

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

TITOLO DELL' ELABORATO

***Determinazione dei parametri cardiovascolari
a partire dagli intervalli sistolici e dall'andamento di
elastanza ventricolare e pressione arteriosa***

Elaborato in
Bioingegneria

Relatore Prof. Gianni Gnudi	Presentata da Stefania Puzzello
--------------------------------	------------------------------------

Sessione I

Anno Accademico 2014/2015

Indice

INTRODUZIONE	pag.4	
CAPITOLO 1		
ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE		
1.1	Elementi di anatomia e fisiologia del cuore.....pag.6	
1.2	Le fasi del ciclo cardiaco	pag.10
1.3	Misurazione della pressione arteriosa	pag.13
CAPITOLO 2		
MODELLI DI RIFERIMENTO		
2.1	Intervalli di tempo sistolici	pag.17
2.2	Elastanza tempo variante come modello della contrazione ventricolare	pag.20
2.3	Metodo Pulse Contour per la determinazione dello Stroke Volume	pag.24
2.4	Modello Windkessel a due elementi	pag.26
2.5	Andamento triangolare della portata aortica	pag.28
CAPITOLO 3		
DETERMINAZIONE DELLA PRESSIONE E DEI PARAMETRI		
CARDIOVASCOLARI		
3.1	Pressione ventricolare	pag.30
3.2	Pressione arteriosa	pag.33
3.3	Parametri della “template-function”.....	pag.35
RISULTATI E DISCUSSIONE	pag.37	
CONCLUSIONE	pag.39	
ALLEGATI	pag.40	
BIBLIOGRAFIA	pag.48	

INTRODUZIONE

La stesura del mio elaborato di tesi prende come riferimento l'articolo "*Noninvasive determination of cardiovascular parameters by means of system-identification procedures*» pubblicato da Pessenhofer H. e Kenner T. dottori dell'Istituto di Fisiologia della University di Graz in Austria durante il congresso mondiale di Ingegneria Biomedica e Fisica Medica ad Amburgo nel 1982.

Il mio obiettivo è di riproporre i metodi utilizzati dagli autori, con l'aggiunta di qualche osservazione emersa durante la sperimentazione e la verifica delle conoscenze di quegli anni, per determinare in modo non invasivo gli andamenti di alcuni parametri cardiovascolari, con la conseguente determinazione della pressione ventricolare e di quella arteriosa. Il metodo da me utilizzato per determinare questi dati presuppone noti: l'andamento dell'elastanza ventricolare tempo variante, la forma d'onda triangolare della portata aortica, il volume sistolico detto anche "Stroke Volume", il valore del volume ventricolare di correzione, gli intervalli di tempo sistolici e la curva della pressione arteriosa.

S'inizia, nel primo capitolo, con la descrizione di alcuni elementi di anatomia del cuore e delle fasi del ciclo cardiaco e si procede con l'esposizione di uno dei metodi con la quale può essere misurata la pressione arteriosa oggi giorno e di come si presuppone sia stata stimata negli anni '80 dagli autori.

Nel secondo capitolo, è invece posta attenzione su com'è possibile determinare gli Intervalli Temporalis Sistolici (STI), sull'utilità della funzione modello che descrive l'elastanza tempo variante e sulla tecnica di monitoraggio della forma d'onda della pressione arteriosa dalla quale, con il metodo Pulse Contour, si può pensare di ricavare lo "Stroke Volume". Si accenna inoltre al modello Windkessel utilizzato da Suga et al. per la rappresentazione della circolazione sistemica e al suo utilizzo per la stima dei parametri, passando infine alla descrizione dell'andamento scelto per la portata aortica.

Uno dei punti cruciali e di massimo interesse sarà presentato nel terzo capitolo con la dimostrazione della validità della formula utilizzata dagli autori per il calcolo della pressione ventricolare, e dei limiti della sua applicazione. Tale dimostrazione sarà seguita dal calcolo della pressione ventricolare e della pressione arteriosa usufruendo delle ipotesi presenti nell'articolo di Pessenhofer e Kenner.

Terminata la descrizione dei modelli utilizzati, in base ai dati ottenuti, si passa alla fase di stima, dove procedendo a ritroso, si calcolano, imponendo opportune condizioni, i parametri cardiovascolari presenti nella funzione modello che descrive l'elastanza ventricolare (ED , E_{max} e T_{max}), il volume corretto di fine diastole V_{ed}^* , la costante di tempo arteriosa sistemica τ , la resistenza periferica totale R_p e la complianza totale arteriosa C_a .

CAPITOLO 1

ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

1.1 Elementi di anatomia e fisiologia del cuore

Il cuore è un muscolo cavo involontario che contraendosi e rilassandosi agisce come se fosse una pompa il cui obiettivo è di trasportare, attraverso una serie di vasi sanguigni, arterie e vene, le sostanze nutritive, gli scarti del metabolismo, gli ormoni e cellule di varia natura usando come mezzo di trasporto il sangue.

Il miocardio è diviso in quattro camere, due superiori dette atri, caratterizzate da pareti muscolari sottili, e due inferiori dette ventricoli e costituite da pareti muscolari più spesse poiché sono responsabili di una contrazione maggiore rispetto alle prime due.

Lo spessore delle camere è in accordo con la loro funzione:

- le camere atriali sono separate in parte destra e sinistra dal setto interatriale e hanno pareti sottili e a bassa pressione perché il loro compito primario è quello di ricevere il sangue che torna al cuore o dalla periferia del circolo sistemico (parte destra) o dal circolo polmonare (parte sinistra) e come ruolo secondario hanno quello di spingere il sangue nei ventricoli per riempirli;
- le camere ventricolari sono separate in parte destra e sinistra dal setto interventricolare e si occupano rispettivamente di pompare il sangue ricevuto verso il circolo polmonare e verso la circolazione periferica. Il ventricolo sinistro inoltre presenta una parete di spessore (8-12 mm) marcatamente maggiore di quella del ventricolo destro (3-4 mm) poiché deve essere in grado di creare gradienti pressori più elevati che permettano al sangue di irrorare tutti gli organi del corpo e di percorrere quindi tutta la circolazione sistemica (nettamente più lunga della circolazione polmonare).

La comunicazione tra atri e ventricoli, e tra ventricoli e arterie, avviene poi attraverso quattro valvole cardiache costituite da un tessuto fibroso, resistente ma flessibile, saldamente ancorato agli anelli dello scheletro fibroso. Tali valvole si dividono in due tipologie: valvole atrio-ventricolari e valvole semilunari.

- La valvola atrio-ventricolare che separa l'atrio sinistro dal suo rispettivo ventricolo prende il nome di *valvola mitralica* e presenta due lembi, mentre quella che separa l'atrio destro dal suo rispettivo ventricolo, è detta *valvola tricuspide* ed è caratterizzata da tre lembi valvolari.
- La valvola semilunare posta tra il ventricolo sinistro e l'aorta prende il nome di *valvola aortica*, mentre quella posta tra il ventricolo di destra e l'arteria polmonare è detta *valvola polmonare*, entrambe sono caratterizzate da tre lembi.

L'importanza di questi due gruppi di valvole risiede nel fatto che rendono unidirezionale il flusso sanguigno nelle camere cardiache.

Inoltre la presenza dei setti interventricolari e interatriali permette di dividere il cuore in parte destra e sinistra e al sangue presente da un lato di non entrare in contatto con quello dell'altro lato, ma nonostante tale separazione la contrazione delle due parti avviene simultaneamente: le prime camere a contrarsi sono quelle atriali e le seconde quelle ventricolari.

Sia l'atrio destro, che accoglie il sangue proveniente dalla vena cava superiore, che l'atrio sinistro, che accoglie il sangue ossigenato proveniente dalle vene polmonari, si contraggono simultaneamente e attraverso le valvole atrio-ventricolari spingono il sangue nei rispettivi ventricoli. Subito dopo sono questi ultimi a contrarsi e a fungere da pompe poste in serie per due diversi circoli: la circolazione polmonare e quella sistemica (figura 1.1).

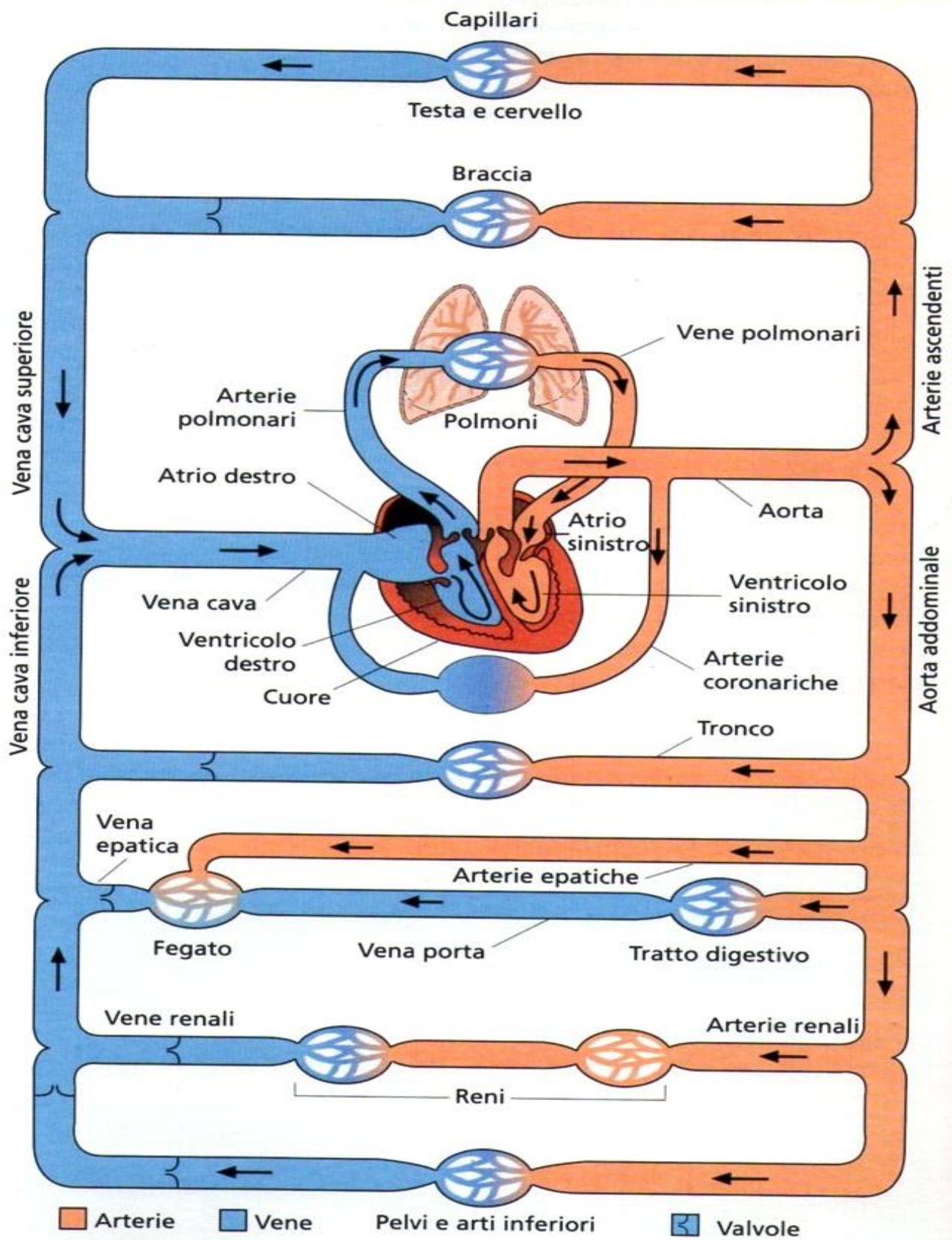


Figura 1.1: Rappresentazione della circolazione sistemica in rosso e di quella polmonare in blu riprodotta da [4].

Dalla fig.1.1 sovrastante si può osservare che:

- il ventricolo destro accoglie il sangue venoso povero di ossigeno proveniente dalla circolazione sistemica e lo pompa nel sistema arterioso polmonare, che lo trasporta nei polmoni dove a livello dei capillari alveolari avviene lo scambio di gas, per diffusione, con l'aria esterna, l'ossigenazione del sangue e la nutrizione del parenchima polmonare per poi tornare tramite la vena polmonare nell'atrio sinistro;
- il ventricolo sinistro funge invece da pompa per la circolazione sistemica che spinge il sangue appena ossigenato in tutto l'organismo e lo fa con una pressione di circa sette volte maggiore di quella del ventricolo destro perché, come specificato prima, è dotato di uno spessore muscolare maggiore.

1.2 Le fasi del ciclo cardiaco

Il ciclo cardiaco è sostanzialmente uguale sia per il cuore destro sia per il sinistro, anche se ci sono delle notevoli differenze in riguardo ai valori pressori ventricolari tra le due parti. Fondamentalmente si suddivide in cinque parti (vedi la Figura 1.2) due appartenenti alla fase sistolica, caratterizzata dalla contrazione del miocardio e dall'espulsione del sangue negli atri e nei ventricoli, e le restanti tre parti caratteristiche della fase diastolica di rilassamento e riempimento del sangue negli atri e nei ventricoli.

