

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SEDE DI CESENA

SECONDA FACOLTÀ DI INGEGNERIA CON SEDE A  
CESENA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA  
BIOMEDICA

**IL METODO "PULSE PRESSURE" PER  
LA STIMA DELLA COMPLIANZA  
ARTERIOSA TOTALE**

Bioingegneria L

Relatore:

Prof. Gianni Gnudi

Presentata da:

Luigi Mogliani

Terza sessione

Anno accademico 2011/2012



# Indice

<b>1. Introduzione.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Il sistema cardiovascolare.....</b>	<b>7</b>
2.1 Anatomia del sistema cardiovascolare.....	7
2.2 Fisiologia del sistema cardiovascolare.....	11
2.3 Definizione di complianza, analogo elettrico.....	14
2.4 Modelli del sistema cardiovascolare: Windkessel e Guyton.....	19
<b>3. Stima del parametro complianza: metodi DTM e PPM.....</b>	<b>25</b>
<b>4. Validazione del metodo PPM mediante simulatore complesso distribuito.....</b>	<b>29</b>
<b>5. Stima in vivo della complianza totale arteriosa su cani.....</b>	<b>41</b>
<b>6. Implementazione del metodo con Matlab e verifica.....</b>	<b>47</b>
<b>7. Conclusioni.....</b>	<b>53</b>
<b>8. Riferimenti.....</b>	<b>57</b>
<b>9. Allegati.....</b>	<b>59</b>



# 1. Introduzione

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare ancora oggi la principale causa di mortalità e morbilità nei paesi occidentali e le patologie delle grandi arterie hanno un ruolo fondamentale nella loro patogenesi. I vasi sanguigni devono essere caratterizzati da proprietà elastiche ben precise per adempiere, in modo fisiologico, alla funzione di convertire il flusso sanguigno intermittente, proveniente dal cuore, in un flusso più stabile, espandendosi o contraendosi in relazione alle varie fasi della rivoluzione cardiaca. Una riduzione dell'elasticità vasale, e dell'aorta in particolare, determinerà una ridotta attenuazione dell'energia con la quale si trasmette l'onda sfigmica e quindi un aumento del valore della pressione arteriosa sistolica e della velocità con cui l'onda di pressione si trasmette all'albero arterioso; il mancato rilasciamento aortico durante la diastole, con perdita di tale componente alla spinta del sangue in periferia, determinerà, inoltre, la riduzione della pressione arteriosa diastolica. Gli stress continui pulsatili a cui sono sottoposte le arterie di conduttanza (grandi arterie) frammentano gli elementi elastici della parete vasale e nel tempo stesso provocano un dilatarsi ed un irrigidirsi della stessa; la dilatazione aggrava ulteriormente l'effetto dello stress pulsatile, provocando una ipertrofia delle cellule muscolari, un incremento delle fibre collagene ed un ulteriore irrigidimento. Vengono così a ridursi le proprietà elastiche delle grandi arterie che dipendono dal rapporto tra elastina e collagene, dal tono e dalla ipertrofia della tonaca muscolare, dalla funzione autocrina e paracrina dell'endotelio. Un'incrementata rigidità arteriosa può essere considerata come un "marker precoce" per scoprire lesioni arterosclerotiche iniziali e/o modificazioni strutturali arteriose provocate dai vari fattori di rischio come ad esempio l'età avanzata, il sesso maschile, l'anormalità dell'assetto lipidico, il diabete e l'ipertensione arteriosa. Con questo lavoro si intende svolgere un'analisi del Pulse Pressure Method, elaborato e testato per la prima volta nel 1994 ad opera dei ricercatori N. Stergiopoulos, J.-J. Meister e N. Westerhof. Questa metodica di indagine bioingegneristica ha l'obiettivo di stimare, attraverso un processo iterativo, la compliance totale dell'intero sistema arterioso, che, insieme alla resistenza periferica, costituisce la maggior parte

del carico sul cuore, e delle parti costituenti. Una stima accurata di tale parametro riveste un ruolo di primaria importanza nella prassi medica di indagine, poiché ad un basso valore di questa, è associata una riduzione dell'elasticità dei vasi sanguigni, e dell'aorta in particolare, che, come sarà dimostrato, risulta dare il contributo più importante alla compliance totale. Lo studio svolto si articola fondamentalmente in tre sezioni principali in cui vengono dapprima presentate le due differenti metodiche con cui il metodo è stato testato e valutato in passato, rispettivamente nel 1994, attraverso una simulazione al computer del sistema arterioso, e nel 1999, verificando la bontà dei risultati forniti con test in vivo effettuati su cani, a cui si affianca una sezione di verifica sperimentale da me svolta. Tramite l'ausilio del software Matlab sono stati implementati due modelli semplificati del sistema cardiovascolare (Guyton e Windkessel a tre elementi) e l'algoritmo risolutivo utilizzato nel sopracitato metodo, con l'obiettivo di verificare, graficamente e numericamente, i risultati forniti dalla simulazione.

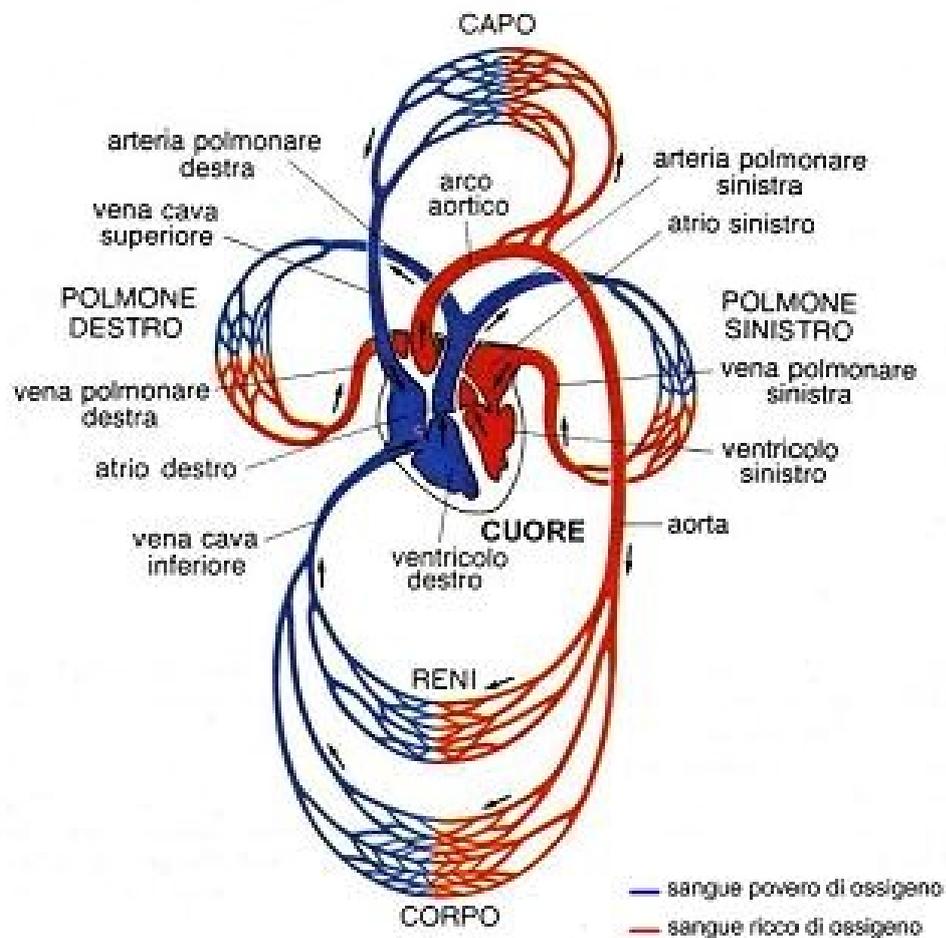
## **2. Il sistema cardiovascolare**

### **2.1 Anatomia del sistema cardiovascolare**

Il sistema cardiovascolare è il complesso delle strutture anatomiche nelle quali si ha la circolazione del sangue, che ha lo scopo di distribuire a tutti i tessuti l'ossigeno e le sostanze necessarie alle diverse attività metaboliche, così come quello di asportarne i cataboliti e le scorie del metabolismo cellulare. Questa deve mantenersi costante ed adeguarsi prontamente ad ogni variazione che intervenga nelle esigenze dei tessuti. Le principali sostanze utili sono l'ossigeno, il glucosio, gli amminoacidi, gli acidi grassi, le vitamine, l'acqua, che sono essenziali per la vita delle cellule, e gli ormoni, che sono parte essenziale del sistema di regolazione del metabolismo cellulare. Il sistema cardiovascolare ha inoltre la funzione di distribuire il calore prodotto dall'attività delle cellule, intervenendo in vario modo per favorirne o per ostacolarne la dispersione, così da mantenere la temperatura corporea entro un intervallo ristretto. Esso è strutturato come un sistema idraulico, nel quale una pompa fa circolare un liquido in un sistema chiuso di condotti. Il mezzo trasportatore è costituito da un tessuto particolare, il sangue, che viene fatto circolare in un complesso sistema di condotti, i vasi sanguigni, sotto la spinta di una pompa, il cuore, capace di trasformare energia chimica in energia meccanica. Si possono quindi schematicamente distinguere diverse sezioni: il cuore; un sistema di vasi detti arterie che hanno direzione centrifuga, dal cuore alla periferia, e che, ramificandosi, distribuiscono il sangue ai vari distretti dell'organismo; un sistema di piccoli vasi che fanno seguito alle arterie comprendente le arteriole, i capillari e le venule (microcircolo); un sistema di raccolta costituiti da vasi, detti vene, che originano dal microcircolo, confluiscono in tronchi di calibro sempre maggiore e riportano il sangue dai tessuti periferici al cuore. Il sistema dei vasi sanguigni può essere a sua volta distinto in due sezioni: il complesso dei vasi che dal cuore portano a tutti i tessuti sangue ossigenato e che dai tessuti riportano al cuore sangue impoverito di ossigeno costituisce la grande circolazione; i vasi che dal cuore portano il

