

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA
Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

STUDIO DEL METODO “SYSTOLIC VOLUME BALANCE”
PER LA STIMA NON INVASIVA DELLA PORTATA MEDIA
CARDIACA

Elaborata nel corso di: bioingegneria

Tesi di Laurea di:
MARCO DOLCI

Relatore:
Prof. GIANNI GNUDI

ANNO ACCADEMICO 2014-2015
SESSIONE II

INDICE

INTRODUZIONE	5
1- RICHIAMI DI FISIOLOGIA CARDIACA	7
1.1 CICLO CARDIACO.....	10
2- MODELLI WINDKESSEL	13
2.1 MODELLO WINDKESSEL A 2 ELEMENTI (WK2).....	13
2.2 LIMITI DEL MODELLO WINDKESSEL A 2 ELEMENTI.....	16
2.3 MODELLO WINDKESSEL A 3 ELEMENTI (WK3).....	17
2.4 LIMITI DEL MODELLO WINDKESSEL A 3 ELEMENTI.....	20
3- METODO "SYSTOLIC VOLUME BALANCE"	21
3.1 DERIVAZIONE DELLA FORMULA.....	21
3.2 APPLICABILITÀ DEL METODO.....	23
4- ELABORAZIONI ANALITICHE	24
4.1 PARAMETRI PRESSORI.....	24
4.2 CALCOLO ANALITICO DELLA PRESSIONE AORTICA NEL WK2, CON FORMA D'ONDA RETTANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA.....	25
4.3 CALCOLO ANALITICO DELLA PRESSIONE AORTICA NEL WK3, CON FORMA D'ONDA RETTANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA.....	28
4.4 CALCOLO ANALITICO DELLA PRESSIONE AORTICA NEL WK2, CON FORMA D'ONDA TRIANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA.....	32
4.5 CALCOLO ANALITICO DELLA PRESSIONE AORTICA NEL WK3, CON FORMA D'ONDA TRIANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA.....	36
5- RISULTATI E DISCUSSIONE	40
5.1.1 STIMA DELLA PORTATA CARDIACA NEL WK2, CON FORMA D'ONDA RETTANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA.....	41
5.1.2 STIMA DELLA PORTATA CARDIACA NEL WK3, CON FORMA D'ONDA RETTANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA.....	43
5.1.3 STIMA DELLA PORTATA CARDIACA NEL WK2, CON FORMA D'ONDA TRIANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA.....	45
5.1.4 STIMA DELLA PORTATA CARDIACA NEL WK3, CON FORMA D'ONDA TRIANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA.....	47
5.2 DISCUSSIONE DEI RISULTATI.....	49
6- CONCLUSIONI	51
RIFERIMENTI	52

INTRODUZIONE

La portata media cardiaca (cardiac output "CO") e il volume di sangue eiettato in aorta dal cuore in un singolo battito cardiaco (lo stroke volume "SV"), sono parametri essenziali per una buona gestione dei pazienti o per il monitoraggio degli stessi durante la loro permanenza nell'unità di terapia intensiva.

Questi parametri forniscono preziose informazioni sul trasporto dell'ossigeno ed il suo trasferimento ai tessuti mediante la circolazione sistemica.

Inoltre, la stima delle variazioni che subisce lo stroke volume nei pazienti affetti da alcune condizioni pato-fisiologiche, dopo un intervento per la valutazione della funzionalità emodinamica o in soggetti non ospedalizzati, può fornire importanti informazioni per ottimizzare la diagnosi e pianificare la migliore terapia riabilitativa.

I primi tentativi di misurare la portata media cardiaca (cardiac output CO) risalgono al 1870, quando Adolf Fick riuscì a determinarla in alcuni esperimenti su animale, misurando la concentrazione dell'ossigeno in campioni di sangue arterioso e venoso. Il metodo della termodiluizione, basato sull'impiego di un catetere inserito nell'arteria polmonare, gettò le basi per il monitoraggio della portata media cardiaca nella pratica clinica ed è stato per anni considerato il "gold standard method".

Nonostante ciò, l'utilizzo di questa tecnica è limitato dalla sua natura invasiva, dovuta al prelievo di sangue tramite catetere di Swan-Ganz dall'arteria polmonare.

Anche altre tecniche meno invasive basate sulla diluizione di un indicatore sono state utilizzate nella pratica clinica.

Tuttavia, nessuna delle tecniche sopracitate è facilmente applicabile nella valutazione giornaliera di pazienti emodinamicamente instabili o non ospedalizzati.

Grandi sforzi sono stati fatti per sviluppare tecniche minimamente invasive o completamente non invasive.

Durante il secolo scorso sono stati proposti numerosi metodi matematici per la stima della CO basati sull'analisi della forma d'onda della pressione arteriosa.

Molti di questi metodi, meglio conosciuti come monitoraggio "pulse contour CO" (PCCO), sono anche stati commercializzati ma sono ancora basati sulla misurazione invasiva dell'onda di pressione arteriosa o richiedono misure emodinamiche invasive per la calibrazione.

Le tecniche non invasive dal canto loro hanno il vantaggio di essere applicabili a tutti i soggetti ma hanno il grande difetto di avere una precisione e un'affidabilità non ottimale.

La stesura di questo elaborato trova le basi sull'articolo [7] di Theodore G. Papaioannou, Orestis Vardoulis, and Nikos Stergiopoulos dal titolo "The "systolic volume balance" method for the noninvasive estimation of cardiac output based on pressure wave analysis" pubblicato sulla rivista American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology nel Marzo 2012.

Nel sopracitato articolo si propone un metodo potenzialmente non invasivo per il monitoraggio della portata media cardiaca, basato su principi fisici ed emodinamici, che usa l'analisi della forma d'onda di pressione e un metodo non invasivo di calibrazione.

Questo elaborato si pone come obiettivo quello di un'analisi critica della formula trovata per il calcolo della portata media cardiaca (Q_{svb}) con il metodo del bilancio del volume sistolico. La formula proposta nell'articolo verrà verificata nel caso in cui la circolazione sistemica sia approssimata con modelli di tipo windkessel.

Vengono presentati i risultati ottenuti al variare della complessità del modello utilizzato (windkessel a 2 e 3 elementi), della geometria con la quale si approssima la forma d'onda della portata aortica in ingresso, dei parametri del modello quali compliance totale arteriosa C e resistenza totale periferica R.

Per quanto riguarda la struttura dell'elaborato, nel capitolo 1) vengono descritti i principali meccanismi che caratterizzano la funzione cardiaca, con alcuni richiami relativi alla fisiologia del sistema cardio-circolatorio;

nel capitolo 2) si descrivono i più semplici modelli di riferimento proposti in letteratura per la circolazione sistemica, in particolare i modelli windkessel a 2 e 3 elementi, che verranno poi utilizzati per la successiva analisi.

Dal terzo capitolo in avanti si svolge quello che è il corpo della trattazione dell'elaborato, dove: il capitolo 3) è volto alla descrizione del metodo del "systolic volume balance"; il capitolo 4) è dedicato alla descrizione dei parametri e delle grandezze in gioco ed allo sviluppo e spiegazione delle formule analitiche utilizzate per il calcolo della pressione aortica nei modelli utilizzati;

nel capitolo 5) si riportano i risultati dell'elaborazione ed una discussione degli stessi.

Il sesto ed ultimo capitolo è dedicato alle conclusioni.

1- RICHIAMI DI FISILOGIA CARDICA

La funzione primaria del sistema cardiovascolare è il trasporto di sostanze verso e da tutti i distretti dell'organismo. Le sostanze trasportate dal sistema cardiovascolare possono essere suddivise in :1)nutrienti (glucosio, amminoacidi, acidi grassi, vitamine),acqua e gas come l'ossigeno, 2) sostanze che si spostano da una cellula all'altra come gli ormoni, che sono parte essenziale del sistema di regolazione del metabolismo e 3) cataboliti e sostanze di scarto che le cellule eliminano.

Il trasporto di queste sostanze sarebbe troppo lento se avvenisse solo per diffusione passiva per gradiente di concentrazione, perciò il sistema cardio-circolatorio è il mezzo che l'organismo usa per trasportare rapidamente le sostanze dal punto di produzione a quello di utilizzo o di eliminazione.

Il sistema circolatorio include una pompa, il cuore, una serie di condotti di distribuzione e di raccolta, i vasi sanguigni, suddivisi in arterie e vene ed un esteso sistema di piccoli capillari che consentono un rapido scambio tra il sangue e i tessuti.

Il cuore può essere visto come costituito da due pompe muscolari intermittenti separate da una parete centrale, o setto, divise a loro volta in due camere contrattili, il ventricolo e l'atrio. Il ventricolo destro pompa il sangue verso i polmoni e di qui nell'atrio sinistro dando origine a quella che viene chiamata circolazione polmonare, mentre il ventricolo sinistro, contemporaneamente a quello destro, pompa il sangue verso il resto del corpo e di qui nell'atrio destro generando quella che viene chiamata circolazione sistemica. Il sangue scorre nel sistema cardiovascolare in una sola direzione grazie ad un insieme di valvole localizzate sia nel cuore che nelle vene, in modo da evitare un reflusso di sangue.

Nella circolazione polmonare il sangue venoso, povero di ossigeno, entra nell'atrio destro dalle due vene maggiori, la vena cava inferiore e la vena cava superiore, quindi entra nel ventricolo destro attraverso la valvola tricuspide. Il ventricolo, le cui pareti sono costituite prevalentemente di tessuto muscolare, riceve il sangue mentre è in uno stato di rilassamento detto diastole. La successiva contrazione, o sistole, spinge parte del sangue fuori dal ventricolo nell'arteria polmonare, attraverso la valvola polmonare, e poi attraverso i polmoni.

Nella circolazione sistemica il sangue fluisce nell'aorta, una grande arteria, tramite la contrazione del ventricolo sinistro che eietta lo stesso volume di sangue del ventricolo destro, ma ad una pressione molto più elevata. L'aorta si ramifica in una serie di arterie di diametro via via sempre più piccolo denominate arteriole che terminano in una fitta rete di capillari, vasi di dimensioni

microscopiche che permettono gli scambi tra sangue e tessuti. In seguito il sangue fluisce dai capillari in piccoli vasi chiamati venule, simili ai capillari ma con un sottile epitelio e poco tessuto connettivo, e poi nelle vene che conducono il sangue di nuovo nell'atrio destro.

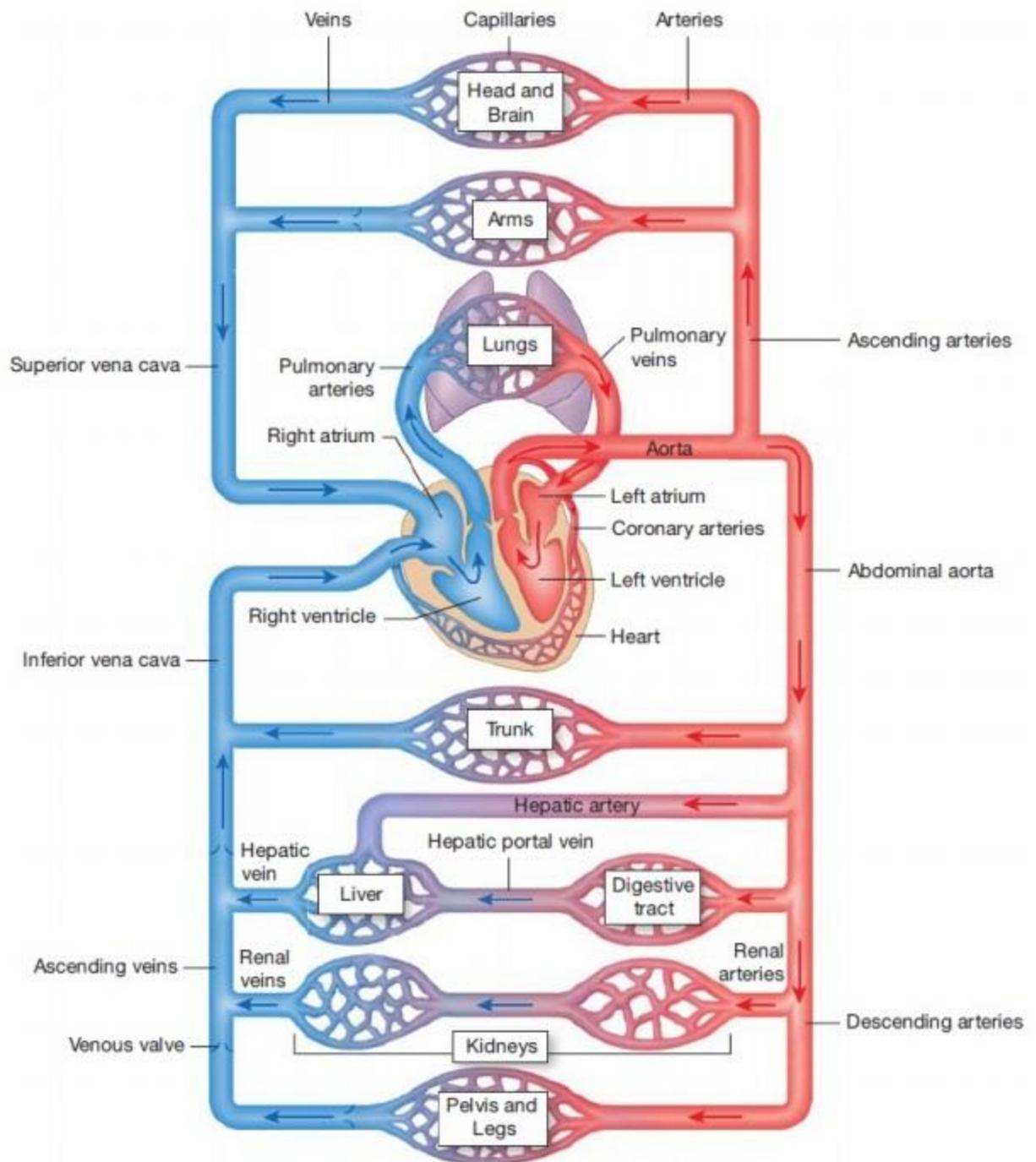


FIG.1.1. Rappresentazione schematica della circolazione sanguigna da [1]

Il moto del sangue è determinato dall'attività del cuore che è caratterizzata dal susseguirsi ritmico e regolare di una fase di contrazione della muscolatura ventricolare detta sistole (durante la quale una certa quantità di sangue viene spinta dai ventricoli nelle arterie), a cui segue una fase detta diastole (durante la quale i ventricoli si rilasciano riempiendosi nuovamente del sangue proveniente dagli atri e pervenuto ad essi attraverso il sistema dei vasi venosi).