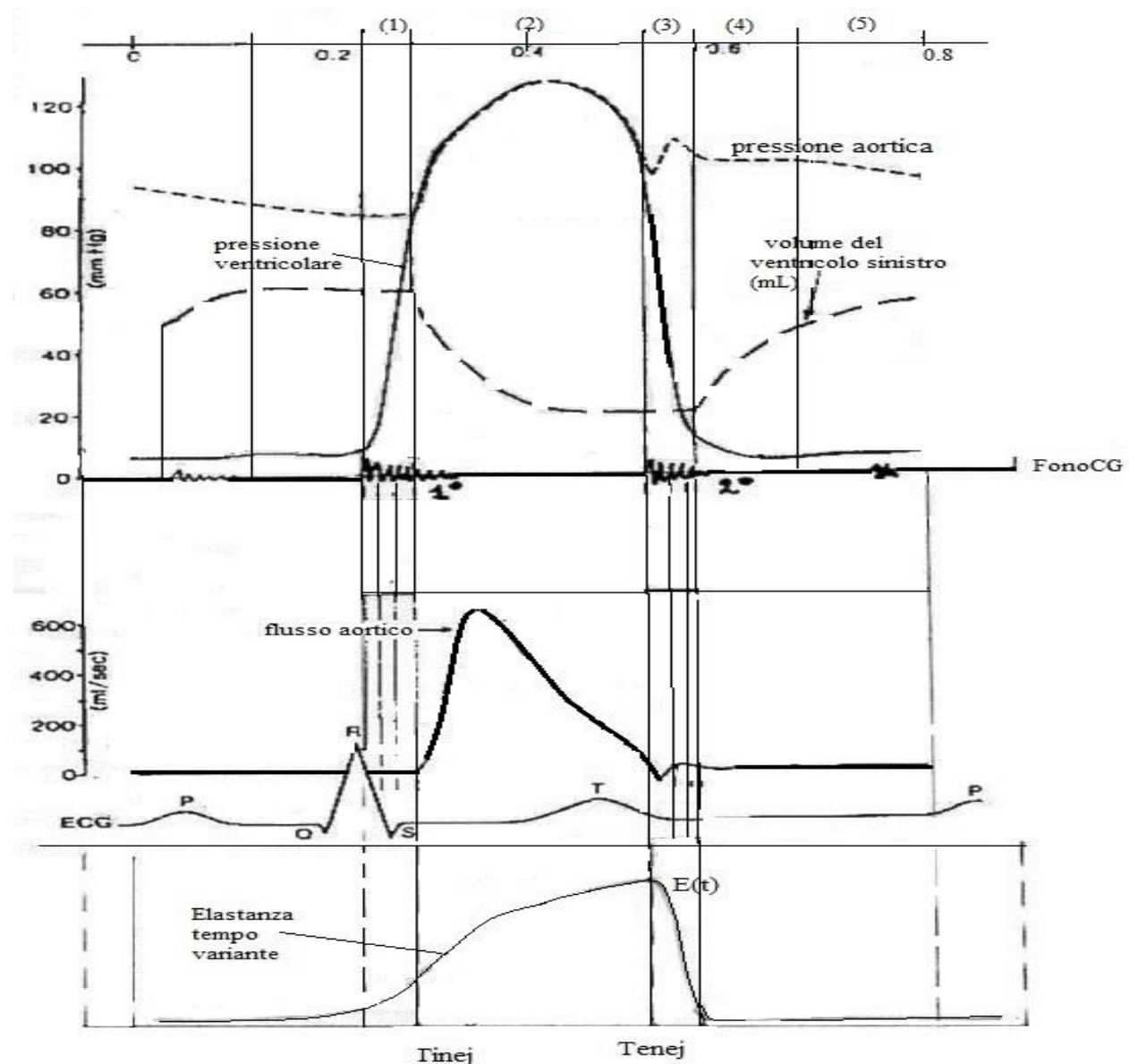


Figura 1.2: Rappresentazione delle cinque fasi del ciclo cardiaco: contrazione isovolumetrica (1), eiezione (2), rilasciamento isovolumetrico (3), riempimento rapido (4) e riempimento lento (5).

SISTOLE

Contrazione isovolumetrica

Nella prima fase, chiamata contrazione isovolumetrica (1), la valvola mitralica e quella aortica sono chiuse mentre il ventricolo si contrae. Essendo chiuse le valvole resta costante il volume ventricolare e l'aumento dell'intensità di contrazione del miocardio provoca un brusco innalzamento della pressione ventricolare che dopo circa 50 millisecondi supera la pressione aortica promuovendo l'apertura della valvola aortica.

Eiezione

L'inizio della seconda fase, detta eiezione (2), coincide proprio con l'apertura della valvola aortica, l'espulsione del sangue e la diminuzione del volume ventricolare. Si può notare dalla fig. 1.2 che l'eiezione è suddivisa in una prima fase di eiezione rapida, coincidente con il tratto ascendente del segnale di portata aortica, la quale termina al raggiungimento del valore di portata massima (q_{max}), e in una seconda fase di eiezione lenta, dove la portata decade quasi linearmente.

Nelle ipotesi utilizzate per la stesura dell'elaborato e dagli autori troviamo che gli andamenti di pressione ventricolare e pressione aortica durante questa fase del ciclo cardiaco vengono considerati sovrapposti, anche se nella realtà si discostano leggermente.

DIASTOLE

Rilasciamento isovolumetrico

Alla fine dell'eiezione la diminuzione della pressione nella camera ventricolare rispetto all'aorta promuove la chiusura della valvola aortica e l'inizio del rilassamento ma è ancora presente qualche residuo di contrazione poiché quest'ultima non si annulla istantaneamente. Dall'istante in cui si chiude la valvola aortica, la pressione aortica diminuisce con un andamento che in questo elaborato ipotizziamo di tipo esponenziale fino all'inizio della successiva fase di eiezione con una velocità che dipende dalla costante di tempo τ che specificheremo in seguito. Questa fase di rilassamento isovolumetrico (o periodo prediastolico) è indicata dal numero (3) ed è caratterizzata da un volume residuo di sangue nei ventricoli chiamato volume telediastolico e indicato con la sigla V_{ed} .

Riempimento del ventricolo

Quando la pressione del ventricolo diventa inferiore a quell'atrio si apre la valvola mitralica e il sangue fluisce rapidamente nel ventricolo incrementandone il volume. Si possono

distinguere una prima fase di riempimento rapido (4) e una fase, detta diastasi, di riempimento lento (5), durante la quale il sangue proveniente dalla circolazione polmonare riempie il ventricolo sinistro. Al termine del riempimento la depolarizzazione del nodo seno-atriale permette la contrazione degli atri che contribuisce, sebbene di poco, al riempimento completo del ventricolo e il ciclo ricomincia.

1.3 Misurazione della pressione arteriosa

La pressione arteriosa fornisce indicazioni utili alla diagnosi dello stato di salute cardiovascolare del paziente, per questo è di notevole importanza la determinazione della sua forma d'onda che sarà poi utilizzata nel secondo capitolo per determinare parametri utili ai fini dello studio come: gli intervalli sistolici, lo *Stroke Volume* con il metodo *Pulse Contour* e la costante di tempo sistemica τ .

L'importanza di una precisa e accurata valutazione della pressione sanguigna ha portato i ricercatori negli ultimi anni allo studio di numerose tecniche e all'introduzione sul mercato nel 2007 del sistema Nexfin con CO-Trek che consente di monitorare in modo totalmente non invasivo e continuo l'andamento della pressione sanguigna e anche alcuni parametri emodinamici tra i quali troviamo lo SV e la sua variazione nel tempo, la resistenza vascolare sistemica SVR e la gittata cardiaca CO.

Quando Pessenhofen H. e Kenner T. proposero il loro modello per la stima dei parametri cardiovascolari in modo indiretto non disponevano della tecnologia odierna e si presuppone basassero le loro teorie sulla considerazione che il sangue eiettato dal ventricolo sinistro, percorrendo prima l'aorta e poi le arterie della circolazione sistemica, produceva un'onda detta "onda sfigmica". La determinazione dell'onda sfigmica permetteva di misurare il valore della pressione massima (sistolica) e della pressione minima (diastolica) con l'utilizzo di uno sfigmomanometro. Questo strumento è stato introdotto alla fine dell'Ottocento ma tutt'oggi è ampiamente utilizzato ed è costituito da un manicotto anelastico contenente una sacca di gomma gonfiabile, da un manometro e da uno stetoscopio. Il manicotto, avvolto attorno al braccio sinistro a livello dell'arteria brachiale, è gonfiato finché non esercita una pressione maggiore di quella sistolica alla quale viaggia il sangue nel braccio. Una volta superata tale pressione l'arteria brachiale si occlude bloccando il flusso sanguigno nella parte inferiore dell'arto ed è in questo istante che ascoltando con lo stetoscopio, avente la piastrina in contatto con la cute del braccio in prossimità dell'arteria, si nota l'assenza del rumore prodotto dal flusso stesso. A questo punto la pressione del manicotto è ridotta fino a scendere al di sotto della pressione arteriosa sistolica e il sangue ricomincia a fluire con un moto inizialmente turbolento. Grazie alla presenza di questo moto turbolento a ogni onda pressoria (corrispondente a un battito) è possibile udire dei rumori detti *toni di Korotkoff*: il primo è udibile nell'istante corrispondente al raggiungimento della pressione arteriosa

massima, e il secondo quando il rumore scompare, ossia in corrispondenza dell'istante in cui si ha la pressione arteriosa minima.

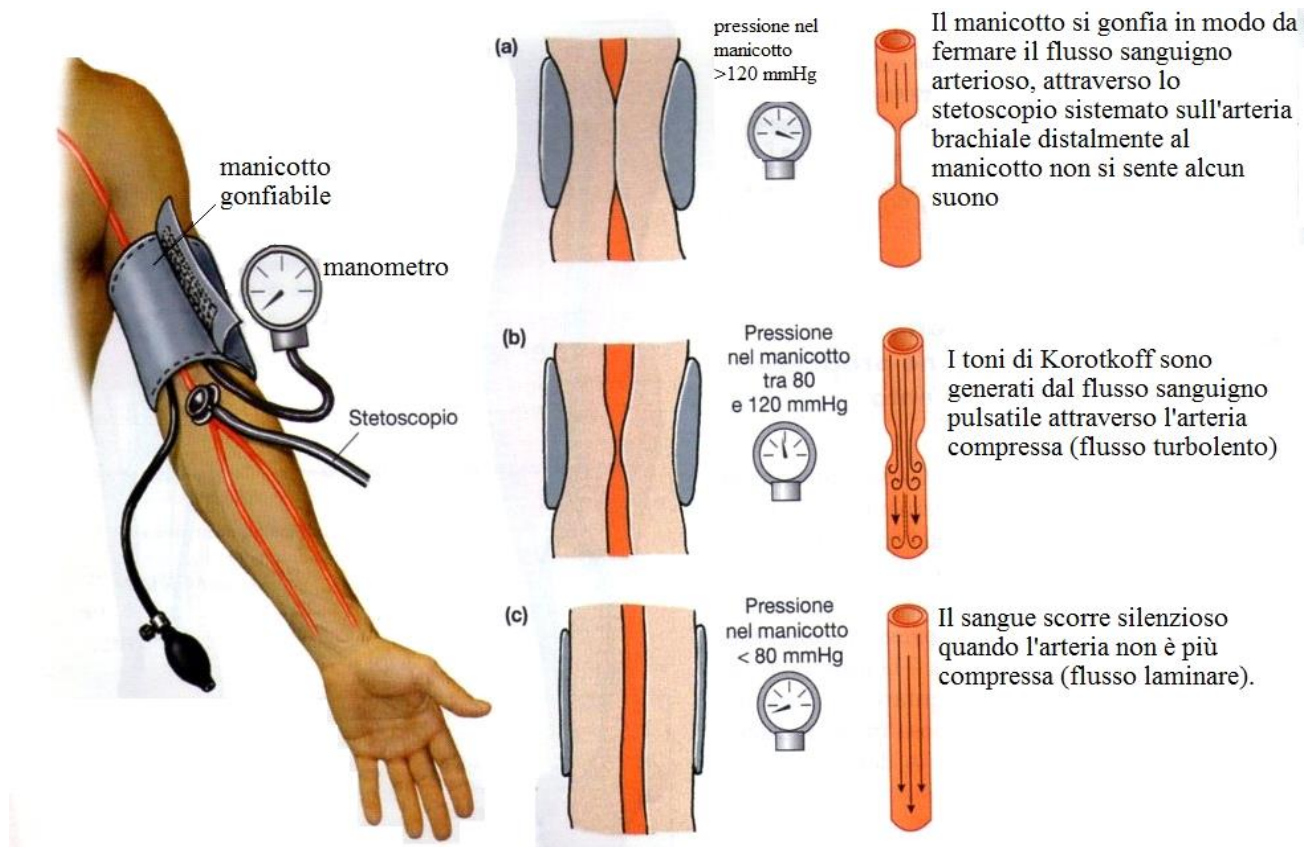


Figura 1.3: Applicazione dello sfigmomanometro.

Oggi una possibile tecnica per monitorare il segnale di pressione arteriosa in modo accurato, veloce e affidabile può essere quella di utilizzare il Nexfin con CO-Trek che prevede l'uso di un piccolo bracciale elastico a metà della falange del dito medio del braccio sinistro, oppure posto a livello del polso o dell'arteria brachiale.

