

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITA' DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Stima della compliance arteriosa totale dalla misura della velocità
d'onda in aorta

Elaborato in
BIOINGEGNERIA

Relatore
Gianni Gnudi

Presentata da
Giulia Brunetti

Sessione Dicembre 2013
Anno Accademico 2013/2014

Indice

Introduzione.....pag. 4

Capitolo 1: metodi per la stima della complianza

arteriosa totale.....pag. 6

1.1 I metodi.....pag.7

1.1.1 Tecniche per la stima della complianza basate sul modello
windkessel a due elementi..... pag. 7

1.1.2 Tecniche per la stima della complianza basate sul modello
windkessel a tre elementi.....pag. 11

1.1.3 Modello distribuito dell'albero arterioso.....pag. 13

1.2 Risultati.....pag. 16

1.3 Confronto e discussione.....pag. 19

1.3.1 Il confronto.....pag.19

1.3.2 Perché il modello windkessel a due elementi è meglio del
modello windkessel a tre elementi.....pag. 20

1.3.3 Fattori d'influenza.....pag. 22

1.3.4 Condizioni di applicabilità dei metodi di stima della
complianza.....pag. 24

**Capitolo 2: stima della complianza arteriosa totale dalla misura della
velocità d'onda in aorta.....pag. 27**

2.1 La teoria di Bramwell-Hill.....pag. 28

2.1.1 La formula matematica e il modello.....pag. 33

2.2 Calcolo della velocità d'onda e complianza arteriosa totale.....	pag. 36
2.3 I risultati.....	pag. 37
2.3.1 Il coefficiente k.....	pag. 37
2.4 Discussione.....	pag. 40
2.4.1 PWV come indicatore di rigidità arteriosa.....	pag. 40
2.4.2 Problemi metodologici, limitazioni e prospettive.....	pag. 42
Conclusioni.....	pag. 45
Appendice: uso della velocità d'onda per la stima della rigidità arteriosa locale: applicazione di un nuovo metodo.....	pag. 47

Introduzione

La complianza è una grandezza fisica che nell'ambito della bioingegneria rappresenta la variazione di volume per unità di variazione di pressione, in un tratto infinitesimo di vaso sanguigno, esprimendo così la deformabilità delle pareti:

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

A seconda della deformabilità, e quindi della complianza, il volume di sangue presente nel condotto varia, così come varia la pressione che questo esercita sulla parete dello stesso.

Le proprietà elastiche delle pareti fanno sì che il flusso di sangue sia continuo, attenuando le eccessive variazioni di pressione, e quindi anche di flusso, che porterebbero col passare del tempo al deterioramento delle pareti stesse, fino allo sfilacciamento causa di ictus.

Il seguente elaborato si occuperà della complianza arteriosa totale, in particolare modo della sua misurazione, in quanto risulta essere la principale determinante dell'accoppiamento arterio-ventricolare e quindi indicatore di eventuali rischi

cardiovascolari.

In ultima analisi si giunge a comprendere come la compliance arteriosa totale sia strettamente legata a determinate condizioni fisiologiche e patologiche. Infatti, in riferimento alla diminuzione di elasticità dei vasi arteriosi, questa può essere sintomo di una particolare condizione patologica, che poi porta a un conseguente affaticamento cardiaco, oppure indice di una particolare condizione fisiologica come l'invecchiamento cellulare.

La determinazione della compliance totale arteriosa risulta quindi un problema fondamentale a livello medico, che sfocia poi in un problema ingegneristico la cui risoluzione non è banale e soprattutto non univoca.

Nel corso dell'elaborato verranno inizialmente analizzati i metodi tradizionalmente utilizzati per la stima della compliance arteriosa totale, esprimendone lati positivi e problematiche, dalle quali è scaturita la necessità di introdurre un nuovo metodo.

Questo lavoro tratta infatti principalmente del metodo proposto da Stergiopoulos (Vardoulis O., 2012) che si fonda sulla misura della velocità d'onda in aorta.

Verranno esposti le basi e i mezzi con cui lo scienziato è giunto alla formulazione di questo nuovo metodo, soffermandosi in particolar modo sulle teorie e le sperimentazioni, fatte da altri prima di lui, da cui attinse.

Nella seconda parte saranno esposti e discussi i risultati ottenuti, nonché le limitazioni e i problemi del metodo analizzato. Seguirà una breve conclusione, al fine di riassumere il percorso visto e proporre futuri scenari.

In appendice è riportato uno studio ulteriore svolto da Borlotti (Borlotti A., 2010) che mira alla valutazione della velocità d'onda locale tramite un nuovo metodo. In particolare si riporta l'applicazione all'arteria carotidea e all'arteria femorale.

Capitolo 1:

metodi per la stima della compliance arteriosa totale

La compliance arteriosa totale definisce il cambiamento del volume di sangue in un'arteria in relazione a un dato cambiamento di pressione. La sua misurazione diretta è però difficile, principalmente per due ragioni: non esiste una metodologia semplice per stimare il cambiamento del volume di sangue nell'albero sistemico arterioso e inoltre non è possibile valutare la compliance arteriosa per ogni singolo valore fisiologico di pressione.

Sono stati quindi ricercati metodi in grado di ricavare questa grandezza, basati sulla misurazione della pressione e del flusso sanguigno, così da stimare un "valore tipico" di compliance arteriosa totale, indice della particolare situazione in analisi.

A questi metodi è richiesta l'accuratezza e l'applicabilità in diverse condizioni fisiologiche e patologiche, che si concretizzi quindi in una procedura non invasiva e di facile realizzazione in tutte le situazioni richieste.

1.1 I METODI

Per tutti i metodi i valori di pressione e flusso sono ricavati da un modello al computer che simula con buona approssimazione la distribuzione non lineare dell'albero arterioso sistemico e capace di simulare differenti condizioni fisiologiche e patologiche.

A seconda del metodo, l'albero arterioso sistemico è basato sul modello windkessel a due o a tre elementi.

1.1.1 Tecniche di stima della complianza basate sul modello WK a due elementi

Questo modello windkessel fu introdotto per la prima volta da Otto Frank nel 1899, il quale propose di rappresentare l'albero arterioso sistemico come un serbatoio elastico con complianza costante (C). Questo, attraverso la valvola aortica, riceve sangue dal ventricolo sinistro in modo pulsatile e cede sangue alle arteriole e ai capillari, visti complessivamente come una resistenza vascolare equivalente (R). A valle dei capillari si ha la circolazione venosa sistemica che si suppone a pressione nulla.

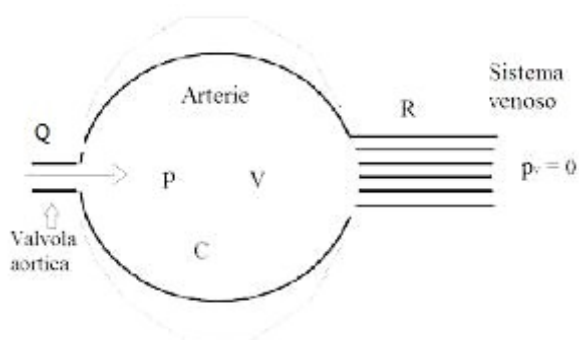


Figura 1: Modello windkessel a due elementi di Otto Frank

A questo modello corrisponde il seguente analogo elettrico: parallelo tra una capacità (C) e una resistenza (R). Il generatore di corrente rappresenta la portata immessa nel serbatoio ipotizzato da Frank e quindi la portata aortica.

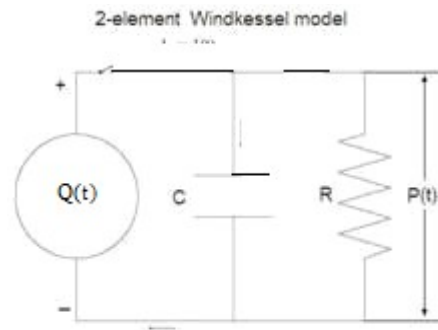


Figura 2: Analogo elettrico del modello windkessel a due elementi

Le equazioni che governano il sistema nel dominio delle frequenze e del tempo sono:

$$Z_{in} = \frac{R}{1 + j\omega RC}$$

e

$$\frac{dP}{dt} + \frac{P}{RC} = \frac{Q}{C}$$

dove Z_{in} rappresenta l'impedenza d'ingresso aortica e la seconda espressione risulta essere il bilancio di volume applicato al serbatoio. In particolare $\omega = 2\pi f$, dove f è la frequenza, t è il tempo e Q è il flusso cardiaco (volume di sangue uscente dal cuore e immesso nelle arterie).

Le tecniche per la stima della complianza basate sul modello windkessel a due elementi di sono:

- il metodo del decadimento diastolico

- il metodo dell'area
- il metodo delle due aree
- il metodo “pulse pressure” (PPM)

METODO DEL DECADIMENTO DIASTOLICO. Questo metodo fa riferimento alla fase di diastole, periodo del ciclo cardiaco in cui non c'è flusso dal cuore nelle arterie ($Q=0$). Il secondo membro della seconda equazione che governa il sistema scompare e integrando si ottiene:

$$P = P_1 e^{-(t-t_1)/RC}$$

dove P_1 è la pressione al tempo t_1 , generico punto di riferimento nella fase diastolica.

Questa espressione rappresenta la pressione con un decadimento monoesponenziale e può essere confrontata con qualsiasi altra pressione rilevata in fase di diastole al fine di valutare la costante di tempo caratteristica RC. Ovviamente la compliance C può essere ricavata quando è noto il valore della resistenza periferica.

In condizioni stazionarie, cioè quando non ci sono variazioni nel battito cardiaco o nel sistema arterioso, R è calcolata come il rapporto tra pressione media e flusso medio.

A livello strettamente matematico questa equazione è valida solo quando il flusso locale è nullo, quindi il metodo può essere applicato solo per la forma d'onda della pressione nell'aorta ascendente e durante la diastole, unica situazione in cui questo si realizza.

METODO DELL'AREA. Questo metodo rappresenta essenzialmente una variazione integrale del metodo sopra citato, con il vantaggio che non presenta una forma esponenziale. La compliance è calcolata dalla formula:

$$RC = \int_{t_1}^{t_2} P dt / (P_1 - P_2)$$

dove P1 e P2 sono le pressioni diastoliche al tempo t_1 e t_2 rispettivamente.

METODO DELLE DUE AREE. La formula qui utilizzata risulta essere la variante integrale dell'equazione governante il modello windkessel:

$$\int_{t_1}^{t_2} Q dt = C(P_1 - P_2) + 1/R \int_{t_1}^{t_2} P dt$$

Questa è applicata a due parti del ciclo cardiaco: dall'inizio della sistole al picco di sistole e dal picco di sistole alla fine del ciclo cardiaco, permettendo così di ricavare due equazioni che si possono risolvere per determinare R e C. Si assume che i due parametri non varino durante il ciclo cardiaco.

Il calcolo di R, rende questo metodo applicabile anche per ricavare la compliance in transitorio, come nel caso in cui non sia possibile rilevare più cicli cardiaci che raggiungono la condizione di regime.