La quantità di sangue immessa in circolo ad ogni sistole cardiaca è detta gittata sistolica o pulsatoria e varia dai 60 ai 100 ml; la gittata cardiaca è la quantità di sangue immessa in circolo ad ogni minuto e dipende quindi anche dalla frequenza cardiaca, cioè dal numero di pulsazioni al minuto.

Ad ogni sistole le arterie (in particolare l'aorta), grazie all'elasticità delle loro pareti, si dilatano ad accogliere il sangue che proviene dal cuore, per poi tornare, durante la diastole, alle condizioni precedenti.

Questa dilatazione ritmica della parete arteriosa inizia all'origine dell'aorta e si propaga poi come un'onda (onda sfigmica) lungo tutte le arterie; essa determina col suo passaggio quel fenomeno comunemente detto "polso", cioè quella pulsazione che si avverte con la palpazione su qualunque arteria abbastanza in superficie.

La dilatazione ritmica della parete arteriosa ha anche l'effetto di rendere continuo il flusso di sangue, che viene immesso nel circolo arterioso in maniera pulsatile.

Nella fase di diastole la parete arteriosa, a causa della sua elasticità, si ritrae ritornando alla sua conformazione iniziale, fornendo così una ulteriore spinta al sangue verso i piccoli vasi periferici.

Poiché la quantità di sangue immessa nel circolo arterioso durante la sistole è superiore a quella che contemporaneamente esce tramite le arteriole periferiche, ad ogni sistole, si verifica un rapido aumento della pressione arteriosa per poi calare con la diminuzione dell'afflusso di sangue dal cuore e con il suo arresto durante la diastole, essendo il flusso verso la periferia continuo.

Tutto ciò porta ad un continuo oscillare della pressione arteriosa tra un valore massimo (pressione sistolica) di circa 120 mmHg ed un valore minimo (pressione diastolica) di circa 80 mmHg.

La differenza tra le due pressioni è detta pressione differenziale quantificabile in un valore di circa 40 mmHg.

1.1 CICLO CARDIACO

Possiamo definire ciclo cardiaco il susseguirsi degli eventi che si verificano nel periodo fra l'inizio di un battito e l'inizio del successivo. Il ciclo cardiaco è visto quindi come il susseguirsi di due periodi caratteristici distinti: sistole e diastole. La sistole è il periodo di tempo durante il quale il muscolo si contrae. L'inizio della sistole si verifica quando la membrana delle cellule muscolari cardiache si depolarizza e il calcio entra nella cellula per iniziare una sequenza di eventi che porta all'accoppiamento eccitazione-contrazione dei miofilamenti cardiaci. La diastole, identificata anche con il termine di rilassamento cardiaco, invece è il periodo di tempo durante il quale il muscolo si rilassa, ossia torna al suo stato di riposo.

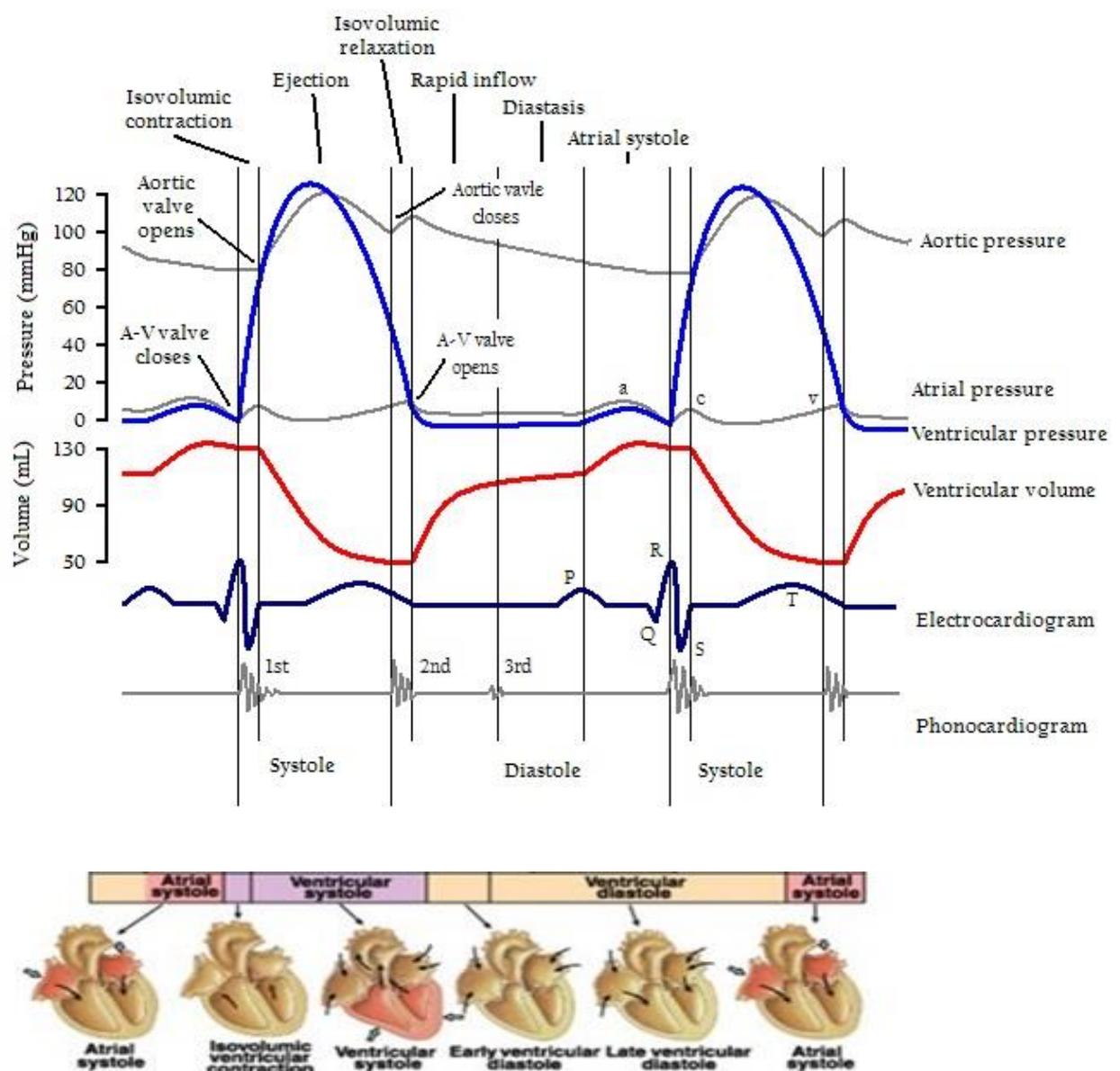


FIG 1.2. Diagramma di Wiggers del ciclo cardiaco da [3]

Questi due intervalli possono essere ulteriormente suddivisi in diverse fasi descritte di seguito.

SISTOLE VENTRICOLARE

Contrazione isovolumetrica :durante la quale si ha un aumento della pressione intraventricolare per contrazione dei fasci muscolari, ciò comporta la chiusura della valvola mitrale e si identifica con la parte iniziale del primo dei toni cardiaci. Vi è un aumento della pressione intra atriale e in questa fase la camera ventricolare è chiusa, poiché sia la valvola mitrale che l'aortica sono chiuse. Al termine di questa fase si raggiungono, all'incirca, 100 mmHg di pressione.

Eiezione: anch'essa suddivisa in due fasi, dove la prima, detta di eiezione rapida, è individuabile attraverso l'apertura della valvola aortica. Si ha un aumento di pressione in aorta e la diminuzione del volume ventricolare; il picco di pressione si aggira intorno ai 125-130 mmHg. Il successivo periodo di eiezione lenta, inizia quando la curva del volume ventricolare mostra un rallentamento della velocità di efflusso e termina alla fine dell'eiezione, con una pressione di circa 100 mmHg. Durante tutta la fase di efflusso i fasci muscolari si accorciano.

La seconda fase è determinata dalla caduta della pressione intraventricolare e dalla graduale inattivazione dei fasci muscolari che si sono attivati per primi. La fine di questa fase coincide con il termine della sistole e con l'incisura aortica, cioè la chiusura della valvola aortica, che determina la prima parte del secondo dei toni cardiaci.

DIASTOLE VENTRICOLARE

Rilasciamento isovolumetrico: identifica il periodo tra la chiusura delle valvole semilunari e l'apertura delle valvole AV. E' caratterizzato da una rapidissima caduta della pressione ventricolare senza però variazioni del volume.

Riempimento rapido: gran parte del riempimento ventricolare avviene immediatamente dopo l'apertura delle valvole AV, quando il sangue ritornato agli atri nel corso della sistole ventricolare precedente è improvvisamente immesso nei ventricoli che si stanno rilasciando. L'inizio della fase di riempimento rapido è indicato dalla riduzione della pressione nel ventricolo sinistro che scende a valori inferiori rispetto a quella dell'atrio sinistro e che di conseguenza provoca l'apertura della valvola mitrale.

Diastasi: è la fase di riempimento lento e segue quella di riempimento rapido. Durante la diastasi il sangue che ritorna dalla periferia defluisce nel ventricolo destro e il sangue refluo dai polmoni in quello sinistro.

2. MODELLI WINDKESSEL

2.1. MODELLO WINDKESSEL A 2 ELEMENTI (WK2)

L'idea che sta alla base del modello windkessel è da attribuirsi a Stephen Hales che per primo nel 1733 misurò la pressione sanguigna e notò che essa non era costante ma variava in base al battito cardiaco e considerando l'elasticità delle arterie postulò il loro effetto ammortizzante sulla pulsatilità del flusso sanguigno.

Egli comparò l'effetto pulsatorio con le pompe usate dai vigili del fuoco, nelle quali una camera con una cupola piena d'aria agiva per attutire il bolo d'acqua che la pompa buttava in ingresso, in modo che un flusso più omogeneo uscisse dall'ugello.

Questa analogia divenne la base del primo modello moderno del sistema cardiovascolare.

Tale idea divenne successivamente conosciuta come effetto (o teoria) windkessel (cassa d'aria) quando fu sviluppata formalmente dal fisiologo tedesco Otto Frank.

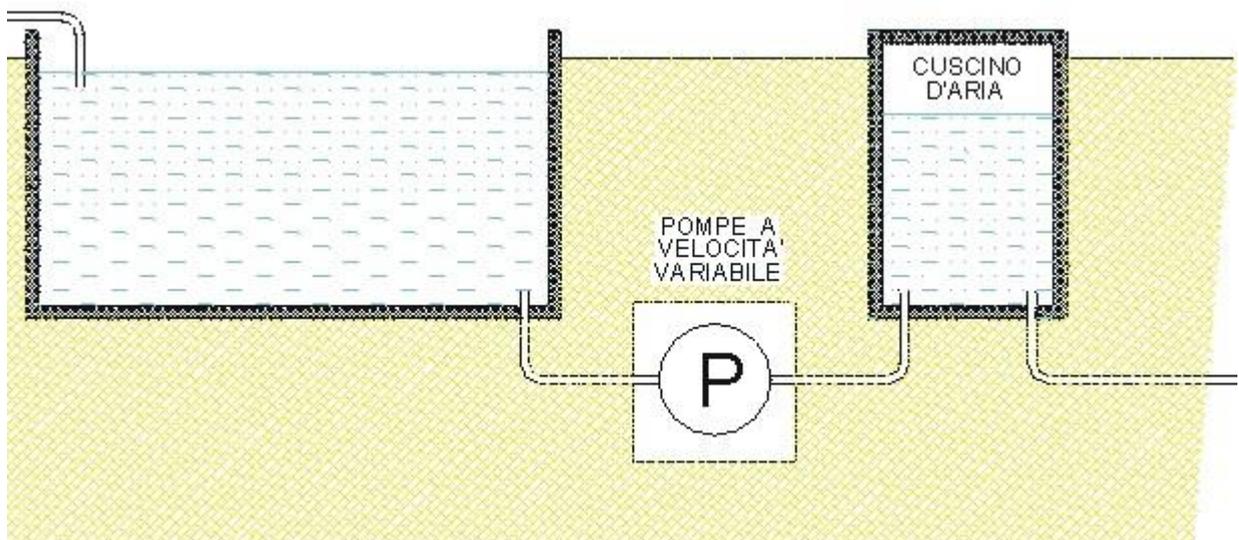


Fig 2.1. Rappresentazione dell'effetto cassa d'aria delle pompe usate all'epoca

Nel 1899, Otto Frank formulò in maniera quantitativa il primo modello windkessel per la rappresentazione e l'analisi della circolazione sistemica.

Secondo questo modello, l'albero arterioso sistemico viene rappresentato come un serbatoio elastico, caratterizzato da tre grandezze: pressione, volume e compliance. Tale serbatoio riceve il sangue in maniera pulsatile dal ventricolo sinistro attraverso la valvola semilunare aortica e lo

cede al sistema formato da arteriole e capillari, i quali vengono rappresentati per mezzo di una resistenza vascolare equivalente.

A valle dei capillari si ha la circolazione venosa sistemica che nel modello Windkessel viene supposta a pressione nulla.