Questo bracciale è dotato al suo interno di un fotoplestisografo il quale con una sorgente luminosa transillumina il polpastrello e con una fotocellula, diametralmente opposta al led, registra le variazioni di assorbimento della luce da parte dei tessuti in funzione della sistole/diastole vascolare. Il segnale percepito dalla fotocellula ci informa sulle variazioni di volume nell'arteria presa in considerazione.

Il sistema è raffigurato nella Figura 1.4 e sfrutta la tecnica del *Volume Clamp* ("gabbia di volume") utilizzata da decenni, introdotta dal fisiologo Jan Peñáz, per ottenere la pressione fisiologica. Questa tecnica prevede di gonfiare il braccialetto al dito fino a ottenere, all'interno della camera d'aria, una pressione che controbilancia le fluttuazioni pressorie

provocate nel dito dall'onda sfigmica.

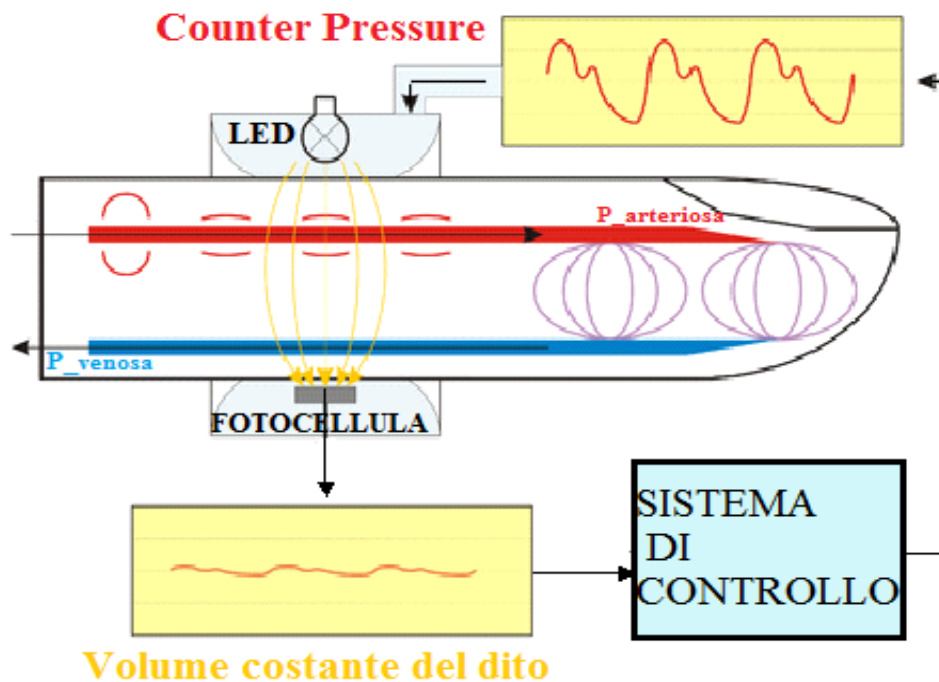


Figura 1.4: Rappresentazione del bracciale elastico a livello del dito collegato al sistema di controllo della valvola, riprodotto da [8].

Ciò può essere effettuato utilizzando un Sistema di Controllo che agendo sulla valvola di erogazione dell'aria mantiene costante il volume del bracciale, in modo che inoltre il sangue non si accumuli nella parete dell'arteria a livello del dito. La retroazione del Sistema di controllo permette di minimizzare l'errore costituito dalla variazione del volume, e di renderlo possibilmente nullo, e ciò permette di raggiungere a regime una pressione trasmurale nulla, quindi un'uguaglianza tra la pressione esterna al dito e quella interna dove quest'ultima è il nostro segnale di riferimento.

Per ottenere dei risultati più accurati abbiamo ritenuto utile che fosse fatta una misurazione a livello dell'arteria giugulare anziché quella a livello del dito anche perché tale onda servirà per il calcolo degli STI nel secondo capitolo. Con l'utilizzo di una fascetta attorno al collo si risale al valore massimo e minimo del polso carotideo e si fa una proporzione tra il segnale a livello del dito e quello in carotide tenendo ben presente che a seconda del punto di applicazione del bracciale cambia la forma del segnale perché muta la distanza dal cuore. Infatti, più ci si allontana dal miocardio e più il segnale subisce ritardo nella rilevazione,

aumenta di ampiezza a causa della riduzione dell'elasticità e del calibro dei vasi arteriosi e di conseguenza cambiano anche i relativi istanti di tempo sistolici.

L'ampiezza e la velocità dell'onda inoltre dipendono sia dai fattori fisici, che sono quelli legati alla meccanica dei fluidi, che dai fattori fisiologici legati invece alle proprietà del sistema cardiovascolare complessivo. I fattori fisici presi in considerazione sono il volume di sangue arterioso, che rimane costante nel sistema circolatorio a meno che non siano presenti delle emorragie, e l'elasticità della parete arteriosa. Mentre i fattori fisiologici, che possono agire attraverso uno o entrambi i fattori fisici, sono la portata cardiaca e la resistenza periferica.

Sotto è rappresentata in figura 1.5 una proporzionalità tra i segnali di pressione a livello del dito, del polso e dell'arteria brachiale rilevati con il Nexfin e il rispettivo segnale carotideo ricavato che è più simile all'andamento dell'arteria brachiale.

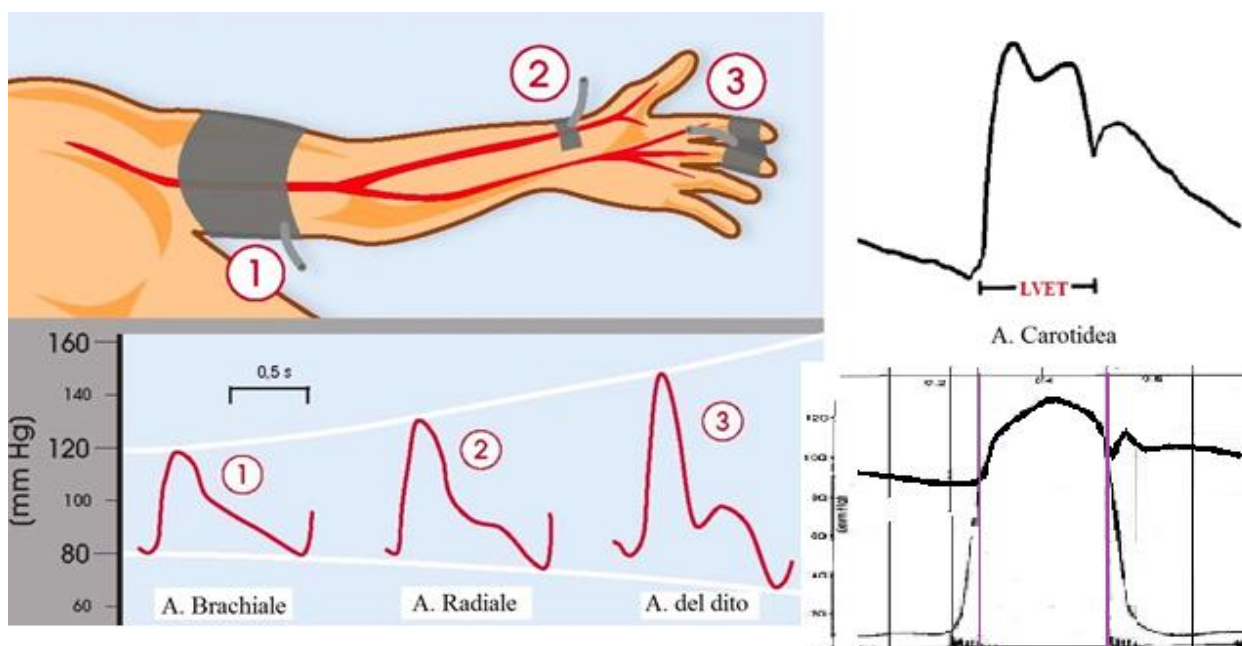


Figura 1.5: sulla sinistra la rappresentazione del sistema con la quale si ricava indirettamente e in modo continuo la forma d'onda della pressione arteriosa a livello brachiale 1), del polso 2) e del dito 3) con un braccialetto dotato di led, riprodotto da [8]; sulla destra in alto la pressione in carotide e in basso quella in aorta.

Tale andamento carotideo sarà utilizzato nel paragrafo successivo per determinare gli intervalli di tempo sistolici.

CAPITOLO 2

MODELLI DI RIFERIMENTO

2.1 Intervalli di tempo sistolici (STI)

La misurazione non invasiva degli intervalli di tempo sistolici (STI) può essere fatta analizzando simultaneamente il segnale ECG, quello del fonocardiogramma e l'andamento della pressione arteriosa in carotide.

L'ECG ci permette di conoscere le variazioni del potenziale elettrico cardiaco nel tempo, mentre il fonocardiogramma rileva i toni cardiaci e i suoni, i primi dovuti all'accelerazione e alla decelerazione del sangue nel cuore e nelle valvole, e i secondi prodotti dal moto turbolento del sangue che fluisce attraverso le camere.

Tenendo presente che i rumori sono causati solamente dalla chiusura delle valvole, e non dalla loro apertura, i due principali rumori meglio distinguibili sono il *1°tono* in corrispondenza della chiusura delle valvole atrio-ventricolari, e il *2°tono* che avviene in corrispondenza della chiusura delle valvole semilunari. Il primo tono è il più intenso e prolungato tra i due, dura circa 150 millisecondi con una frequenza tra i 25 e i 45 Hz e inizia subito dopo l'apice dell'onda R dell'ECG, mentre il secondo tono è caratterizzato da vibrazioni ad alta frequenza, minor durata e intensità rispetto all'altro, dura circa 120 millisecondi, con una frequenza di circa 50 Hz e si presenta subito dopo l'onda T del ECG. Mettendo nella giusta scala temporale i tre segnali (fonoCG, onda pressoria ed ECG) e analizzandoli si riescono ad ottenere tre intervalli facenti parte della fase di contrazione ventricolare (figura 2.1) che sono:

- *l'intervallo di sistole elettromeccanica totale QS2* misurato dall'inizio della depolarizzazione ventricolare, incisura Q dell'ECG, fino alla componente ad alta frequenza del secondo tono cardiaco.
- *l'intervallo di eiezione del ventricolo sinistro LVET* che si ricava dallo studio contemporaneamente tra la forma d'onda della pressione arteriosa e il fonocardiogramma, inizia dalla fine del primo tono e termina quando si presenta l'incisura dicrota nell'onda pressoria.

- il periodo di pre-eiezione PEP ricavato sottraendo LVET a QS2.

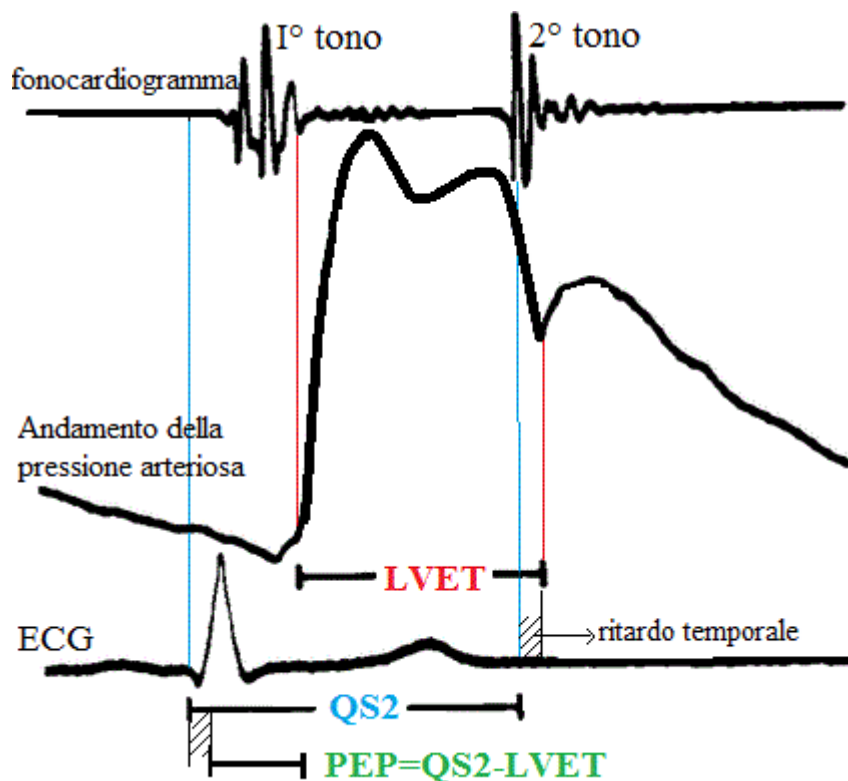


Figura 2.1: Registrazione simultanea dei segnali di fonocardiogramma, elettrocardiogramma e pressione arteriosa in carotide, con misurazione della sistole elettromeccanica totale QS_2 , del 'left ventricular ejection time' LVET e del 'pre-ejection period' PEP; riprodotta da [7].

Da questi tre intervalli si possono determinare:

- * la durata completa della sistole cardiaca (T_s) misurabile come la somma di PEP+LVET;
- * la durata complessiva del ciclo cardiaco (T_c) che misureremo considerando la distanza temporale tra i picchi R dell'ECG di due battiti rilevati consecutivamente;
- * "l'istante zero" da noi preso come istante iniziale T_0 che otteniamo solo dopo aver determinato il PEP;
- * il valore della pressione arteriosa nell'istante di fine eiezione, che chiameremo pa_{endej} , calcolata con un processo di interpolazione disegnando la verticale in corrispondenza dell'istante di fine eiezione $t=T_{endej}$ quando si chiude la valvola aortica e si presenta l'incisura dicota.