METODO PPM. Questo metodo è stato proposto recentemente da Stergiopoulos (Vardoulis O., 2012) e si basa sul fatto che il modulo dell'impedenza d'ingresso del sistema arterioso è rappresentato con buona approssimazione dal modello windkessel a due elementi applicato per le basse frequenze (dalla prima alla quinta armonica circa). In ogni caso il modello windkessel a due elementi approssima grossolanamente l'impedenza d'ingresso aortica alle altre frequenze in quanto non tiene conto delle geometrie del sistema, soprattutto delle arterie periferiche, la cui pressione e flusso risultano quindi molto distanti dai valori reali.

Questo procedimento applica uno schema iterativo che restituisce il valore di C che dà la migliore approssimazione tra il valore di pressione differenziale misurato e quello predetto dal modello windkessel a due elementi.

1.1.2 Tecniche di stima della compliance basate sul modello WK a tre elementi

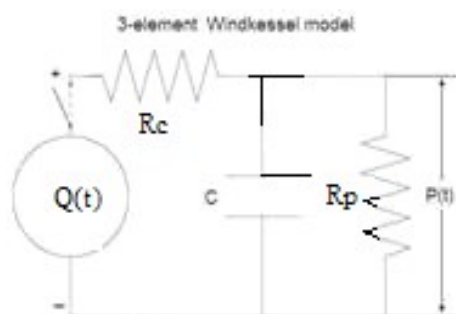


Figura 3: Analogo elettrico del modello windkessel a tre elementi

Questo modello è stato introdotto in quanto in quello a due elementi la combinazione della compliance C e della resistenza periferica R mostra un'impedenza d'ingresso che, soprattutto alle alte frequenze, è abbastanza irrealistica se paragonata con l'impedenza d'ingresso nell'aorta ascendente.

Il modello a tre elementi inserisce, in serie a R ed C , l'impedenza caratteristica dell'aorta ascendente R_c .

Per le grandi arterie, come per esempio l'aorta, l'impedenza caratteristica è un numero reale, così questo valore viene modellato tramite un resistore. Per mantenere la resistenza totale ad un valore uguale a quella trovata con il modello windkessel a due elementi, condizione di impedenza con $Q=0$, la resistenza dei soli condotti periferici è calcolata come $R_p = R - R_c$.

Le equazioni che governano il sistema nel dominio delle frequenze e del tempo sono:

$$Z_{in} = \frac{R_c + R_p + j\omega R_c R_p C}{1 + j\omega R_p C}$$

$$\frac{dP}{dt} = \frac{R_p + R_c}{R_p C} \hat{Q} + R_c \frac{d\hat{Q}}{dt} - \frac{P}{R_p C}$$

I metodi per la stima della compliance basati sul modello a tre elementi di Windkessel sono:

- il metodo Windkessel a tre elementi ottimo
- il metodo integrale
- il metodo dell'impedenza a bassa frequenza

METODO WINDKESSEL A TRE ELEMENTI OTTIMO. Consente di ottenere la migliore approssimazione dei parametri R_c , R_p e C minimizzando l'errore tra la pressione (o il flusso) misurata e il corrispondente parametro ricavato dalla formula nel dominio del tempo. Per fare ciò la resistenza arteriosa totale, $R = R_c + R_p$, è considerata nota (dal rapporto tra pressione media e flusso medio), lasciando da calcolare C ed R_c .

METODO INTEGRALE. L'equazione che governa il sistema nel dominio del tempo è integrata sulla sistole facendo ottenere una relazione con tre parametri incogniti: C , R_p ed R_c . Il valore R_c è ottenuto dividendo la pressione meno la pressione diastolica con il flusso relativo alla prima parte della sistole, assumendo che questa parte del ciclo cardiaco non contenga onde riflesse (Li J. K.-J., 1986).

METODO DELL'IMPEDENZA A BASSA FREQUENZA. Si basa sul modulo dell'impedenza d'ingresso $|Z_{in}|$ (equazione sopra), risolta per la compliance, così da ottenere:

$$C = \frac{1}{\omega R_p} \sqrt{\frac{(R_p + R_c)^2 - |Z_{in}|^2}{|Z_{in}|^2 - R_c^2}}$$

La resistenza periferica totale (R) viene stimata dal rapporto fra pressione media e flusso medio, mentre R_c è calcolata come il modulo medio dell'impedenza ad alte frequenze. Come si vede dalla formula il metodo non è applicabile nei casi in cui il modulo della prima armonica cade al di sotto del valore di R_c .

1.1.3 Modello distribuito dell'albero arterioso sistemico

Tutti i metodi sono valutati utilizzando i dati ricavati da un simulatore dell'albero arterioso sistemico. Questo approccio ha come principali vantaggi quelli di permettere la simulazione di differenti casi d'interesse fisiologico e patologico e di consentire una conoscenza esatta della dipendenza della complianza arteriosa totale dalla pressione. Il modello a computer rappresenta infatti quasi perfettamente la relazione non lineare tra pressione e complianza portando ad una analisi accurata degli effetti delle proprietà non lineari delle pareti arteriose sulla stima della complianza stessa.

L'albero arterioso sistemico è sintetizzato come la somma di 55 segmenti arteriosi, rappresentanti le maggiori arterie. Le arterie periferiche sono invece modellate, ognuna, con un circuito windkessel a tre elementi (Westerhof N. , 1971), al fine di minimizzare riflessioni irrealistiche.

Il modello matematico è basato sulle equazioni monodimensionali del flusso, che tengono conto della non linearità delle pareti arteriose e dei relativi effetti convettivi. Inoltre il sistema tiene conto dell'attrito del fluido e della sua inerzia, ma trascura la viscoelasticità della parete. Questo significa che l'attenuazione d'onda sarà in qualche modo sottostimata e potrebbe influenzare in qualche modo la generale applicabilità ed affidabilità dei risultati.

A completamento del tutto, il sistema si basa sul modello di Langewouters (Langewouters G. , 1984), che dà una rappresentazione delle proprietà non lineari delle pareti vascolari, sottolineando la dipendenza non lineare tra

compliance areolare e pressione, con la seguente relazione:

$$C_a = C_{ref} \left\{ a + b \left[1 + \left(\frac{P - P_a}{P_b} \right)^2 \right] \right\}$$

dove C_{ref} è la compliance areolare alla pressione di riferimento 100 mmHg, P_a è 20 mmHg, P_b è 30 mmHg e a e b sono costanti di valore 0.4 e 5 rispettivamente.

Una rappresentazione di questa relazione è data nella seguente figura.

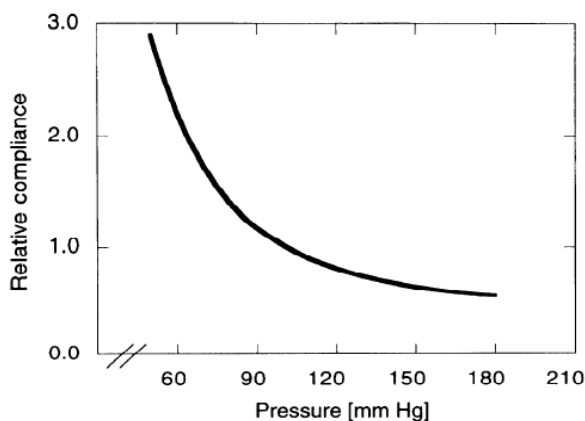


Figura 4: Rappresentazione della compliance in funzione della pressione (Stergiopoulos N., 1995)

Per la simulazione è considerato come caso di riferimento, detto controllo, la situazione in cui la relazione non lineare tra pressione e compliance è applicata a tutti i segmenti arteriosi. Risulta interessante notare, riflettendo sulla formula appena citata, che C_{ref} è differente in ogni segmento arterioso e che, per come sono modellate le arterie periferiche, con circuiti windkessel a tre elementi, ci dà un valore totale di 1.80 ml/kPa.

Per ottenere la compliance arteriosa totale dalla compliance areolare, l'equazione sopra viene integrata lungo la lunghezza di ogni segmento arterioso considerato, al fine di ottenere la compliance volumetrica dei segmenti, utilizzando la

formula $C = \int_0^L C_a(P) dx$, dove L è la lunghezza del segmento. Come si è visto

la compliance areolare è strettamente legata alla pressione, la quale però non è

costante lungo l'albero arterioso. Così, con una precisa integrazione come questa, sono considerate anche piccole variazioni di pressione. La somma di tutte le complianze volumetriche (55 segmenti) è a sua volta sommata alla complianza totale dei vasi periferici modellati con windkessel a tre elementi, ottenendo la complianza arteriosa totale.

Nel caso si volesse simulare un albero arterioso con proprietà elastiche lineari, C_a è considerato costante e uguale a C_{ref} così da rendere la complianza arteriosa totale indipendente dalla pressione e uguale a 9.24 ml/kPa.

Si conclude che sia nel modello lineare che in quello non lineare, alla pressione di 100 mmHg, il valore di C è $9.24 + 1.80 = 11.04$ ml/kPa (1.47 ml/mmHg).

Se quella fin qui analizzata può essere considerata come la condizione di un uomo giovane in ottima salute, per valutare la complianza in altre condizioni fisiologiche e patologiche, i parametri del modello dovranno essere modificati al fine di simulare le condizioni d'interesse.

Per esempio, i segmenti arteriosi periferici potrebbero essere rappresentati come semplici resistenze, invece che con il modello windkessel a tre elementi, al fine di rendere meglio valutabile l'effetto della complianza di questi vasi sulla complianza totale. La situazione di esercizio blando è simulata usando la forma d'onda del flusso nel caso di alta frequenza cardiaca e diminuendo la resistenza periferica della circolazione muscolare del 60%, mentre aumenta la resistenza della circolazione intestinale del 20% e non modificando la resistenza dei vasi cerebrali. Il caso di ipertensione, data da età avanzata per esempio, è modellato invece diminuendo la resistenza di tutte le arterie del 60%, arrivando così a una situazione di bassissima complianza, tipica appunto di questa patologia.

I valori dati in ingresso al modello a computer possono essere riferiti sia alla pressione che al flusso, a livello dell'aorta ascendente. Dando per esempio in ingresso il flusso, il modello restituisce le forme d'onda di pressione e flusso in tutte le localizzazioni dell'albero arterioso sistemico.

La complianza arteriosa totale C è ricavata dall'analisi dei seguenti casi:

1. controllo (frequenza cardiaca di 60 battiti/minuto),
2. sistema arterioso lineare (C costante),
3. complianza dell'impedenza periferica forzata a zero (caso di pure resistenza R),
4. alta frequenza cardiaca (90 battiti/minuto),
5. bassa frequenza cardiaca (36 battiti/minuto),
6. bassa complianza che simula l'ipertensione in età avanzata,
7. esercizio moderato, come in una passeggiata (frequenza cardiaca di 90 battiti/minuto con redistribuzione del flusso medio attraverso appropriati cambiamenti delle impedenze periferiche)

La complianza derivata ($C_{derived}$) è confrontata con la complianza attuale (C_{actual}) alla pressione media a cui è valutata la complianza. Alla fine l'errore relativo è calcolato come $100 \times (C_{derived} - C_{actual}) / C_{actual}$.

1.2 I RISULTATI

Di particolare interesse sono i risultati ottenuti con i metodi basati sul modello windkessel a due elementi, che come si vedrà sono anche i più precisi al fine della stima della complianza totale arteriosa.