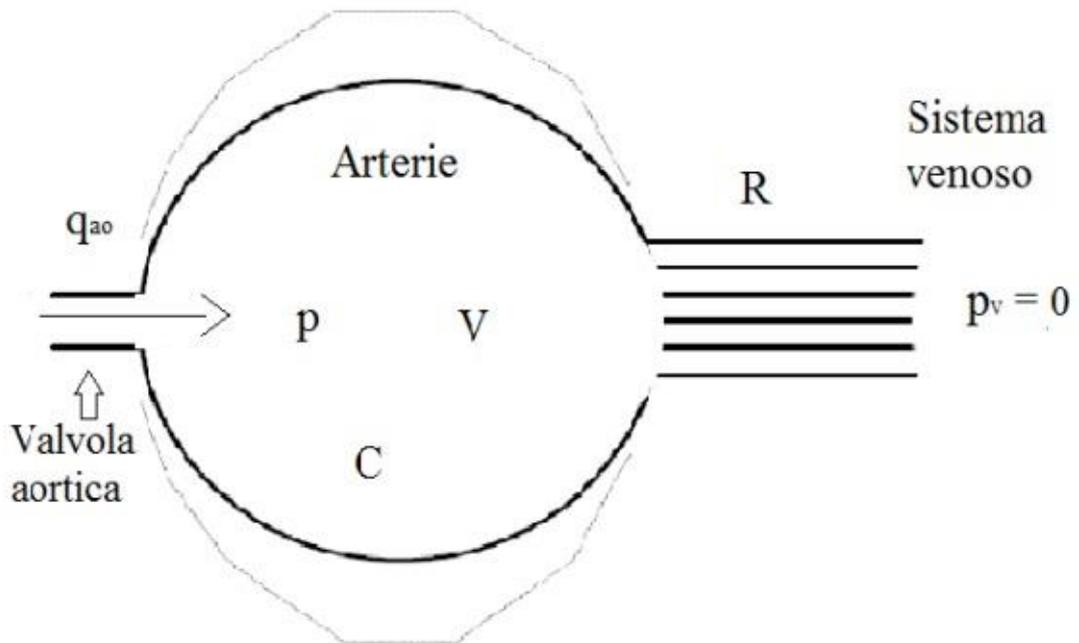


Fig 2.2. Rappresentazione schematica del modello windkessel da [6]

I simboli presenti nella figura 2.2 rappresentano nell'ordine:

$q_{ao}(t)$ = portata aortica istantanea;

$p(t)$ = pressione all'interno del serbatoio elastico, che viene ipotizzata essere la medesima in ogni punto e che rappresenta la pressione aortica;

$V(t)$ = volume del serbatoio, rappresentativo del volume di sangue contenuto nelle arterie;

C = indica la compliance del serbatoio, rappresentativa della compliance totale arteriosa;

Questo termine tiene conto della deformabilità delle pareti e rappresenta la variazione di

volume per unità di variazione di pressione $C = \frac{dV}{dP}$.

$P_v(t)$ = pressione venosa ;

R = resistenza periferica e viene definita come il rapporto tra la caduta di pressione artero -

venosa e la portata di sangue che fluisce attraverso le arteriole ed i capillari $R = \frac{p(t) - p_v(t)}{q_{out}(t)}$.

Se si considera il volume V come una funzione lineare della pressione p secondo la relazione $V = V_0 + Cp$, dove V_0 è una costante che indica il volume del serbatoio a pressione nulla.

Derivando rispetto al tempo l'equazione soprascritta si ottiene:

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

Andando ad effettuare il bilancio di volume sul serbatoio in riferimento all'unità di tempo si ha:

$$q_{in} = q_{out} + \frac{dV}{dt}, \text{ dove } q_{in} \text{ e } q_{out} \text{ sono le portate in ingresso e in uscita dal serbatoio e dato che}$$

$$q_{in} = q_{ao} \text{ e } q_{out} = \frac{p(t)}{R},$$

sostituendo q_{in} e q_{out} nel bilancio di volume si ottiene:

$$C \frac{dp}{dt} = q_{ao}(t) - \frac{p(t)}{R} \quad (1.1)$$

Che costituisce una equazione differenziale, alle derivate ordinarie, del primo ordine con incognita la funzione $p(t)$ e con termine noto la portata $q_{ao}(t)$.

In termini di analogia elettrica, è immediato verificare che il modello windkessel corrisponde al parallelo tra una capacità elettrica C e di una resistenza R . Il bilancio di volume in questo caso non è altro che l'equilibrio delle correnti al nodo N .

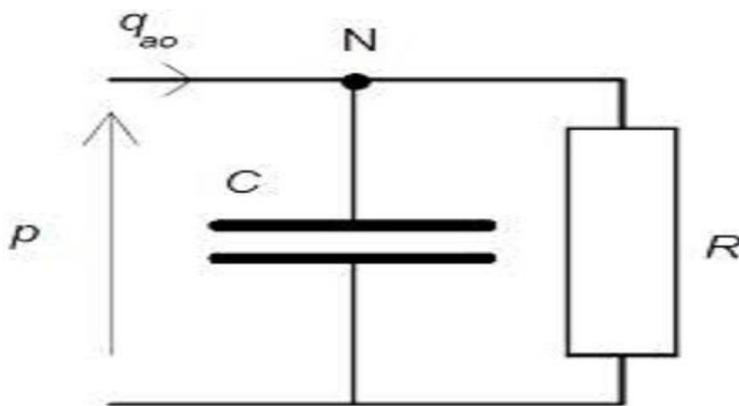


Fig 2.3. Analogo elettrico del modello windkessel a due elementi da [6]

È immediato il calcolo della funzione di trasferimento che descrive il modello windkessel a 2 elementi, infatti considerando la portata come ingresso del sistema , la pressione come uscita e il parallelo CR :

$$Z(j\omega) = \frac{\frac{R}{j\omega C}}{R + \frac{1}{j\omega C}} = \frac{R}{1 + j\omega CR}$$

Il modello proposto da Frank è stato il primo tentativo di descrivere il comportamento dinamico della circolazione sistemica in regime pulsatile ed è perciò caratterizzato da varie semplificazioni e approssimazioni, che ne limitano la validità.

2.2 LIMITI DEL MODELLO WINDKESSELL A 2 ELEMENTI

I limiti principali del modello, oltre a quelli dovuti al fatto che gli strumenti a disposizione di Frank erano molto limitati quando egli formulò la prima proposta di modello, (aveva la possibilità di misurare solo la pressione), sono legati alle semplificazioni fatte per costruire il modello.

Tale modello non tiene conto della effettiva anatomia della circolazione sistemica e neppure del fatto che il sistema circolatorio è a parametri distribuiti per cui la pressione in aorta non è uguale a quella nelle arterie più piccole.

Inoltre viene totalmente ignorata la dinamica della circolazione venosa, in questo caso la pressione venosa viene supposta nulla, ragion per cui la l'approssimazione fatta rimarrà valida fino a che $p_v \ll p$.

In aggiunta è necessario sottolineare che nel modello si sono supposti costanti sia R che C, tuttavia la prima può essere considerata tale solo per intervalli di tempo molto limitati mentre la seconda può essere considerata costante solo per piccoli valori di escursione pressoria.

2.3 MODELLO WINDKESSEL A 3 ELEMENTI

Il modello windkessel a 3 elementi è stato creato per cercare di superare alcune limitazioni imposte dal modello a 2 elementi e quindi migliorarne l'accuratezza.

Grazie all'avvento di nuovi strumenti e più moderne tecnologie quali ad esempio il misuratore di portata elettromagnetico, ci si accorse che la relazione tra pressione e portata era descritta in maniera alquanto approssimativa dal semplice modello a 2 elementi.

Con queste nuove tecniche e l'utilizzo dello sviluppo in serie di Fourier, fu possibile calcolare l'impedenza d'ingresso aortica che aiutò a capire i difetti da cui era affetto il modello a due elementi.

Gli studiosi notarono che ad alte frequenze l'impedenza di ingresso del circuito RC, tendeva a 0 in modulo ed a -90° in fase, mentre l'impedenza d'ingresso aortica, tende, ad un valore finito reale.

Nel campo delle basse frequenze, l'approssimazione del modello windkessel a due elementi è accettabile.

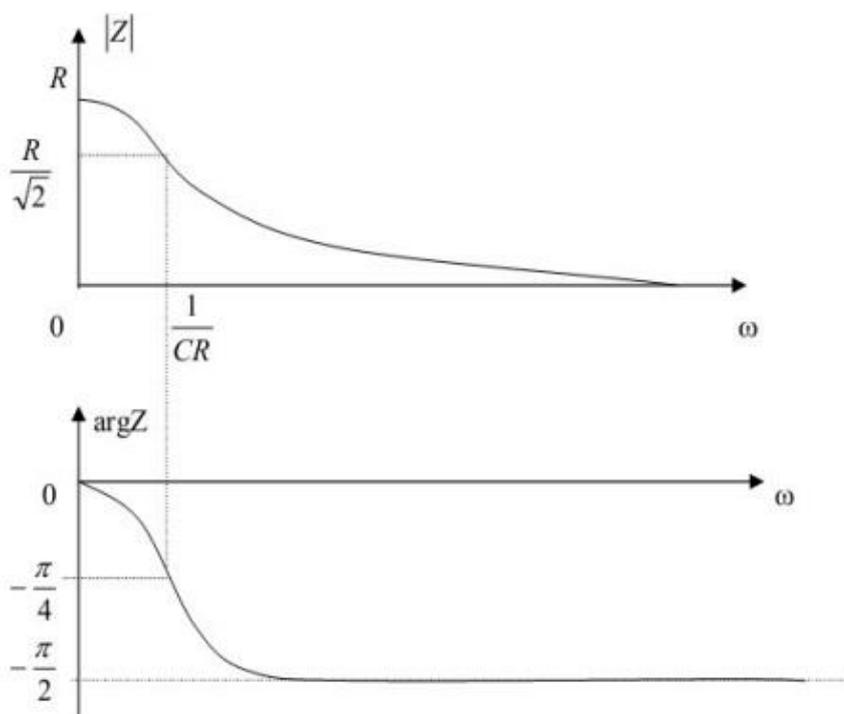


Fig 2.4. Andamento dell'impedenza d'ingresso nel modello WK2 da [6]

Nel 1971 Westerhof et al. [4] hanno mostrato che, quando un secondo elemento resistivo Z_c inserito a rappresentare l'impedenza caratteristica dell'aorta prossimale, del valore di circa il 5-10% della resistenza periferica totale, viene posto in serie con il modello RC le risposte in frequenza del modello migliorano significativamente.

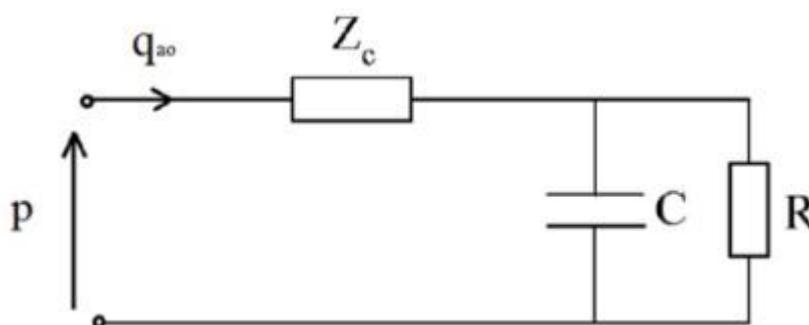


Fig 2.5. Analogo elettrico del modello windkessel a 3 elementi

Questo accade in special modo alle frequenze medio-alte, dove questo modello, che viene denominato Windkessel a tre elementi (WK3), è capace di generare profili di onde di pressione che si avvicinano molto alle onde di pressione misurate in aorta.

La funzione di trasferimento, considerando la portata come ingresso del sistema e la pressione come uscita, si può calcolare sommando a quella del windkessel a 2 elementi l'impedenza Z_c :

$$Z_{WK3}(j\omega) = \frac{R}{1 + j\omega RC} + Z_c,$$

che sviluppando i calcoli ci porta ad ottenere la formula:

$$Z_{WK3}(j\omega) = (R + Z_c) \frac{1 + j\omega\tau_n}{1 + j\omega\tau_d} \quad \text{dove} \quad \tau_n = C \frac{R * Z_c}{R + Z_c} \quad \text{e} \quad \tau_d = R * C$$

Valutando il comportamento della risposta armonica al variare della frequenza notiamo che il modello Windkessel a tre elementi, sia sottoposto ad alte che a basse frequenze, garantisce sempre una buona aderenza alla fisiologia del sistema. Infatti per f tendente a 0, il condensatore

C rappresentativo della complianza arteriosa si comporta, come un circuito aperto. L'analogo elettrico si ridurrà alla serie dell'impedenza Z_c e della resistenza R .

Ad alte frequenze, cioè per $f \rightarrow \infty$, il condensatore si comporterà come un cortocircuito, escludendo quindi dal passaggio di corrente (che nell'analogia elettrica rappresenta il flusso di sangue) la R . La risposta armonica si ridurrà alla sola espressione $Z_{WK3} = Z_c$.

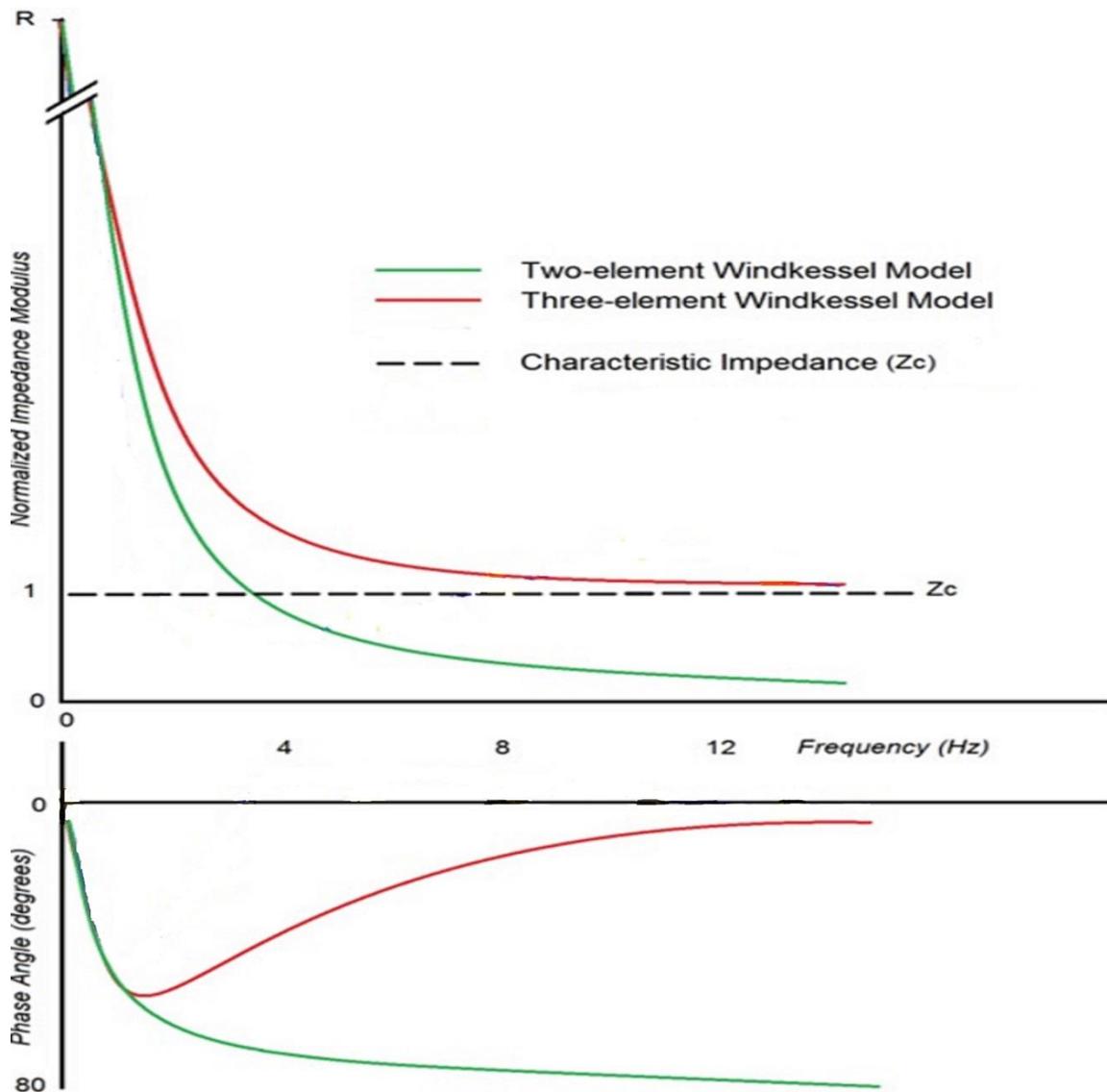


Fig 2.6. Confronto tra gli andamenti dell'impedenza d'ingresso dei modelli WK2 e WK3 da [5]

2.4 LIMITI DEL MODELLO WINDKESSEL A 3 ELEMENTI

Sicuramente il modello windkessel a 3 elementi rappresenta un significativo miglioramento rispetto al modello a 2, tuttavia presenta anche esso delle inevitabili discrepanze da quello che succede nella realtà.