Gli istanti T_c , T_{inej} e T_{endej} ottenuti dallo studio degli STI ci saranno utili poi per il

calcolo della costante di tempo τ con la quale decade il segnale di pressione aortica in fase diastolica e per mettere correttamente in relazione sulla scala temporale il segnale di elastanza con quello della portata.

2.2 Elastanza tempo variante come modello della contrazione ventricolare

La componente elastica dei vasi sanguigni ha importantissime conseguenze sul flusso perché, in confronto al caso in cui le arterie fossero rigide, ne riduce la pulsatilità.

L'elasticità arteriosa risulta essere direttamente proporzionale alla complianza ventricolare e se ne consideriamo l'inverso possiamo parlare di elastanza ($1/\text{Complianza}=\text{Elastanza}$).

L'elastanza, di cui in seguito ne descriveremo le proprietà, l'andamento e la sua relazione con la pressione ventricolare, è direttamente proporzionale alla rigidità delle pareti vascolari ed è considerata un ottimo mezzo di valutazione della performance ventricolare. Essa viene espressa come il rapporto tempo variante tra la pressione istantanea ventricolare $P_v(t)$ e il volume intraventricolare istantaneo $V(t)$ sottratto di un fattore di correzione volumetrico

$$V_d: E(t) = \frac{P_v(t)}{V(t)-V_d}$$

V_d può essere determinato sperimentalmente dall'analisi del ciclo pressione-volume a CO costante del ventricolo destro considerando tre differenti valori di pressione arteriosa: la pressione arteriosa di riferimento e le due pressioni che si discostano da essa del 20% al di sopra e al di sotto. I tre cicli p-V sono considerati sia sotto infusione di epinefrina sia sotto stato contrattile normale e sono disegnati in modo da collegarne, con una linea retta, gli angoli in alto a sinistra. I prolungamenti di queste due rette sull'asse positivo del volume ventricolare intercettano lo stesso punto identificando così il V_d (vedi la Figura 2.2).

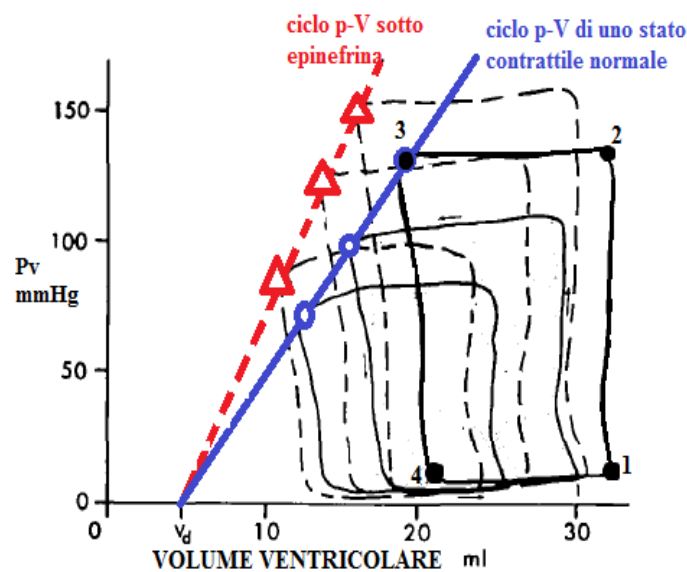


Figura 2.2: Rappresentazione dei sei cicli pressione-volume con, in rosso la retta che unisce

gli angoli dei cicli sotto epinefrina (cicli tratteggiati) e in blu la retta che unisce gli angoli dei cicli sotto stato contrattile normale (cicli a linea continua).

Dagli studi di Suga et al. emerge che:

- nonostante i diversi stati contrattili, l'andamento delle curve di elastanza è simile nella sua forma base e raggiunge il picco verso la fine della fase di espulsione indipendentemente dal carico meccanico, dallo stato contrattile, o dalla frequenza cardiaca F_c ;
- $E(t)$ è quasi indipendente dal volume V_{ed} e dalla pressione arteriosa e varia invece marcatamente se vengono fatti degli interventi inotropi sul cuore; quindi sotto frequenza cardiaca e stato contrattile costanti non viene modificato il valore dell'ampiezza massima dell'elastanza (E_{max}) o il suo relativo istante di tempo massimo (T_{max});
- i parametri E_{max} e T_{max} di $E(t)$ cambiano notevolmente con l'infusione di epinefrina o con l'aumento della frequenza cardiaca: E_{max} aumenta e T_{max} si riduce.

Suga dallo studio della forma della $E(t)$ notò inoltre che i cambiamenti del valore di E_{max} , raggiunto durante l'eiezione, e di T_{max} riflettevano esplicitamente la variazione dello stato contrattile del ventricolo e noi cercheremo di determinare questi due parametri nella fase finale di stima dell'elaborato con un sistema di tre equazioni considerando noti inizialmente, con i relativi valori standard di un uomo sano di 70kg, alcuni dati del modello quali il valore dello SV, il V_{ed} e il V_d .

Per poter confrontare le curve di $E(t)$ sotto diverse condizioni di carico e diversi stati contrattili esse sono state normalizzate e sovrapposte rispetto a E_{max} e T_{max} ottenendo così l'andamento di elastanza normalizzato EN come mostrato nella figura 2.3 sotto riportata.

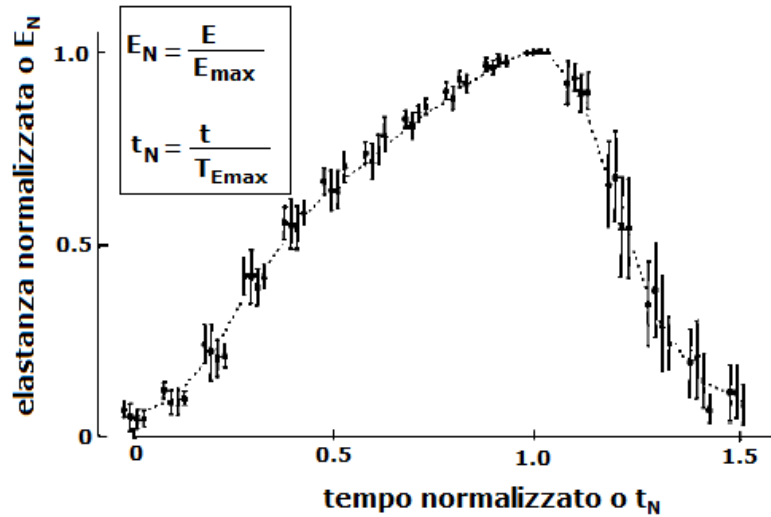


Figura 2.3: Risultato della sovrapposizione di molte curve di EN del ventricolo sinistro, al variare delle condizioni di carico, della Fc e dello stato contrattile; riprodotta da [1].

Utilizzando una scala arbitraria in millimetri si campiona la figura 2.3 con passi differenti, più o meno fitti secondo la fase del ciclo cardiaco d'interesse, e si ricavano i vettori di elastanza e tempo generici in unità arbitrari (Eg e Tg) con i quali è possibile calcolare i vettori di elastanza e tempo normalizzati (EN e TN) utilizzando tali formule:

$$EN = \frac{Eg - \min(Eg)}{Egmax - \min(Eg)}$$

$$TN = \frac{Tg}{Tgmax}$$

$$ED = 0$$

dove $ED=0$ rappresenta il valore dell'elastanza normalizzata al di fuori dell'intervallo di eiezione, mentre $\min(Eg)$ e $Egmax$ rappresentano rispettivamente il valore minimo e il valore massimo di ampiezza dell'elastanza generica Eg .

Essendo maggiormente interessati all'andamento dell'elastanza in fase di eiezione si è ritenuto opportuno l'utilizzo di un passo di campionamento della metà rispetto agli altri sull'intervallo LVET per la determinazione dei vettori Eg e Tg .

La funzione modello tempo variante, detta anche Template-Function, che mette in relazione i vettori EN e TN e che esprime il valore dell'"elastanza effettiva" è espressa da Suga come:

$$E(t) = ED + Emax \cdot EN \cdot \frac{t}{Tmax}$$

Con l'aggiunta di un parametro di correzione ED rispetto alla formulazione originale intendiamo esprimere il minimo valore raggiunto dall'elastanza in fase diastolica, un valore

molto piccolo ma mai nullo poiché un minimo di elasticità è sempre presente anche durante il rilassamento.

Per calcolare la "E(t) effettiva" è stato utilizzato un metodo d'interpolazione e per descrivere in dettaglio la funzionalità che essa assume in ogni preciso STI sono stati resi evidenti con degli asterischi colorati gli istanti temporali di maggiore interesse nella Figura 2.3 riportata nella pagina successiva.

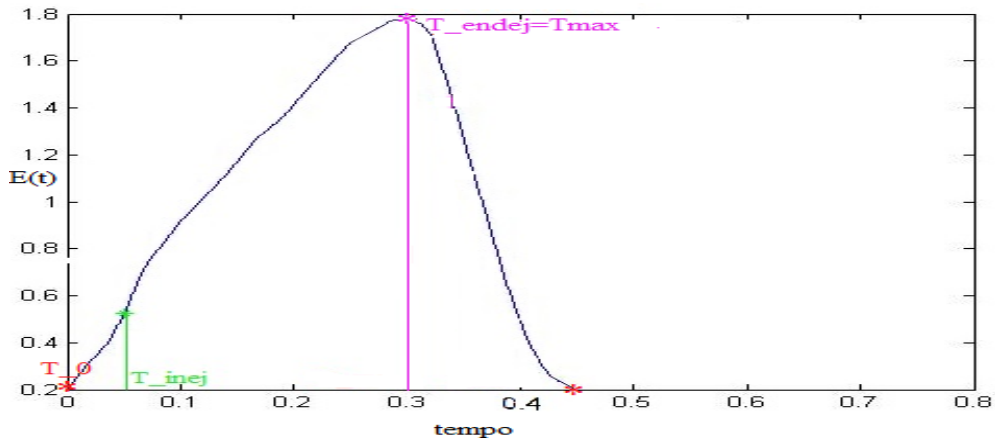


Figura 2.3 Andamento dell'elastanza ventricolare (vedi gli allegati).

Il valore del vettore E(t) così ottenuto sarà utilizzato nella formula della pressione ventricolare presente in letteratura di cui ci occuperemo in dettaglio nel terzo capitolo, per il momento ci concentriamo sul valore che E(t) assume negli intervalli segnati dagli asterischi perché tali valori ci saranno utili nel sistema di tre equazioni utilizzato nella fase finale dell'elaborato per la stima dei parametri.

All'istante zero, indicato in rosso, abbiamo il valore minimo dell'elastanza $E(t=0)=ED$ assunto dalla fine della fase del rilassamento isovolumetrico fino all'inizio della contrazione isovolumetrica, mentre in verde è indicato l'istante di apertura della valvola aortica quando l'elastanza risulta essere

$$E(T_{inej}) = ED + Emax \cdot EN \cdot \frac{T_{inej}}{Tmax}$$

Infine con un asterisco viola si indica l'istante di chiusura della valvola aortica coincidente con l'istante di fine eiezione quando l'elastanza assume il valore di

$$E(T_{endej}) = ED + Emax \cdot EN \cdot \frac{T_{endej}}{Tmax} = ED + Emax \cdot EN.$$

2.3 Metodo *Pulse Contour* per la determinazione dello *Stroke Volume*

Nel 1899 Otto Frank per la prima volta descrisse un metodo per la determinazione non invasiva del volume di gittata "battito-battito" (SV) partendo dal profilo del segnale di pressione aortica, da allora sono stati sviluppati svariati algoritmi tra cui l'equazione:

$$SV = K \cdot P_{sa} \cdot \left(1 + \frac{T_s}{T_d}\right) \quad [10]$$

dove K è una costante arbitraria, P_{sa} è l'area sotto la porzione sistolica della curva di pressione (Figura 2.4 (1)) e gli intervalli T_s e T_d sono rispettivamente la durata della sistole e la durata della diastole in millisecondi.

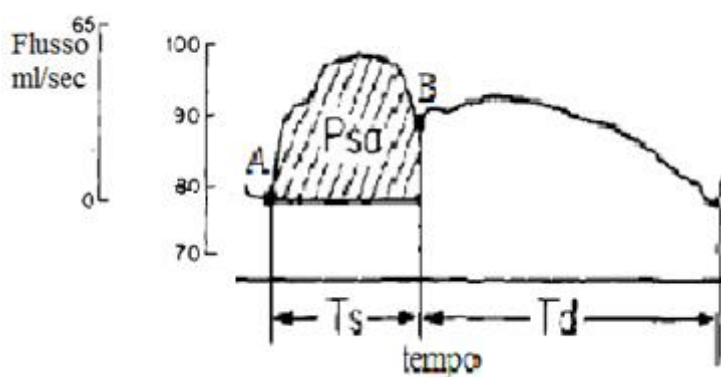


Figura 2.4: Rappresentazione dell'area P_{sa} sotto la curva di pressione arteriosa ricavata segnando una linea orizzontale a partire dall'istante di apertura della valvola aortica (punto A) e una linea verticale a partire dalla chiusura della valvola aortica (punto B); riprodotta da [10].