Soprattutto nei metodi del decadimento diastolico e in quello dell'area, fondamentale è la scelta dell'intervallo d'integrazione, nell'ambito della diastole.

Non ci sono regole auree per la scelta del tempo d'inizio, t_1 , e di fine, t_2 , nell'intervallo diastolico, ma, in accordo con il modello a due elementi di windkessel, il tempo d'inizio potrebbe essere il tempo in cui il flusso diventa nullo. Nella figura sotto riportata, corrisponde al tempo t_{in} , definito anche come tempo di incisura.

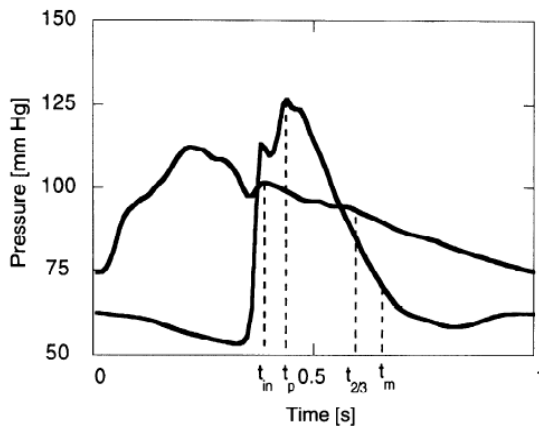


Figura 5: Andamento della pressione in aorta (sopra) e nell'arteria tibiale e definizione del tempo su cui sono applicati i metodi del decadimento diastolico e dell'area. t_{in} , tempo d'incisura; t_p , momento di picco della pressione tibiale; $t_{2/3}$, inizio degli ultimi 2/3 della diastole; t_m , momento in cui la pressione tibiale torna al valore medio. (Stergiopoulos N., 1995)

Attente osservazioni dell'onda di pressione rivelano che la prima gobba diastolica causa una deviazione dal decadimento monoesponenziale. Inoltre il modello windkessel a due elementi assume che le pressioni nel sistema siano simultanee. In estrema sintesi il modello windkessel assume velocità d'onda infinitamente alta e non tiene conto dell'intervallo di tempo necessario all'onda di pressione di arrivare ai vasi periferici. La figura mostra, a tal proposito, l'onda pressoria nell'arteria tibiale anteriore, che si trova a circa 155 cm dal cuore: si nota come la pressione differenziale aumenti nelle arterie periferiche.

Un metodo empirico è scegliere come tempo d'inizio il momento di picco della pressione tibiale (t_p), oppure il momento in cui la pressione tibiale torna al suo valore medio (t_m). Una scelta molto interessante è quella di $t_{2/3}$, che corrisponde all'inizio degli ultimi due terzi della fase di diastole, in quanto si è visto che da questo punto in poi la riflessione delle onde gioca un ruolo minore.

In tutti i casi il tempo finale dell'intervallo è esattamente la fine della fase di diastole ($t=1s$ nella figura).

Per quanto riguarda gli errori, questi risultano essere inferiori al 10%, sempre per i metodi di decadimento temporale e dell'area.

Si è visto inoltre che questi metodi tendono a dare una piccola sovrastima quando si considera l'intero tempo di diastole e cioè $t_1=t_{in}$.

L'osservazione più importante rimane comunque che entrambi i metodi risultano

essere molto sensibili alla durata dell'intervallo e alle condizioni del sistema in diastole. Si nota in particolare un drammatico incremento degli errori quando la durata della fase diastolica si riduce (caso di alta frequenza cardiaca ed esercizio blando).

Un altro interessante aspetto è che nel metodo di decadimento diastolico, a prescindere dall'aumento degli errori nella stima della complianza, la qualità dell'approssimazione, tra segnale reale e segnale calcolato, è molto buona. Questo si può notare dalle immagini qui riportate, che mostrano la sovrapposizione tra segnale di pressione reale e quello ricavato con il metodo del decadimento diastolico, a sinistra, e il metodo windkessel a tre elementi ottimo, a destra. Si fa riferimento a tre casi specifici: il controllo, situazione di bassa complianza ed esercizio blando.

Come si può notare i risultati per la curva monoesponenziale si adattano bene alla pressione aortica in fase di diastole in tutti e tre i casi riportati.

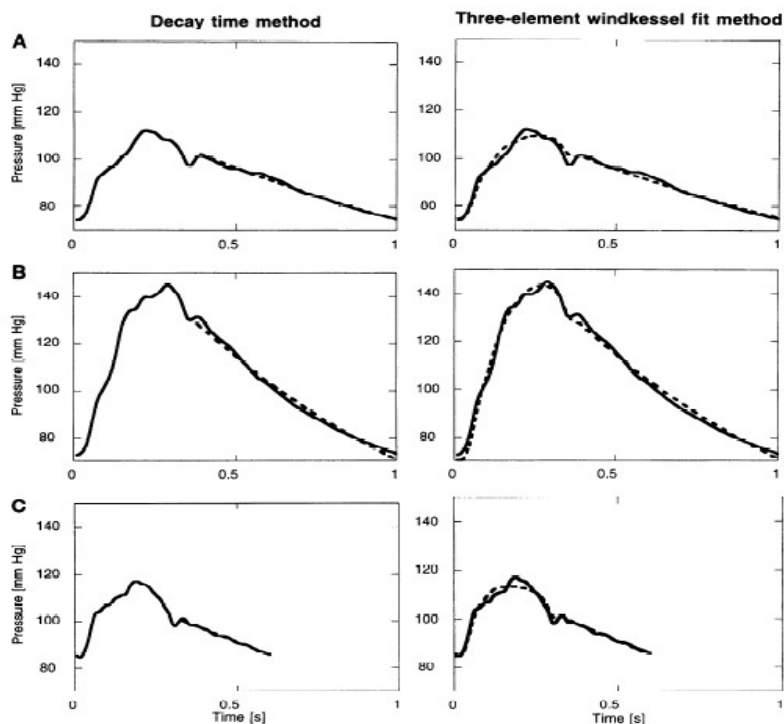


Figura 6: Confronti tra l'andamento della pressione diastolica in aorta con il modello monoesponenziale (a sinistra) e con il modello a tre elementi di windkessel (a destra), e l'andamento non lineare della pressione sistemica arteriosa. A: controllo, B: bassa complianza, C: esercizio blando. (Stergiopoulos N., 1995)

1.3 CONFRONTO E DISCUSSIONE

1.3.1 Il confronto

La tabella qui riportata mostra gli errori nella stima della compliance per tutti i metodi analizzati nelle situazioni d'interesse.

Model	C_{total} , ml/kPa	Control 12.29	Linear 11.04	Pure R 10.51	High HR 12.22	Low HR 12.04	Low C 5.25	Exercise 11.21
Two-element WK	Decay time method	11.5	1.1	15.1	46.5	7.9	9.7	41.2
	Area method	14.9	6.2	10.2	31.6	9.9	8.8	35.4
	Two-area method	-13.0	-4.8	-2.4	-20.6	5.4	3.9	-20.4
Three-element WK	Pulse pressure method	-0.3	1.4	7.6	-5.7	10.2	17.4	6.0
	Three-element WK	22.0	15.9	27.4	42.0	14.0	-14.0	38.7
	Low-frequency impedance Integral method	46.4 54.7	41.3 42.2	47.9 49.3	NA 105	19.6 20.5	23.3 26.2	NA 91.7

Tabella 1: Errori nella stima della compliance per tutti i metodi (Stergiopoulos N., 1995)

Come si vede il metodo di decadimento temporale e quello dell'area sovrastimano il valore di compliance in quanto le stime, qui sono confrontate con il valore di compliance alla pressione media e non con la compliance alla pressione media nella porzione di fase diastolica in cui i metodi sono applicati. La pressione media sull'intero ciclo cardiaco è sempre maggiore a quella calcolata su una parte di diastole, così la compliance calcolata nel primo caso è minore rispetto a quella nel secondo. Ovviamente la sovrastima è ancora più marcata se i due metodi sono applicati non all'intera diastole ma ad una piccola parte di essa.

Queste osservazioni sottolineano l'effetto della dipendenza della compliance dalla pressione e mostrano come i due metodi più utilizzati non sono sensibili alla compliance alla pressione media, ma alla compliance calcolata in riferimento alla pressione media diastolica.

La tabella evidenzia inoltre che tutti i metodi basati sul modello windkessel a due elementi sono molto più accurati di quelli basati sul modello a tre elementi. Infatti i primi presentano errori in generale inferiori al 10%. Il miglior metodo

basto sul modello windkessel a due elementi, e quindi il migliore in assoluto, è il metodo della pressione, con un errore relativo intorno al 17% nel caso di bassa compliance.

Tutti i metodi basati sul modello windkessel a tre elementi tendono a sovrastimare fortemente la compliance, soprattutto il modello windkessel a tre elementi ottimo, nonostante la sua eccellente approssimazione dei dati di pressione mostrati nel grafico precedente. Questo metodo infatti, oltre a sovrastimare la compliance, sottostima l'impedenza caratteristica. E' chiaro quindi che una buona approssimazione dei dati di pressione, come nel caso del metodo del decadimento temporale, non garantisce un'accurata stima della compliance.

Il metodo meno accurato è il metodo integrale con un range di errore dal 25% al 105%.

1.3.2 Perché il modello windkessel a 2 elementi è meglio del modello windkessel a 3 elementi?

In generale i metodi basati sul modello windkessel a tre elementi presentano una buona approssimazione dei dati come per esempio la pressione (figura 4A), ma quando si usano i valori caratteristici derivanti dal modello stesso per ricavare la pressione, determinano un'onda che devia fortemente dalla forma d'onda della pressione in aorta (figura 4B).

In figura 4C viene invece rappresentato il confronto tra l'andamento della pressione reale e quello predetto dal modello windkessel a due elementi. Si nota come questo dia una forma d'onda filtrata della pressione differenziale reale, giustificando quindi l'accuratezza del metodo PPM .