L'andamento delle forme d'onda, seppur più conforme alla realtà, non tiene conto delle oscillazioni presenti nell'impedenza d'ingresso aortica alle frequenze intermedie: questo aspetto non viene, quindi, tenuto in considerazione nel modello; ciò implica che i dettagli caratteristici del comportamento dell'impedenza ad alte frequenze, come i fenomeni di riflessione dovuti alle caratteristiche geometriche del sistema arterioso e l'aumento della differenza tra pressione massima e minima che si presenta fino ad una certa distanza dal cuore, non possono essere descritti.

3- METODO: "SYSTOLIC VOLUME BALANCE"

Il metodo del "systolic volume balance" proposto da Theodore G. Papaioannou, Orestis Vardoulis, and Nikos Stergiopoulos nell'articolo [7], si deriva dai principi fisici che governano il flusso sanguigno ed in particolare, dal bilancio del volume di sangue eiettato dal ventricolo sinistro.

3.1 DERIVAZIONE DELLA FORMULA:

Tutto parte dal presupposto che durante la sistole il ventricolo sinistro eietti un volume di sangue pari allo "stroke volume" (SV).

Parte dello "stroke volume" si accumula nell'albero arterioso (Vc) a causa della compliance delle arterie, mentre la restante parte dello SV ($V_{out,sistole}$) esce dal sistema arterioso tramite le arteriole periferiche.

Possiamo scrivere:

$$SV = Vc + V_{out,sistole}$$

Dividendo i termini dell'equazione per il periodo cardiaco (T) e sostituendo $V_{out,sistole}$ con l'integrale nel tempo del flusso di sangue che attraversa le arteriole periferiche durante la sistole, si ottiene

$$V_{out,sistole} = \int_0^{t_s} Q_{out,sistole}(t) dt$$
$$\frac{SV}{T} = \frac{Vc}{T} + \frac{1}{T} \left(\int_0^{t_s} Q_{out,sistole}(t) dt \right)_{t_s}$$

scrivibile anche come

$$Q = \frac{Vc}{T} + \bar{Q}_{out,sistole} * \frac{ts}{T}$$

Dove Q è la "cardiac output" (CO), che è la portata media cardiaca, $\bar{Q}_{out,sistole}$ è il valore medio di $Q_{out,sistole}(t)$ nell'intervallo di sistole.

La portata media di sangue durante la sistole è guidata dalla pressione media durante la sistole nelle arterie terminali ($P_{sm,terminal}$) e dalla resistenza opposta da queste ultime, così:

$$\bar{Q}_{out,systole} \cong \frac{P_{sm,terminal}}{R_{terminal}}$$

Considerando anche che,

$$V_c \cong C * \Delta P$$

Dove C è la complianza totale arteriosa e ΔP è la variazione di pressione arteriosa.

La complianza totale arteriosa può essere interpretata come la somma di tutte le complianze dei segmenti arteriosi.

Quindi:

$$Q \cong \frac{C * \Delta P}{T} + \frac{P_{sm,terminal}}{R_{terminal}} * \frac{ts}{T}$$

Introducendo alcune approssimazioni:

- 1) ΔP può essere approssimata con la pressione differenziale aortica (PP_{ao});
- 2) $P_{sm,terminal}$ è strettamente legata alla pressione sistolica media in aorta ($P_{sm,aorta}$);
- 3) la resistenza della microcircolazione periferica (arteriole, capillari, venule) è il principale componente della resistenza totale (R).

L'equazione diventa:

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

Dato che $R = P_m / Q$, dove P_m è la pressione aortica media, $CO \equiv (Q_{svb})$ può essere stimata con la seguente equazione:

$$Q_{svb} = \frac{C * PP_{ao}}{T - \frac{P_{sm,aorta} * ts}{P_m}}$$

3.2- APPLICABILITÀ DEL METODO

Il metodo sopra descritto è una proposta potenzialmente non invasiva per la stima della portata media cardiaca.

Il “SVB method” necessita che siano misurate la pressione differenziale aortica (sistolica – diastolica PPao), la P_{sm} , P_m , t_s , T e la compliance C.

Attualmente è possibile misurare in modo non invasivo la pressione periferica mediante tecniche oscillometriche (sfigmomanometro) oppure di tonometria arteriosa. Dunque, le pressioni arteriose sistolica, diastolica e media sono facilmente misurabili.

Per quanto riguarda la P_{sm} , la durata della sistole ed il periodo cardiaco possono essere determinati analizzando la forma d’onda della sola pressione o in combinazione con l’ECG.

Passaggio critico per stimare la portata media cardiaca con il “SVB method ” è la determinazione del parametro compliance.

Nella studio sopra riportato e nel presente elaborato la C è stata considerata nota per ogni modello dell’albero arterioso, ma nella pratica clinica la stima della compliance deve essere fatta in maniera indiretta con metodi che appaiono tuttora poco accurati.

Il valore della C, come in altri sistemi di uso commerciale, può essere stabilito sulla base di dati bibliografici epidemiologici, eventualmente distinti per età e sesso.

L’applicazione del metodo proposto è quindi subordinata alla precisione con la quale si riescono a stimare i parametri e le grandezze in maniera non invasiva, in particolar modo la compliance totale arteriosa.

4- ELABORAZIONI ANALITICHE

4.1- PARAMETRI PRESSORI

In questo breve paragrafo si vogliono descrivere le grandezze di interesse per la nostra trattazione:

-**la pressione diastolica**, come già è stato visto a proposito del ciclo cardiaco, è la pressione presente nell'aorta nell'istante in cui si apre la valvola aortica. È quindi la pressione che troviamo nel passaggio tra la fine della contrazione isovolumetrica e l'inizio dell'eiezione ventricolare. Essa è la pressione aortica minima;

-**la pressione sistolica** è invece la pressione aortica massima presente nel momento del passaggio tra la fase di efflusso con accelerazione e quella di efflusso con decelerazione.

-**la pressione differenziale** è la differenza tra la pressione sistolica e la pressione diastolica;

-**la pressione media** è il valore medio di tutti i valori che la pressione assume durante il ciclo cardiaco. Avendo a disposizione una curva di pressione questo valore può essere ottenuto tramite integrazione grafica;

-**pressione sistolica media** è il valore medio di tutti i valori che la pressione assume durante il periodo di eiezione ventricolare;

-**pressione diastolica media** è il valore medio che la pressione assume durante la diastole, vale a dire dall'istante in cui compare l'incisura, fino all'inizio dell'eiezione successiva.

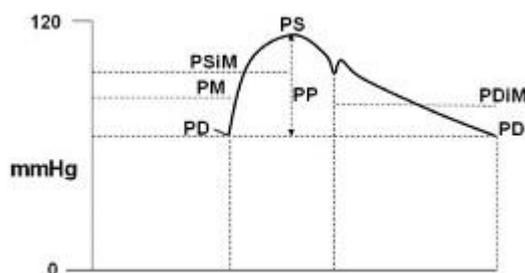


Fig 4.1. Il grafico rappresenta i valori di pressione aortica. PD: pressione diastolica, PS: pressione sistolica, PP: pressione differenziale, PM: pressione media, PSiM: pressione sistolica media, PDiM: pressione diastolica media da [1]

4.2 CALCOLO ANALITICO DELLA PRESSIONE AORTICA NEL WK2, CON FORMA D'ONDA RETTANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA

In un primo momento è stato considerato il modello windkessel a due elementi rappresentato in figura (2.3), descritto dall'equazione differenziale (1.1) e lo abbiamo immaginato alimentato da una portata aortica (termine noto della nostra equazione differenziale) costituita da una successione periodica, con periodo T , di impulsi rettangolari di durata t_s ed ampiezza Q .

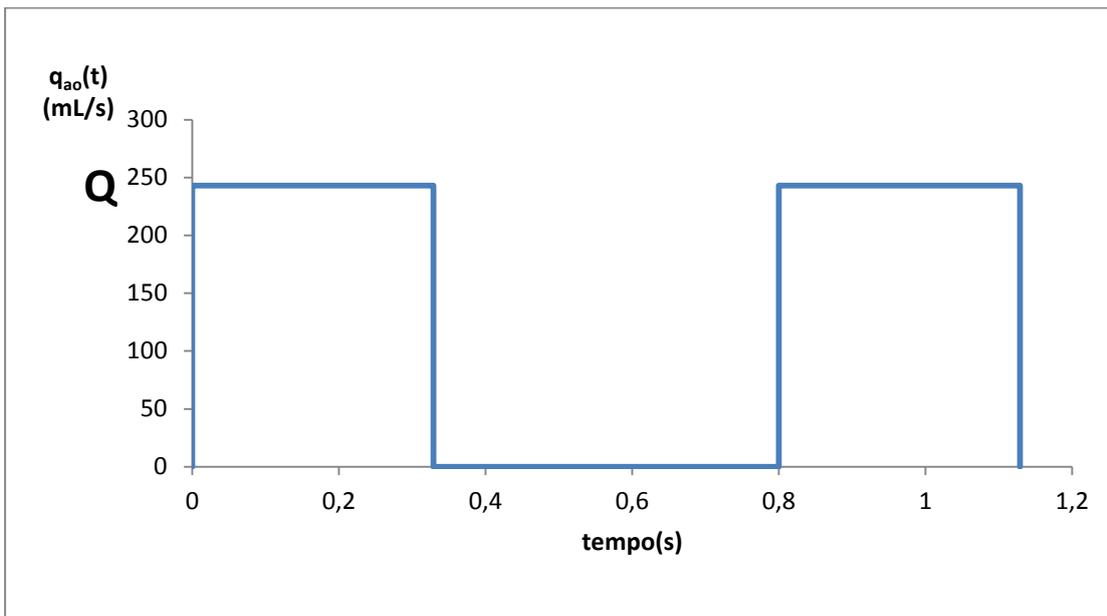


Fig 4.2. Andamento della portata aortica approssimata da un'onda rettangolare

Facendo riferimento ad un generico periodo, si è posto in $t=0$ il fronte di salita della portata applicata.

Integrando poi l'equazione differenziale del windkessel rispetto alla funzione $p(t)$ si ottengono le seguenti espressioni:

$$\text{Per } 0 < t < t_s, \quad p(t) = p(0) * e^{-\frac{t}{\tau}} + Q * R * (1 - e^{-\frac{t}{\tau}}) \quad (1)$$

$$\text{Per } t_s < t < T, \quad p(t) = p(t_s) e^{-\frac{t-t_s}{\tau}}, \quad \text{dove } \tau = RC \quad (2)$$

Una volta a regime la soluzione $p(t)$ non potrà che essere periodica con lo stesso periodo T , per cui dovrà essere soddisfatta la condizione di periodicità $p(T) = p(0)$.

Andando a sostituire nell'uguaglianza ottengo

$$p(T) = p(t_s) e^{-\frac{T-t_s}{\tau}} = \left[QR(1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}) + p(0) e^{-\frac{t_s}{\tau}} \right] e^{-\frac{T-t_s}{\tau}} = p(0)$$

$$QR(1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}) = p(0) \left[e^{-\frac{T-t_s}{\tau}} - e^{-\frac{t_s}{\tau}} \right]$$

$$p(0) = QR \frac{1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}}{e^{-\frac{t_s}{\tau}} (e^{\frac{T}{\tau}} - 1)} = QR \frac{e^{\frac{t_s}{\tau}} - 1}{e^{\frac{T}{\tau}} - 1}$$

La $p(0)$ appena trovata rappresenta la pressione diastolica.

Un'altra grandezza di interesse da ricavare per la nostra analisi è la pressione sistolica, che per il modello in esame coincide con la pressione calcolata all'istante t_s

$$P(t_s) = Q * R * \frac{1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}}{1 - e^{-\frac{T}{\tau}}} * e^{-\frac{t_s}{\tau}} + Q * R * (1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}})$$

trovati questi due valori è possibile andare a calcolare la "aortic pulse pressure" (PP_{ao}) ovvero la differenza tra la pressione massima durante la sistole e la pressione diastolica.

$$PP_{ao} = p(t_s) - P(0)$$

Per quanto riguarda la formulazione analitica per il calcolo della pressione sistolica media in aorta ($P_{sm,aorta}$) e della pressione media (P_m) si sfrutta la conoscenza del profilo dell'onda di pressione durante il ciclo cardiaco data dalle espressioni (1) e (2) per calcolare il valor medio sui rispettivi periodi.

Quindi, la formulazione analitica di $P_{sm,aorta}$ è

$$P_{sm,aorta} = \frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} p(t) dt = \frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} [QR + (P(0) - QR)e^{-\frac{t}{\tau}}] dt$$

Sviluppando l'integrale si ottiene

$$\begin{aligned} P_{sm,aorta} &= \frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} QR dt + \frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} (P(0) - QR)e^{-\frac{t}{\tau}} dt \\ &= \frac{QR}{t_s} [t]_0^{t_s} + \frac{(P(0) - QR)}{t_s} (-\tau) \left[e^{-\frac{t}{\tau}} \right]_0^{t_s} = \\ &= QR + \frac{(P(0) - QR)}{t_s} (-\tau) (e^{-\frac{t_s}{\tau}} - 1) \end{aligned}$$

Analogo il procedimento per il calcolo di P_m :

$$P_m = \frac{1}{T} \int_0^{t_s} p(t) dt + \frac{1}{T} \int_{t_s}^T p(t) dt = \frac{1}{T} \left(\int_0^{t_s} P(0)e^{-\frac{t}{\tau}} + QR \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right) dt + \int_{t_s}^T P(t_s)e^{-\frac{t-t_s}{\tau}} dt \right)$$

Sviluppando l'integrale trovo la formula da usare per il calcolo

$$P_m = Q * \frac{t_s}{T} * R,$$

che corrisponde al prodotto della portata media aortica per la resistenza totale periferica.