sangue impoverito di ossigeno ai polmoni per esservi ossigenato e che dai polmoni lo riportano al cuore (perché lo immetta nella grande circolazione) costituiscono la piccola circolazione. Se consideriamo entrambe le sezioni parliamo di circolazione doppia completa. Il cuore è un organo muscolare cavo diviso in due sezioni non comunicanti, a loro volta suddivise in due camere contrattili, l'atrio e il ventricolo. La sua funzione è quella di spingere, in una sola direzione, il sangue, grazie alla capacità che hanno le fibrocellule muscolari cardiache di contrarsi ritmicamente in modo spontaneo, con frequenza regolare (cronotropismo, influenzabile da diversi fattori). Il ventricolo destro pompa il sangue verso i polmoni e di qui nell'atrio sinistro (circolazione polmonare). Contemporaneamente il ventricolo sinistro pompa il sangue verso il resto del corpo e di qui nell'atrio destro (circolazione sistemica). Il sangue è costretto a seguire un percorso chiuso nel senso imposto da valvole a una via presenti nel cuore e nelle vene. 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. Qui, per diffusione, avviene lo scambio di gas con l'aria esterna. Così aumenta il contenuto di ossigeno del sangue e diminuisce quello di anidride carbonica. Attraverso le vene polmonari il sangue ossigenato ritorna al cuore nell'atrio sinistro e poi nel ventricolo sinistro. Per quanto riguarda invece la circolazione sistemica, il ventricolo sinistro si contrae simultaneamente a quello destro eiettando lo stesso volume di sangue, ma ad una pressione molto più alta. Il sangue fluisce attraverso l'aorta, le successive ramificazioni del sistema arterioso (arterie e arteriole) fino ai capillari, piccolissimi tubi con pareti sottilissime. Qui i gas e le sostanze nutritive diffondono nei tessuti circostanti. La circolazione del sangue è completata dal sistema venoso (venule e vene) che conduce il sangue di nuovo nell'atrio destro.

Figura 1 - Rappresentazione schematica del sistema cardiovascolare. Riprodotta da [11].



I sistemi circolatori ai vari organi sono generalmente in parallelo, come ad es. la circolazione cerebrale e la circolazione coronarica, ma alcuni sono in serie, come ad es. la circolazione epatica. Le pareti dei vasi sanguigni non sono omogenee, ma contengono diversi tessuti. Al microscopio possono essere identificate tre regioni concentriche dette tuniche. La regione più interna, detta tunica intima, è costituita da cellule endoteliali piatte attaccate ad un sottile strato di tessuto connettivo. Lo strato endoteliale è la principale barriera per le proteine plasmatiche e può secernere sostanze vasoattive, ma è meccanicamente debole. La regione più esterna, detta tunica avventizia, è prevalentemente costituita da tessuto connettivo che si collega con i tessuti circostanti. La regione interna, detta tunica media, contiene cellule muscolari lisce immerse in una matrice di fibre di elastina e di collagene; essa è il

principale determinante delle proprietà meccaniche dei vasi, fornendo sia la resistenza meccanica che la capacità contrattile delle pareti. L'elastina è una proteina fibrosa altamente estensibile, più elastica della gomma. Al contrario, il collagene, che è costituito da lunghe catene proteiche, è molto robusto e poco estensibile. Le fibre di collagene formano un lungo reticolo avvolto in modo casuale nella parete. Le fibre muscolari sono disposte prevalentemente in senso circolare. Questi tre componenti sono presenti in tutti i tipi di vasi, a parte i capillari, dove è presente soltanto lo strato di cellule endoteliali. Tuttavia esse si trovano in percentuale diversa nei vari distretti della circolazione. Così, nelle arterie si trova una percentuale di elastina decrescente dal centro verso la periferia e viceversa per il collagene e le fibre muscolari. Per questo motivo l'arteria polmonare, l'aorta e la parte prossimale delle sue principali ramificazioni sono chiamate arterie elastiche, mentre le arterie più periferiche sono chiamate arterie muscolari. Oltre alla composizione varia il rapporto spessore-diametro interno: in aorta questo rapporto vale circa 1/10, nelle arteriole 1/1. La struttura delle vene è simile a quella delle arterie, ma la parete è più sottile e contiene meno elastina e muscoli.

## 2.2 Fisiologia del sistema cardiovascolare

Il moto del sangue è determinato dall'attività del cuore; questa 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 viene a dipendere 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 accessibile e che generalmente viene rilevata sull'arteria radiale alla regione del polso. La velocità con cui l'onda sfigmica si propaga è diversa nelle varie arterie ed aumenta dal centro verso la periferia (in media 5-8 m/s, molto maggiore della velocità del flusso sanguigno). Tale velocità è essenzialmente in rapporto con l'elasticità della parete, aumenta al diminuire di quest'ultima. La dilatazione ritmica della parete arteriosa ha anche l'effetto di rendere continuo il flusso di sangue, che viene immesso nel circolo arterioso in modo discontinuo, soltanto durante la sistole cardiaca; durante la diastole la parete arteriosa, a causa della sua elasticità, si ritrae tornando su se stessa, e sospinge così il sangue verso i piccoli vasi periferici. Pertanto il flusso sanguigno ha nelle arterie un carattere oscillante, carattere che si attenua progressivamente a mano a mano che si procede verso le piccole arterie, per poi scomparire completamente nei vasi capillari. Anche la velocità del flusso varia procedendo dall'aorta verso la periferia. Questo è dovuto al fatto che la

sezione totale del letto capillare ha una superficie 1000 volte ca. più ampia di quella di una sezione dell'aorta. In questo livello si ha quindi una notevole riduzione della velocità di flusso (da un valore medio di circa 40 cm/s nell'aorta a pochi mm/s ed anche meno nei vasi capillari, dove il flusso è continuo). Poiché la quantità di sangue che viene immessa nel circolo arterioso con la sistole cardiaca è superiore a quella che ne esce attraverso le arteriole precapillari, ne risulta che, ad ogni sistole, si determina un rapido aumento della pressione delle arterie; poi con la diminuzione dell'efflusso di sangue dal cuore e con il suo arresto durante la diastole, ed essendo il flusso dell'aorta verso la periferia continuo, la pressione cala, per poi aumentare di nuovo con la sistole successiva. Ne risulta che la pressione di sangue nelle arterie oscilla continuamente tra un valore massimo (pressione sistolica: 120 mmHg ca.) ed un valore minimo (pressione diastolica: 70 mmHg ca.); la differenza tra i due valori, detta pressione differenziale, è di 50 mmHg. Indipendentemente da queste oscillazioni, il valore medio della pressione sanguigna diminuisce di poco nelle grandi e medie arterie, che presentano scarsa resistenza al flusso; nelle piccole arterie e nelle arteriole esso cala invece bruscamente, cosicché all'inizio del letto capillare è soltanto di 30 mmHg ca. con oscillazioni pulsatorie di soli 5 mmHg. All'estremità venosa dei capillari queste ultime sono completamente assenti e la pressione del sangue è di circa 15 mmHg. La pressione sanguigna e le sue differenze nelle diverse sezioni dell'apparato circolatorio sono un fattore importante nel determinare la circolazione del sangue. Per quanto riguarda il distretto arterioso, quivi la pressione è determinata dal concorso di diversi fattori: l'attività contrattile del cuore e l'entità della gittata sistolica, l'elasticità delle pareti arteriose, la massa del sangue e la sua viscosità, la resistenza che esso incontra nel suo fluire; quest'ultima è rappresentata soprattutto dallo stato di contrazione delle pareti delle arteriole. Le arteriole più piccole (metarteriole), i vasi capillari e le venule che da questi prendono origine, costituiscono la cosiddetta microcircolazione, caratterizzata dalla lentezza del flusso sanguigno, che facilita, a livello dei vasi capillari, gli scambi nutritivi tra il sangue e i liquidi interstiziali. La pressione del sangue in questo distretto si aggira intorno ai 20 mmHg. Nelle vene la

pressione del sangue decresce lentamente: da 12-18 mmHg a livello delle venule, fino a 5,5 mmHg circa nelle grosse vene all'esterno del torace; all'interno del torace essa varia con l'attività respiratoria: durante l'inspirazione infatti la pressione intratoracica diminuisce, e questo si ripercuote sulla pressione venosa allo sbocco delle vene cave nell'atrio destro (pressione venosa centrale) che oscilla tra i 6 mmHg durante l'espiazione, e i 2 mmHg durante l'inspirazione. La variazione globale di pressione del circolo venoso è comunque modesta, in rapporto al fatto che le vene sono vasi che offrono scarsa resistenza al flusso; questo è continuo, e la sua velocità aumenta gradualmente a mano a mano che ci si avvicina al cuore, in quanto la sezione totale del letto vascolare venoso si riduce progressivamente, senza tuttavia raggiungere il valore della sezione aortica. Pertanto la velocità del flusso sanguigno nelle vene rimane sempre inferiore a quella nell'aorta ed è di circa 10 cm/s. Nel piccolo circo o circolo polmonare il regime pressorio è molto più basso rispetto a quello del grande circolo: nell'arteria polmonare la pressione del sangue è di 25 mmHg durante la sistola, e di 10 mmHg o meno durante la diastole; allo sbocco delle vene polmonari nell'atrio sinistro essa è di 8 mmHg. La differenza di pressione tra i due estremi del piccolo circolo è di soli 8 mmHg circa, contro i 90 mmHg del grande circolo.