Questo metodo chiamato *Pulse Contour* ipotizza che lo *Stroke Volume* sia proporzionale all'area P_{sa} ottenuta attraverso una integrazione planimetrica nell'intervallo di eiezione ventricolare e la costante K viene ottenuta con il metodo dei minimi quadrati utilizzando dati empirici relativi al paziente che si sta esaminando insieme a diversi valori di SV e differenti forme d'onda della pressione arteriosa P_a .

Ottenuto lo SV si può anche risalire alla gittata cardiaca

$$CO = SV \cdot \text{frequenza cardiaca},$$

detta anche *Cardiac Output* (CO), corrispondente al volume di sangue che i ventricoli espellono in un minuto attraverso le arterie. La CO può anche essere determinata con il metodo clinico della termodiluizione che però prevede l'utilizzo di tecniche invasive per via

del posizionamento di un catetere nell'arteria polmonare.

Spesso per calibrare il dispositivo per l'analisi del contorno del polso vengono utilizzati dei valori standard della CO ricavati con il metodo della termodiluizione che considerano l'età, il peso e la relativa patologia del paziente qualora fosse presente.

E' importante notare che i valori di SV e CO ottenuti con questo metodo possono essere considerati accurati quasi quando quelli ottenuti con tecniche invasive stimati per esempio facendo uso del metodo della termodiluizione.

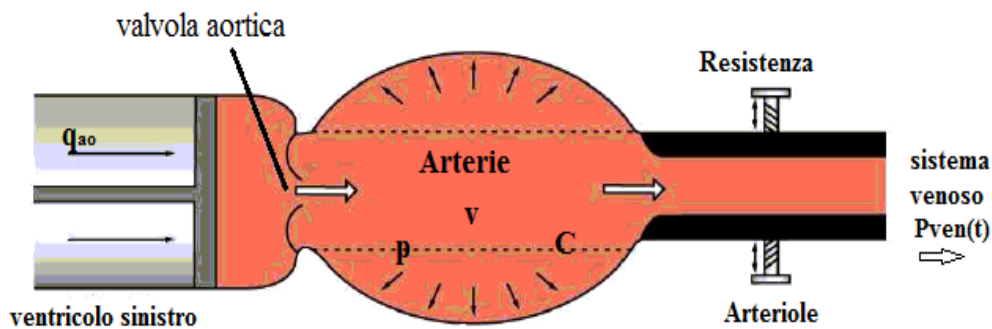
Tale metodologia ha comunque dei limiti che riguardano l'affidabilità della corretta derivazione della pressione sanguigna a livello del dito in pazienti con circolazione ridotta nella mano causata dall'alta resistenza vascolare sistemica o da uno stato d'ipotermia dell'arto. Un'altra limitazione per la lettura dei parametri in continuo sono le aritmie o la fibrillazione atriale e questo è dovuto al fatto che il monitoraggio delle pressioni avviene correttamente solo quando il sensore del battito pulsa in concomitanza con il ritmo cardiaco e soltanto quando il segnale è stabile risulta possibile effettuare un'analisi precisa del contorno del polso.

Lo SV ottenuto è il volume totale di sangue eiettato in un battito e mi servirà alla fine di questo capitolo per calcolare la q_{max} , ossia il picco massimo della portata sanguigna $q_{ao}(t)$. E' interessante notare come lo SV possa anche essere considerato come la somma del volume eiettato SV1 e del volume eiettato SV2, a seconda che l'intervallo di eiezione sia rispettivamente quello veloce o lento; ciò verrà approfondito nel paragrafo 2.5.

2.4 Modello Windkessel a due elementi

Con il modello Windkessel siamo in grado di rappresentare la dinamica della circolazione sistemica in regime pulsatile utilizzando l'approssimazione tra albero arterioso e serbatoio elastico caratterizzato da tre grandezze: pressione, volume e complianza (figura 2.5).

Tale serbatoio riceve il sangue dal ventricolo sinistro attraverso la valvola aortica in maniera pulsatile, e lo spinge verso le arteriole e i capillari, visti complessivamente come una resistenza vascolare equivalente.



2.5 Rappresentazione del modello Windkessel proposto da O. Frank, riprodotto da [9].

Nel modello troviamo:

- $p(t)$ =pressione del serbatoio rappresentativa della pressione aortica;
- $V(t)$ =volume del serbatoio, rappresentativo del volume di sangue contenuto nelle arterie;
- C =complianza del serbatoio $=dV/dp$ rappresentativa della complianza arteriosa;
- $P_{ven}(t)$ =pressione venosa situata a valle dei capillari considerata approssimativamente nulla nel modello;
- $q_{ao}(t)$: portata aortica istantanea che in questo elaborato assumiamo avere un andamento triangolare;
- R =Resistenza periferica, definita come rapporto $p_{a_mean}/q_{ao}(t)_{mean}$.

L'aorta risulta essere il principale condotto del sistema arterioso e grazie alle sue notevoli proprietà elastiche è capace di smorzare le fluttuazioni del flusso e convertire l'intermittenza della gittata in un flusso quasi continuo.

Nell'articolo proposto da Pessenhofen e Kenner il modello Windkessel del sistema arterioso completo viene rappresentato secondo l'analogia elettrica come in figura 2.6:

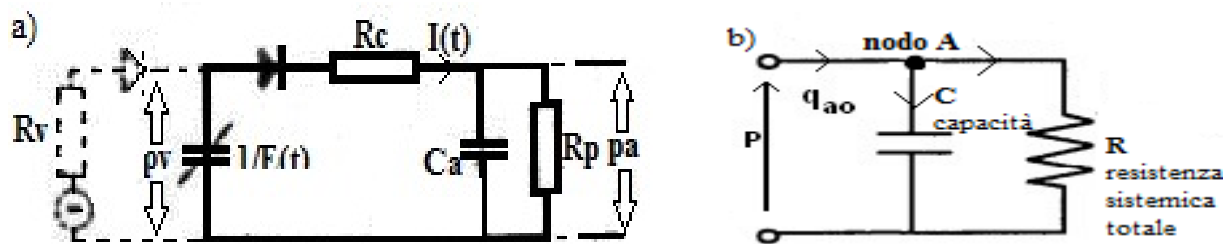


Figura 2.6: a) Analogo elettrico completo del sistema arterioso in sistole (linea continua) e diastole (linea tratteggiata) che tiene conto anche del circolo venoso oltre a quello sistemico; b) circuito RC del modello Windkessel, corrisponde al modello semplificato ottenuto durante la fase di eiezione di nostro interesse, riprodotto da [0].

Il modello Windkessel per descrivere la parte della circolazione sistemica viene ottenuto facendo l'approssimazione che la parte venosa sia cortocircuitata, inoltre per l'analogia con la legge di Ohm si hanno le analogie seguenti:

- la pressione sanguigna arteriosa è rappresentata dalla tensione ai capi di resistenza e capacità;
- la portata aortica è rappresentata dalla corrente $I(t)$;
- la resistenza totale periferica equivale alla resistenza elettrica R_p ;
- la complianza dei condotti arteriosi è rappresentata dalla capacità elettrica C_a ;
- la valvola aortica è rappresentata dal diodo.

Applicando l'equilibrio delle correnti al nodo A indicato in figura 2.6 b) si ottiene il bilancio di volume applicato al serbatoio, e la rispettiva equazione differenziale: $I(t) = C_a \frac{d p_a}{dt} + \frac{p_a}{R_p}$ avente la pressione arteriosa p_a come incognita e il valore della portata $I(t)$ nota.

Essa è utilizzata dagli autori per descrivere l'andamento del volume ventricolare e per formulare delle ipotesi sugli andamenti della pressione ventricolare e arteriosa.

Nella fase di eiezione la valvola aortica è aperta (il diodo si comporta come un interruttore chiuso, quindi conduce e circola corrente al suo interno determinando una R_c tendente a zero). Mentre nella fase di rilassamento la valvola aortica è chiusa (il diodo si comporta come un interruttore aperto nel quale non circola corrente determinando una R_c tendente all'infinito) e la portata è nulla $I(t)=0$. La pressione arteriosa decade esponenzialmente fino all'inizio della successiva eiezione con una velocità dipendente dalla costante di tempo τ , mentre il volume ventricolare aumenta.

2.5 Andamento triangolare della portata aortica

Si è ritenuto adatto, come andamento della portata aortica, un segnale $q_{ao}(t)$ costituito da una successione periodica, con periodo T_c , d'impulsi triangolari di ampiezza q_{max} (Figura 2.7). Q_{max} corrisponde al valore massimo raggiunto dalla portata e si può ottenere considerando l'analogia esistente tra l'area sottesa al segnale $q_{ao}(t)$ e lo Stroke Volume:

$$\begin{aligned} SV &= \text{AREA SEGNALE TRIANGOLARE} = \\ &= (\text{base del segnale} \cdot \text{altezza del segnale}) / 2 = \\ &= (LVET \cdot q_{max}) / 2 \quad (2.5^*) \end{aligned}$$

dove il valore dello SV utilizzato è quello ottenuto nel paragrafo 2.3 e quello dell'intervallo LVET nel paragrafo 2.1. Utilizzando la formula inversa di (2.5*) si ricava

$$Q_{max} = \frac{SV \cdot 2}{LVET}$$

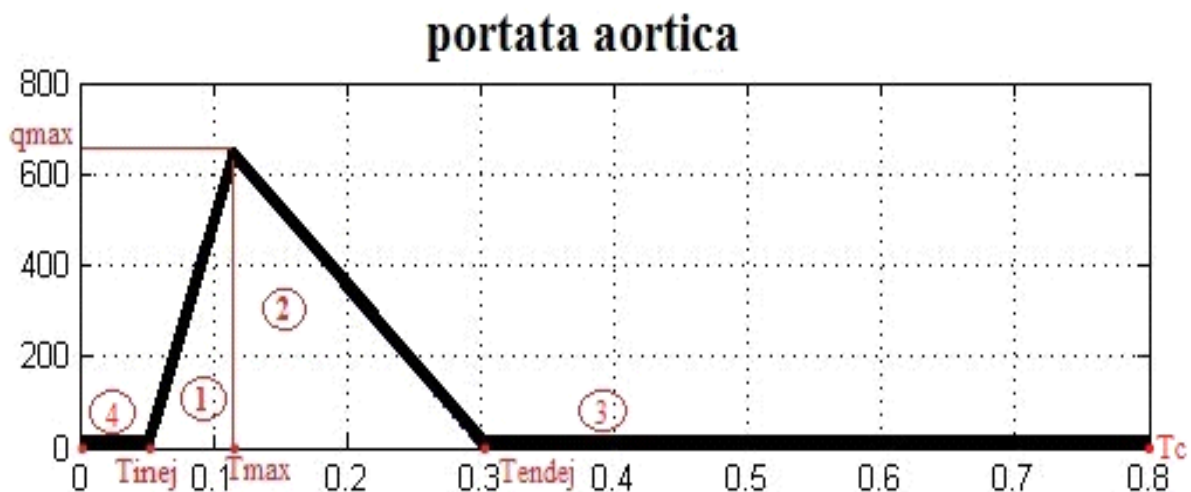


Figura 2.7: Segnale di portata aortica adottato nei calcoli (vedi gli allegati).

Come già anticipato il valore dello Stroke Volume corrisponde all'area sottesa al segnale di portata ricavato integrando $q_{ao}(t)$ nell'intervallo di eiezione LVET tra gli istanti T_{inej} e T_{endej} . Se si considera LVET diviso in due sotto intervalli temporali, il primo tra T_{inej} e T_{max} e il secondo tra T_{max} e T_{endej} , integrando il segnale $q_{ao}(t)$ si ottengono rispettivamente i valori di

$$SV1 = \frac{q_{max} \cdot (T_{max} - T_{inej})}{2} \quad \text{e} \quad SV2 = \frac{(T_{endej} - T_{max}) \cdot q_{max}}{2}$$

ossia lo SV calcolato nel tratto ascendente del segnale $q_{ao}(t)$ e quello calcolato sotto il

tratto discendente di $q_{ao}(t)$.

Di seguito sono elencati i valori assunti della portata $q_{ao}(t)$ e dal volume di eiezione ventricolare $V_{ej}(t)$ facendo riferimento ai tratti ascendente e discendente indicati rispettivamente con le numerazioni 1 e 2 in figura 2.7

1. fase di eiezione rapida:

$$q_{ao}(t) = q_{max} \cdot \frac{(t - T_{max})}{T_{max} - T_{inej}}$$

$$V_{ej}(t) = \frac{q_{max}}{(T_{max} - T_{inej})} \cdot \frac{(t - T_{inej})^2}{2}$$

il segnale di portata si presenta come una rampa di pendenza $\frac{q_{max}}{(T_{max} - T_{inej})} = K$, mentre il volume eiettato dal ventricolo risulta aumentare di circa il 35%.

2. fase di eiezione lenta: il segnale di portata

$$q_{ao}(t) = K \cdot \frac{(T_{endej} - t)}{(T_{endej} - T_{max})}$$

ci permette di ricavare un volume di eiezione pari a

$$V_{ej}(t) = \frac{SV2}{(T_{endej} - T_{max})} \cdot \left[\frac{2 \cdot (t - T_{max}) - (t - T_{max})^2}{(T_{endej} - T_{max})} \right] + SV1$$

3. chiusura della valvola aortica, inizio del rilassamento e riempimento dei ventricoli :

$$q_{ao}(T_{endej}) = 0$$

$$V_{ej}(T_{endej}) = SV$$

4. siamo in fase contrazione isovolumetrica, le valvole sono chiuse, e quindi non c'è ancora presenza di flusso, per questo motivo $q_{ao}(T_c) = 0$.