A regime la forma d'onda di pressione sarà del tipo illustrato nella figura sottostante

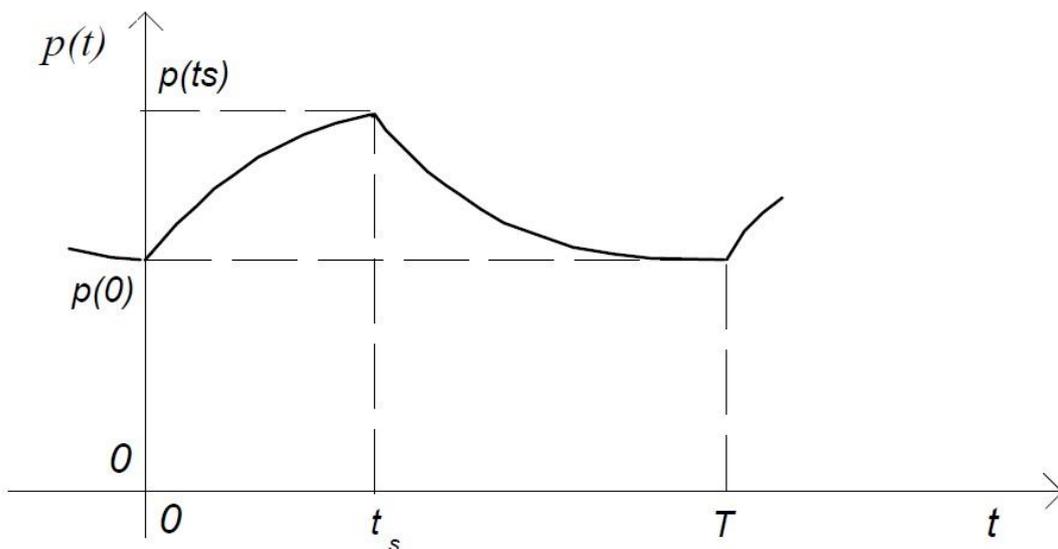


Fig 4.3. Andamento qualitativo della forma d'onda di pressione $p(t)$ a regime tratto da [6]

4.3 CALCOLO ANALITICO DELLA PRESSIONE AORTICA NEL WK3, CON FORMA D'ONDA RETTANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA

Nel modello windkessel a 3 elementi si introduce un parametro in più che chiameremo R_c posto in serie al parallelo tra C ed R e che sta a rappresentare l'impedenza caratteristica dell'aorta prossimale.

L'aggiunta di questo nuovo parametro comporterà una variazione nell'equazione differenziale che descrive il modello windkessel a 3 elementi rispetto a quella che descrive quello a 2.

Ricordando lo schema proposto in figura 2.5, indicando con X la pressione ai capi di C ed applicando il bilancio di volume al nodo si ottiene:

$$C \frac{dx}{dt} = q - \frac{x}{R} \quad \text{con} \quad p = x + R_c * q$$

Eliminando x dall'equazione si ottiene:

$$C \frac{dp}{dt} = CR_c \frac{dq}{dt} + q \left(1 + \frac{R_c}{R} \right)$$

che rappresenta l'equazione differenziale con funzione incognita $p(t)$ del modello windkessel preso in esame.

Il valore di R_c che stimeremo in circa 0,05 unità emodinamiche [mmHg*s/mL] (circa il 5% della resistenza R) è chiaramente molto minore della resistenza periferica opposta dai capillari, tuttavia la sua presenza comporta una variazione della pressione massima raggiunta durante la sistole $p(t_s)$ e della pressione sistolica media in aorta ($P_{sm,aorta}$).

Facendo riferimento ad un generico periodo, si è posto in $t=0$ il fronte di salita della portata applicata.

Per trovare le equazioni che descrivono l'andamento della pressione si va ad integrare l'equazione differenziale del modello, ma poiché la portata aortica è discontinua negli istanti di tempo $t = 0$ e $t = t_s$ lo sarà anche la caduta di pressione ai capi di R_c , per cui conviene integrare l'equazione differenziale del windkessel a 3 elementi rispetto alla funzione $x(t)$ e si ottiene:

$$0 < t < t_s, \quad x(t) = x(0) * e^{-\frac{t}{\tau}} + Q * R * (1 - e^{-\frac{t}{\tau}}), \quad p(t) = x(t) + R_c * Q \quad (3)$$

$$t_s < t < T, \quad x(t) = x(t_s) e^{-\frac{t-t_s}{\tau}}, \quad p(t) = x(t) \quad (4)$$

A regime la soluzione $x(t)$ e quindi anche $p(t)$ non potrà che essere periodica con lo stesso periodo T , per cui dovrà essere soddisfatta la condizione di periodicità $x(T) = x(0)$

$$x(T) = x(t_s) e^{-\frac{T-t_s}{\tau}} = \left[QR(1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}) + x(0) e^{-\frac{t_s}{\tau}} \right] e^{-\frac{T-t_s}{\tau}} = x(0)$$

$$QR(1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}) = x(0) \left[e^{-\frac{T-t_s}{\tau}} - e^{-\frac{t_s}{\tau}} \right]$$

$$x(0) = QR \frac{1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}}{e^{-\frac{t_s}{\tau}} (e^{\frac{T-t_s}{\tau}} - 1)} = QR \frac{e^{\frac{t_s}{\tau}} - 1}{e^{\frac{T-t_s}{\tau}} - 1}$$

$x(0)$ rappresenta il valore della pressione diastolica.

Dalla equazione (4) si ricava

$x(t_s) = x(0) e^{-\frac{t_s}{\tau}}$, che, sommato con la caduta di pressione dovuta alla resistenza R_c , fornisce

la pressione sistolica $p(t_s)$:

$$p(t_s) = x(t_s) + R_c * Q$$

Analogamente al caso del WK2 la "aortic pulse pressure" risulterà data da

$$PP_{ao} = p(t_s) - x(0)$$

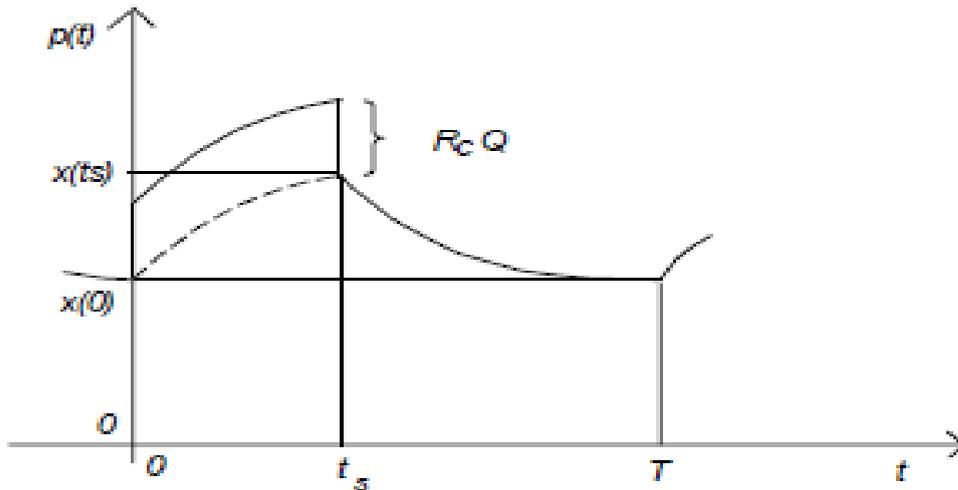


Fig 4.4. Forma d'onda della pressione a regime nel caso del WK3 tratta da [6]

Per il calcolo della pressione sistolica media si determina il valor medio sull'intervallo di sistole utilizzando l'andamento della pressione descritto dall'equazione (3) tra gli istanti di tempo 0 e t_s (di fine sistole)

$$\begin{aligned}
 P_{sm,aorta} &= \frac{1}{t_s} \int_0^{t_s} \left[\left(QR \frac{1 - e^{-\frac{t}{\tau}}}{1 - e^{-\frac{T}{\tau}}} \right) e^{-\frac{t}{\tau}} + QR(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}) + R_c Q \right] dt = \\
 &= \frac{1}{t_s} \left(QR \frac{1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}}{1 - e^{-\frac{T}{\tau}}} \int_0^{t_s} e^{-\frac{t}{\tau}} dt + QR \int_0^{t_s} 1 dt - QR \int_0^{t_s} e^{-\frac{t}{\tau}} dt + R_c Q \int_0^{t_s} 1 dt \right) = \\
 &= \frac{1}{t_s} \left[QR \frac{1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}}{1 - e^{-\frac{T}{\tau}}} (-\tau)(e^{-\frac{t_s}{\tau}} - 1) + QR t_s - QR(-\tau)(e^{-\frac{t_s}{\tau}} - 1) + R_c Q t_s \right] = \\
 &= \frac{1}{t_s} \left[QR(-\tau)(e^{-\frac{t_s}{\tau}} - 1) \left(\frac{1 - e^{-\frac{t_s}{\tau}}}{1 - e^{-\frac{T}{\tau}}} - 1 \right) + QR + R_c Q \right]
 \end{aligned}$$

Per il calcolo della pressione media in aorta P_m , si segue lo stesso procedimento descritto per la $P_{sm,aorta}$, ma tenendo conto del profilo di pressione durante tutto il periodo T.

$$\begin{aligned}
P_{m,aorta} &= \frac{1}{T} \left\{ \int_0^{t_s} \left[(QR \frac{1-e^{-\frac{t_s}{\tau}}}{T}) e^{-\frac{t}{\tau}} + QR(1-e^{-\frac{t}{\tau}}) + R_c Q \right] dt + \int_{t_s}^T x(t_s) e^{-\frac{t-t_s}{\tau}} dt \right\} = \\
&= \frac{1}{T} \left[P_{sm,aorta} * t_s + QR * \frac{1-e^{-\frac{t_s}{\tau}}}{T} * e^{-\frac{T-t_s}{\tau}} * (-\tau) * e^{\frac{t_s}{\tau}} * (e^{-\frac{T}{\tau}} - e^{-\frac{ts}{\tau}}) \right] = \\
&= Q * \frac{t_s}{T} * (R + R_c)
\end{aligned}$$

Naturalmente, anche in questo caso si ottiene che la pressione aortica media risulta uguale al prodotto della portata aortica media per la resistenza totale periferica, che nel caso del modello WK3 è data da $R + R_c$.

4.4 CALCOLO ANALITICO DELLA PRESSIONE AORTICA NEL WK2, CON FORMA D'ONDA TRIANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA

In una seconda fase dell'analisi, per ottenere uno studio più accurato si è pensato di approssimare la forma d'onda della portata in ingresso con una successione periodica, di periodo T , di impulsi triangolari di durata t_s e ampiezza q_p .

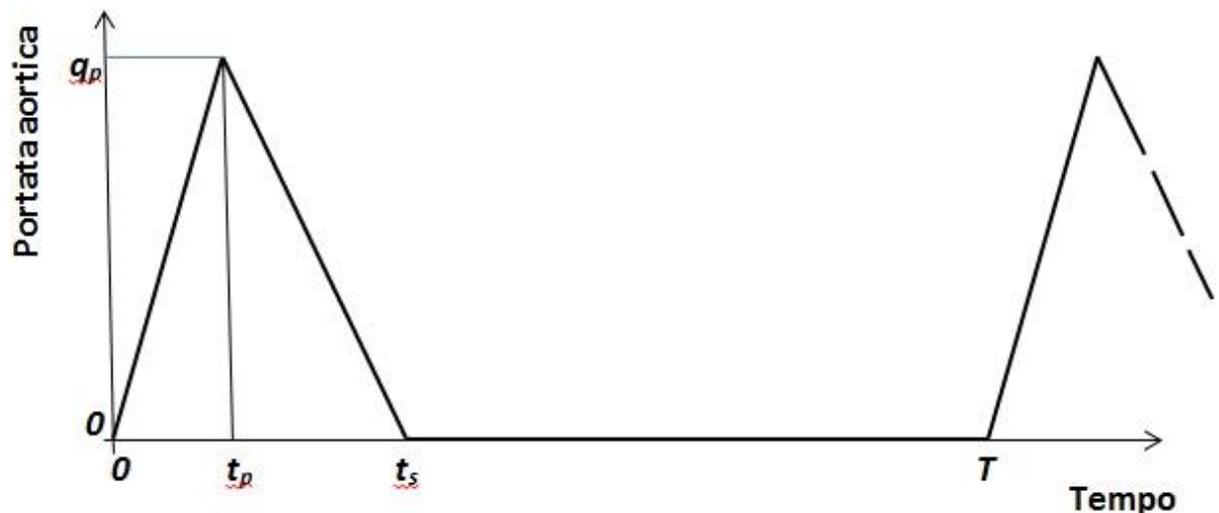


Fig 4.5. Forma d'onda della portata aortica

Come si può notare in figura, il periodo di eiezione presenta un tratto ascendente a maggior pendenza rispetto al successivo tratto discendente. In seguito all'apertura della valvola aortica, la portata subisce un forte incremento verso il suo valore massimo, in corrispondenza dell'istante di tempo t_p , per poi calare fino alla fine dell'eiezione. L'impulso triangolare così rappresentato approssima il reale andamento della portata aortica durante la sistole ventricolare.