### **2.3 Definizione di complianza, analogo elettrico**

La meccanica dei fluidi del sistema cardiocircolatorio è molto complessa ed è pertanto difficile analizzarla in modo preciso. Il cuore, come detto, è una pompa intermittente, il cui funzionamento è controllato da numerosi fattori fisici e chimici. I vasi sanguigni sono condotti elastici con molte ramificazioni e con dimensioni che cambiano continuamente. L'aorta e l'arteria polmonare e le loro principali branche costituiscono un sistema di condotti tra il cuore e le arteriole. Questi condotti hanno un ampio volume e, nei soggetti normali, elevata elasticità. Poichè le normali arterie sono condotti distensibili e le arteriole sono molto resistenti al flusso sanguigno, il sistema arterioso costituisce un filtro idraulico, così chiamato perchè il converte il flusso intermittente generato dal cuore in un flusso continuo attraverso i capillari. L'intero volume sistolico viene immesso nel sistema arterioso durante la sistole ventricolare, che di norma occupa circa un terzo dell'intera durata del ciclo cardiaco. La maggior parte del volume sistolico è, infatti, pompato durante la fase di eiezione rapida che occupa solo la metà del tempo totale di sistole. Parte dell'energia prodotta dalla contrazione cardiaca è cinetica e viene utilizzata per promuovere il flusso capillare durante la sistole ventricolare. La restante parte dell'energia viene, invece, immagazzinata come energia potenziale, in quanto una parte consistente del volume sistolico viene raccolta nelle arterie distensibili durante l'eiezione ventricolare. Durante la diastole, il ritorno elastico delle pareti arteriose trasforma quest'energia potenziale in flusso capillare, che può così continuare a scorrere anche durante il periodo di diastole. Le proprietà elastiche delle pareti arteriose possono essere valutate considerando la relazione statica tra la pressione e il volume del vaso. Utilizzando un grafico pressione/volume si ottiene, generalmente, una curva piuttosto lineare per un intervallo di pressioni piuttosto ampio, la cui pendenza si riduce nelle estremità superiore e inferiore. In ogni dato punto della curva tale pendenza rappresenta la distensibilità o complianza. Questa esprime quindi la capacità che hanno i vasi sanguigni di dilatarsi elasticamente sotto l'effetto di una pressione sanguigna crescente, per poi restringersi restituendo il volume di

sangue accumulato sotto l'effetto di una pressione sanguigna decrescente. La compliance dell'aorta, in particolare, le permette di funzionare come un "secondo cuore" sfruttando la sua elasticità per gonfiarsi durante la sistole cardiaca e sgonfiarsi rilasciando gradualmente il sangue accumulato durante la diastole. La compliance dei vasi varia in funzione alla stimolazione o all'inibizione dell'ortosimpatico. Quando l'ortosimpatico è particolarmente attivo in un certo distretto sanguigno i vasi vanno incontro a vasocostrizione (a causa della contrazione delle loro tonache muscolari lisce), con conseguente aumento di pressione e diminuzione del flusso, dunque la compliance si abbassa, quando è inibito gli effetti sono opposti. La compliance è l'equivalente fluidodinamico della capacità elettrica. Possiamo dimostrare questa affermazione esaminando le caratteristiche di un fluido incomprimibile in un tubo cilindrico, in assenza di forza di gravità, mettendo in evidenza, seppur in maniera approssimata, il modo in cui l'inerzia del fluido e la deformabilità delle pareti, oltre alla viscosità del fluido, intervengono nel legame fra caduta di pressione e portata. Si giunge a definire tre diverse grandezze, che sono rispettivamente l'analogo elettrico delle grandezze resistenza, induttanza e capacità. Consideriamo in primo luogo un tubo cilindrico a pareti rigide. In queste condizioni la velocità e la portata non dipendono dalla coordinata assiale. Considerando un regime di moto non stazionario occorre includere nel bilancio delle forze anche la forza d'inerzia. Il profilo di velocità, in generale, non sarà parabolico come descritto dalle equazioni di Poiseuille. Approssimando la velocità con il valor medio nella sezione,  $\bar{v}$ , si ottiene:

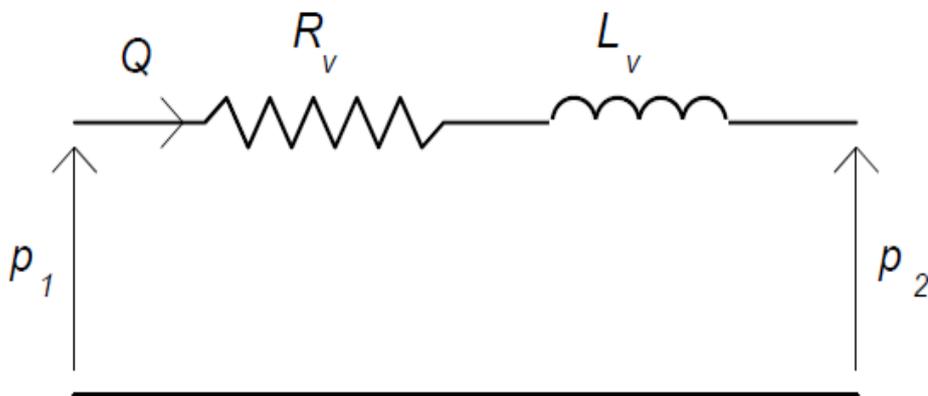
$$(p_1 - p_2)A = F_R + \rho AL \frac{d\bar{v}}{dt}$$

dove i pedici 1 e 2 indicano, rispettivamente, la sezione a monte e a valle del tubo,  $A$  è l'area della sezione trasversale,  $L$  è la lunghezza del tubo,  $F_R$  rappresenta la forza viscosa totale. Se si esprime la forza viscosa in termini di resistenza vascolare,  $F_R = R_v QA$ , e si tiene conto che la portata è  $Q = A\bar{v}$ , l'equazione soprascritta può essere messa nella forma seguente:

$$(p_1 - p_2) = R_v Q + \rho \frac{L}{A} \frac{dQ}{dt}$$

Il termine  $L_v = \rho L/A$  viene chiamato induttanza fluidodinamica (o emodinamica) o semplicemente inertanza. Infatti, è immediato riconoscere che, stabilendo la solita corrispondenza pressione-d.d.p. e portata-corrente elettrica, quest'ultima equazione corrisponde all'analogo elettrico seguente, costituito dalla serie di una resistenza  $R_v$  e una induttanza  $L_v$ .

Figura 2 - Analogo elettrico di resistenza vascolare e induttanza fluidodinamica. Riprodotta da [5].



È opportuno sottolineare che l'inertanza è legata all'inerzia del fluido (dipende infatti dalla sua densità) ed è inversamente proporzionale all'area della sezione, cioè al quadrato del raggio se la sezione è circolare. Un'altro aspetto da tenere in considerazione è che in regime non stazionario la caduta di pressione può diventare negativa (pressione a valle maggiore di quella a monte) se la derivata temporale della portata  $Q$  è sufficientemente negativa, cioè nelle fasi in cui si ha decelerazione del flusso. Consideriamo ora un tubo con pareti deformabili. In questo caso la portata a valle può essere diversa da quella a monte, poichè l'area della sezione del tubo può cambiare in funzione della pressione nel tubo. Il bilancio dei volumi fornisce la seguente relazione:

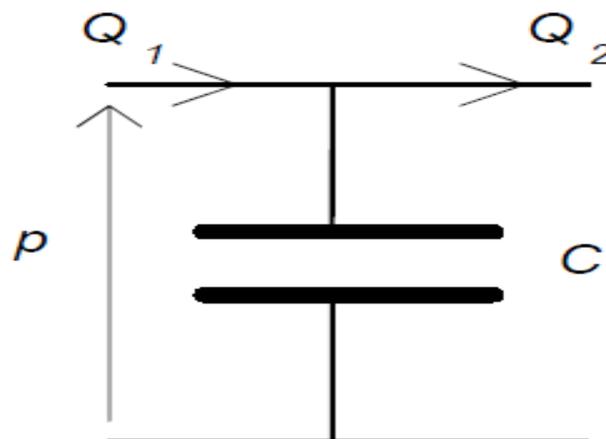
$$Q_1 = Q_2 + \frac{dV}{dt}$$

dove i pedici 1 e 2 indicano, rispettivamente, le sezioni a monte e a valle del tubo, e  $V$  è il volume interno del tubo. In generale, il volume dipenderà dalla distribuzione della pressione lungo l'asse del tubo. Nell'ipotesi di sezione molto grande, si possono trascurare sia la resistenza che l'inertanza, ovvero si può considerare un unico valore di pressione  $p(t)$  all'interno del tubo. Si può allora scrivere:

$$V = (p(t)); \quad \frac{dV}{dt} = \frac{dV}{dp} \frac{dp}{dt}$$

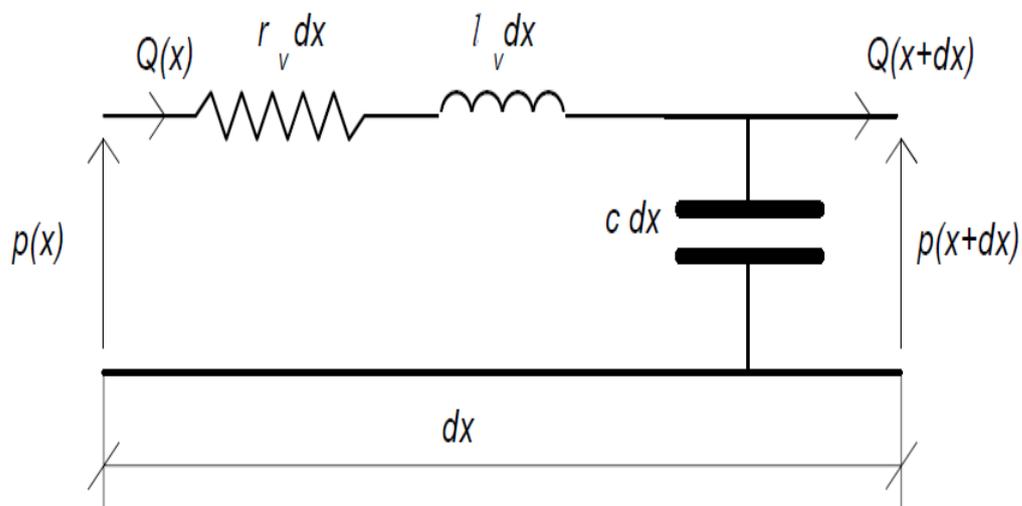
Il termine  $C=dV/dp$  viene chiamato complianza del tubo e tiene conto della deformabilità delle pareti. Essa rappresenta la variazione di volume per unità di variazione di pressione. La complianza sarà tanto maggiore quanto più sono deformabili le pareti del tubo. Da quanto detto si può individuare una diretta analogia con la capacità elettrica, come anticipato in precedenza. L'inverso della complianza ( $1/C$ ) viene chiamato elastanza. Poichè  $V=AL$  è possibile definire la complianza per unità di lunghezza come  $c=dA/dp$ . Le stesse equazioni si possono scrivere anche se, in alternativa all'ipotesi di sezione molto grande, si considera un tubo di lunghezza molto piccola.