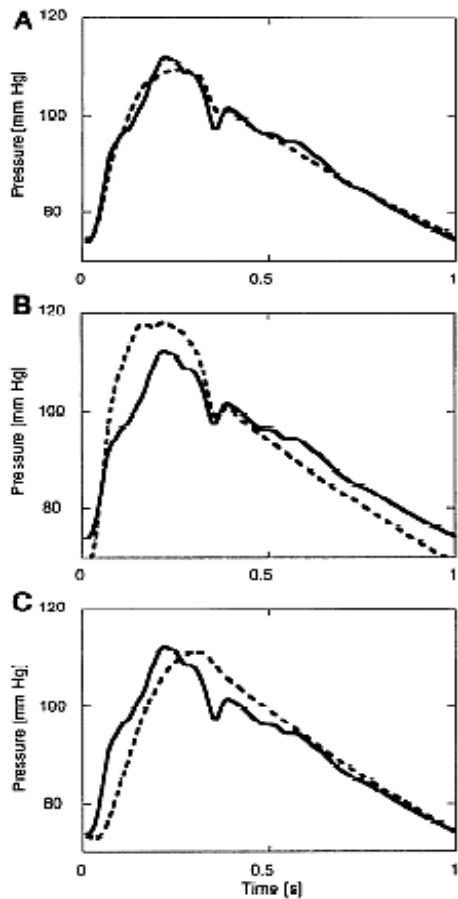


Figura 7: La linea continua rappresenta la pressione in aorta ascendente del sistema arterioso non lineare (andamenti del modello simulati). Trovati R , C ed R_c con simulazione, questi valori sono poi inseriti in tre modelli windkessel diversi al fine di ottenere i valori di pressione. La linea tratteggiata mostra il risultato di migliore approssimazione per (A) il modello windkessel a tre elementi, (B) resistenza periferica, complianza arteriosa totale e impedenza caratteristica inserite nel modello windkessel a tre elementi, (C) resistenza periferica e complianza arteriosa totale nel modello windkessel a due elementi. (Stergiopoulos N.,1995)

Per riassumere si può affermare che il modello windkessel a tre elementi porta ad ottenere delle forme d'onda delle grandezze caratteristiche che mimano molto bene l'andamento di quelle reali, ma non con i valori totali dei parametri calcolati dal simulatore (C , R_p , R_c). Le discrepanze tra il sistema arterioso reale e il modello windkessel a tre elementi sono attribuite all'impedenza caratteristica R_c , che rappresenta la media del modulo dell'impedenza alle alte frequenze e che è inserita in serie al classico modello windkessel a due elementi. Il suo scopo è quello di integrare nel modello l'effetto della complianza dei vasi prossimali (come l'aorta) alle alte frequenze e bilanciare l'inerzia. Pur dando ottimi risultati alle alte frequenze appunto, nel caso di basse frequenze e flusso e pressione costanti, l'inserimento di questa resistenza in serie al modello non è

giustificata e causa significative deviazioni dalla vera impedenza d'ingresso dell'albero sistemico arterioso, quando sono utilizzati i valori reali di complianza arteriosa e resistenza periferica. Ma è proprio in questa condizione di bassa frequenza che la complianza gioca un ruolo fondamentale nel riempimento cardiaco.

Da sottolineare il fatto che sia il modello a due che a tre elementi, sono applicabili equivalentemente nella fase di diastole in quanto in questo caso il flusso è nullo e l'impedenza caratteristica non gioca alcun ruolo.

1.3.3 Fattori d'influenza

DURATA DELLA DISTOLE. In una lunga diastole c'è abbastanza tempo per l'onda di pressione di raggiungere i vasi periferici, oltre i quali le teorie windkessel risultano vere. Se la fase diastolica è corta per la maggior parte di questo periodo le onde devono ancora arrivare ai vasi periferici, così che la tipica forma predetta con windkessel non si presenta (vedi figura 2, forma d'onda della pressione nell'arteria tibiale). La spiegazione è supportata da due casi analizzati, in cui si nota come una fase di diastole relativamente lunga e la velocità di propagazione delle onde nell'albero sistemico influenzino il calcolo. Nella situazione di bassa frequenza cardiaca la fase diastolica è relativamente lunga (0.93 s) e gli errori nella stima della complianza sono inferiori al 2%. Se si considera il caso di bassa complianza C , una riduzione della complianza del 60% causa un aumento del 58% della velocità d'onda. Così le onde arrivano nelle zone periferiche molto più velocemente (t_p risulta shiftato a sinistra), facendo ottenere una fase diastolica in cui cambiamenti simili di pressione si notano in tutte le zone: il modello windkessel è così meglio approssimato e le stime della complianza che si ottengono sono molto più accurate (errore inferiore al 2%).

LINEARITA' E NON LINEARITA' DELL'ELASTICITA' DELLE PARETI. Ci sono piccole differenze nell'accuratezza della stima della complianza tra considerare l'elasticità delle pareti come lineare o non lineare. Si può notare che nel caso non lineare la complianza del sistema dipende fortemente dalla pressione, mentre nel caso lineare la complianza è considerata costante al valore di $C_{ref}=11.04$ ml/kPa.

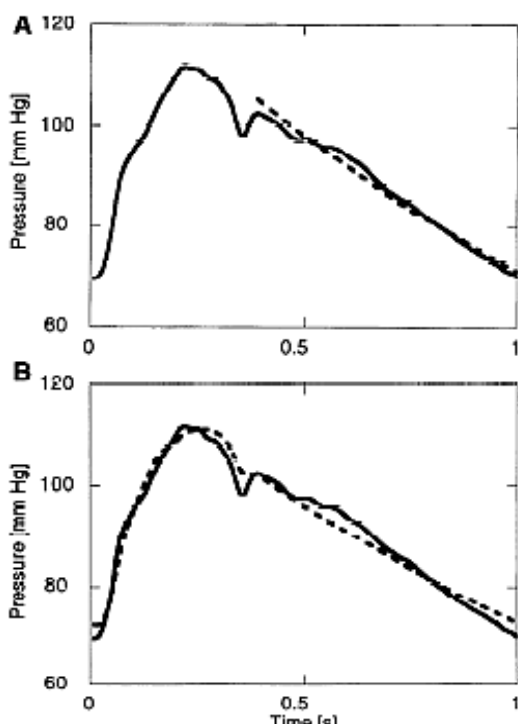


Figura 8: Confronto del decadimento monoesponenziale (A) e del modello a tre elementi di windkessel (B) con la rappresentazione lineare (C costante) della pressione arteriosa. (Stergiopoulos N., 1995)

CONDIZIONI PERIFERICHE. Da studi fatti si è rilevato che eliminando dai modelli windkessel, sia in quelli a due che in quelli a tre elementi, la complianza distale, lasciando quindi solo la resistenza, la complianza arteriosa totale diminuisce in media di 1.78 ml/kPa (1.61 ml/kPa nel metodo del decadimento diastolico e 1.71 ml/kPa nel metodo windkessel a tre elementi ottimo). Per questo motivo la stima della complianza arteriosa totale necessita del contributo delle complianze dei vasi periferici, nonostante queste rappresentino solo una piccola frazione della totale (circa 20%). Il grosso della complianza (65%) è invece contenuto nel tronco aortico (ascendente, discendente ed aorta toracica).

Risulta quindi evidente che i metodi per la stima della compliance sono sensibili non solo a quello che accade nell'aorta e nelle grandi arterie prossimali, ma anche nelle arterie più piccole e nei vasi periferici.

1.3.4 Condizioni di applicabilità dei metodi di stima della compliance

I metodi di stima richiedono la misurazione di alcune grandezze fondamentali relative all'apparato cardiocircolatorio quali:

- forma d'onda della pressione nell'aorta ascendente (metodo di decadimento diastolico, metodo dell'area, metodo a tre elementi ottimo, metodo integrale, metodo dell'impedenza);
- forma d'onda del flusso, simultaneamente a quella della pressione (metodo delle due aree, metodo PPM, metodo a tre elementi ottimo, metodo integrale, metodo dell'impedenza);
- portata media cardiaca (non necessaria nel metodo delle due aree) .

Nel caso del metodo del decadimento diastolico e di quello dell'area la misurazione del flusso non è necessaria e inoltre la portata cardiaca da sola permette la determinazione della resistenza periferica totale (R). Questi fatti rendono i due metodi i più facili da applicare nella pratica clinica rispetto agli altri. D'altro canto entrambi sono soggetti a due strettissime restrizioni: in primo luogo, necessitano di una condizione di flusso nullo, la quale si presenta solo nell'aorta ascendente in fase di diastole e di corretto funzionamento della valvola (non in caso di reflusso per esempio), inoltre, è fondamentale trovarsi in condizione stazionaria per la determinazione della resistenza totale.

Il metodo delle due aree è il meno restrittivo, a parte per la necessità di misurazione continua del flusso. Questo procedimento infatti non richiede condizione stazionaria ed è applicabile per studiare le fasi transitorie delle forme d'onda delle grandezze fondamentali. Inoltre non richiede neanche che il flusso sia nullo e quindi può essere utilizzato anche in parti dell'albero arterioso

diverse dall'aorta.

Il metodo PPM è, come già detto, il più accurato in assoluto. Può essere applicato in ogni localizzazione del sistema arterioso, permettendo di determinare la compliance di singoli segmenti arteriosi. Anche questo metodo richiede la condizione stazionaria per la determinazione della resistenza periferica.

Il metodo windkessel a tre elementi ottimo non richiede in generale condizioni stazionarie e può essere applicato anche in altre localizzazioni sistemiche. Il suo maggior svantaggio è la consistente sovrastima della compliance.

Nel metodo dell'impedenza a bassa frequenza deve essere considerata l'impedenza caratteristica, che viene calcolata come il valor medio del modulo dell'impedenza d'ingresso alle alte frequenze. Questo procedimento è utilizzabile solo alle frequenze in cui il modulo dell'impedenza è più alto dell'impedenza caratteristica, limitando così fortemente la sua applicabilità. Al di fuori di questa condizione il metodo restituisce una stima della compliance sovrastimata e molto inaccurata.

La stima dell'impedenza caratteristica è richiesta anche nel metodo integrale. Qui viene calcolata come il rapporto della pressione meno la pressione di diastole sul flusso nella prima parte della sistole: i valori calcolati hanno una variabilità intorno al 50%. Questo, insieme ai problemi relativi al modello windkessel a tre elementi su cui il metodo è basato, lo rendono molto inaccurato. Anche qui la condizione stazionaria è richiesta, limitando l'applicazione solo all'aorta: nei vasi periferici, infatti, le onde riflesse rendono la stima dell'impedenza caratteristica molto imprecisa.

Possiamo concludere quindi che il metodo del decadimento diastolico e dell'area sono i più semplici da applicare. Necessitano della pressione aortica in funzione del tempo e della portata cardiaca media, dando un'accettabile stima della compliance arteriosa totale. Va comunque ricordato che queste stime sono riferite alla pressione media nella porzione di fase diastolica in cui sono applicati

i metodi. Il metodo delle due aree e quello PPM sono i più accurati e versatili, dando una stima della compliance alla pressione media e potendo essere applicati in ogni localizzazione del sistema arterioso. Permettono inoltre la stima della compliance locale, ma richiedono dei calcoli molto lunghi e complicati.

Tutti i metodi basati sul modello windkessel a tre elementi sostanzialmente sovrastimano la compliance.

Vorrei concludere questa panoramica sui metodi per la stima della compliance ricordando che applicazioni di questi metodi nell'albero arterioso umano o di mammiferi sono state fatte, ma non è possibile confrontare in vivo il valore trovato con la simulazione con quello reale del paziente. Non è neanche possibile a livello fisiologico occludere i vasi periferici e iniettare differenti volumi col fine di ricavare la compliance locale e procedere poi a una somma. Il modello a computer su cui si basano tutti i metodi e che ho esposto sopra, dà però la possibilità di eseguire questi test in quanto fornisce una buona approssimazione dell'albero arterioso sistemico.

Capitolo 2:

stima della compliance arteriosa totale dalla misura della velocità d'onda in aorta

I metodi analizzati nel capitolo precedente hanno come principale limite quello di non permettere un confronto in vivo dei valori ricavati da simulazione con quelli del paziente e la necessità di misure abbastanza complicate da effettuare, come la simultanea rilevazione del flusso in aorta e dell'onda di pressione.