Come già detto in precedenza l'equazione differenziale che descrive il WK2 è

$$C \frac{dp}{dt} = q_{ao}(t) - \frac{p(t)}{R}$$

Procederemo a trovare le espressioni della pressione suddividendo il periodo nei 3 intervalli (0- t_p), (t_p - t_s) e (t_s - T):

0 < t < t_p

In questo intervallo $q_{ao}(t)$ è una rampa di pendenza q_p/t_p :

$$q_{ao}(t) = \frac{q_p}{t_p} t .$$

Integrando l'equazione differenziale rispetto alla funzione $p(t)$ si ottiene:

$$p(t) = p(0)e^{-\frac{t}{\tau}} + R \frac{q_p}{t_p} \left[t - \tau \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right) \right] \quad 0 \leq t \leq t_p \quad (5)$$

t_p < t < t_s

In questo intervallo la portata aortica decade linearmente da q_p a 0:

$$q_{ao}(t) = \frac{q_p * (t_s - t)}{(t_s - t_p)} .$$

Integrando l'equazione differenziale rispetto alla funzione $p(t)$, si ottiene

$$p(t) = p(t_p)e^{-\frac{t-t_p}{\tau}} + R \frac{q_p}{t_p - t_s} \left[t - t_p + (t_p - t_s - \tau) \left(1 - e^{-\frac{t-t_p}{\tau}} \right) \right] \quad t_p \leq t \leq t_s \quad (6)$$

t_s < t < T

Questo intervallo rappresenta la fase di diastole, la portata aortica è nulla e quindi l'espressione della pressione sarà:

$$p(t) = p(t_s)e^{-\frac{t-t_s}{\tau}} \quad t_s \leq t \leq T \quad (7)$$

Imponendo la condizione di periodicità, a regime $p(T)=p(0)$, si ottiene:

$$p(0) = \frac{\tau q_p R \left[e^{\frac{t_s}{\tau}} - 1 - \frac{t_s}{t_p} \left(e^{\frac{t_p}{\tau}} - 1 \right) \right]}{(t_s - t_p) \left(e^{\frac{T}{\tau}} - 1 \right)} ,$$

e dalla (7) si ricava che

$$p(t_s) = p(0)e^{-\frac{T-t_s}{\tau}} \quad (8)$$

In questo caso però non siamo fortunati come nel caso della forma d'onda rettangolare in quanto i valori di minimo $p(t_{min})$ e massimo $p(t_{max})$ della pressione, necessari per il calcolo della PP_{ao} , non coincidono, in generale, con $p(0)$ e $p(t_s)$. Gli istanti t_{min} e t_{max} sono dati dalle espressioni che seguono, ottenibili annullando la derivata prima rispetto al tempo, rispettivamente, della (5) e della (6).

$$t_{min} = \tau \ln \left[\frac{\frac{p(0)}{\tau} + 1}{R \frac{q_p}{t_p}} \right] \qquad t_{max} = t_p + \tau \ln \left[-\frac{\frac{p(t_p)}{\tau}}{R \frac{q_p}{(t_s - t_p)}} + \left(\frac{t_s - t_p}{\tau} + 1 \right) \right]$$

Trovati gli istanti t_{min} e t_{max} , sostituendo tali valori al posto della variabile t nelle espressioni (5) e (6) si ricavano i valori di $p(t_{min})$ e $p(t_{max})$ rispettivamente:

$$p(t_{min}) = p(0)e^{-\frac{t_{min}}{\tau}} + R \frac{q_p}{t_p} \left[t_{min} - \tau \left(1 - e^{-\frac{t_{min}}{\tau}} \right) \right]$$

$$p(t_{max}) = p(t_p)e^{-\frac{t_{max} - t_p}{\tau}} + R \frac{q_p}{t_p - t_s} \left[t_{max} - t_p + (t_p - t_s - \tau) \left(1 - e^{-\frac{t_{max} - t_p}{\tau}} \right) \right].$$

Come già detto in precedenza la PP_{ao} varrà

$$PP_{ao} = p(t_{max}) - p(t_{min})$$

La pressione sistolica media si ottiene utilizzando l'andamento della pressione descritto nelle equazioni (5) e (6) tra gli istanti di tempo 0 e t_s

$$P_{sm,aorta} = \frac{1}{t_s} * \left\{ \int_0^{t_p} p(0) * e^{-\frac{t}{\tau}} + R * \frac{q_p}{t_p} [t - \tau * (1 - e^{-\frac{t}{\tau}})] dt \right.$$

$$\left. + \int_{t_p}^{t_s} p(t_p) * e^{-\frac{t-t_p}{\tau}} + R * \frac{q_p}{t_p - t_s} * [t - t_p + (t_p - t_s - \tau) * (1 - e^{-\frac{t-t_p}{\tau}})] dt \right\}$$

Sviluppando l'integrale si ottiene:

$$P_{sm,aorta} = \frac{1}{t_s} * \left\{ p(0) * (-\tau) * (e^{-\frac{t_p}{\tau}} - 1) + R * \frac{q_p}{t_p} * \left[\frac{t_p^2}{2} - \tau * t_p + \tau * (-\tau) * (e^{-\frac{t_p}{\tau}} - 1) \right] + \right.$$

$$p(t_p) * e^{-\frac{t_p}{\tau}} * (-\tau) * (e^{-\frac{t_s}{\tau}} - e^{-\frac{t_p}{\tau}}) + R * \frac{q_p}{t_p - t_s} * \left[\left(\frac{t_s^2}{2} - \frac{t_p^2}{2} \right) - t_p * (t_s - t_p) + \right.$$

$$\left. (t_p - t_s - \tau) * ((t_s - t_p) - (e^{-\frac{t_s}{\tau}} * (-\tau) * (e^{-\frac{t_s}{\tau}} - e^{-\frac{t_p}{\tau}}))) \right\}$$

Per il calcolo della pressione media in aorta P_m , si segue lo stesso procedimento descritto per la $p_{sm,aorta}$, ma tenendo conto del profilo di pressione descritto dalle equazioni (5), (6) e (7) durante tutto il periodo T

$$P_{m,aorta} = \frac{1}{T} * \left\{ \int_0^{t_p} p(0) * e^{-\frac{t}{\tau}} + R * \frac{q_p}{t_p} [t - \tau * (1 - e^{-\frac{t}{\tau}})] dt + \int_{t_p}^{t_s} p(t_p) * e^{-\frac{t-t_p}{\tau}} \right.$$

$$\left. + R * \frac{q_p}{t_p - t_s} * [t - t_p + (t_p - t_s - \tau) * (1 - e^{-\frac{t-t_p}{\tau}})] dt + \int_{t_s}^T p(t_s) * e^{-\frac{t-t_s}{\tau}} dt \right\}$$

Sviluppando l'integrale e tenendo conto dell'espressione (8) si ottiene la formula usata per il calcolo analitico:

$$P_{m,aorta} = \frac{1}{T} * \left\{ p(0) * (-\tau) * (e^{-\frac{t_p}{\tau}} - 1) + R * \frac{q_p}{t_p} * \left[\frac{t_p^2}{2} - \tau * t_p + \tau * (-\tau) * (e^{-\frac{t_p}{\tau}} - 1) \right] + \right.$$

$$p(t_p) * e^{-\frac{t_p}{\tau}} * (-\tau) * (e^{-\frac{t_s}{\tau}} - e^{-\frac{t_p}{\tau}}) + R * \frac{q_p}{t_p - t_s} * \left[\left(\frac{t_s^2}{2} - \frac{t_p^2}{2} \right) - t_p * (t_s - t_p) + \right.$$

$$\left. (t_p - t_s - \tau) * ((t_s - t_p) - (e^{-\frac{t_s}{\tau}} * (-\tau) * (e^{-\frac{t_s}{\tau}} - e^{-\frac{t_p}{\tau}}))) \right] + p(0) * e^{-\frac{T-t_s}{\tau}} * e^{-\frac{t_s}{\tau}} * (-\tau) * (e^{-\frac{T}{\tau}} - e^{-\frac{t_s}{\tau}}) \left. \right\} =$$

$$= \frac{q_p * t_s}{2T} * R$$

È quindi confermato che la pressione aortica media è data dal prodotto della portata aortica media per la resistenza totale periferica.

4.5 CALCOLO ANALITICO DELLA PRESSIONE AORTICA NEL WK3, CON FORMA D'ONDA TRIANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA

Come già visto nel paragrafo 4.3, la pressione aortica descritta dal WK3 si ottiene sommando, istante per istante, a quella fornita dal parallelo CR del WK2 il prodotto di R_c (resistenza in serie del WK3) per la portata aortica istantanea.

Ricordando lo schema proposto in figura 2.5, indicando con X la pressione ai capi di C le espressioni (5) e (6) si modificheranno quindi nel seguente modo :

$$0 \leq t \leq t_p \quad x(t) = x(0)e^{-\frac{t}{\tau}} + R \frac{q_p}{t_p} \left[t - \tau \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right) \right], \quad (9)$$

$$p(t) = x(t) + R_c q_p \frac{t}{t_p}$$

$$t_p \leq t \leq t_s \quad x(t) = x(t_p)e^{-\frac{t-t_p}{\tau}} + R \frac{q_p}{t_p - t_s} \left[t - t_p + (t_p - t_s - \tau) \left(1 - e^{-\frac{t-t_p}{\tau}} \right) \right], \quad (10)$$

$$p(t) = x(t) + R_c q_p \left(\frac{t_s - t}{t_s - t_p} \right)$$

$$t_s \leq t \leq T \quad x(t) = x(t_s)e^{-\frac{t-t_s}{\tau}} \quad p(t) = x(t)$$

Imponendo la condizione di periodicità, per cui deve essere $p(T)=p(0)$ a regime, si ottiene:

$$p(0) = \frac{\tau q_p R \left[e^{\frac{t_s}{\tau}} - 1 - \frac{t_s}{t_p} \left(e^{\frac{t_p}{\tau}} - 1 \right) \right]}{(t_s - t_p) \left(e^{\frac{T}{\tau}} - 1 \right)}$$

$$p(t_s) = p(0) * e^{\frac{T-t_s}{\tau}}$$

Nel caso attualmente in esame il valore minimo della pressione $p(t_{\min})$ coincide con il valore di $p(0)$.

Diversamente il valore di $p(t_{\max})$ non coincide, in generale, con $p(t_s)$. L'istante t_{\max} cade fra t_p e t_s ed è dato dalla seguente espressione, ottenibile annullando la derivata prima rispetto al tempo della pressione nello stesso intervallo temporale.

$$t_{\max} = t_p + \tau \ln \left[- \frac{\frac{p(t_p) - R_c q_p}{\tau}}{(R + R_c) \frac{q_p}{(t_s - t_p)}} + \frac{R}{R + R_c} \left(\frac{t_s - t_p}{\tau} + 1 \right) \right]$$

Sfruttando l'equazione (10) trovo il valore di $p(t_{\max})$:

$$p(t_{\max}) = x(t_p) e^{-\frac{t_{\max} - t_p}{\tau}} + R \frac{q_p}{t_p - t_s} \left[t_{\max} - t_p + (t_p - t_s - \tau) \left(1 - e^{-\frac{t_{\max} - t_p}{\tau}} \right) \right] + R_c * q_p * \left(\frac{t_{\max} - t_p}{t_s - t_p} \right)$$

Dalle considerazioni fatte consegue che la "pulse pressure" risulta essere:

$$PP_{ao} = p(t_{\max}) - p(0)$$

La pressione sistolica media si calcola utilizzando l'andamento della pressione descritto nelle equazioni (9) e (10) tra gli istanti di tempo 0 e t_s

$$P_{sm,aorta} = \frac{1}{t_s} * \left\{ \int_0^{t_p} p(0) * e^{-\frac{t}{\tau}} + R * \frac{q_p}{t_p} [t - \tau * (1 - e^{-\frac{t}{\tau}})] + R_c * q_p * \frac{t}{t_p} dt \right. \\ \left. + \int_{t_p}^{t_s} x(t_p) * e^{-\frac{t-t_p}{\tau}} + R * \frac{q_p}{t_p - t_s} * [t - t_p + (t_p - t_s - \tau) * (1 - e^{-\frac{t-t_p}{\tau}})] + R_c * q_p * \left(1 - \frac{t-t_p}{t_s - t_p} \right) dt \right\} =$$

Sviluppando l'integrale si ottiene:

$$\begin{aligned}
P_{sm,aorta} = & \frac{1}{t_s} * \{x(0) * (-\tau) * (e^{\frac{t_p}{\tau}} - 1) + R * \frac{q_p}{t_p} * [\frac{t_p^2}{2} - \tau * t_p + \tau * (-\tau) * (e^{\frac{t_p}{\tau}} - 1)] + \\
& x(t_p) * e^{\frac{t_p}{\tau}} * (-\tau) * (e^{\frac{t_s}{\tau}} - e^{\frac{t_p}{\tau}}) + R * \frac{q_p}{t_p - t_s} * [(\frac{t_s^2}{2} - \frac{t_p^2}{2}) - t_p * (t_s - t_p) + \\
& (t_p - t_s - \tau) * ((t_s - t_p) - (e^{\frac{t_p}{\tau}} * (-\tau) * (e^{\frac{t_s}{\tau}} - e^{\frac{t_p}{\tau}})))] + R_c * q_p * \frac{t_s}{2}\}
\end{aligned}$$

Per il calcolo della pressione media in aorta P_m , si segue lo stesso procedimento per ricavare la $p_{sm,aorta}$, ma tenendo conto del profilo di pressione descritto dalle equazioni (9), (10) e (7) durante tutto il periodo T

$$P_{m,aorta} = \frac{1}{T} * \{P_{sm,aorta} * t_s + \int_{t_s}^T p(t_s) * e^{\frac{t-t_s}{\tau}} dt\} =$$

Sviluppando l'integrale e tenendo conto dell'espressione (8) si ottiene:

$$\begin{aligned}
P_{m,aorta} = & \frac{1}{T} * \{x(0) * (-\tau) * (e^{\frac{t_p}{\tau}} - 1) + R * \frac{q_p}{t_p} * [\frac{t_p^2}{2} - \tau * t_p + \tau * (-\tau) * (e^{\frac{t_p}{\tau}} - 1)] + \frac{R_c * q_p * t_p}{2} + \\
& x(t_p) * e^{\frac{t_p}{\tau}} * (-\tau) * (e^{\frac{t_s}{\tau}} - e^{\frac{t_p}{\tau}}) + R * \frac{q_p}{t_p - t_s} * [(\frac{t_s^2}{2} - \frac{t_p^2}{2}) - t_p * (t_s - t_p) + \\
& (t_p - t_s - \tau) * ((t_s - t_p) - (e^{\frac{t_p}{\tau}} * (-\tau) * (e^{\frac{t_s}{\tau}} - e^{\frac{t_p}{\tau}})))] + R_c * q_p * \frac{(t_s - t_p)}{2} + \\
& x(0) * e^{\frac{T-t_s}{\tau}} * e^{\frac{t_s}{\tau}} * (-\tau) * (e^{\frac{T}{\tau}} - e^{\frac{t_s}{\tau}})\} = \frac{q_p * t_s}{2T} * (R + R_c)
\end{aligned}$$

5 RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati derivanti dall'analisi svolta nel precedente capitolo, sono ottenuti sostituendo i parametri nelle espressioni analitiche con i valori tipici di un soggetto medio sano.