Figura 3 - Analogo elettrico della complianza vasale Riprodotta da [5].



E' possibile, avendo già ricavato le relazioni delle tre grandezze nei due casi di cui sopra, unificarne i risultati considerando ora un tubo con pareti deformabili di lunghezza infinitesima. L'ipotesi di lunghezza infinitesima  $dx$  consente di considerare contemporaneamente, a meno di infinitesimi di ordine superiore, gli effetti viscosi, inerziali e di deformazione delle pareti. Infatti, in questo caso, si può considerare trascurabile la variazione della sezione ai fini della definizione della resistenza e della inertanza, e la caduta di pressione ai fini della definizione della compliance. In termini di analogia elettrica il risultato è il seguente:

**Figura 4 - Analogo elettrico di induttanza fluidodinamica, resistenza vascolare e compliance vasale. Riprodotta da [5].**

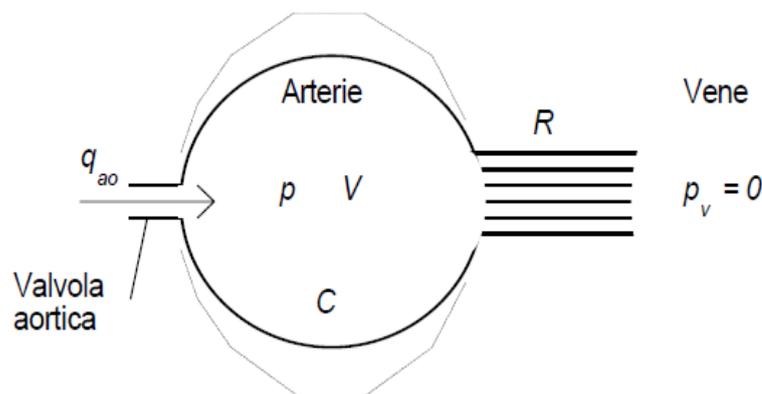


dove  $r_v, l_v$  e  $c$  rappresentano, rispettivamente, la resistenza, inertanza e compliance per unità di lunghezza. In conclusione, un vaso sanguigno può essere considerato come l'insieme di tanti segmenti di lunghezza  $dx$  collegati uno di seguito all'altro, ciascuno dei quali mette in gioco un po' di resistenza, di inertanza e di compliance.

## 2.4 Modelli del sistema cardiovascolare: Windkessel e Guyton

Nel 1899, Otto Frank propose di rappresentare la circolazione sistemica in una maniera molto semplificata, utilizzando il cosiddetto modello Windkessel, termine che in tedesco significa serbatoio d'aria. Secondo questa proposta l'albero arterioso sistemico funziona come un serbatoio elastico, che, attraverso la valvola aortica, riceve sangue dal ventricolo sinistro in modo pulsatile e cede sangue alle arteriole e ai capillari, visti complessivamente come una resistenza vascolare equivalente. A valle dei capillari si ha la circolazione venosa sistemica, che si suppone a pressione nulla.

Figura 5 - Rappresentazione schematica del tratto arterioso, assimilabile ad un serbatoio elastico. Riprodotta da [5].



Il significato dei simboli è il seguente:

- $q_{ao}(t)$  = portata aortica istantanea;
- $p(t)$  = pressione nel serbatoio, la stessa in ogni punto, rappresentativa della pressione aortica;
- $V(t)$  = volume del serbatoio, rappresentativo del volume di sangue contenuto nelle arterie;
- $C$  = compliance del serbatoio =  $dV/dp$ , rappresentativa della compliance totale arteriosa;
- $p_v(t)$  = pressione venosa;

-  $R$  = resistenza periferica, definita come rapporto fra la caduta di pressione artero-venosa  $p(t) - p_v(t)$  e la portata che fluisce attraverso le arteriole e i capillari.

Se si suppone che il volume  $V$  sia una funzione lineare della pressione  $p$ , risulta  $V = V_0 + C p$ , dove  $V_0$  è una costante pari al volume del serbatoio a pressione nulla e quindi:

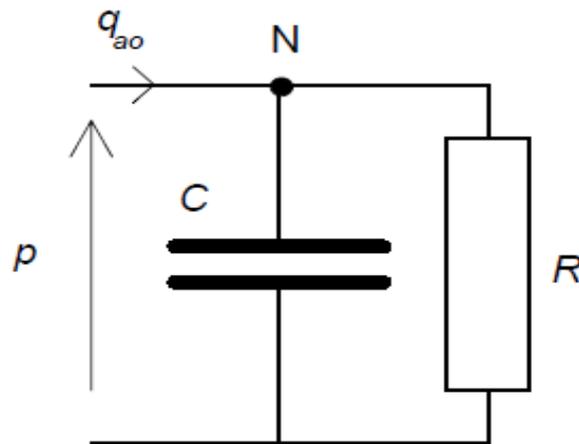
$$\frac{dV}{dt} = C \frac{dp}{dt}$$

Dunque, il bilancio di volume applicato al serbatoio, con riferimento all'unità di tempo, fornisce la seguente equazione:

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

che costituisce una equazione differenziale, alle derivate ordinarie, del primo ordine nella funzione incognita  $p(t)$ , con termine noto  $q_{ao}(t)$ . In termini di analogia elettrica, è immediato verificare che il modello Windkessel corrisponde al parallelo di una capacità elettrica  $C$  e di una resistenza  $R$ .

Figura 6 - Modello Windkessel a due elementi. Riprodotta da [5].



Se i parametri  $R$  e  $C$  sono considerati costanti, è facile verificare che in regime periodico il valor medio nel tempo di  $q_{ao}(t)$ , indicato con  $\overline{q_{ao}}$  ( $= CO$ ), è legato al valor medio nel tempo della pressione  $p$ , indicato con  $\overline{p}$ , dalla semplice relazione  $\overline{p} = R \overline{q_{ao}}$ , dove non compare la compliance  $C$ . In

condizioni normali di riposo, con pressione media aortica circa uguale a 100 mmHg e portata aortica media di circa 100 mL/s, la resistenza periferica  $R$  può essere valutata come :  $R = 100 \text{ mmHg} / 100 \text{ mL/s} = 1 \text{ mmHg s mL}^{-1} = 1333 \text{ dine s cm}^{-5}$ .

Si tenga comunque presente che la resistenza periferica può variare moltissimo. Basti pensare che la pressione media arteriosa è pressochè costante, mentre la portata cardiaca può variare molto al variare delle condizioni metaboliche. Per quanto riguarda la complianza, si può considerare che, in condizioni normali a riposo, in corrispondenza ad un volume eiettato in un battito di circa 80 mL di sangue si ha una variazione di pressione aortica di circa 40 mmHg. Se si trascura il volume di sangue che esce dalle arterie attraverso i capillari periferici durante l'eiezione del ventricolo sinistro, la variazione del volume delle arterie sistemiche può essere grossolanamente assimilata al volume per battito  $SV$ , per cui  $C$  può essere valutata all'incirca come

$$C \cong 80 \text{ mL} / 40 \text{ mmHg} = 2 \text{ mL/mmHg} = 1,5 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^5/\text{dine}$$

La complianza arteriosa è molto poco influenzata dalle variazioni delle esigenze metaboliche periferiche. Il suo valore cambia lentamente nel tempo in relazione alle modificazioni delle proprietà meccaniche delle pareti arteriose. Il modello proposto da Frank è stato il primo tentativo di descrivere il comportamento dinamico della circolazione sistemica in regime pulsatile; è tuttavia caratterizzato da varie semplificazioni e approssimazioni che ne limitano la validità e che devono essere tenute ben presenti, soprattutto quando viene usato per valutazioni quantitative. Un elenco dei più importanti punti critici è il seguente:

- Esso non tiene conto della effettiva anatomia della circolazione sistemica;
- non tiene conto 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;
- la resistenza periferica  $R$  può essere considerata costante soltanto a brevissimo termine;
- la complianza arteriosa  $C$  è funzione della pressione e può essere considerata costante soltanto per valori limitati della escursione pressoria;

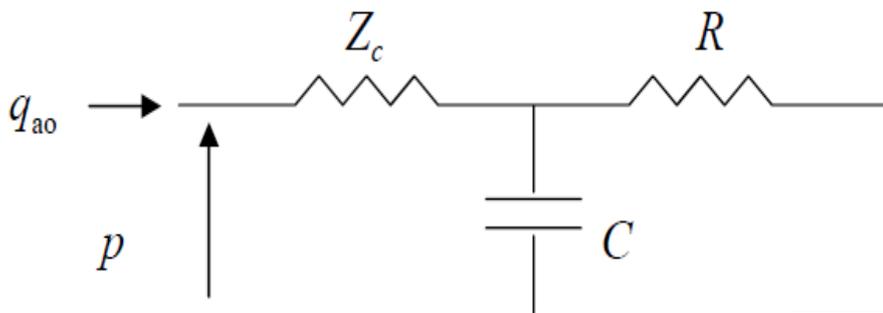
-il modello riesce a descrivere con sufficiente accuratezza l'impedenza aortica per basse frequenze (da 0 a qualche  $Hz$ )

- non tiene conto della dinamica della circolazione venosa, per cui, ad esempio, la pressione venosa risulta non nulla; l'approssimazione fatta rimarrà valida fintantochè  $p_v \ll p$ .