Proprio per questo motivo, Stergiopoulos propone un nuovo metodo per la stima della compliance arteriosa totale (Vardoulis O., 2012).

Il metodo si basa sulla misura della velocità d'onda in aorta (aPWV) che risulta essere non invasiva e relativamente semplice da effettuare. In particolare, il parametro PWV, cioè la velocità d'onda in un condotto generico, come si vedrà, è il parametro per eccellenza per valutare la rigidità delle arterie, in quanto ne indica l'elasticità locale. Al fine di determinare questa velocità egli si basa sulla

rilevazione del tempo che l'onda di pressione impiega per transitare tra due sezioni dell'albero arterioso e la misura della distanza tra esse. In particolare aPWV è valutata tra la carotide e l'arteria femorale ed è risultata essere un indicatore indipendente di rischi cardiovascolari e mortalità, diventando di fondamentale interesse nelle ricerche cliniche. Ovviamente la aPWV è fisiologicamente più rilevante della PWV, che è appunto solo locale, e ricavare la sua relazione con la compliance arteriosa totale (C_T) è il principale scopo di questa ricerca.

Come già detto, la compliance totale arteriosa è anch'esso un indicatore delle condizioni cardiocircolatorie, in quanto gioca un ruolo fondamentale nella modulazione della portata cardiaca, nella funzionalità del ventricolo sinistro e nell'accoppiamento arterio-ventricolare.

La relazione che lega questi due fondamentali parametri è stata ricavata simulando tantissimi casi emodinamici diversi. A tal fine il metodo fa capo a un modello a computer monodimensionale e non lineare dell'albero arterioso, con cui, variando frequenza cardiaca, compliance, resistenza e geometria dei condotti, si ottengono condizioni fisiologiche e patologiche diverse.

Particolarmente importante è sottolineare che Stergiopoulos basa la sua sperimentazione, e quindi il suo modello, sulla teoria di Bramwell-Hill (Bramwell J. C., Hill A. V., 1922) che per primi studiarono la relazione tra velocità d'onda in un'arteria umana e l'elasticità della stessa.

2.1 LA TEORIA DI BRAMWELL-HILL

Questa teoria si basa sugli studi e le sperimentazioni fatti sulla velocità dell'onda in un'arteria umana isolata, spiegandone il meccanismo e come questa sia legata all'elasticità del vaso stesso.

Un'onda viaggia nelle arterie umane a una velocità che va dai 4 ai 10 metri al secondo dipendendo, in piccola parte, dalla velocità del sangue nell'arteria

considerata, e, principalmente, dalle condizioni di elasticità delle pareti.

Sulla base della formula data da Moens nel 1878 (Moens,1878), che semplifica notevolmente la complessa teoria di propagazione delle onde, è possibile scrivere la velocità del fronte d'onda come:

$$v = \sqrt{(Ec/2\rho y)}$$

dove y è il raggio dell'arteria alla fine della diastole, c lo spessore della parete arteriosa, E il modulo dell'elasticità dell'arteria per l'espansione laterale e ρ la densità del sangue. Assumendo ρ costante, E , c e y variano da arteria ad arteria e nessuno di essi è un parametro facile da calcolare. Con una semplice trasformazione è possibile ottenere una versione di questa formula che rende più chiaro il meccanismo della circolazione.

Un piccolo aumento δp di pressione porta ad un piccolo incremento del raggio dell'arteria $\delta y = y^2 \delta p / Ec$, e anche ad un aumento del volume V per unità di lunghezza $\delta V = 2\pi y^3 \delta p / Ec$. Quindi $2y / Ec = dV / V dp$, da cui:

$$v = \sqrt{(V / [\rho dV / dp])}$$

in cui p è espresso in dyne per centimetri quadrati e v in centimetri al secondo. Esprimendo p in mmHg, v in metri al secondo e assumendo $\rho = 1.055$, la formula diventa:

$$v = 0.357 \sqrt{(V / [dV / dp])}$$

dove $(dV / dp) / V$ rappresenta l'incremento del volume dell'arteria per mmHg di incremento della pressione.

La formula mostra come, l'osservazione della velocità d'onda in un particolare

condotto circolatorio ci informi principalmente dell'aumento di estensione del vaso stesso.

Risulta ora chiaro come la velocità d'onda nelle arterie e la loro relativa elasticità siano indicatori dell'efficienza cardiaca. E' stato dimostrato che l'energia sviluppata dal cuore per battito dipende, a parità di altre condizioni, dalla pressione che questo sviluppa. Perciò, se il cuore lavora in modo efficiente, la pressione sviluppata in uscita, dovrà essere la maggiore possibile, che conseguentemente causerà un elevato incremento di volume per millimetro delle arterie e, dalla formula, una bassa velocità dell'onda.

Collegato a questo studio si colloca quello fatto da Roy (Roy, 1880), il quale cerca di dedurre la percentuale di incremento del volume per mmHg e quindi calcolare la velocità d'onda a varie pressioni. Egli esegue diverse sperimentazioni su gatto, cane e coniglio arrivando ad ottenere curve di relazione tra pressione e velocità. Da queste si osserva che la velocità a una data pressione risulta costante, ma appena quest'ultima aumenta anche la velocità cresce, prima lentamente e poi sempre più rapidamente. Roy ipotizza che il fenomeno sia legato ad una caratteristica di tutti i tessuti viventi, in particolare arterie e muscoli, detta "after-action", secondo cui questi continuano ad estendersi se il carico o la tensione applicati sono mantenuti per un certo periodo di tempo. Inoltre le velocità calcolate con la formula di Bramwell-Hill risultano maggiori di quelle reali rilevate in un'arteria umana, e anche questo fatto può essere collegato al fenomeno elastico dell' "after-action", soprattutto dei muscoli, che potrebbero giocare un ruolo nell'estensibilità delle arterie. Negli esseri viventi, la contrazione dei muscoli involontari che circondano i vasi sanguigni potrebbe influenzare la loro estensibilità in senso locale, ma non può di certo modificare la frequenza di trasmissione dell'onda.

Queste ultime ipotesi sono negate dagli studi di Bramwell e Hill.

Essi, con una particolare apparecchiatura, riescono ad osservare direttamente la velocità di propagazione d'onda in un'arteria umana. Nonostante questa

formidabile apparecchiatura, la velocità di propagazione d'onda nel sangue è molto veloce rendendo quasi impossibile la sua misurazione, a meno che non si disponga di un tratto d'arteria considerevolmente lungo. Per questo motivo al posto del sangue, si fa circolare nel sistema mercurio, che incrementa di circa 3.58 volte l'intervallo utile per la misurazione della velocità.

La sostituzione di fluido si dimostra efficace in quanto la velocità di propagazione dell'onda è inversamente proporzionale alla radice quadrata della densità del fluido che scorre nel vaso: essendo la densità del sangue pari a 1.055 e quella del mercurio 13.5, la diminuzione della velocità nel rapporto $\sqrt{13.5/1.055}$ è per esempio di 3.58:1.

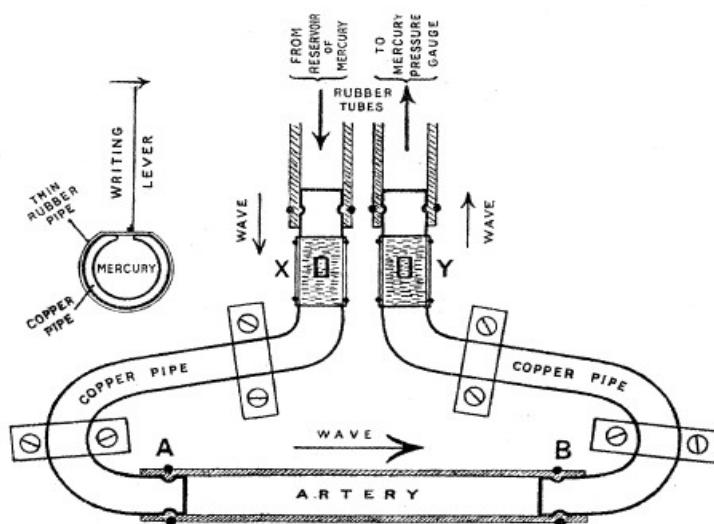


Figura 9: Dispositivo per la misurazione della velocità d'onda in un'arteria umana isolata (Bramwell J. C., 1922)

Il sistema, che simula un condotto arterioso è costituito inizialmente da materiali diversi: la parte compresa tra A e B è un tratto d'arteria reale, generalmente la carotide di un uomo giovane e in salute, mentre il resto del condotto è costituito di materiale rigido. Il dispositivo è collegato in ingresso a un serbatoio di

mercurio, e in uscita a un calibratore di pressione a mercurio, così da poter simulare qualsiasi valore di pressione richiesto. In X ed Y sono presenti due piccole finestre ricoperte di tubo di gomma su cui sono inserite, tramite due piccolissime aperture, due aghi di bambù. Questi vengono utilizzati come pennini che tracciano sulla carta il passaggio nel mercurio dell'onda, rispettivamente nei punti X ed Y. L'onda è generata allargando o stringendo il serbatoio, provocando un acuto e rapido movimento del pennino nella posizione X. In seguito l'onda si trasmette rapidamente lungo la parte rigida del condotto, ma viene ritardata nel suo arrivo ad Y, dall'attraversamento a bassa velocità della zona elastica tra A e B.

Quando l'esperimento sull'arteria è completato, questa viene sostituita da un tubo rigido, sempre tra A e B, e si ripete l'esperimento precedente. In tale situazione, il tempo che l'onda impiega per attraversare questo tratto del sistema è molto inferiore rispetto al caso in cui era presente l'arteria, e questo breve intervallo, detto "errore zero", viene sottratto a quello decisamente superiore del caso precedente, al fine di eliminare ogni imprecisione. La misura dell'intervallo, in entrambi i casi, è possibile confrontando i due livelli registrati nei punti di rilevazione X ed Y.

Con questa metodologia è stato possibile anche ricavare diverse caratteristiche delle arterie, grazie alle misurazioni riportate nella seguente tabella:

Pressure (mm.)	25	57	78	92	110	152	200
Interval observed (secs.) ...	0·079	0·086	0·0665	0·052	0·0465	0·0380	0·0338
Zero error (secs.)	0·014	0·015	0·0156	0·016	0·0170	0·0187	0·0206
Difference (secs.)	0·065	0·071	0·0509	0·036	0·0295	0·0193	0·0132
Velocity (metres p.s.)	1·05	0·96	1·34	1·90	2·32	3·55	5·18
Velocity, blood (m.p.s.) ...	3·76	3·45	4·81	6·80	8·3	12·7	18·5

Tabella 2: (Bramwell J.C., 1922)

Per ottenere i valori relativi al sangue, è sufficiente moltiplicare quanto rilevato per 3.58. Ciò che si può concludere da questo esperimento è lo stesso di quanto rilevato da Roy: la velocità aumenta abbastanza lentamente se ci si trova nel

caso di bassa pressione, poi più rapidamente fino alla situazione di alta pressione, in cui si osservano velocità considerevoli.