Per la nostra analisi abbiamo fissato la CO (cardiac output) ad un valore pari a 100 mL/s=6 L/min. Questa è legata al volume di sangue eiettato in un battito SV (stroke volume) dalla frequenza cardiaca f : $CO = SV * f$.

Per questa relazione è stato considerato un SV pari a 80 mL ed una frequenza cardiaca di 1,25 Hz che corrisponde a 75 battiti/min, da tali parametri deriva per l'appunto un CO = 100 mL/s.

Dati questi valori è stato ricavato il periodo cardiaco $T=0,8$ s, che viene calcolato come il reciproco della frequenza cardiaca e di conseguenza impostato $t_s=0,329$ s (circa 1/3 di T) e $t_p=0,13$ s (circa 1/5 di T).

Il valore massimo della portata aortica istantanea è stata poi calcolata come:

$$Q = \frac{CO * T}{t_s} \quad \text{quando approssimiamo l'andamento della portata con un'onda rettangolare}$$

e

$$q_p = \frac{CO * 2 * T}{t_s} \quad \text{quando l'andamento della portata è approssimato con un'onda triangolare}$$

Infine come condizioni normali della resistenza totale periferica e della complianza totale arteriosa sono stati scelti i valori, rispettivamente, di $1 \text{ mmHg} * \text{s} * \text{mL}^{-1}$ e $1,5 \text{ mL/mmHg}$.

Quindi, partendo dal prefissato andamento nel tempo della portata aortica, simulando la circolazione sistemica con i modelli windkessel, sono state calcolate tutte le grandezze necessarie da sostituire nella formula del metodo "systolic volume balance" per il calcolo della portata cardiaca Q_{svb} . La stima della portata Q_{svb} , calcolata in diversi casi di variabilità dei parametri di resistenza e complianza, è stata infine confrontata con la portata cardiaca media imposta al modello.

I parametri sono stati fatti variare alternativamente in un intervallo di valori che spaziava dalla metà del loro valore normale fino al doppio.

5.1.1 STIMA DELLA PORTATA CARDIACA NEL WK2, CON FORMA D'ONDA RETTANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA

il primo caso preso in considerazione è quello dove fissa la R al suo valore normale di $1\text{mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{mL}^{-1}$, viene fatta variare C:

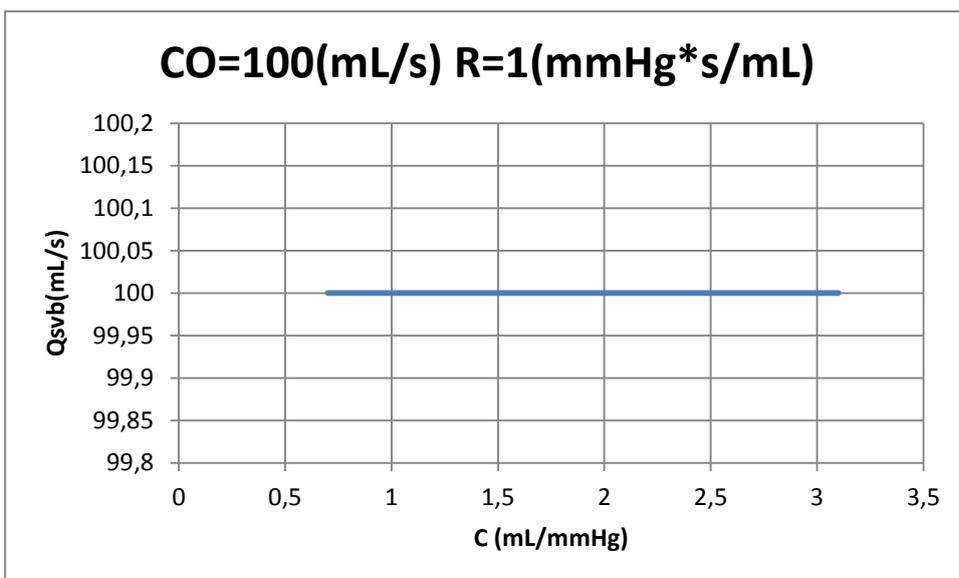


Fig.5.1. Andamento della Qsvb al variare della compliance

Si nota bene come la Qsvb calcolata con la formula del “systolic volume balance”, nella quale sono state sostituite le grandezze calcolate tramite il modello windkessel a 2 elementi, sia praticamente identica al termine noto CO di partenza, avendo solo piccole variazioni.

Nel secondo caso considerato la situazione è analoga ma questa volta sarà fissata C al suo valore normale di $1,5 \frac{\text{mL}}{\text{mmHg}}$ e verrà fatta variare R:

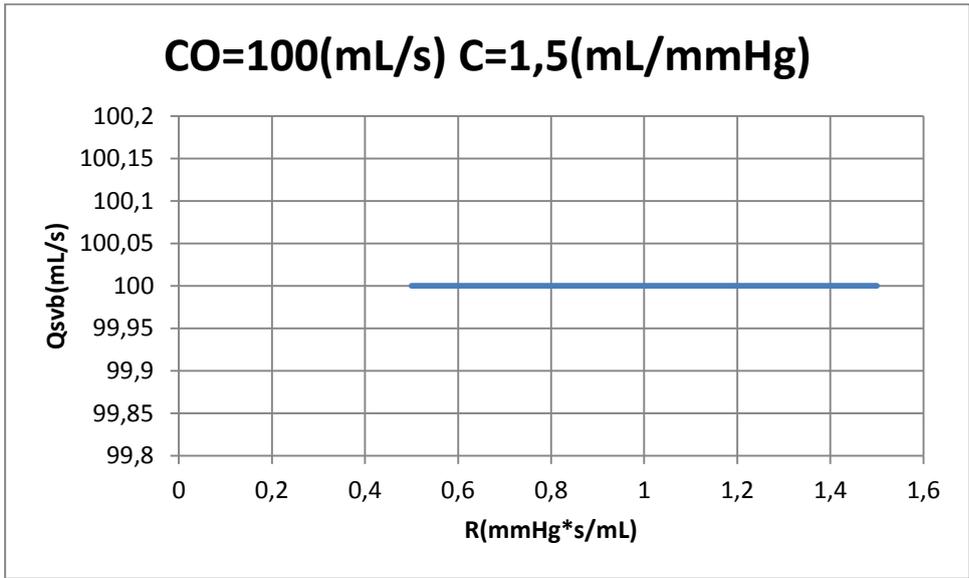


Fig.5.2. Andamento della Qsvb al variare della Resistenza

Si nota come anche in questo caso la Qsvb calcolata sia molto vicino al valore reale e non si discosti da esso anche per grandi variazioni di R.

5.1.2 STIMA DELLA PORTATA CARDIACA NEL WK3, CON FORMA D'ONDA RETTANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA

Passando all'analisi tramite WK3 per far sì che il confronto con i risultati ottenuti tramite analisi con WK2 sia il più accurato possibile, abbiamo adottato alcune misure:

fissata R_c abbiamo calibrato la R in modo tale che sommata alla R_c fornisca la stessa resistenza totale periferica come valore normale; conseguentemente abbiamo ricalibrato anche la compliance C così che la costante di tempo principale τ rimanesse la stessa usata nel WK2.

Operando in questa maniera, poiché la portata aortica media è invariata, rimane tale anche la

$$\bar{p} = (R + R_c) \frac{q_p t_s}{2T}$$

Il primo caso preso in considerazione è quello dove fissata la $R_c=0,05 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{mL}^{-1}$ e posta quindi $R=0,95 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{mL}^{-1}$ viene fatta variare C :

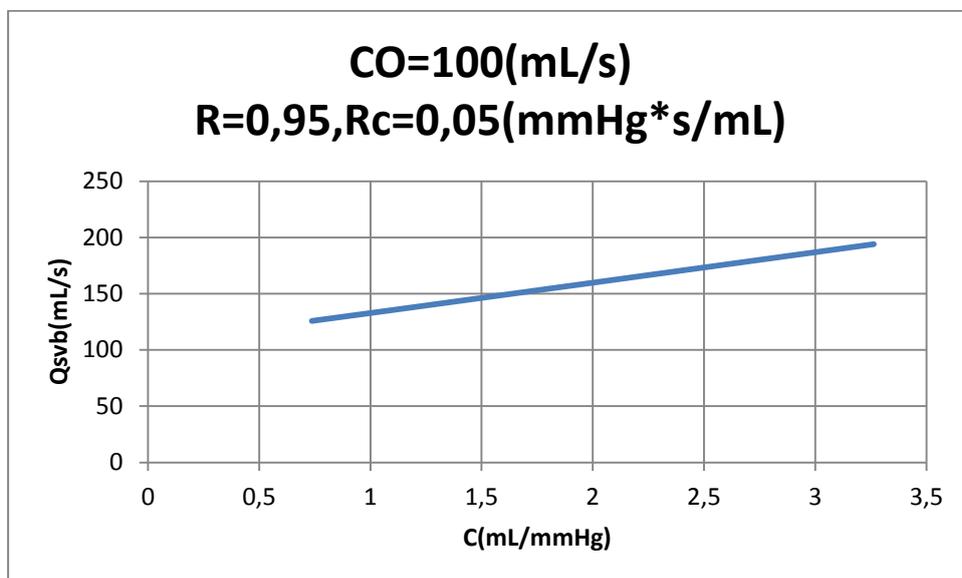


Fig.5.3. Andamento della Q_{svb} al variare della compliance

Dal grafico si nota come la Q_{svb} calcolata con la formula derivata dal "systolic volume balance", nella quale sono state sostituite le grandezze calcolate tramite il modello windkessel a 3 elementi, non sia più così vicino al termine noto CO di partenza e come la discrepanza fra Q_{svb} e CO aumenti con l'aumentare della compliance.

Nel secondo caso fissata C al suo valore normale di $1,5 \text{ mL/mmHg}$ e fatta variare R:

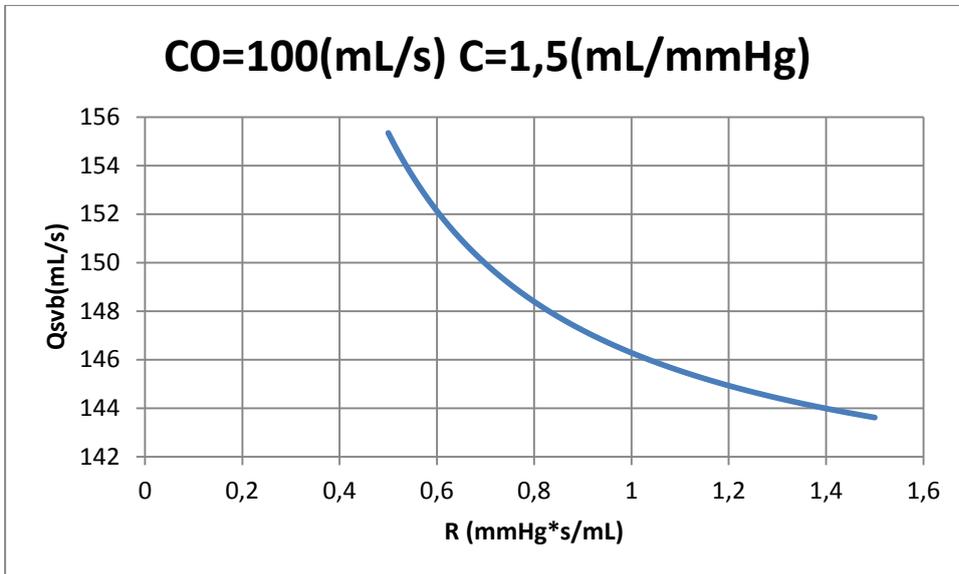


Fig. 5.4. Andamento della Q_{svb} al variare della resistenza

Si nota come anche in questo caso vi sia una certa discrepanza tra la Q_{svb} calcolata ed il valore reale, la quale in questo caso diminuisce con l'aumentare di R.

5.1.3 STIMA DELLA PORTATA CARDIACA NEL WK2, CON FORMA D'ONDA TRIANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA

Con l'approssimazione della portata aortica ad un'onda triangolare, ci si avvicina maggiormente al caso reale come già descritto nel capitolo precedente.

Anche in questa volta opereremo come nei casi precedenti, fissata la R al suo valore normale di $1\text{mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{mL}^{-1}$ e variando C:

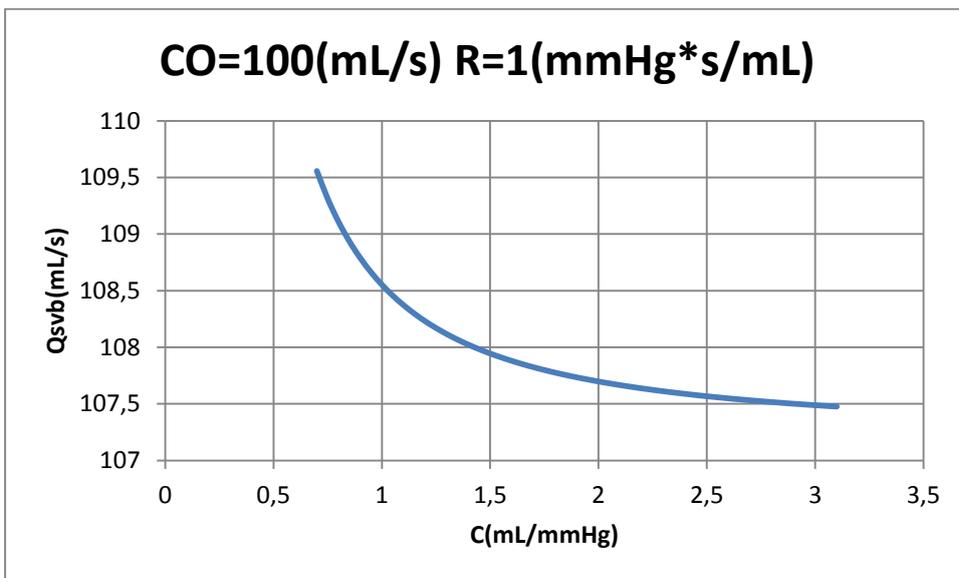


Fig.5.5. Andamento della Qsvb al variare della complianza

ed al contrario, fissata C al suo valore normale di $1,5 \text{ mL/mmHg}$ e variando R.