Inoltre ipotizzando che il volume possa azzerarsi istantaneamente in T_c si ha un andamento, come raffigurato nella figura 2.8, dove

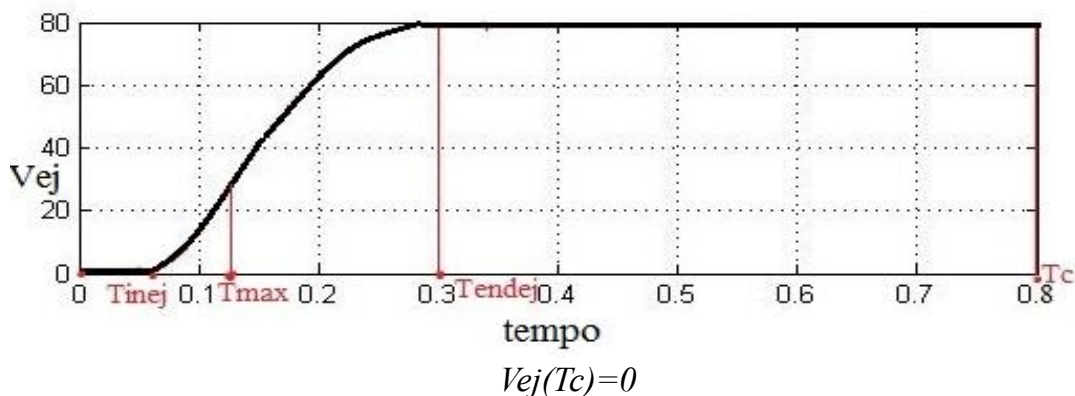


Figura 2.8: Volume eiettato dal ventricolo ad ogni battito (vedi gli allegati).

CAPITOLO 3

DETERMINAZIONE DELLA PRESSIONE E DEI PARAMETRI CARDIOVASCOLARI

3.1 Pressione ventricolare

In questo capitolo utilizzeremo alcuni dei parametri calcolati nei paragrafi precedenti per dimostrare la validità delle formule presenti in letteratura, sotto elencate, impiegate nel calcolo della pressione ventricolare:

$$\begin{cases} Pv(t) = E(t) \cdot V_{ed}^* \cdot \left(1 - \frac{V_s}{V_{ed}^*} \cdot \frac{1}{LVET} \cdot \left(2t - \frac{t^2}{lvet} \right) \right) \\ Pv(t) = E(t) \cdot (V_{ed} - V_d - V_{ej}(t)) \end{cases} \quad (3.1^*)$$

dove V_{ed}^* è la differenza tra il volume telediastolico V_{ed} , che in una prima fase di simulazione è stato considerato pari al valore standard di 150 ml, e il volume di correzione V_d . Sviluppando la (3.1*) si ottiene il valore del volume di eiezione

$$V_{ej}(t) = \frac{V_s}{LVET} \left(2t - \frac{t^2}{LVET} \right) \quad (3.2^*).$$

Applicando alla seconda equazione della (3.1*) i valori noti dei volumi V_{ed} e V_d e il valore del vettore $E(t)$, ricavati nel capitolo precedente, si calcola il vettore pressione ventricolare scegliendo come valore per il $V_{ej}(t)$ l'area sotto il segnale triangolare di portata aortica rappresentato in figura 2.7.

Per semplificare i calcoli possiamo suddividere l'integrale in questione in due parti, una con intervallo d'integrazione $T_{inej} < t < T_{max}$ e l'altra con $T_{max} < t < T_{endej}$.

- Integrando nell'intervallo di eiezione rapida, tra l'istante d'inizio eiezione T_{inej} e l'istante T_{max} in cui la portata aortica è massima, il volume è uguale all'area del triangolo rettangolo di colore giallo riprodotto nella figura 3.2 ed è espresso dalla formula

$$V_{ej}(T_{inej} < t < T_{max}) = \int_{T_{inej}}^{T_{max}} \frac{q_{max}(t - T_{inej})}{T_{max} - T_{inej}} dt$$

Applicando un cambio di variabile $t - T_{inej} = \xi$ si ottiene che

$$\begin{cases} \text{se } t = T_{inej} \text{ allora } \xi = 0 \\ \text{se } t = T_{max} \text{ allora } \xi = T_{max} - T_{inej} \end{cases}$$

$$\begin{aligned}
V_{ej}(T_{inej} < t < T_{max}) &= \int_0^{T_{max}-T_{inej}} \frac{q_{max}(\xi)}{T_{max}-T_{inej}} d\xi = \\
&= \frac{q_{max}}{T_{max}-T_{inej}} \cdot \left| \frac{(T_{max}-T_{inej})^2}{2} \right| = \frac{q_{max}}{2} (T_{max} - T_{inej}) = SV1 \\
V_{ej}(T_{inej} < t < T_{max}) &= SV1
\end{aligned}$$

- Integrando nell'intervallo di eiezione lenta, tra T_{max} e l'istante di fine eiezione T_{endej} , il volume espulso dal ventricolo risulta essere pari all'area del triangolo rettangolo di colore arancione riprodotto nella figura 3.2 (2) e viene espresso dalla formula

$$\begin{aligned}
V_{ej}(T_{max} < t < T_{endej}) &= \int_{T_{max}}^{T_{endej}} q_{max} - \frac{q_{max}(t-T_{max})}{LVET} dt = \\
&= q_{max}(T_{endej} - T_{max}) - \frac{q_{max}(T_{endej}^2 - T_{max}^2)}{2LVET} + \frac{q_{max} \cdot T_{max}(T_{endej} - T_{max})}{LVET} = \\
&= \frac{q_{max} \cdot 2 \cdot LVET \cdot (T_{endej} - T_{max}) - q_{max}(T_{endej}^2 - T_{max}^2) + 2 \cdot q_{max} \cdot T_{max}(T_{endej} - T_{max})}{2LVET} = \\
&= \frac{q_{max} \cdot 2 \cdot LVET \cdot (T_{endej} - T_{max} + T_{max}) - q_{max}(LVET)(T_{endej} + T_{max})}{2LVET} = \\
&= \frac{q_{max} \cdot LVET \cdot (2T_{endej} - T_{endej} - T_{max})}{2LVET} = \frac{q_{max} \cdot LVET \cdot LVET}{2LVET} = \frac{q_{max} \cdot LVET}{2} = SV2 \\
V_{ej}(T_{max} < t < T_{endej}) &= SV2
\end{aligned}$$

- Se però si opta per il calcolo del volume come fanno gli autori, ossia utilizzando la formula 3.2* presente in letteratura bisogna considerare l'intervallo tra T_{max} ed un istante generico $t < PEP + LVET$ e seguire i seguenti calcoli:

$$\begin{aligned}
V_{ej}(t < PEP + LVET) &= \int_{T_{max}}^t q_{max} - \frac{q_{max}}{LVET} (\xi - T_{max}) d\xi = \\
&= \int_{T_{max}}^t q_{max} \cdot d\xi - \int_{T_{max}}^t \frac{q_{max}}{LVET} \xi \cdot d\xi + \int_{T_{max}}^t \frac{q_{max}}{LVET} T_{max} \cdot d\xi = \\
&= q_{max}(t - T_{max}) - \frac{q_{max}}{LVET} \left(\frac{t^2 - T_{max}^2}{2} \right) + \frac{q_{max}}{LVET} T_{max}(t - T_{max}).
\end{aligned}$$

Solo considerando un valore di T_{max} molto piccolo è possibile portare questo valore di $V_{ej}(t < PEP + LVET)$ ad essere scritto come la (3.2*), ossia come

$$\begin{aligned}
V_{ej}(t < PEP + LVET) &= q_{max} \cdot t - \frac{q_{max}}{LVET} \left(\frac{t^2}{2} \right) = \\
&= \frac{q_{max} LVET}{2LVET} \left(2t - \frac{t^2}{LVET} \right) = \frac{Vs}{LVET} \left(2t - \frac{t^2}{LVET} \right),
\end{aligned}$$

dove $V_{ej}(t < PEP + LVET)$ risulta essere uguale all'area arancione tratteggiata in figura 3.2. Ovviamente con T_{max} molto piccolo questa formula è applicabile solamente a segnali di portata aortica triangolari con tempo di salita nullo. Nella realtà non esiste un andamento di flusso del genere perché la fase di eiezione rapida non può avere durata nulla e il flusso non può passare istantaneamente dal valore zero al massimo (q_{max}), per questo motivo non possiamo considerare valida la (3.2*).

Al di fuori dell'intervallo di eiezione il $V_{ej}(t)$ si presenta come:

$$\begin{aligned} 0 < t < T_{inej} & \quad V_{ej}(t) = 0 \\ T_{endej} < t < T_c & \quad V_{ej}(t) = SV \\ t = 0 & \quad V_{ej}(t) = 0 \end{aligned}$$

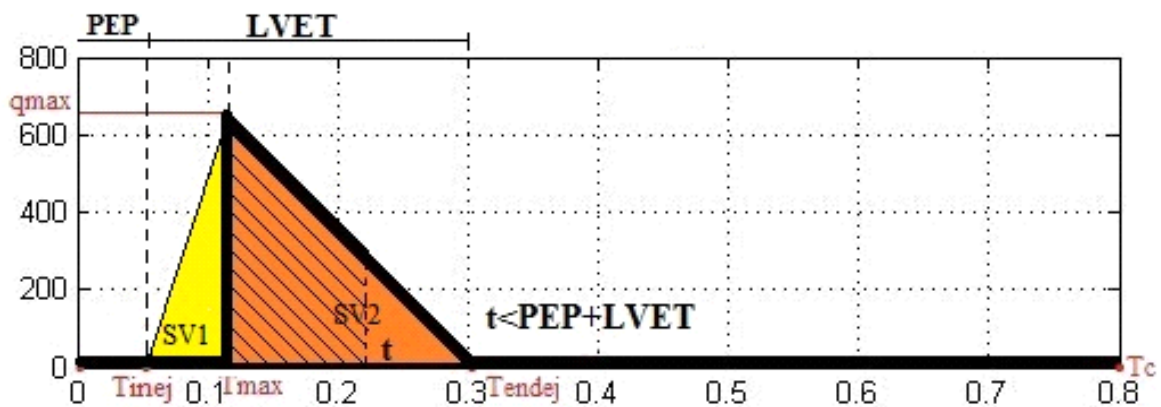


Figura 3.2: Rappresentazione del segnale triangolare di portata aortica in funzione del tempo. L'area gialla rappresenta il volume di sangue espulso dal ventricolo durante la fase di eiezione rapida (tratto ascendente del segnale di portata) ed è indicato con la sigla SV1 (Stroke volume 1) mentre l'area arancione (area tratteggiata + area omogenea) rappresenta il volume in espulsione durante l'eiezione lenta (tratto discendente del segnale di portata) ed è indicato con la sigla SV2 (Stroke Volume 2).

3.2 Pressione arteriosa

In fase di eiezione gli autori hanno fatto coincidere il valore della pressione ventricolare con quello della pressione arteriosa, $Pv(t)=Pa(t)$, mentre al di fuori di essa hanno considerato un andamento esponenziale per la $Pa(t)$ che decresce con una velocità dipendente dalla costante di tempo τ .

Il segnale $Pa(t)$ all'istante T_{endej} inizia a decrescere ed essendo la pressione ventricolare Pv_{endej} viene espresso come

$$Pa(T_{endej} < t < Tc) = Pv_{endej} \cdot e^{\frac{-(t-T_{endej})}{\tau}}$$

fino all'istante Tc .

Questo decadimento esponenziale prosegue fino all'istante T_{inej} corrispondente dell'inizio della successiva eiezione, quando la valvola si riapre.

Nell'intervallo da $0 < t < T_{inej}$ di contrazione isovolumetrica la pressione arteriosa può essere espressa come

$$Pa(0 < t < T_{inej}) = Pv_{inej} \cdot e^{\frac{-(t-T_{inej})}{\tau}}$$

In questo modo si ottiene il vettore completo di pressione arteriosa $Pa(t)$ per un ciclo cardiaco che interpolandolo ci permette di ottenere i valori scalari Pa_{endej} e Pa_{inej} importanti per la determinazione della costante di tempo τ , calcolata adoperando il metodo del decadimento diastolico, nel quale si sfrutta che in fase di diastole il flusso sanguigno è nullo, cioè $I(t)=0$.

Ricordando dal secondo capitolo che $qao(t) = C \frac{dp}{dt} + \frac{p(t)}{R}$ e applicando tale equazione alla sola fase di diastole si ottiene la formula:

$$\frac{dp}{dt} + \frac{p(t)}{CR} = 0$$

da cui, separando la variabile pressione dalla variabile tempo e integrando come segue,

$$\int_{px}^p \frac{dp}{p(t)} = \int_{tx}^t \frac{dt}{RC} \rightarrow \log\left(\frac{p}{px}\right) = \frac{t-tx}{RC} \rightarrow e^{\log\left(\frac{p}{px}\right)} = \frac{e^{t-tx}}{RC}$$

si giunge all'espressione che rappresenta la pressione arteriosa

$$p(t) = px \cdot \frac{e^{t-tx}}{RC} (3.3^*)$$

caratterizzata da un decadimento mono esponenziale. Questo risultato di $p(t)$, confrontato con qualsiasi altra pressione rilevata sempre in fase di diastole, ci permette di valutare la τ caratteristica.