Per quanto riguarda gli ultime punti citati, sono stati proposti due modelli alternativi, che superano le limitazioni del modello Windkessel a due elementi, migliorandone l'accuratezza. Questi sono, rispettivamente, il modello Windkessel a tre elementi e il modello Guyton.

Nel modello Windkessel a tre elementi viene aggiunta, nell'analogo elettrico del modello classico a due elementi, un'ulteriore resistenza uguale a  $Z_c$ , detta impedenza caratteristica aortica.

Figura 7 - Modello Windkessel a tre elementi. Riprodotta da [5].

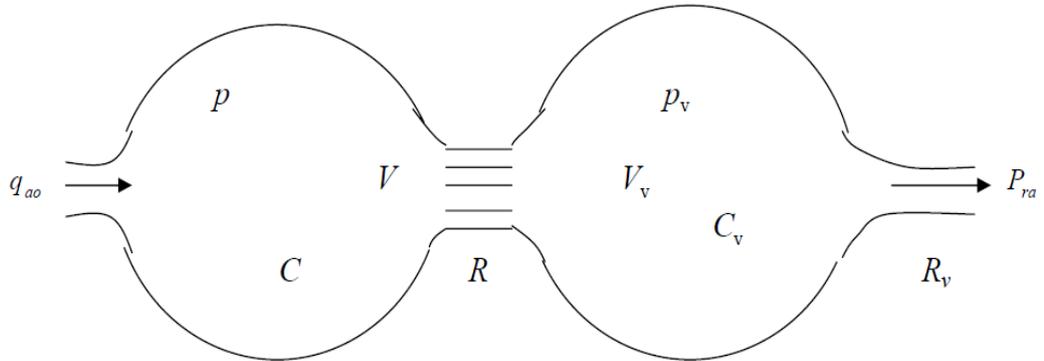


In questo modo, anche a frequenze più elevate, l'impedenza d'ingresso aortica del modello rispecchia in modo più fedele quella reale, che tende ad un valore finito reale (fase tendente a zero), diversamente dai valori predetti considerando solo  $R$  e  $C$  (modulo tendente a zero e fase a  $-90^\circ$ ).

Il modello di Guyton nasce invece per superare i limiti causati dal non considerare gli effetti della dinamica della circolazione venosa, ipotizzando trascurabile la pressione a valle del sistema arterioso. Per tenere conto anche della circolazione venosa, pur sempre in modo molto semplificato, si può collegare al modello Windkessel a due elementi, visto in precedenza, un altro

serbatoio elastico caratterizzato da un volume  $V_v$  e una complianza  $C_v$  e collegato a sua volta all'atrio destro attraverso una strozzatura di resistenza  $R_v$ .

**Figura 8 - Rappresentazione schematica del tratto arterioso e venoso, modello di Guyton.**  
Riprodotta da [5].



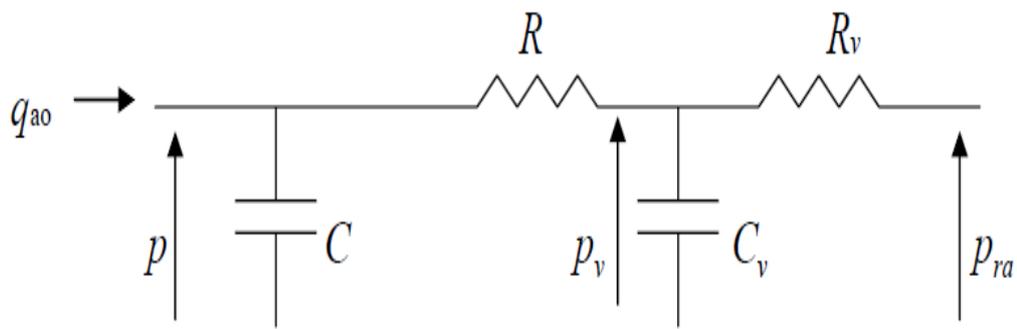
Se  $p_v$  è la pressione venosa e  $p_{ra}$  è la pressione nell'atrio destro, scrivendo il bilancio dei volumi per i due serbatoi si ottiene:

$$C \frac{dp}{dt} = q_{ao} - \frac{p - p_v}{R}$$

$$C_v \frac{dp_v}{dt} = \frac{p - p_v}{R} - \frac{p_v - p_{ra}}{R_v}$$

Si tratta di un sistema di due equazioni differenziali del primo ordine nelle incognite  $p$  e  $p_v$ , con termini noti  $q_{ao}$  e  $p_{ra}$ . Il corrispondente analogo elettrico è il seguente:

**Figura 9 - Modello di Guyton.** Riprodotta da [5].



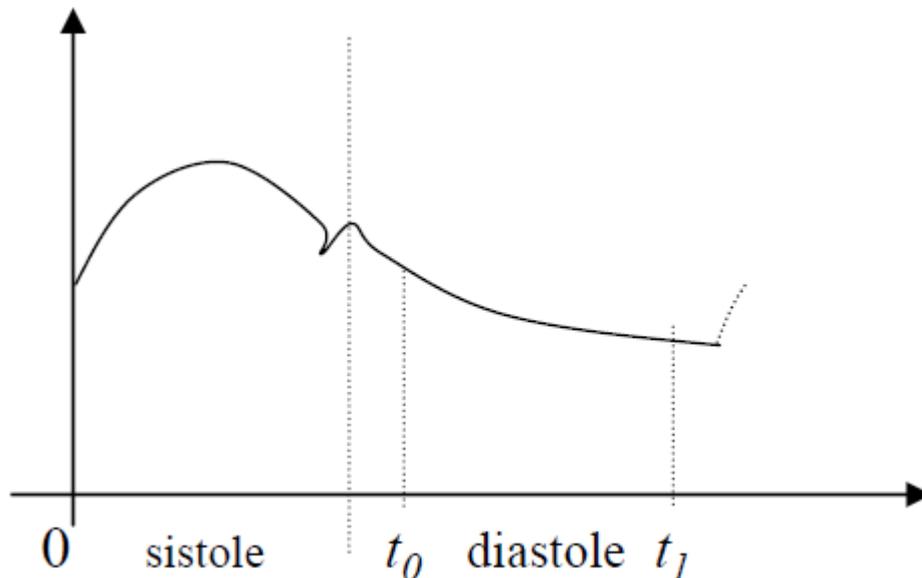
La compliance venosa  $C_v$  è di un ordine di grandezza superiore a  $C$ . Questo è dovuto alla maggiore deformabilità delle pareti venose rispetto a quelle arteriose soprattutto al fatto che il volume totale delle vene è di circa quattro volte quello delle arterie. La portata media di sangue che entra nell'atrio destro viene chiamata ritorno.

### 3. Stima del parametro complianza: metodi DTM e PPM

Non esistono metodi per valutare direttamente la complianza arteriosa in vivo. Per ottenerla sono stati suggeriti diversi metodi, nessuno dei quali è stato riconosciuto però come standard assoluto di riferimento.

**Descrizione del DTM:** un metodo relativamente approssimato, ma largamente usato e accettato, consiste nel valutare la complianza  $C$  del modello Windkessel a partire dal decadimento diastolico della pressione aortica. Infatti, se la valvola aortica funziona correttamente, durante la diastole la portata aortica è nulla e quindi il Windkessel fornisce una pressione che decresce esponenzialmente (la complianza si scarica sulla resistenza periferica) con costante di tempo  $RC$ .

Figura 10 - Onda pressoria in un ciclo cardiaco su grafico tempo-pressione. Riprodotta da [5].



Dunque noti due punti agli istanti  $t_0$  e  $t_1$  della curva di pressione aortica in diastole, si può calcolare la costante di tempo  $RC$ :

$$RC = \frac{t_1 - t_0}{\ln P_{ao}(t_0) - \ln P_{ao}(t_1)}$$

Infine se è nota, per altra via,  $R$  si può ricavare  $C$ . Per ridurre l'influenza del rumore presente sulla pressione è conveniente considerare più di due punti della curva di pressione in diastole, calcolando poi  $RC$  con il metodo dei minimi quadrati. I limiti principali del metodo sono:

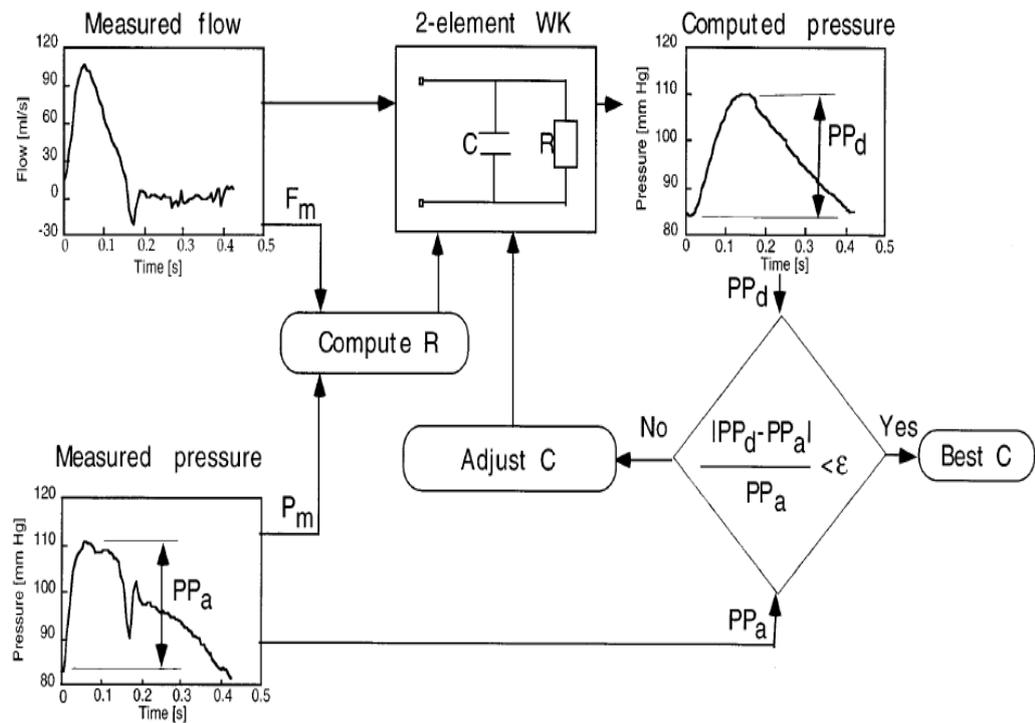
- applicabilità solo quando il flusso in diastole è zero;
- necessità di conoscere l'intera forma d'onda pressoria su un ciclo cardiaco, difficilmente ottenibile in modo non invasivo, da cui, attraverso metodi numerici può essere estrapolata la porzione di curva diastolica, con possibili ambiguità sul corretto intervallo da considerare;
- il DTM stima la complianza relativa alla pressione media nel periodo di diastole.

**Descrizione del PPM:** Resistenza periferica e complianza arteriosa, come già affermato in precedenza, costituiscono la maggior parte del carico arterioso sul cuore. Il metodo proposto richiede la misurazione della pressione e del flusso ematico, ed è basato sul monitoraggio della pressione differenziale (pressione sistolica meno pressione diastolica) prevista dal modello Windkessel a due elementi, che dovrà essere confrontato, nelle iterazioni, con la pressione differenziale misurata. La resistenza periferica è comunemente ottenuta dal rapporto tra pressione aortica media e portata aortica media. Nota questa è possibile adottare il modello a due elementi Windkessel per adattare la curva di pressione in uscita alla predetta pressione differenziale reale misurata regolando la complianza. La regolazione della complianza è effettuata da un semplice tipo di approccio "prova ed errore", tuttavia, complianze basse producono valori di pressione differenziale più elevati. Basandosi su questo, poche iterazioni risultano sufficienti. Il valore della complianza,  $C$ , che dà il

miglior adattamento alla pressione differenziale è la migliore stima della compliance. La compliance segmentale può essere ottenuta sottraendo le complianze ottenute in due posizioni.

E' possibile visionare uno schema del metodo in figura:

**Figura 11 - Diagramma del metodo di stima PPM proposto. Riprodotta da [9].**





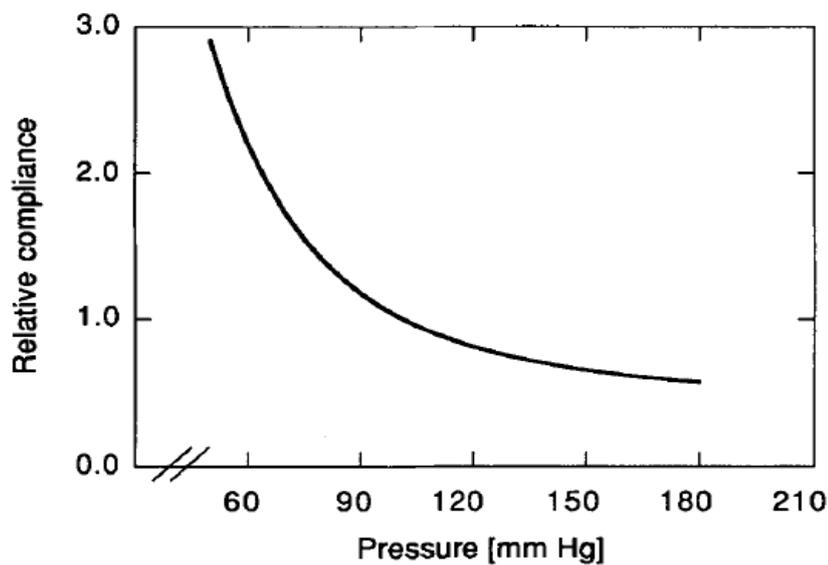
## 4. Validazione del metodo PPM mediante simulatore complesso distribuito

Per la prima metodica di verifica è stata utilizzata un'ampia simulazione al computer della circolazione sistemica dell'uomo, in grado di fornire un punto di riferimento assoluto per la stima della compliance. Il sistema arterioso sistemico è stato modellato da 55 segmenti arteriosi a cui corrispondono, nel caso reale, le arterie principali. Il modello matematico è basato su equazioni monodimensionali di flusso e tiene conto della non linearità causata dagli effetti convettivi del sangue. La parete arteriosa può essere modellata come un materiale con proprietà elastiche lineari o non lineari. Tutti i segmenti terminali sono stati rappresentati dal modello Windkessel a tre elementi. È stato utilizzato questo modello distribuito per le prove poiché attualmente questo è l'unico modo preciso per eseguire confronti quantitativi. Nel sistema arterioso umano reale, la compliance arteriosa totale non può essere ottenuta facilmente perché la determinazione della compliance in tutte le sedi locali non è fattibile e una relazione pressione-volume per l'intero sistema è quasi impossibile da ottenere. Nel modello al computer originale, la relazione tra sezione e pressione, che è stata presa come quadratica, produce a sua volta una dipendenza lineare della compliance sulla pressione. Diversi studi in vivo e in vitro, tuttavia, hanno dimostrato che la compliance presenta una zona di forte dipendenza non lineare della pressione, in forte calo da valori bassi a medi della pressione e tendente ad un asintototo verso valori di pressione elevati. Ai fini del modello considerato, in cui la dipendenza non lineare della compliance dalla pressione è di interesse primario, la relazione compliance-pressione, assunta valida per tutti i segmenti arteriosi, è data dalla formula

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

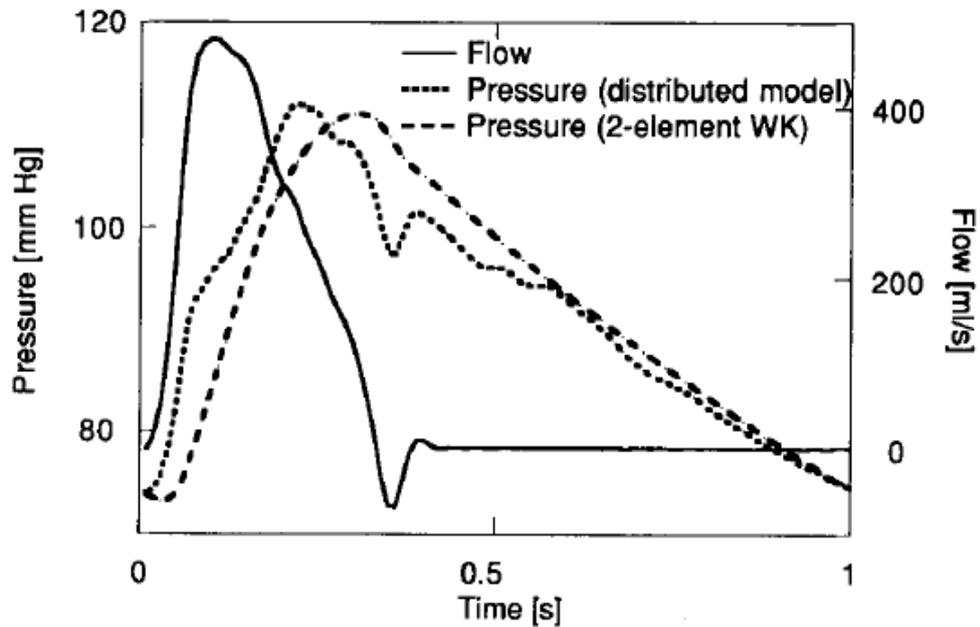
I parametri sono stati scelti come segue:  $C_{a,ref}$  è la complianza rispetto alla pressione di riferimento di 100 mmHg,  $P_a$  pari a 20 mmHg,  $P_b$  pari a 30 mmHg,  $a$  e  $b$  sono costanti empiriche prese come 0,4 e 5, rispettivamente. Le costanti empiriche non hanno una particolare significato fisico, e sono scelte tali per adattarsi correttamente ai valori tipici della curva di complianza e della pressione osservati in vivo e in vitro. In figura 12 è fornita una rappresentazione grafica di tale relazione.

Figura 12 - Realzione pressione-complianza. Riprodotta da [9].



L'ingresso nella simulazione al computer può essere il flusso o la pressione a livello dell'aorta ascendente. Nella verifica si è scelto il flusso come ingresso. La forma d'onda del flusso utilizzato per il caso in esame è rappresentata in figura 13.

Figura 13 - Pressione e flusso in aorta ascendente, modello non lineare (utilizzo del flusso come valore di input). Riprodotta da [9].



Esso rappresenta il tipico flusso su una pulsazione in un individuo sano a riposo e ha un periodo di pulsazione di 1 secondo, un picco di flusso sistolico di  $500 \text{ ml} / \text{s}$ , e un flusso medio di  $88 \text{ ml} / \text{s}$ . Dato questo flusso di ingresso, il computer fornisce attraverso la simulazione i valori di pressione e portata in tutte le posizioni del sistema arterioso sistemico.