In un uomo sano le sperimentazioni rivelano velocità dai 5.8 ai 7.4 metri al secondi, per pressioni medie intorno a 70-75 mm, ma i valori rilevati e riportati in tabella per tale intervallo sono decisamente inferiori. I risultati riportati sopra sono giustificati se riferiti alle pressioni stimate durante la fase diastolica del ciclo cardiaco (80-110 mm): dalla tabella si ricava che 5.8 e 7.4 sono velocità riferite rispettivamente alla pressioni 85 e 102 mm.

Si può affermare, in conclusione, che le velocità rilevate in un essere umano non si distaccano fortemente da quelle rilevate in un'arteria umana isolata, facendo capire come la trasmissione d'onda sia un fenomeno puramente meccanico dipendente dalle proprietà del condotto.

Da questi studi Spergiopulos estrapolò principalmente la rilevante influenza della pressione sulla velocità d'onda e sulla trasmissione della stessa in un'arteria umana, la sua natura puramente meccanica e la sua dipendenza dall'estensibilità dei vasi, che può variare a seconda delle condizioni del momento.

2.1.1 La formula matematica e il modello

La teoria di Bramwell-Hill è utilizzata per ricavare un'equazione matematica che relazioni C_T con aPWV. Per ogni segmento i dell'albero arterioso la compliance volumetrica C_i è uguale a:

$$C_i = \frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{1}{PWV_i^2},$$

dove ρ è la densità del sangue, V_i è il volume e PWV_i è la velocità dell'onda nel segmento i . La compliance volumetrica totale C_T è la somma delle compliance volumetriche dei vari segmenti (C_i):

$$C_T = \sum_i^n C_i = \sum_i^n \left(\frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{1}{PWV_i^2} \right) ,$$

dove n è il numero totale di segmenti arteriosi dell'albero sistemico.

Possiamo introdurre aPWV in questa seconda formula, moltiplicando e dividendo per $aPWV^2$:

$$C_T = \sum_i^n \left(\frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{aPWV^2}{PWV_i^2} \right) \cdot \frac{1}{aPWV^2} .$$

Il termine

$$\sum_i^n \left(\frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{aPWV^2}{PWV_i^2} \right) = k$$

è un coefficiente k che tiene conto del contributo della geometria locale e della velocità d'onda in ogni segmento arterioso. La relazione tra aPWV e C_T diventa quindi:

$$C_T = k \cdot \frac{1}{aPWV^2} .$$

Poichè PWV e il volume arterioso non possono essere misurati in vivo, il termine k è determinato tramite simulazione utilizzando un modello monodimensionale validato per l'albero arterioso sistemico, che tiene conto delle maggiori arterie.

Il modello è stato ovviamente validato (Reymond P., 2011, Reymond P., 2009).

In questo studio sono stati simulati 1000 differenti casi emodinamici variando la

compliance arteriosa, la resistenza, la frequenza cardiaca e la geometria dei segmenti arteriosi.

Nel modello classico dell'albero arterioso di Reymond (Reymond P., 2009) la compliance dipende in modo non lineare dalla pressione. Come descritto da Langewouters (Langewouters G. J., 1982) la relazione richiede un valore di riferimento della compliance (in questo caso a 100 mmHg) che viene poi moltiplicato con un fattore adimensionale dipendente dalla pressione, al fine di ottenere la compliance per ogni valore di pressione.

In questo modello la compliance riferita ad ogni segmento dell'albero arterioso e la resistenza delle arterie terminali cambiano uniformemente, in accordo con fattori scalari casualmente selezionati (range: 0.1-1.0 e 0.6-2.0 rispettivamente per la compliance di riferimento e la resistenza). I cambiamenti di compliance e resistenza sono stati valutati per tre diverse frequenze cardiache (75, 80, 85 bpm) e per tre diverse configurazioni dell'albero arterioso, generati da un aumento o una diminuzione dei segmenti dell'albero stesso dal -10% al +10%. Questo ha permesso di rilevare e valutare una grande varietà di proprietà emodinamiche e meccaniche vascolari.

Le equazioni che governano il modello sono state ottenute integrando equazioni dell'impulso continuo e longitudinale (Navier-Stokes) sulla sezione dell'arteria così da ottenere la loro forma monodimensionale.

Ogni arteria del modello è considerata come un lungo tubo conico e la compliance è definita come funzione non lineare della pressione. Inoltre i vasi distali terminano come modelli windkessel a tre elementi.

La pressione e il flusso che attraversano l'albero arterioso sono ottenuti risolvendo le equazioni governanti il modello, considerando appropriate condizioni al contorno e usando uno schema alle differenze finite.

2.2 CALCOLO DELLA VELOCITA' D'ONDA E COMPLIANZA TOTALE ARTERIOSA

La velocità d'onda in aorta (aPWV) viene stimata determinando il tempo che l'onda impiega a transitare tra due punti d'interesse, detto metodo “foot-to-foot”. Il tempo di transito tra le forme d'onda della pressione prossimale e distale è determinato con una tecnica automatica che trova il minimo della pressione diastolica nella forma d'onda (Chiu Y. C., 1991).

Le forme d'onda sono rilevate in due punti del sistema arterioso facili da individuare anche nella pratica clinica: la carotide e l'arteria femorale.

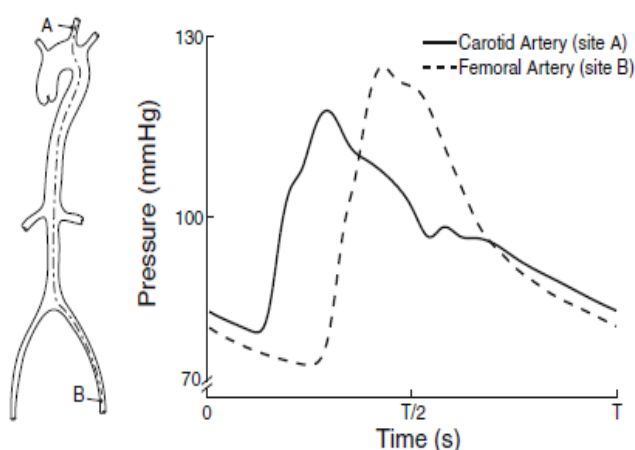


Figura 10: Misurazione di aPWV dalla stima del tempo che l'onda di pressione impiega a transitare dalla carotide (A) all'arteria femorale (B). (Vardoulis O., 2012)

La C_T reale è calcolata come la somma delle complianze volumetriche di tutti i segmenti arteriosi a pressione media, comprese le complianze dei vasi periferici (modellati secondo windkessel).

Risultano così dei valori di complianza compresi tra 0.126 e 2.256 mL/mmHg. La resistenza periferica va da un minimo di 0.600 mmHg s/mL a un massimo di 1.681 mmHg s/mL.

La tabella qui riportata, sintetizza i risultati ottenuti per i 1000 casi simulati.

	Min	Max	Mean	SD
Aortic systolic BP (mmHg)	81.4	179.2	131.0	18.66
Aortic diastolic BP (mmHg)	40.4	123.4	78.7	18.69
Aortic pulse pressure (mmHg)	22.4	128.7	52.3	22.62
Brachial systolic BP (mmHg)	87.9	179.6	142.6	17.90
Brachial diastolic BP (mmHg)	37.8	121.6	76.2	18.61
Brachial pulse pressure (mmHg)	30.6	131.5	66.5	22.39
Mean arterial BP (mmHg)	65.6	138.3	104.8	15.59
Total arterial compliance (mL/mmHg)	0.13	2.26	0.80	0.39
Total vascular resistance (mmHg s/mL)	0.60	1.68	1.16	0.27
Estimated carotid-to-femoral PWV (m/s)	4.07	11.76	7.08	1.37

BP: blood pressure; PWV: pulse wave velocity; SD: standard deviation.

Tabella 3: Caratteristiche descrittive dei 1000 casi simulati (Vardoulis O., 2012)

I valori ottenuti dal modello al computer di C_T e aPWV sono poi adattati in accordo con la relazione fondamentale:

$$C_T = k \cdot \frac{1}{aPWV^2} .$$

In seguito è possibile calcolare anche tre parametri fondamentali, indicatori della qualità e accuratezza del modello: la somma degli errori al quadrato (SSE), R^2 e la radice dell'errore al quadrato (RMSE).

2.3 I RISULTATI

2.3.1 Il coefficiente k

Il valore della costante k , ottenuto dalla relazione tra C_T e aPWV, è 36.7. Gli altri parametri poi calcolati risultano essere: SSE uguale a 29.94, R^2 è 0.8 mentre RMSE risulta 0.17.

Dalla formula

$$\sum_i^n \left(\frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{aPWV^2}{PWV_i^2} \right) = k$$

può essere ulteriormente determinato il valore del coefficiente k , a livello analitico, risultando 39.4.

Dalla stessa teoria di Bramweel-Hill è inoltre possibile determinare tale costante. Ricordando

$$v = 0.357 \sqrt{V [dV/dp]} ,$$

questa può essere ulteriormente evoluta considerando il fatto che $(dV/dp)/V$ è l'incremento del volume dell'arteria per mmHg di incremento della pressione.

Lavorando in percentuale, la formula diventa:

$$v = 3.571 \sqrt{\text{(percentuale di incremento del volume per mmHg di incremento della pressione)}}$$

che può essere ulteriormente generalizzata al fine di determinare la complianza arteriosa totale dal valore locale aPWV:

$$C_T = 37 \frac{1}{aPWV^2} .$$

La relazione tra C_T e aPWV è stata ricavata anche rappresentando graficamente i risultati dei 1000 casi analizzati (figura 11).

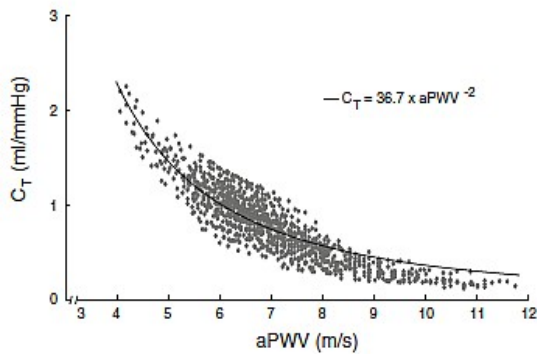


Figura 11: Relazione tra la compliance arteriosa totale e aPWV. (Vardoulis O., 2012)

A conclusione di questo studio si è suddiviso l'insieme dei casi emodinamici analizzati in tre sottogruppi a seconda dei cambiamenti geometrici, che si rilevano durante la sperimentazione, nell'albero arterioso. Per ogni gruppo è risultato un diverso valore di k : 32.8 per la diminuzione del 10% del volume arterioso, 36.9 nel caso di controllo e 41.2 per la situazione di aumento de 10% del volume nelle arterie.

Qui sotto si riporta il grafico che lega la compliance totale ad aPWV per i tre diversi gruppi, al variare della geometria dei vasi.