Sempre riferendoci alla (3.3*) la P_x rappresenta la pressione ventricolare al tempo generico t_x in fase diastolica e il prodotto RC rappresenta la costante di tempo τ , che andiamo a ricavare come segue:

$$\log\left(\frac{p(t)}{p_x}\right) = \frac{t - t_x}{\tau} \rightarrow \tau = \frac{t - t_x}{\log\left(\frac{p(t)}{p_x}\right)}$$

I tempi in questione sono definiti a partire dall'istante zero e quindi per t e t_x si possono considerare i seguenti valori:

$$t = T_c \text{ e } t_x = T_{endej},$$

mentre per le pressioni consideriamo i valori $p_x = p_{v_endej}$ e $p(t) = p_{v_inej}$.

Sostituendo nella formula della τ si ottiene:

$$\tau = \frac{T_c + T_{inej} - T_{endej}}{\log(P_{v_{endej}}) - \log(P_{v_{inej}})}$$

Infine è stata calcolata la pressione arteriosa media (P_{a_mean}) poiché in condizioni periodiche stazionarie viene utilizzata in rapporto con la *Cardiac Output* per calcolare la resistenza periferica R_p .

La P_{a_mean} potrebbe essere approssimativamente calcolata anche come

$$P_{a_mean} = P_{a_min} + \frac{(P_{a_max} - P_{a_min})}{3}$$

Di conseguenza la resistenza risulta essere

$$R_p = \frac{P_{a_mean}}{CO}$$

e la compliance totale arteriosa Ca

$$Ca = \frac{\tau}{R_p} .$$

3.3 Parametri della "template-function"

Facendo uso dei dati ottenuti nel paragrafo precedente e del valore del vettore elastanza tempo variante, costruito sulla base della 'template -function' nel secondo capitolo, si può scrivere un sistema di tre equazioni lineari utile alla determinazione di ulteriori parametri cardiaci, in particolare: ED, Ved* e Emax.

$$Pv_0 = ED \cdot V_{ed}^* \quad (1)$$

$$Pv_{inej} = E(T_{inej}) \cdot V_{ed}^* \quad (2)$$

$$Pv_{endej} = E(T_{endej}) \cdot (V_{ed}^* - V_s) \quad (3)$$

La (1) esprime la relazione tra la pressione ventricolare e l'elastanza minima ED nell'istante zero (in diastole) quando inizia la PEP e il $V_{ej}(t)=0$; da essa si ricava l'elastanza minima

$$ED = \frac{pv_0}{V_{ed}^*}$$

Dalla (2) si ricava il valore di Emax ed esprime la relazione tra la pressione ventricolare e la "elastanza effettiva" nell'istante che precede di poco l'inizio dell'eiezione, ossia quando la valvola aortica è ancora chiusa e $V_{ej}(t)=0$. Il cuore in questa fase si trova in contrazione isovolumetrica ed ha una pressione ventricolare che aumenta quasi istantaneamente e una $E_{reale}(t=T_{inej})$ che risulta essere:

$$E(T_{inej}) = ED + Emax \cdot E_N \cdot \left(\frac{t=T_{inej}}{T_{endej}} \right) = ED + Emax \cdot E_N \cdot (A).$$

Considerando che $A = \frac{pv_{inej} - pv_0}{EN \left(\frac{T_{inej}}{T_{endej}} \right)} = \frac{0.05}{0.3} = 0.1666$

la pressione ventricolare risulta essere

$$Pv_{inej} = \left(ED + Emax \cdot E_N \cdot \left(\frac{t}{T_{endej}} \right) \right) \cdot V_{ed}^* =$$

$$= Pv_0 + Emax \cdot E_N \cdot \left(\frac{t}{T_{endej}} \right) \cdot V_{ed}^*$$

$$Emax = \frac{pv_{inej} - pv_0}{EN \left(\frac{T_{inej}}{T_{endej}} \right)} \cdot \frac{1}{V_{ed}^*} = A \cdot \frac{1}{V_{ed}^*}$$

La (3) esprime la relazione tra la pressione ventricolare e la "elastanza effettiva" nell'istante di fine eiezione, quando la valvola aortica si richiude, il $V_{ej}(t)=SV$, e il cuore risulta essere all'inizio della fase di rilassamento isovolumetrico; da essa si ricava il valore di Ved* calcolando prima l'elastanza nell'istante T_{endej}

$$E(T_{endej}) = ED + E_{max} \cdot EN \cdot \left(\frac{t = T_{endej}}{T_{endej}} \right) = ED + E_{max} \cdot EN(1)$$

in modo da poterne sostituire il valore nella (3) ed ottenere

$$\begin{aligned} P v_{endej} &= E(T_{endej}) \cdot (V_{ed}^* - V_s) = ED + E_{max} \cdot EN(1) \cdot (V_{ed}^* - V_s) = \\ &= P v_0 - \frac{P v_0}{V_{ed}^*} \cdot SV + E_{max} \cdot EN(1) \cdot V_{ed}^* - E_{max} \cdot EN(1) \cdot SV \end{aligned}$$

Sostituendo anche $E_{max} = A \cdot \frac{1}{V_{ed}^*}$ si ha

$$P v_{endej} - P v_0 = -\frac{P v_0}{V_{ed}^*} \cdot SV + A \cdot \frac{1}{V_{ed}^*} \cdot EN(1) \cdot V_{ed}^* - A \cdot \frac{1}{V_{ed}^*} \cdot EN(1) \cdot SV$$

$$P v_0 - P v_{endej} + A \cdot EN(1) = \frac{SV}{V_{ed}^*} (P v_0 + A \cdot EN(1))$$

$$\frac{P v_0 - P v_{endej} + A \cdot EN(1)}{SV(P v_0 + A \cdot EN(1))} = \frac{1}{V_{ed}^*}$$

$$V_{ed}^* = \frac{SV(P v_0 + A \cdot EN(1))}{P v_0 - P v_{endej} + A \cdot EN(1)}$$

A questo punto, sostituendo il valore di V_{ed}^* nella (2), siamo in grado di determinare univocamente anche il parametro E_{max} in funzione dei soli parametri noti

$$E_{max} = \frac{p v_{inej} - p v_0}{EN\left(\frac{T_{inej}}{T_{endej}}\right)} \cdot \frac{1}{\frac{SV(P v_0 + A \cdot EN(1))}{P v_0 - P v_{endej} + A \cdot EN(1)}}$$

Infine, noti ED ed E_{max} , si ottiene l'istante $T_{E_{max}}$ in corrispondenza del valore di elastanza massimo andando a tracciare una verticale sul segnale $E(t)$ partendo dal valore

$$E(T_{endej}) = ED + E_{max} \cdot EN \cdot (T_{endej}/T_{max}) = ED + E_{max} \cdot EN.$$

RISULTATI E DISCUSSIONE

Una volta ottenuti i valori dei parametri che caratterizzano la (3.1*) procedendo a ritroso e sostituendoli nel file script del software di elaborazione matlab, riportato in Allegati, si ottiene la figura 4.1.

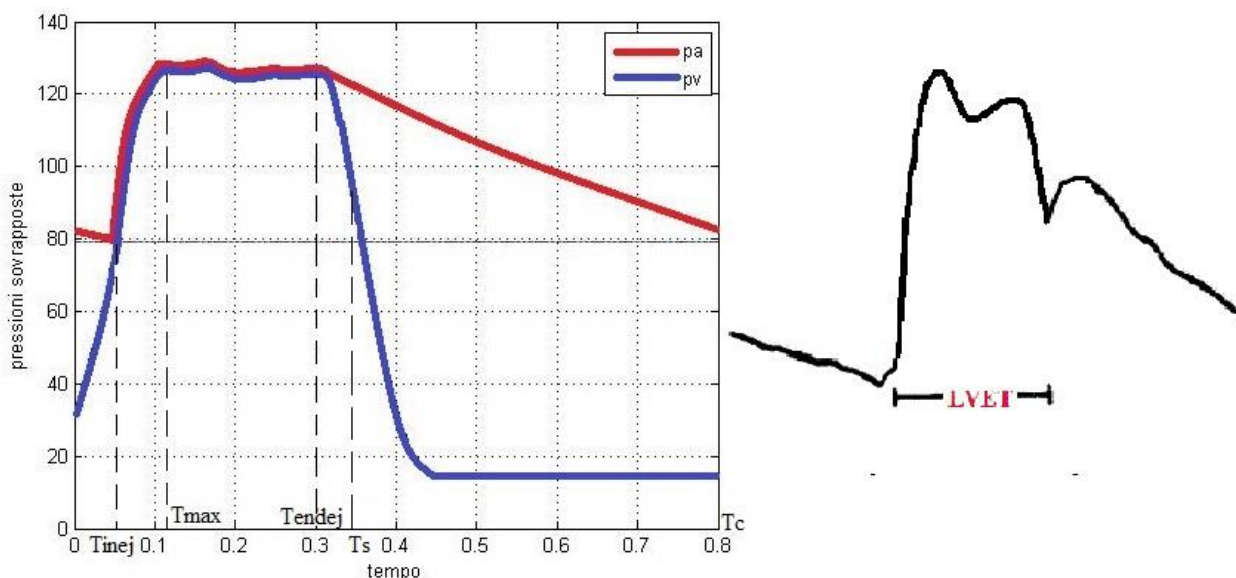


Figura 4.1: Sulla sinistra è rappresentata la sovrapposizione del segnale di pressione arteriosa (in rosso) e di pressione ventricolare (in blu) ottenute con lo script (vedi gli allegati); sulla destra la pressione arteriosa carotidea con la quale si ipotizza siano stati ottenuti gli STI.

Facendo un confronto tra l'andamento delle pressioni arteriose nei vari distretti ottenute con l'uso del sistema di monitoraggio Nexfin, riprodotte nella figura 1.5 del paragrafo 1.3, e quella ottenuta sfruttando il modello degli autori e la nostra simulazione si nota immediatamente che:

- la forma d'onda ottenuta con la $Pv(t) = E(t) \cdot V_{ed}^* \cdot \left(1 - \frac{V_s}{V_{ed}^*} \cdot \frac{1}{LVET} \cdot \left(2t - \frac{t^2}{lvet}\right)\right)$ è

molto simile a quella della pressione in aorta a meno dell'incisura dicrota, che è stata trascurata per semplificare i calcoli, e del valore di ampiezza massimo della curva di pressione che nella realtà si ha a circa un terzo dell'intervallo di eiezione.

Questa variazione del valore di ampiezza massimo è dovuta alla scelta del punto di

misurazione della pressione, infatti, più ci si allontana dal miocardio e più il segnale aumenta di ampiezza a causa della riduzione dell'elasticità e del calibro dei vasi arteriosi. Tenendo inoltre presente che per la misurazione degli intervalli sistolici è stata utilizzata la forma d'onda della pressione arteriosa giugulare, riportata a destra nella figura 4.1, e confrontando tale andamento con l'onda di pressione arteriosa ottenuta dal modello si nota la somiglianza del tratto delle curve durante l'intervallo di eiezione, in particolare l'eiezione lenta, con $T_{max} < t < T_{-endej}$. Durante tale lasso di tempo la pressione arteriosa raggiunge il suo valore massimo in modo quasi istantaneo e ciò riflette quanto già è stato detto riguardo alle ipotesi restrittive di applicazione della 3.1*: questa formula è applicabile per istanti con $t < PEP + LVET$ e solamente a segnali di portata aortica triangolari con tempo di salita nullo ma bisogna tener ben presente che nella realtà il tempo di salita del segnale di portata non è mai nullo.

CONCLUSIONI

Nell'elaborato è stato dimostrato che la formula utilizzata dagli autori per la stima della pressione ventricolare può essere applicata esclusivamente a segnali di portata aortica triangolari con tempo di salita nullo. Svincolando tale formula dalle ipotesi che riguardano l'andamento della portata, il procedimento sembra funzionare abbastanza in un contesto simulato ma ovviamente bisognerebbe verificare se con andamenti reali delle pressioni sia comunque possibile utilizzare questo procedimento per il calcolo dei principali parametri cardiovascolari e che i risultati siano da considerare soddisfacenti.

Nelle ipotesi riguardanti l'andamento del segnale di portata si è scelto di utilizzare per la simulazione Matlab una forma d'onda simile a quella reale, ossia triangolare e con un tempo di salita nell'intervallo di eiezione lenta non nullo ma abbastanza piccolo e pari a $t_{salita} = T_{max} - T_{inej}$. In questo modo è stato possibile ottenere un segnale di pressione ventricolare, e di conseguenza anche di pressione arteriosa, che aumentasse quasi istantaneamente all'apertura della valvola aortica e avvicinarsi al modello usato dagli autori. Uno degli aspetti fondamentali è che quasi tutti i dati supposti noti per la formulazione del procedimento proposto, sia l'andamento della pressione arteriosa, sia gli intervalli di tempo sistolici, sia lo SV che il vettore di elastanza ventricolare, sono stati ricavati ipotizzando e impiegando metodi non invasivi e oggi l'utilizzo di tecniche sempre meno invalidanti per il paziente è un obiettivo costante. Inoltre se il metodo si rivelasse davvero efficace potrebbe diventare un valido ausilio per il monitoraggio cardiovascolare negli ambienti pediatrici e di terapia intensiva.