Il modello più semplice possibile di un sistema arterioso è il modello a due elementi Windkessel, originariamente proposto da Otto Frank nel 1889. In questo modello, come già spiegato precedentemente, l'intero sistema arterioso è modellato come una camera elastica (Windkessel) con costante di compliance  $C$ , e una resistenza periferica,  $R$ . La compliance è  $C = dV / dP$ , dove  $V$  è il volume sanguigno nel sistema arterioso. L'equazione che descrive il modello a due elementi Windkessel è

$$C \frac{dP(t)}{dt} + \frac{P(t)}{R} = F(t)$$

dove  $F$  denota il flusso. Nel dominio della frequenza, la corrispondente impedenza di ingresso è data da

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

Bisogna innanzitutto verificare la bontà dell'approssimazione del sistema arterioso utilizzando tale modello. Un confronto diretto può essere fatto prendendo il flusso aortico come ingresso del modello Windkessel a due elementi, utilizzando i parametri di resistenza periferica  $R$  e il valore medio di complianza  $C$  della simulazione in versione non lineare del sistema arterioso e confrontando la calcolata e la "reale" (come indicato dal modello non lineare) forma d'onda di pressione. Questo confronto è stato precedentemente mostrato in figura 13.

Notiamo che tutti i componenti ad alta frequenza della pressione sono scarsamente rappresentati dal modello a due elementi Windkessel. Inoltre, la pressione in tale modello mostra un significativo tempo di ritardo. Tuttavia, la pressione differenziale predetta dal modello a due elementi Windkessel è molto ben paragonabile in ampiezza alla pressione differenziale reale. Per spiegare perché il modello a due elementi Windkessel simula globalmente il sistema arterioso così accuratamente, è stata tracciata, in funzione della frequenza, l'impedenza di ingresso del sistema arterioso totale sovrapposta alla curva dell'impedenza di ingresso del modello a due elementi Windkessel. Complianza e resistenza periferica sono scelte pari alle loro controparti alla pressione media arteriosa. Il confronto tra i moduli e le fasi dell'impedenza sono mostrati rispettivamente nelle figure 14 e 15.

Figura 14 - Modulo dell'impedenza di ingresso (modello distribuito linea continua, Windkessel a due elementi tratteggio). Riprodotta da [9].

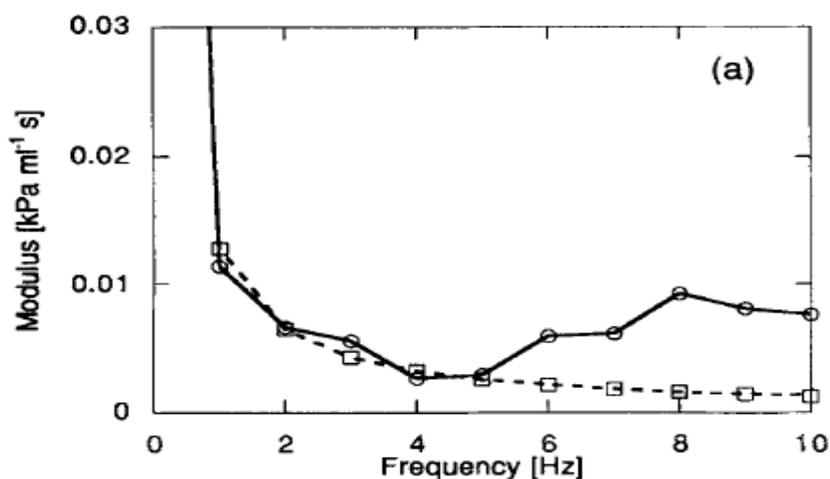
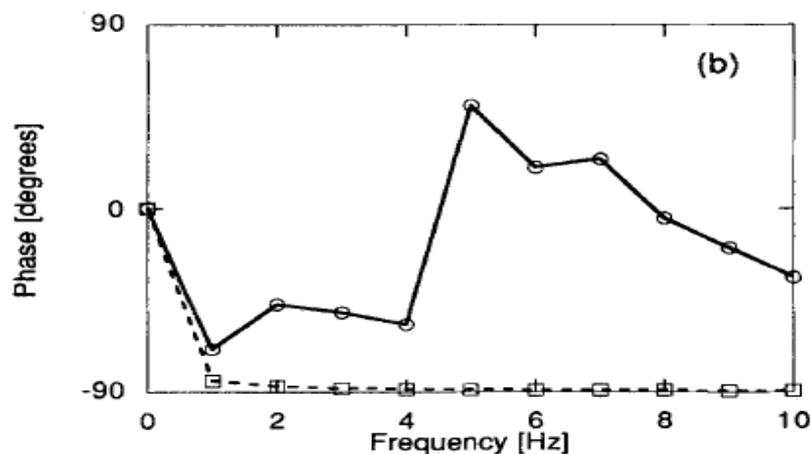


Figura 15 - Fase dell'impedenza di ingresso (modello distribuito linea continua, Windkessel a due elementi tratteggiato). Riprodotta da [9].



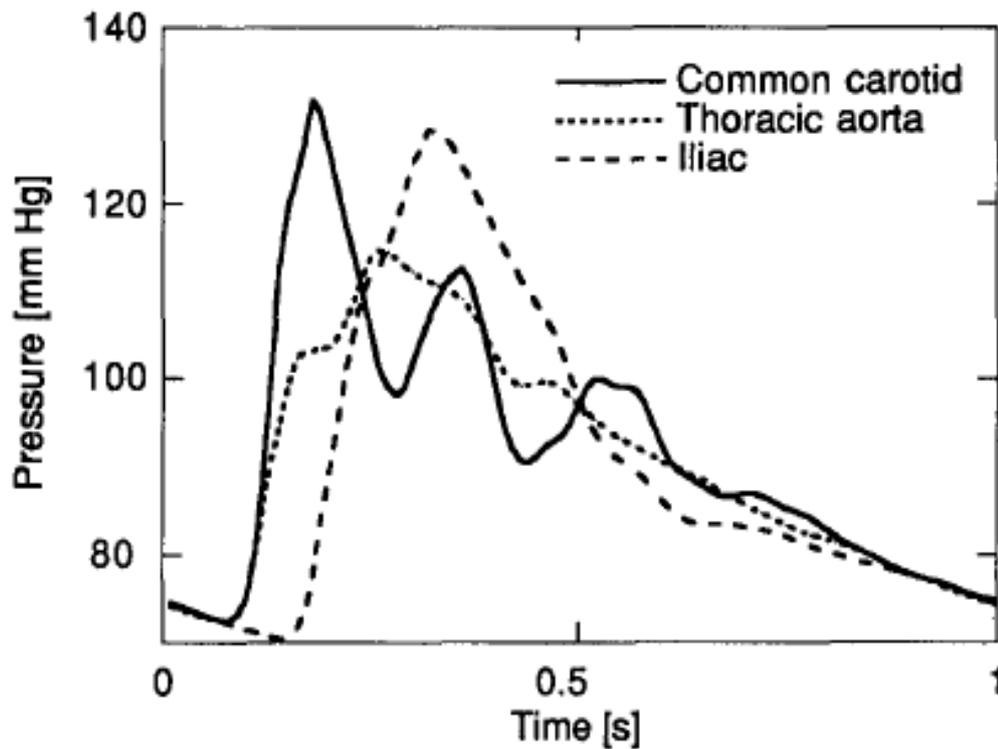
Notiamo che, fino a circa 5 Hz, il modulo dell'impedenza d'ingresso del sistema arterioso e quello del modello a due elementi Windkessel sono sostanzialmente identici. Questa somiglianza abbastanza sorprendente ha una conseguenza molto importante: se le caratteristiche generali della pressione arteriosa e le pulsazioni del flusso sono contenuti all'interno di questa gamma di frequenza, le ampiezze degli impulsi nel sistema reale e nel modello a due elementi Windkessel sono essenzialmente le stesse. La seconda figura mostra che l'angolo di fase dell'impedenza di ingresso del modello a due elementi Windkessel differisce da quello di impedenza d'ingresso effettiva. Questo spiega il ritardo di fase tra i due segnali. Ciò spiega anche perché il ritardo in fase del modello a due elementi Windkessel dell'intero sistema arterioso non fornisca stime soddisfacenti. La somiglianza dei moduli delle impedenze suggerisce che nel modello a due elementi Windkessel le caratteristiche a bassa frequenza del sistema arterioso sono rappresentate correttamente e può prevedere con accuratezza la pressione differenziale scegliendo opportunamente il parametro di compliance. Sulla base di queste osservazioni è proposto il metodo PPM per la stima della compliance: data la pressione e la portata in un certo punto del sistema arterioso, il rapporto dei loro valori medi da la resistenza periferica, ed è possibile applicare il modello a due elementi Windkessel per adattarsi alla predetta pressione differenziale reale regolando il

parametro incognito complianza. La regolazione di questo è fatta da un semplice tipo di approccio "prova ed errore". Complianze basse producono pressioni differenziali più grandi. Basandosi su questo, poche iterazioni risultano sufficienti. Il valore della complianza,  $C$ , che dà il miglior adattamento alla pressione differenziale è la migliore stima della complianza. Il metodo è testato come segue. Usando una simulazione al computer dell'intero sistema arterioso sistemico umano sono determinate la pressione e il flusso in aorta ascendente, aorta discendente toracica e iliaca e arterie carotidi comuni.