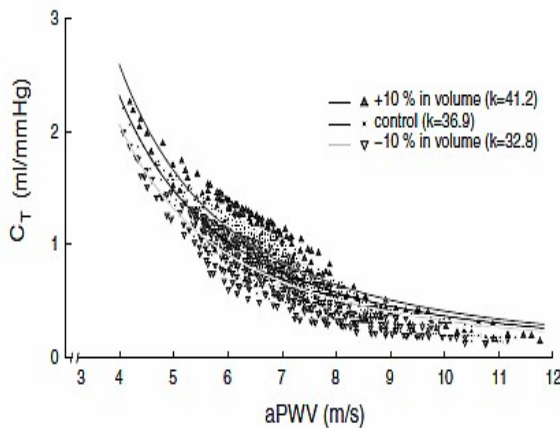


Figura 12: Relazione tra la compliance arteriosa totale e aPWV per i tre sottogruppi in arterie di diversa dimensione (-10%, controllo e +10%). (Vardoulis O., 2012)

Questo ulteriore studio ci fa comprendere come il coefficiente caratteristico che lega la compliance e la velocità d'onda in arteria, dipende fortemente dalla

geometria del condotto in cui si muove; geometria che varia con la pressione esercitata, il volume contenuto e l'elasticità del vaso stesso. Facendo riferimento sempre alla teoria di Bramwell-Hill si può specificare che il coefficiente k dipende dalla somma pesata dei volumi di tutti i segmenti arteriosi. Si ricava che il rapporto tra il coefficiente e il volume della generica arteria è:

$$\left(\frac{1}{\rho} \cdot \frac{aPWV^2}{PWV_i^2}\right) = \frac{k}{V_i} \quad .$$

Si può supporre che il parametro dipenda principalmente dalla dimensione del corpo e che quindi sia identificativo della persona stessa, ipotesi che deve comunque essere ancora verificata con ulteriori studi sia in simulazione che con misurazioni in vivo.

2.4 DISCUSSIONE

2.4.1 PWV come indicatore di rigidità arteriosa

PWV, in accordo con la relazione di Moens-Kortewg, è proporzionale alla radice quadrata del modulo dell'elasticità locale e quindi caratterizzante la rigidità locale in un dato punto dell'albero arterioso ($v = \sqrt{(Ec/2\rho y)}$, con E modulo dell'elasticità del condotto, y il raggio e c lo spessore, mentre ρ la densità del sangue). Si afferma quindi che, quando PWV è calcolata tramite il tempo che impiega l'onda ad attraversare una data lunghezza dell'albero arterioso, questo parametro caratterizza la rigidità media del segmento arterioso incluso nel percorso attraversato.

Quando il percorso dell'onda include l'aorta, e in particolare l'aorta ascendente e toracica dove risiede più del 50% della complianza arteriosa totale, è logico assumere che la misura di PWV riflette largamente la rigidità globale dell'albero

arterioso. Tale conclusione supporta a pieno la formula della complianza totale derivante dalla ricerca, e che a sua volta rappresenta una generalizzazione della teoria di Bramwell-Hill:

$$C_T = k \cdot \frac{1}{aPWV^2} .$$

Essendo la rigidità arteriosa una caratteristica strettamente legata a rischi cardiovascolari ed in particolare malattie arteriosclerotiche, si può affermare che PWV, in quanto indicatore della rigidità arteriosa totale e non solo locale, assume l'importante ruolo di rivelatore di problemi cardiovascolari, malattie renali e ipertensione. Va comunque sottolineato che in alcuni casi la velocità d'onda ha limitate capacità di indicare univocamente una patologia o una situazione fisiologica alterata, in quanto strettamente legata al valore di complianza totale arteriosa, che deve essere precedentemente calcolato, e che può essere quindi affetto da errori. Questo risulta particolarmente evidente nelle persone anziane che presentano già alti livelli di rigidità arteriosa, quindi PWV raggiunge dei valori tali per cui risulta molto complicato discriminare tra un rischio cardiovascolare reale e la normale condizione fisiologica dovuta all'avanzamento dell'età. A chiarire meglio la situazione, il grafico qui sotto mostra la relazione tra la complianza arteriosa totale e la velocità d'onda in aorta:

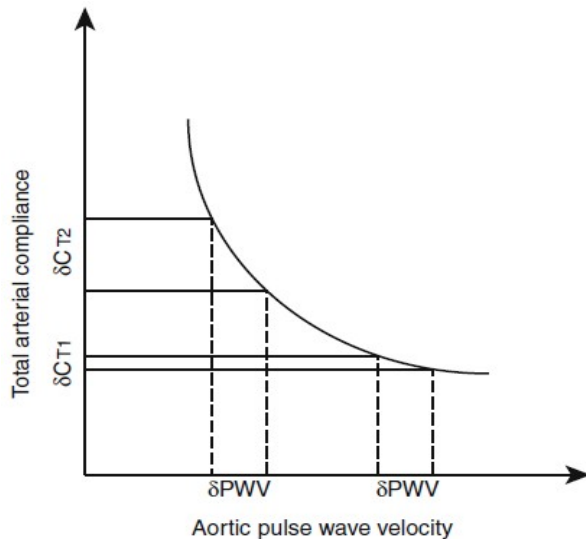


Figura 13: Effetti della variazione di aPWV rispetto alla compliance arteriosa totale basati sulla relazione non lineare che li lega. (Vardoulis O., 2012)

Una variazione di PWV (δPWV) ad alti livelli di rigidità arteriosa (variazione a destra) è correlata ad un piccolo cambiamento nella compliance totale e questo ha un piccolo impatto nella funzione e nel riempimento cardiaco. Al contrario, la stessa variazione δPWV a bassi livelli di PWV è legata ad un sostanziale aumento della compliance totale, che può influenzare largamente le attività cardiache.

La sensibilità della C rispetto alle variazioni di PWV è molto minore ad alti livelli di rigidità arteriosa se confrontata con quella a bassi livelli di velocità d'onda (bassa rigidità arteriosa).

2.4.2 Problemi metodologici, limitazioni e prospettive future

Al fine di ricavare la relazione tra aPWV e C_T è stato utilizzato un modello di simulazione, monodimensionale dell'albero arterioso. Questo modello, prima di essere applicato, è stato validato in vivo; fornisce inoltre forme d'onda realistiche di pressione e flusso, mimando i reali profili emodinamici per un vasto intervallo di valori di C_T e PWV. Consente inoltre di calcolare la

compliance a seguito dell'inserimento degli altri dati caratteristici, in differenti condizioni emodinamiche: questo è ovviamente impossibile in vivo con procedimenti non invasivi.

La verifica finale della formula ottenuta con questo modello $C_T = k \cdot \frac{1}{aPWV^2}$ può essere fatta solo raccogliendo su vasta scala i dati relativi a persone di diverso sesso e diversa età, come per diverse condizioni fisiologiche e patologie, misurando la compliance totale arteriosa e la velocità d'onda con metodi appropriati e indipendenti.

Per quanto riguarda il coefficiente k , dalla formula trovata, si capisce che questo è proporzionale al volume arterioso totale $k \propto (V_T/\rho)$, assumendo che $aPWV^2/aPWV_i$ resta costante nei differenti casi/soggetti. Non potendo essere misurato direttamente, cioè in vivo, si considera V_T proporzionale al prodotto tra l'area caratteristica della sezione arteriosa e la sua lunghezza $V_T \propto A * L$. Se si assume che le aree delle sezioni dei segmenti arteriosi sono proporzionali all'area della sezione dell'aorta (A_a) e che la loro lunghezza è proporzionale all'altezza (h), si può esprimere k come: $k = k' * A_a * h / \rho$. La formula della compliance arteriosa totale assumerà quindi la forma:

$$C_T = k' \frac{A_a h}{\rho} \frac{1}{aPWV^2},$$

dove k' è un coefficiente adimensionale presumibilmente indipendente dalla dimensione corporea: questo potrà essere verificato solo testando la formula su un grande numero di soggetti di peso e dimensione diversi.

Il valore di k ricavato sperimentalmente è inferiore del 6.9% rispetto a quello

trovato analiticamente con la formula $\sum_i^n \left(\frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{aPWV^2}{PWV_i^2} \right) = k$. Questa differenza può essere attribuita al fatto che il metodo “foot-to-foot” produce dei valori di PWV corrispondenti alla pressione diastolica che portano a valori di compliance

più alti di quelli che si avrebbero lavorando alla pressione media. A determinare tale scostamento potrebbe essere anche il fatto che la formula di k deriva dall'equazione di Bramwell-Hill che non tiene in considerazione le proprietà viscoelastiche delle pareti arteriose, in contrasto con il modello monodimensionale a computer utilizzato da questo metodo. Se si confronta l'equazione proposta, che lega C_T e aPWV, con gli altri metodi basati sull'analisi della pressione aortica e dell'onda di flusso, la prima sembra avere base metodologica più robusta e sembra meglio applicabile in pratica. Infatti il profilo di velocità in aorta può essere registrato con il Doppler a ultrasuono o con l'MRI, ma questo tipo di misurazioni non possono essere applicate su larga scala nella pratica clinica di tutti i giorni. Inoltre la rilevazione delle onde di pressione in aorta richiede l'utilizzo di funzioni di trasferimento così da poter derivare l'onda di pressione in aorta da quelle periferiche (come l'arteria radiale o brachiale) o ricorrere a cateteri per la pressione. Entrambi gli approcci sono comunque poco utilizzati vista la loro poca accuratezza ed invasività.

In ogni caso, nelle situazioni di ricerca o pratica clinica in cui sia richiesto il valore della compliance totale, tali misurazioni sono molto complicate da effettuare.

L'aPWV, cioè la velocità d'onda in aorta, è invece molto facile da rilevare con tecniche semplici e poco invasive, che possono essere effettuate anche durante la pratica clinica al fine di rilevare la rigidità arteriosa. Si può quindi utilizzare aPWV per determinare la compliance arteriosa totale in tutte le pratiche che lo richiedono, avendo un procedimento di determinazione facile e a basso costo.

Conclusioni

La compliance arteriosa totale in quanto indicatore di rischi cardiovascolari e in generale di funzionalità cardiaca, è ormai considerato un parametro di fondamentale interesse. Lo dimostrano le numerosissime ricerche che negli ultimi decenni si sono interessate della compliance sotto diversi profili, alcune delle quali citate in questo elaborato, in quanto base del metodo discusso. Da quanto espresso, la grande rivoluzione che portò Stergiopoulos con la proposta del suo metodo per la stima della compliance arteriosa totale, non è solo l'aver proposto una misura agile e applicabile nella pratica clinica di questo interessantissimo parametro, ma l'aver spostato l'interesse delle ricerche future verso la velocità d'onda in aorta.

La velocità d'onda è stata legata fin dai tempi di Bramwell e Hill all'elasticità del condotto in cui si propaga, ma senza mai arrivare a legarla direttamente alla compliance totale arteriosa. Solo in seguito, infatti, studi più approfonditi portarono all'analisi della compliance come valore caratterizzante i vari condotti dell'albero sistemico. Nell'aorta risiede inoltre più del 50% della compliance arteriosa totale ed è quindi qui che si concentra lo studio.

La valutazione della compliance arteriosa è stata sempre legata allo sviluppo di modelli dell'albero arterioso sempre più accurati e che meglio rappresentassero

la circolazione sistemica reale, ma la consapevolezza della sua importanza, portata dall'avanzamento degli studi, ha dirottato l'analisi sul come rilevare tale grandezza nella pratica clinica di tutti i giorni e quindi trovare un metodo applicabile in tempi relativamente brevi e soprattutto non invasivo.

