % vettore degli istanti di campionamento
    pg=p/conv; % vettore dei valori di pressione aortica
    nell'nc-esimo periodo in mmHg
    nc=nc+1; % incremento del numero di periodi

```

```

figure(100)
plot(tg,pg), hold on
xlabel('tempo (s)')
ylabel('p (mmHg)')

fprintf('Numero di periodi = %g\ (T/Tc) ',nc)

p(1)=p(n); % valore iniziale di pressione per l'nc+1-esimo
periodo cardiaco
X1(1)=X1(n);
X2(1)=X2(n);
X3(1)=X3(n);
X4(1)=X4(n);
X5(1)=X5(n);
X6(1)=X6(n);
X7(1)=X7(n);
X8(1)=X8(n);
X9(1)=X9(n);
X10(1)=X10(n);
I1(1)=I1(n);
I2(1)=I2(n);
I3(1)=I3(n);
I4(1)=I4(n);
I5(1)=I5(n);
I6(1)=I6(n);
I7(1)=I7(n);
I8(1)=I8(n);
I9(1)=I9(n);
I10(1)=I10(n);
end
hold off

figure(10)
plot(tg,pg) % grafico dell'ultimo periodo
xlabel('tempo (s)')
ylabel('pao (mmHg)')
title('10 celle CL + wind 3')
hold on
plot((nc-1)*T+tempo_salita,pg(uint32(tempo_salita*fc)), '*')

```

```

legend('q max quando *')
hold off

% ricerca del punto di inflessione imponendo che si trovi dove la
derivata
% prima della pressione aortica è minima in quell'intorno

pg_primo=(pg(2:end)-pg(1:end-1))/Tc;      % pg_primo è la derivata
di pg=pao nell'ultimo periodo cardiaco
figure(14)
tempo=[(nc-1)*T/Tc:((nc)*T-2*Tc)/Tc]*Tc;
plot(tempo,pg_primo)
hold on
plot((nc-1)*T+tempo_salita,pg_primo(uint32(tempo_salita*fc)),'*')
legend('q max quando *')
title('derivata della pao')
hold off

pm=pg_primo(ST/6*fc:ST/2*fc); % pm è un vettore con gli stessi
valori di pg_primo, ma solo nell' intorno del punto di
inflessione

% cerco l'istante in cui pm è minimo

j=1;

while pm(j)>min(pm)

    j=j+1;
end

t1=(nc-1)*T+ST/6+j*Tc;
% t1 è il momento in cui pm è minimo, cioè t1 è il momento in cui
la derivata
% prima della pressione aortica è minima in quell'intorno. Quindi
t1 è il momento a cui
% corrisponde la pressione di inflessione Pi

```

```

figure(14)
hold on
plot(t1,min(pm),'+')
legend('+ = punto di minimo locale' , ' * = punto corr. a q max')
hold off

figure(10)
hold on
plot(t1,pg(uint32((t1-(nc-1)*T)*fc)),'+')
legend('+ = punto di inflessione' , ' * = punto corr. a q max')
hold off

% stima Zc e Cao e Lao con formule fornite nell'articolo
% supponendo che il punto
% di inflessione sia in corrispondenza del momento in cui la
% portata è max

Cao_modello=Cao*10
Lao_modello=Lao*10
Zc_modello=sqrt(Lao/Cao) % è la Zc che ho aggiunto nel
Winkessel a tre elementi
indice=tempo_salita*fc; % in corrispondenza del quale la
portata è max
Zcar_stimata_se_supponiamo_Pi_quando_qmax=(pg(uint32(indice))-
min(pg))*1333*ST/(2*SV) % in unità cgs
Cao_stimata_se_supponiamo_Pi_quando_qmax=tempo_salita/
(2*Zcar_stimata_se_supponiamo_Pi_quando_qmax) % in unità cgs
Lao_stimata_se_supponiamo_Pi_quando_qmax=tempo_salita*Zcar_stimat
a_se_supponiamo_Pi_quando_qmax/2 % in unità cgs

errore_percentuale_stima_Zc=(Zcar_stimata_se_supponiamo_Pi_quando
_qmax-Zc_modello)/Zc_modello*100
errore_percentuale_stima_Cao=(Cao_stimata_se_supponiamo_Pi_quando
_qmax-Cao_modello)/Cao_modello*100
errore_percentuale_stima_Lao=(Lao_stimata_se_supponiamo_Pi_quando
_qmax-Lao_modello)/Lao_modello*100

```