ALLEGATI

SCRIPT DI MATLAB

```
clear all; close all; clc;
% prendo come riferimento per gli intervalli temporali cardiaci la
% SCHEDA DI BIOINGEGNERIA

%durata del periodo
Tc=0.8;
%durata della sistole
Ts=0.34;
%frequenza cardiaca
Fc=1/Tc;
%portata media aortica
CO=100;
%Stroke Volume
SV=CO*Tc;
%intervallo di eiezione
LVET=0.25;
%intervallo di pre-eiezione: contrazione isovolumetrica
PEP=0.05;

%istante di inizio eiezione
Tinej=PEP;
%istante di fine eiezione
Tendej=PEP+LVET;
%portata aortica massima
qmax=(SV*2)/LVET; %oppure posso scriverlo così:(2*CO*Tc)/LVET;
%istante raggiunto quando la portata aortica è massima
Tmax=PEP+0.063;
```



```

%di seguito sono elencati i dati per raffigurare l'elastanza normalizzata
%usata come 'forma modello' per la descrizione della contrazione ventricolare

%valore massimo dell'elastanza
Emax=(2.7)/2*1.17;
%Valore minimo dell'elastanza durante la diastole
Emin=0.2;
%istante in corrispondenza di Emin
Tmin=0;

% utilizzo dei campionamenti più o meno fitti per approssimare in modo più
% fedele possibile l'andamento dell'elastanza

%passo di campionamento dall'istante t=0 a Tinej
s=Tinej/3;
% T gobba è l'istante di fine della protuberanza dell'elastanza che si manifesta in modo
evidente in
% fase di inizio eiezione
Tgobba=Tinej+(9*s);
%scelgo un passo di campionamento fitto il doppio del precedente tra l'inizio dell'eiezione e
l'inizio della gobba
h=(Tgobba-Tinej)/18;
% passo di campionamento tra Tgobba e la fine dell'eiezione
p=(Tendej-Tgobba)/8;
% vettore dei Tempi generici in corrispondenza della quale sto campionando
Tg=[0:s:Tinej (Tinej+h):h:Tgobba (Tgobba+p):p:Tendej 0.301 0.304166 0.308333 0.3125
0.321 0.3375 Ts 0.3542 0.371 0.3875 0.4 0.408333 0.43 Tc];
% vettore delle Elastanze generiche corrispondenti agli istanti di Tempo
% generici definiti precedentemente
Eg=[Emin 0.386 0.5346 0.795 0.978 1.13 1.223 1.304 1.41 1.485 1.56 1.6337 1.71 1.782
1.871 1.9604 2.0495 2.1089 2.1683 2.23 2.3168 2.4 2.52 2.64 2.76 2.82 2.88 2.94 2.95 2.91

```

2.89 2.87 2.81 2.70 2.49 2 1.90 1.5 1 0.6 0.4 0.3 Emin Emin]/2;

%definisco in valore massimo del vettore Eg

[Egmax,imax]=max(Eg);

%definisco il valore temporale massimo in corrispondenza del massimo di Eg

TgmaxE=Tg(imax);

%lunghezza del vettore Tg

S=length(Tg);

% elastanza durante la diastole //parametro di correzione

ED=Emin;

%per graficare l'elastanza normalizzata esprimo in forma vettoriale EN e TN

% che ho ricavato dalla Template Function

EN=(Eg-min(Eg))/(Egmax-min(Eg));

TN=Tg/TgmaxE;

% grafico con griglia dell'Elastanza Normalizzata

figure(1)

plot(TN,EN,'--'), grid

title('Elastanza normalizzata');

%passo di campionamento dell'asse dei tempi

dt=0.001;

%vettore temporale

t=0:dt:Tc;

%lunghezza del vettore temporale

N=length(t);

% andamento della portata aortica triangolare ottenuto tramite

% interpolazione

Tforma=[0 Tinej Tmax Tendej Ts Tc];

Iforma=[0 0 qmax 0 0 0];

I=interp1(Tforma,Iforma,t);

```

% grafico con griglia della portata aortica triangolare
subplot(3,2,6)
plot(t,I); grid
title('portata aortica triangolare');

% calcolo dell'elastanza ventricolare reale con l'uso della Template
% Function di Suga
E_reale=ED+Emax*interp1(TN,EN,t/Tendej);

% grafico con griglia dell'elastanza reale
subplot(3,2,1)
plot(t,E_reale,'b-
',Tinej,interp1(t,E_reale,Tinej),'g*',Tendej,interp1(t,E_reale,Tendej),'r*',Ts,interp1(t,E_reale,
Ts),'m*'); grid
title('elastanza reale');

% di seguito sono stati inizializzati i dati per la determinazione della
% pressione ventricolare tempo variante pv(t) usati nel ciclo for
%volume telediastolico
Ved=150;
%volume telesistolico
Ves=70;
%volume di correzione secondo Suga
Vd=5;
%volume differenziale: ?Stroke Volume totale?
Vdiff=151.2727;
% Volume eiettato in Tinej<t<Tmax
SV1=(qmax*(Tmax-Tinej))/2;
% volume eiettato in Tmax<t<Tendej
SV2=(Tendej-Tmax)*qmax/2;

%ciclo for per la determinazione della pressione ventricolare fatto per un solo ciclo cardiaco

```

```

for i=1:N
    %se l'istante temporale considerato è precedente all'istante di eiezione siamo in fase
    %contrazione isovolumetrica e il volume
    %eiettato dal ventricolo è pari a zero
    if t(i)<Tinej;
        Vej(i)=0;
        Vol(i)=Ved;
        %se invece l'istante temporale considerato e compreso tra l'inizio
        %dell'eiezione e il fronte salita della portata triangolare il
        %volume eiettato è diverso da zero e il volume del ventricolo diminuisce
    elseif t(i)>=Tinej && t(i)<Tmax;
        Vej(i)=(qmax/(Tmax-Tinej))*(t(i)-Tinej)^2/2; % quando t=Tmax Vej(t)=SV1
        Vol(i)=Ved-Vej(i);
        %se l'istante temporale considerato e compreso tra la fase
        %di discesa della portata triangolare e la fine dell'eiezione il
        %volume eiettato è diverso da zero e segue ancora l'equazione in
        %letteratura e il volume del ventricolo continua a diminuire
    elseif t(i)>=Tmax && t(i)<Tendej;
        Vej(i)=SV2/(Tendej-Tmax)*(2*(t(i)-Tmax)-(t(i)-Tmax)^2/(Tendej-Tmax))+SV1;
        Vol(i)=Ved-Vej(i);
        %terminata l'eiezione il volume eiettato raggiunge il valore massimo equivalente allo
        %Stroke Volume mentre il volume del ventricolo raggiunge il suo
        %valore minimo (Volume Telesistolico).
        %Siamo in fase di rilassamento isovolumetrico
    elseif t(i)>=Tendej && t(i)<=Ts;
        Vej(i)=SV;
        Vol(i)=Ves;
        % se l'istante temporale considerato supera il Ts significa che la sistole è terminata e
        %inizia la diastole
    elseif t(i)>Ts;
        Vej(i)=SV;
        Vol(i)=Ves+(Ved-Ves)/(Tc-Ts)*(t(i)-Ts);

```

```

end
%ad ogni iterazione del for si crea un corrispondente valore della
%pressione ventricolare pv
pv(i)=E_reale(i)*(Vdiff-Vej(i));
end

%definisco lo scalare pv all'istante di inizio eiezione Tinej
pv_inej=interp1(t,pv,Tinej);
%definisco lo scalare pv all'istante di fine eiezione Tendej
pv_endej=interp1(t,pv,Tendej);
%definisco lo scalare pv all'istanze temporale zero
pv_0=interp1(t,pv,0);
% grafico con griglia della pressione ventricolare
subplot(3,2,2);
plot(t,pv,Tinej,pv_inej,'g*',Tendej,pv_endej,'r*',Ts,interp1(t,pv,Ts),'m*'); grid
title('pressione ventricolare');
tau=(Tc+Tinej-Tendej)/(log(pv_endej)-log(pv_inej));

% ciclo for per la determinazione del vettore di pressione arteriosa pa fatto
% per un solo ciclo cardiaco
for i=1:N
    if t(i)>Tendej && t(i)<=Tc;
        pa(i)=pv_endej*exp(-(t(i)-Tendej)/tau);
    elseif t(i)>=0 && t(i)<Tinej;
        pa(i)=pv_inej*exp(-(t(i)-Tinej)/tau);
    elseif t(i)>=Tinej && t(i)<=Tendej;
        pa(i)=pv(i);
    end
end

%definisco lo scalare pa all'istante di inizio eiezione Tinej
pa_inej=interp1(t,pa,Tinej);

```

```

%definisco lo scalare pa all'istante di inizio eiezione Tinej
pa_endej=interp1(t,pa,Tendej);
%definisco lo scalare pa all'istante finale del ciclo
pa_Tc=pa(N); %interp1(t,pa,Tc);

% grafico con griglia della pressione arteriosa
subplot(3,2,4);
plot(t,pa,'r',t,pa_inej); grid
title('pressione arteriosa');

is=floor(Ts/dt);
subplot(3,2,3);
% grafico con griglia del volume ventricolare
plot(t(1:is),Vol(1:is),'b-',t(is+1:N),Vol(is+1:N),'b--'); grid
title('volume ventricolare');
text(0.035,115,'Ved');
text(0.2,90,'eiezione');
text(0.45,50,'Ves');
text(0.6,85,'riempimento');

%definisco lo scalare Vej all'istante di fine eiezione Tendej
Vej_endej=interp1(t,Vej,Tendej);
%definisco lo scalare Vej all'istante di inizio eiezione Tinej
Vej_inej=interp1(t,Vej,Tinej);
% grafico con griglia del volume ventricolare
subplot(3,2,5);
plot(t,Vej,'r',Tinej,Vej_inej,'g*',Tendej,Vej_endej,'r*',Ts,interp1(t,Vej,Ts),'m*'); grid
title('volume eiettato');
% grafico con griglia delle pressioni ventricolare e aortica sovrapposte
figure(3)
plot(t,pa,'r',t,pv,t,pa_inej,'-'); grid
xlabel('tempo');

```

```

ylabel('pressioni sovrapposte');
legend('pa','pv')
%determinazione della costante di tempo tau,della resistenza periferica e
%della complianza arteriosa
tau
Rp=mean(pa)/CO
Ca=tau/Rp

figure(9)
plot(Tinej,0,'r*',Tmax,0,'r*',Tendej,0,'r*',t,I); grid
title('portata aortica triangolare');
text(0.03,12,'Tinej');
text(0.105,12,'Tmax');
text(0.2,12,'Tendej');

figure(10)
plot(t,E_reale,'b-
',Tinej,interp1(t,E_reale,Tinej),'g*',Tendej,interp1(t,E_reale,Tendej),'r*',Ts,interp1(t,E_reale,
Ts),'m*');
title('elastanza reale');

```

BIBLIOGRAFIA

[0]Pessenhofer H. e Kenner T., *Noninvasive determination of cardiovascular parameters by means of systems-identification procedures*, world congress on medical physics and biomedical engineering 1982, Hamburg.

[1]HIROYUKI SUGA, KIICHI SAGAWA et al.,
Load Independence of the Instantaneous Pressure-Volume Ratio of the Canine Left Ventricle and Effects of Epinephrine and Heart Rate on the Ratio,
Circulation Research, anno 1973; volume 32 da pag.314 a pag.322.

[2]L. W. J. Bogert, K. H. Wesseling et al., *Pulse contour cardiac output derived from non-invasive arterial pressure in cardiovascular disease*
Anaesthesia, anno 2010, volume 65, da pag. 1119 a pag.1125.

[3]Zhenwei Lu e Ramakrishna Mukkamala,
Continuous cardiac output monitoring in humans by invasive and noninvasive peripheral blood pressure waveform analysis
Applied Physiology, anno 2006, Vol. 101 no. 2, da pag. 598 a pag.608.

[4]Luigi F.Agnati , Testo-Atlante di Fisiologia Umana, *Apparato Cardiovascolare*;
paragrafo 3-22 e 4-28; casa editrice Ambrosiana, prima edizione luglio 2000.

[5]Robert M. Berne, Mattehew N. Levy et al, *Fisiologia* ; da pag. 346 a 348 e pag. 393, casa editrice Ambrosiana, quinta edizione 2005.

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

[7]R.P. Lewis, R.F. Leighton, W.F.Forester, et al , *Sistolic Time Intervals*, capitolo sei.

[8]http://en.wikipedia.org/wiki/Continuous_noninvasive_arterial_pressure, ultima consultazione il 12/03/2015.

[9][http://www.med.unipg.it/ccl/Materiale%20Didattico/Fisiologia%20\(Grassi\)/Pressione%20arteriosa.pdf](http://www.med.unipg.it/ccl/Materiale%20Didattico/Fisiologia%20(Grassi)/Pressione%20arteriosa.pdf).

[10]Nicholas T. Kouchoukos, M.D., Louis C. Sheppard et al., *Circulation Research*, Vol. XXVI, Maggio 1970, *Estimation of Stroke Volume in the Dog by a Pulse Contour Method*, da pag. 611 a pag.623.