I tanti metodi trovati a tale scopo presentano tutti limiti, più o meno risolvibili, legati alle tempistiche, ma soprattutto, alla rilevazione dei dati correlati alla compliance.

Va ricordato che tutti gli studi a cui si è fatto riferimento nel corso dell'elaborato, così come il metodo analizzato, fanno riferimento a ricerche statistiche su più o meno vaste popolazioni, al fine di validare i modelli, migliorarli o approfondire ulteriormente le ricerche. La statistica rimane quindi il principale aiuto per questo tipo di analisi e soprattutto per la loro validazione e così sarà anche in futuro.

La forza del nuovo metodo sta anche nel supporto di avanzati mezzi tecnologici e piattaforme computerizzate. Primi fra tutti il modello a computer dell'albero arterioso, che dopo numerose modifiche fatte nel corso degli anni, oggi permette una riproduzione realistica dell'emodinamica all'interno del corpo umano, dove è possibile modificare i parametri, al fine di simulare diverse condizioni fisiologiche e patologiche.

Mettendo in stretta relazione velocità d'onda e compliance, Stergiopoulos, dà una svolta allo studio della compliance introducendo però a un nuovo problema: la rilevazione della velocità d'onda, soprattutto in aorta. Seppur questo parametro dipenda da grandezze di più agile recupero, come la pressione e il volume, quindi lunghezza e area della sezione, dell'arteria in analisi, rimane comunque una grandezza dinamica e molto variabile a seconda delle condizioni di analisi e rilevazione.

Compito dei prossimi studi è quindi quello di trovare un metodo il più preciso possibile per la rilevazione della velocità d'onda, ora principale parametro da cui dipende la compliance.

Appendice: uso della velocità d'onda per la stima della rigidità arteriosa locale: applicazione di un nuovo metodo

In un recente studio (Borlotti A., 2010) si è valutata la velocità d'onda e il tempo di arrivo delle onde riflesse nell'arteria carotidea sinistra e nell'arteria femorale sinistra su una popolazione di 70 individui sani tra i 35 e i 55 anni, utilizzando un metodo detto lnDU-loop, dove D indica il diametro e U la velocità. Questo procedimento è stato sviluppato dagli scienziati Feng e Khir, migliorando precedente modello di Khir, il PU-loop, dove P è la pressione.

L'lnDU-loop è un modello matematico a computer, che permette di misurare la velocità d'onda in un particolare punto dell'albero arterioso. Inserendo i dati di diametro, ottenuti da ecografia ad ultrasuoni, e velocità, ottenuta da ultrasonografia, il modello esegue l'analisi tramite un procedimento di loop, restituendo un grafico la cui pendenza, nella parte lineare, corrisponde alla velocità media d'onda nella particolare sezione d'interesse.

Nello studio è stato poi analizzato la velocità d'onda e il tempo di arrivo delle onde riflesse in funzione dell'età. Il tempo di arrivo delle onde riflesse è stato rilevato con una tecnica di analisi dell'intensità dell'onda.

Sapendo che la velocità d'onda è funzione dell'elasticità del vaso e della densità del fluido si può scrivere come:

$$v^2 = \frac{AdP}{\rho dA}$$

dove A è l'area della sezione iniziale e dA la sua variazione, mentre dP è la variazione di pressione. Modificando l'equazione si ottiene:

$$dP = \rho v^2 \frac{2dD}{D}$$

avendo assunto la sezione circolare ed espresso la sua area in funzione del diametro D . La variazione dP della pressione è data dalla somma delle forma d'onda di pressione dirette e riflesse, ipotizzando che questi due contributi provochino due diverse variazioni al diametro della sezione, facendo risultare anche dD come somma di due componenti:

$$dD = dD_{pos} + dD_{neg} \quad .$$

Andando a sostituire si avrà:

$$dP_{pos} + dP_{neg} = \frac{2\rho v^2}{D} (dD_{pos} + dD_{neg})$$

Assumendo che dU è la somma algebrica di cambiamenti diretti e riflessi e ricordando l'equazione $dP = \rho v dU$, la velocità risulterà:

$$v = \frac{D (dU_{pos} + dU_{neg})}{2 (dD_{pos} + dD_{neg})} \quad .$$

Considerando inoltre $\frac{dD}{D} = d \ln D$, la formula definitiva della velocità apparirà come:

$$\frac{1}{2} \frac{dU_{\pm}}{d \ln D_{\pm}}$$

Nella rappresentazione grafica di $\ln D-U$ si può identificare a occhio che la porzione lineare del loop si trova nella parte iniziale della sistole: la sua pendenza è circa $v/2$.

Le velocità del flusso nelle arterie, in particolare la carotide e l'arteria femorale, sono ottenute utilizzando un sistema ultrasonografico. Le immagini, in formato DICOM, sono poi analizzate offline con un software dedicato scritto in Matlab. Dopo un primo filtraggio, un'operazione morfologica smorza i contorni delle immagini. A questo punto viene rilevata la velocità massima e minima e viene usato il profilo medio per calcolare la velocità media attraverso $\ln DU$ -loop.

Le immagini qui sotto riportano due esempi del $\ln DU$ -loop della carotide e dell'arteria femorale. Come si vede la parte iniziale del loop, dove è più probabile che siano presenti onde dirette, è chiaramente lineare. La velocità dell'onda calcolata dalla pendenza dell' $\ln DU$ -loop è 4.42 m/s per la carotide e 5.16 m/s per l'arteria femorale.

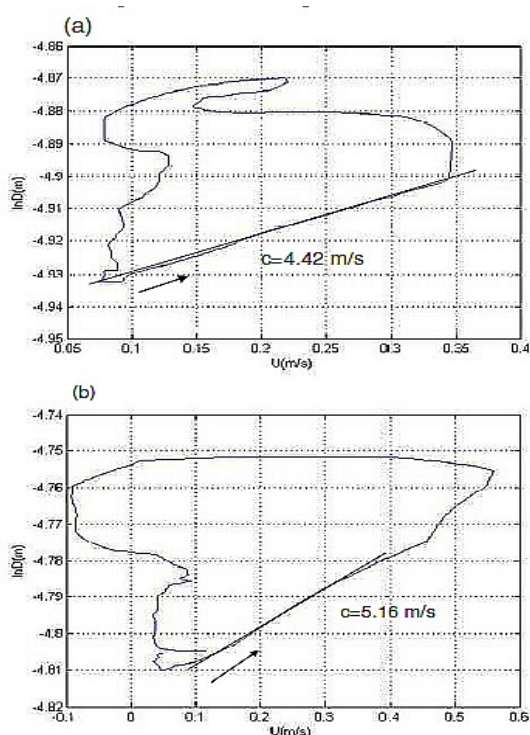


Figura 14: Velocità dell'onda determinata in carotide (a) e nell'arteria femorale (b) con $\ln DU$ -loop in una donna di 43 anni. La linea retta identifica la porzione lineare del loop e le frecce le loro direzioni. (Borlotti A., 2010)

Sempre nell'ambito di questo studio statistico che prende in esame circa un centinaio di persone, si è fatto poi un ulteriore approfondimento, dividendo i

soggetti in due classi d'età (35-45 e 45-55 anni). Si nota che la velocità nell'arteria femorale determinata con questo metodo non varia significativamente con l'età, mentre quella in carotide aumenta di circa il 15%. Non si sono rilevate inoltre differenze statistiche significative tra i sessi.

Risultato interessante di questa ricerca è la rilevazione che la velocità d'onda in arteria femorale è in media più alta che in carotide ($P < 0.001$).

A conferma di questo studio si è notato che la velocità d'onda locale in carotide ed arteria femorale possono anche essere ricavate dal coefficiente di elasticità ρ utilizzato nell'equazione di Bramwell-Hill:

$$v = \sqrt{V / [\rho dV / dp]}$$

La formula è in tutto e per tutto identica a quella teorizzata come punto di partenza di questo studio, posta sotto radice :

$$v^2 = \frac{AdP}{\rho dA}$$

L'unica differenza sta nel fatto che Bramwell-Hill lavorarono sulla variazione di volume in relazione alla variazione di pressione, mentre qui si è semplificato lo studio facendo un'analisi bidimensionale e considerando quindi solo l'area della sezione dell'arteria. E' chiaro che questo non reca alcuna variazione dei risultati:

basta infatti moltiplicare e dividere l'espressione di partenza $v = \sqrt{\left(\frac{AdP}{\rho dA}\right)}$, dove dP/dA rappresenta l'opposto della complianza areolare locale (C_A), con la lunghezza del segmento d'arteria in considerazione, così da esprimere la velocità d'onda locale, in funzione della complianza volumetrica del segmento. Da questo si comprende come l'espressione che somma le complianze di tutti i segmenti, rappresenti una generalizzazione della legge di Bramwell-Hill:

$$C_T = \sum_i^n \left(\frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{aPWW^2}{PWW_i^2} \right) \cdot \frac{1}{aPWW^2} .$$

Si può vedere il termine $(V/[dV/dp])$ (o equivalentemente AdP/dA) come identificatore dell'elasticità del vaso arterioso, in quanto è noto che questo dipende dalla variazione di pressione applicatavi e dalla variazione di volume di sangue contenuto all'interno. Indicando con D_s l'inverso di questo termine si ottiene:

$$v = \sqrt{\frac{1}{\rho D_s}}$$

dove D_s indica proprio l'estensibilità del vaso.

Va ricordato che la determinazione di v con lnDU-loop può essere affetta da errori relativi alla rilevazione della sua parte lineare “a occhio” e al fatto che la velocità e il diametro in una particolare sezione arteriosa non sono registrati simultaneamente.

Bibliografia

- Borlotti A., Vermeersch S., Rietzschel E., Segers P., Khir A. W. *A comparison between local wave speed in the carotid and femoral arteries in healthy humans: application of a new method.* 2010.
- Bramwell J. C., Hill A. V. *The velocity of the pulse wave in man.* 1922.
- Chiu Y. C., Arand P. W., Shroff S. G., Feldman T., Carroll J. D. *Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms.* 1991.
- Feng J., Khir A.W. *Determination of wave speed and wave separation in the arteries using diameter and velocity.* 2010.
- Langerwouters G. J. *Visco-elasticity of the human aorta in vitro in relation to pressure and age.* 1982.
- Li J. K.-J. *Time domain resolution of forward and reflected waves in the aorta.* 1986.
- Moens. *Die Pulskurve.* 1878.
- Reymond P., Merenda F., Perren F., Rufenacht D., Stergiopoulos N. *validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree.* 2009.
- Reymond P., Bohraus Y., Perren F., Lazeyras F., Stergiopoulos N. *Validation of a patient-specific one-dimensional model of the systemic arterial tree.* 2011.
- Roy. *J. Physiol.* 1880.
- Stergiopoulos N., Meister J.-J., Westerhof N. *Evaluation of methods for estimation of total arterial compliance.* 1955.
- Vardoulis O., Papaioannou T. G., Stergiopoulos N. *On the estimation of total arterial compliance from aortic pulse wave velocity.* 2012.
- Westerhof N., Sipkema P., Van Den Bos G. C., Elzinga G. *Forward and backward waves in the arterial system.* 1972.