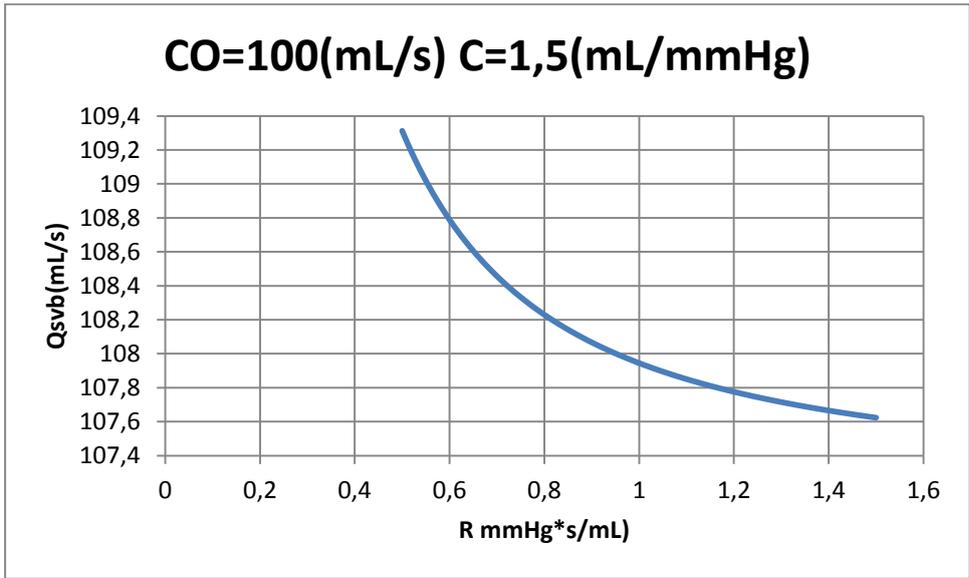


Fig.5.6. Andamento della Qsvb al variare della resistenza

Osservando i risultati ottenuti, si nota come la Qsvb calcolata con la formula del “systolic volume balance”, nella quale sono state sostituite le grandezze calcolate tramite il modello windkessel a 2 elementi, dove la forma d’onda della portata aortica è approssimata con un’onda triangolare, si discosti dal termine noto di partenza ma reintroduca comunque un errore abbastanza ridotto.

5.1.4 STIMA DELLA PORTATA CARDIACA NEL WK3, CON FORMA D'ONDA TRIANGOLARE DELLA PORTATA AORTICA

Operando analogamente ai casi precedenti, fissata la R al suo valore normale di $0,95 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{mL}^{-1}$ e variando C:

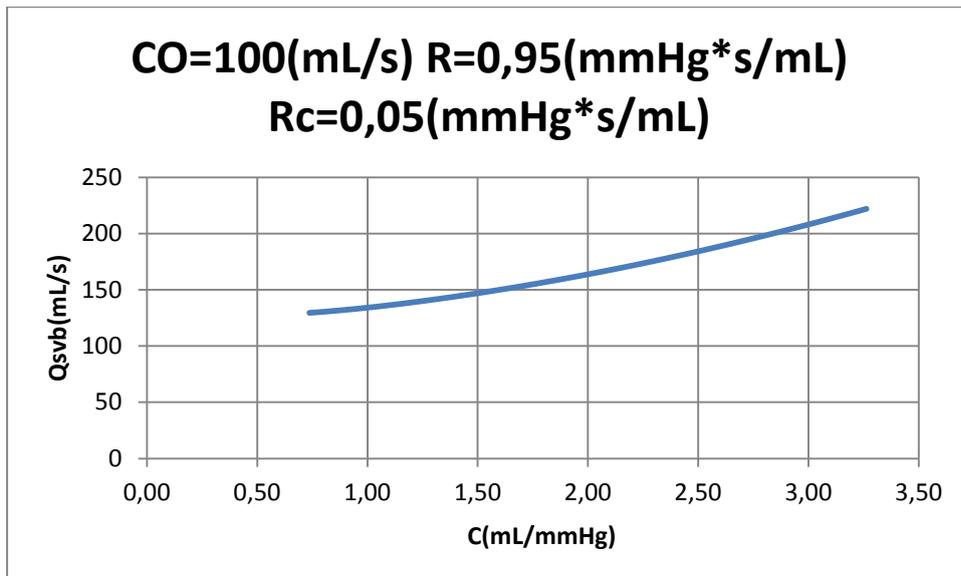


Fig. 5.7. Andamento della Qsvb al variare della compliance

Osservando il grafico si nota come anche per un'approssimazione della portata aortica triangolare lo studio fatto con l'ausilio del modello windkessel a 3 elementi porti ad ottenere valori di Qsvb abbastanza distanti da quello che era il termine noto di partenza e come questi si discostino tanto più, quando più cresce il valore della compliance.

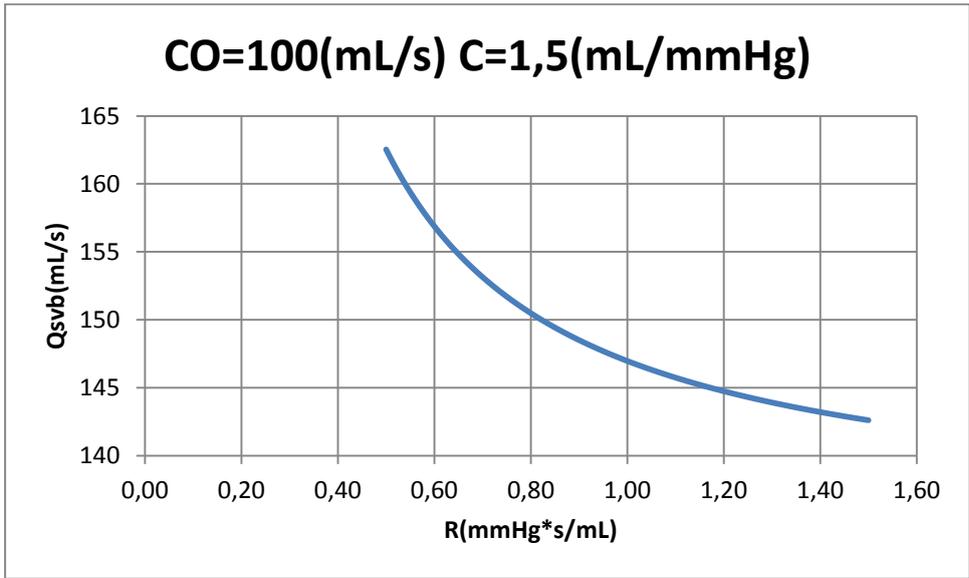


Fig.5.8. Andamento della Qsvb al variare della resistenza

Studiando il caso duale si osserva invece come i valori della Qsvb calcolata siano molto diversi dal termine noto di partenza per i valori minimi assegnati alla resistenza, ma si nota che l'errore cali con l'aumentare dei valori assegnati a R.

5.2 DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Dall'elaborazione dei dati sopra svolta si nota che effettuando l'analisi con il wk2 ed approssimando la portata aortica con un'onda rettangolare la Q_{svb} si avvicina molto al valore atteso di $CO=100$ mL/s producendo un errore trascurabile sia nei casi in cui venga fatta variare la compliance fissando R al suo valore normale, sia in quelli in cui venga fatta variare la resistenza tendendo fissa a valore normale C (grafici in figura 5.1, 5.2).

Nel secondo caso preso in esame, dove rispetto al primo si cambia il modello utilizzato per lo studio, passando ad un windkessel a 3 elementi, ma tenendo sempre buona l'approssimazione della portata ad un'onda rettangolare, la Q_{svb} calcolata non fornisce più dei valori così vicini al termine noto di partenza. Come si evince dai grafici nelle figure 5.3 e 5.4 sopra riportati la Q_{svb} presenta una discrepanza crescente che assume valori di circa il 25% per il valore minimo assegnato a C di 0,7 mL/mmHg ed aumenta progressivamente fino al 94% del valore totale in corrispondenza del valore massimo assegnato a C di 3,1 mL/mmHg.

Pure nel caso duale in cui viene fatta variare R , la Q_{svb} presenta una discrepanza notevole rispetto al valore atteso. L'andamento dell'errore è però diverso, infatti, per i valori più bassi assegnati alla resistenza la discrepanza si aggira intorno a valori del 55-56% e cala progressivamente con l'aumentare della R fino a raggiungere valori del 44-43% per i valori massimi assegnati alla resistenza.

Dal terzo caso in esame si è passati a considerare la portata aortica come approssimata da un'onda di forma triangolare.

Svolgendo l'analisi con l'ausilio del modello windkessel a 2 elementi , come mostrato nei grafici in figure 5.5 e 5.6, si ottiene una Q_{svb} che si discosta dai valori attesi di CO per un errore che spazia dal 9% per i valori più piccoli assegnati al parametro C , al 7% per i valori più grandi dell'intervallo di variabilità della resistenza su tutto l'intervallo di variabilità di C fissata R a valore normale.

Molto simile è il comportamento della Q_{svb} nel caso duale, sia per l'andamento assunto al crescere della resistenza che per il margine dell'errore. Anche qui la Q_{svb} , si discosta dal valore del termine noto CO per un errore che varia dal 9% per valori più bassi assegnati a R fino al 7% per valori massimi assegnati al parametro.

Nel quarto ed ultimo caso si è fatta l'analisi con l'ausilio del modello windkessel a 3 elementi.

Dall'elaborazione svolta si evince che utilizzando questo modello e l'approssimazione sopra descritta della forma d'onda della portata aortica, i valori trovati per la Q_{svb} differiscono notevolmente dal termine noto di partenza. Come salta subito all'occhio guardando il grafico in figura 5.7, dove fissata R , si pone in relazione la compliance con la Q_{svb} , la differenza tra

quest'ultima ed il valore atteso è di circa il 29% per valori di C prossimi a 0,7 mL/mmHg ad aumenta progressivamente fino a toccare punte del 120% per i valori più alti assegnati a C ovvero 3,1 mL/mmHg.

Fissando C al valore normale e facendo variare R, si ottengono i valori riportati nel grafico in figura 5.8.

In questo caso si nota, che per i valori più bassi assegnati a R ovvero prossimi a valori di 0,5 $mmHg * s * mL^{-1}$, la discrepanza tra Qsvb ed il valore reale sia prossimo ad un valore del 62%, differenza che però cala progressivamente fino a raggiungere valori del 42% per i valori più alti assegnati alla resistenza cioè vicini a 1,5 $mmHg * s * mL^{-1}$.

6- CONCLUSIONI

La trattazione di questo elaborato trova le basi sull'articolo di Theodore G. Papaioannou, Orestis Vardoulis, and Nikos Stergiopoulos dal titolo "The 'systolic volume balance' method for the non invasive estimation of cardiac output based on pressure wave analysis". Gli autori di questo articolo hanno presentato un metodo per la stima non invasiva della portata media cardiaca basata sull'analisi dell'onda di pressione.

Il presente lavoro è volto ad analizzare l'approssimazione con cui il metodo proposto, che trova

la sua formulazione finale nell'equazione
$$Q_{svb} = \frac{C * PP_{ao}}{T - \frac{P_{sm,aorta} * ts}{P_m}}$$
, sia in grado di stimare la

portata aortica media quando la circolazione sistemica è simulata con modelli di tipo windkessel a due e a tre elementi.

Il calcolo della portata aortica stimata Q_{svb} è stato svolto nei due modelli considerati al variare dei parametri di resistenza periferica e di compliance arteriosa in un ampio intervallo di valori.

Dallo studio sopra affrontato emerge il fatto che il metodo SVB porta a stime piuttosto precise solo se si approssima la circolazione sistemica con il modello windkessel a 2 elementi alimentato da una portata aortica con forma d'onda rettangolare. In tutti gli altri casi, in cui si utilizzano modelli windkessel a 3 elementi oppure si rappresenta la portata di ingresso aortica con un'onda triangolare, le stime sono affette da un errore non trascurabile.

In conclusione, possiamo dire che il metodo studiato fornisce stime vicine ai valori reali solo nel caso di modello più semplice fra quelli considerati. Aumentando la complessità del modello utilizzato per l'approssimazione della circolazione sistemica, i risultati ottenuti differiscono dai valori attesi per margini di errore sempre crescenti e sicuramente non trascurabili.

RIFERIMENTI

[1] Dee Unglaub Silverthorn, "Fisiologia Umana, un approccio integrato" Quinta edizione, Casa Editrice Ambrosiana, 2010.

[2] "Fisiologia Cardiovascolare: Un Approccio" Integrato Di Gianni Losano, Raffaella Rastaldo, Amedeo Chiribiri

[3] <http://www.storiadellamedicina.net/il-cuore-come-pompa/10-il-diagramma-di-wiggers-mostra-i-vari-eventi-del-ciclo-cardiaco/>

[4] Westerhof, N., Stergiopoulos, N., and Noble, M. Snapshots of hemodynamics. An aid for clinical research and graduate education, 2004 (Springer 648–656. Science+Business Media, New York).

[5] <http://www.wikiwand.com/nl/Hemodynamiek>

[6] Dispense di bioingegneria dell' A.A 2014/2015 a cura del Prof. Gianni Gnudi

[7] Theodore G. Papaioannou, Orestis Vardoulis, and Nikos Stergiopoulos, The "systolic volume balance" method for the noninvasive estimation of cardiac output based on pressure wave analysis", *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 302: H2064-H2073, 2012.

Sharp MK., Pantalos GM., Minich L., Tani LY., McGough EC., Hawkins JA. "Aortic input impedance in infants and children." *J Appl Physiol* 88: 2227:2239, 2000.

"The Biomedical Engineering Handbook, Second Edition." Ed. Joseph D. Bronzino

https://books.google.it/books?id=s1nl_SYGg2wC&pg=PA939&lpg=PA939&dq=limits+windkessel+3+element&source=bl&ots=liqixLhPKj&sig=FU8hCv9fFCRzPgvOO8aHznmQyr8&hl=it&sa=X&ved=0CCkQ6AEwAmoVChMI_ceV0LOayQIVRFcUCh3ZXAUq#v=onepage&q=limits%20windkessel%203%20element&f=false

"Continuous Estimation of Cardiac Output and Arterial Resistance from Arterial Blood Pressure using a Third-Order Windkessel Model " by Said Elias Francis Bachelor of Science in Electrical Engineering and Computer Science Massachusetts Institute of Technology (2006)

[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)

RINGRAZIAMENTI

Un sentito grazie va al mio relatore, il Professore Gianni Gnudi, per la sua cortese e gentile disponibilità.

Ringrazio in particolar modo i miei genitori e mio fratello Giacomo per essermi sempre stati vicino e avermi dato l'opportunità di andare avanti negli studi.

Un grande grazie va anche alla mia fidanzata Elena che mi ha sempre sostenuto ed incitato durante tutto il percorso universitario.