Il nuovo metodo per ricavare la complianza viene applicato in tutte queste regioni, sia per la versione linearizzata della simulazione sistemica (complianza costante) sia nel caso in cui il materiale della parete è non lineare (complianza variabile con la pressione come in figura). Successivamente è stata cambiata la frequenza cardiaca ed è stata determinata la complianza totale arteriosa con la versione non lineare del sistema arterioso sistemico. La frequenza cardiaca è stata sia aumentata che diminuita (a 1.67 e 0.5 dello standard). Per simulare l'ipertensione sistolica, la complianza era diminuita di un fattore due e la resistenza è aumentata del 30%. Per simulare una lieve condizione di esercizio, le resistenze locali periferiche sono state cambiate (resistenza muscolare diminuita e resistenze intestinali leggermente aumentate), mentre la frequenza cardiaca è aumentata del 67%. In tutte le situazioni di cui sopra, la complianza totale arteriosa è stata determinata e confrontata con la reale complianza del modello. Nella versione lineare del sistema arterioso sistemico, il valore effettivo della complianza è semplicemente la somma di tutti i valori di complianza (costante). Nella versione non lineare, abbiamo confrontato e derivato la complianza con la media della complianza nel ciclo cardiaco, e rispetto alla pressione media. Questa è essenzialmente costante in tutto il sistema arterioso con una sola lieve eccezione nelle arterie periferiche, che, in ogni caso, danno un minimo contributo alla complianza totale. Così, è stata calcolata la complianza di ciascun segmento arterioso e la pressione media locale e successivamente si sono aggiunte tutte le complianze per arrivare alla complianza totale delle arterie a media pressione.

Pressione e flusso in aorta ascendente del modello non lineare distribuito della struttura umana arteriosa sistemica sono riportati nella figura 13. La figura seguente mostra invece la forma d'onda di pressione in aorta toracica e iliaca e nell'arteria carotide.

Figura 16 - Forma d'onda di pressione in aorta toracica, arteria iliaca e carotide comune dal modello. Riprodotta da [9].



Le ampiezze e le forme d'onda della pressione e della portata sono ben comparabili con quelle che si trovano nella struttura umana arteriosa, ma le forme d'onda di pressione variano molto l'una dall'altra. Le stime di complianza arteriosa in tali posizioni sono riportate in tabella 1.

Tabella 1- Confronto tra valori reali e stimati di complianza nelle diverse posizioni. Riprodotta da [9].

<b>A. Sistema arterioso lineare</b>				
	<b>Aorta ascendente</b>	<b>Aorta toracica</b>	<b>Arteria iliaca</b>	<b>Carotide comune</b>
<b>P<sub>m</sub> (mmHg)</b>	92	90	90	92
<b>P<sub>s</sub>/P<sub>d</sub> (mmHg)</b>	112/70	114/68	128/65	128/67
<b>C<sub>stimata</sub> (ml/kPa)</b>	11.04	3.65	0.61	0.11
<b>C<sub>reale</sub> (ml/kPa)</b>	11.04	3.65	0.66	0.11
<b>Precisione (%)</b>	0.0	0.0	-7.0	0.0

<b>B. Sistema arterioso non lineare</b>				
	<b>Aorta ascendente</b>	<b>Aorta toracica</b>	<b>Arteria iliaca</b>	<b>Carotide comune</b>
<b>P<sub>m</sub> (mmHg)</b>	92	91	90	92
<b>P<sub>s</sub>/P<sub>d</sub> (mmHg)</b>	112/74	112/74	129/70	132/73
<b>C<sub>stimata</sub> (ml/kPa)</b>	12.25	3.95	0.63	0.11
<b>C<sub>@P<sub>m</sub></sub> (ml/kPa)</b>	12.38	4.05	0.74	0.12
<b>Precisione (%)</b>	-0.3	-2.5	-16.0	-8.0
<b>C<sub>media</sub> (ml/kPa)</b>	12.65	4.15	0.78	0.12
<b>Precisione (%)</b>	-3.2	-4.8	-19.0	-11.5

Nella Tabella 1A, sono fornite le stime per un sistema arterioso lineare (complianza costante). Vediamo che queste sono molto buone. Gli errori sono meno dell' 1%, tranne per l'arteria iliaca, dove è stato trovato un errore del 7%. Quando il sistema arterioso è non lineare, la complianza dipende dalla pressione. La dipendenza dalla pressione della complianza locale è nota ed è stata calcolata rispetto alla pressione media oltre che la complianza media nel ciclo cardiaco. La complianza derivata sulla base del metodo della pressione differenziale era comparata sia rispetto alla complianza media sia alla complianza a media pressione (Tabella 1B). In generale, le stime sono soddisfacenti. Nell'arteria iliaca l'errore è stato molto più grande di quello che si

trova nella struttura arteriosa lineare. In Tabella 2 è dimostrato come le complianze totali arteriose stimata e derivata sono confrontate in seguito cambiamenti del sistema non lineare arterioso e del cuore.

**Tabella 2 - Confronto tra valori reali e stimati di complianza dell'intero sistema arterioso: sistema non lineare. Riprodotta da [9].**

	<b>Standard</b>	<b>Alto HR</b>	<b>Basso HR</b>	<b>C derementata</b>	<b>Esercizio</b>
<b>P<sub>m</sub> (mmHg)</b>	92	91	91	106	100
<b>P<sub>s</sub>/P<sub>d</sub> (mmHg)</b>	112/74	104/83	132/61	145/72	117/85
<b>F<sub>m</sub> (ml/s)</b>	87.6	87.6	87.6	78.9	125.5
<b>C<sub>stimata</sub> (ml/kPa)</b>	12.25	11.50	13.00	6.20	10.50
<b>C<sub>@P<sub>m</sub></sub> (ml/kPa)</b>	12.38	12.21	12.43	5.25	11.21
<b>Precisione (%)</b>	-0.3	-5.7	4.6	17.4	-6.0
<b>C<sub>media</sub> (ml/kPa)</b>	12.65	12.36	13.80	5.71	11.42
<b>Precisione (%)</b>	-3.2	-7.0	-5.8	-8.5	-8.1

Anche in questo caso, il confronto è buono. Per l'ipertensione sistolica dove la pressione differenziale è alta, l'accordo con la complianza a media pressione è scarso (18% di errore), ma l'accordo con la complianza media è accettabile (Tabella 2). Dalla complianza determinata in luoghi diversi, quella segmentale può essere ottenuta con la sottrazione. La complianza stimata nell'aorta toracica (Tabella 1B) quando sottratta alla complianza totale del sistema arterioso da la complianza complessiva della parte superiore del sistema arterioso  $12,25-3,95 = 8.30 \text{ ml kPa}^{-1}$ . Questo valore si confronta bene con il valore di  $12,38-4,05 = 8.33 \text{ kPa ml}^{-1}$  della complianza effettiva rispetto alla pressione media per questa sezione arteriosa (risultati forniti da [9] ). Da una prima analisi sui dati forniti si può capire che errori nella stima della complianza possono derivare dalla non linearità del sistema arterioso, o quando l'impedenza dei due elementi del modello Windkessel alle basse frequenze non è esattamente uguale a quella del vero letto arterioso sotto studio. In questo caso il metodo è inferiore.

L'errore della compliance stimato in arteria iliaca è notevole, anche nel sistema lineare. Questo errore è dovuto al fatto che l'impedenza di ingresso effettiva si discosta dal modello a due elementi Windkessel già alla terza armonica. Questo tipo di errore si trova in letti periferici dove il modello windkessel a due elementi è inferiore, soprattutto a frequenze elevate. Per verificare l'influenza delle non-linearità, è stato applicato il metodo anche ad una versione linearizzata del sistema arterioso sistemico. Sono state trovate stime molto migliori nel modello lineare rispetto alla versione non lineare. E' quindi chiaro che sono le non linearità a contribuire notevolmente agli errori.

Spieghiamo questo sulla base dei risultati delle figure 17 e 18 dove l'impedenza di ingresso, calcolata dalle forme d'onda di pressione e di flusso in aorta ascendente, viene graficata per frequenze cardiache di 1 e 0,5 Hz.

Figura 17 - Impedenza d'ingresso del modello non lineare (1 Hz per i cerchi, 0.5 Hz per i quadrati). Riprodotta da [9].

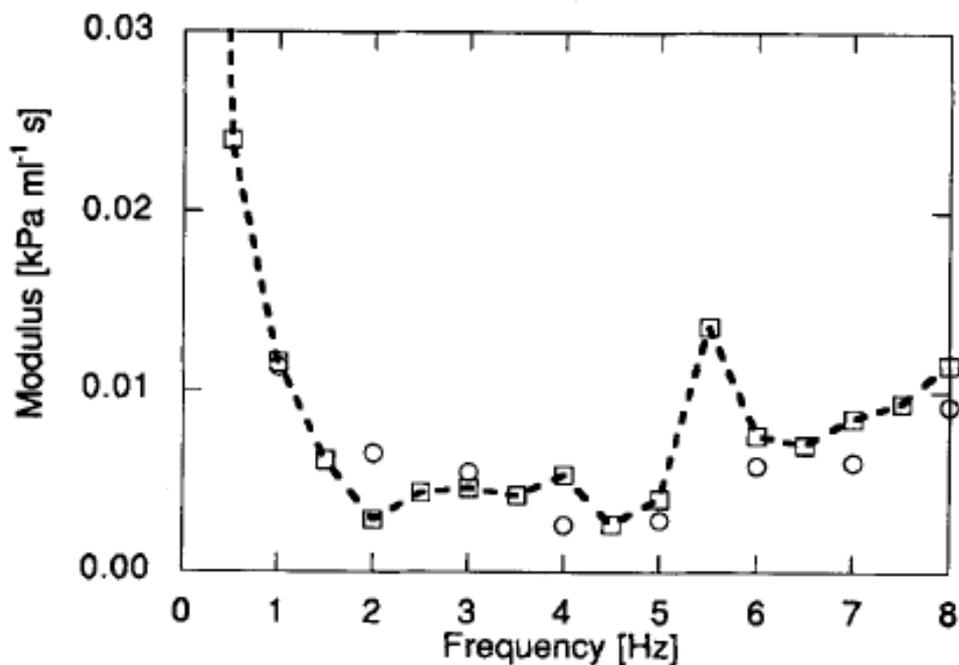
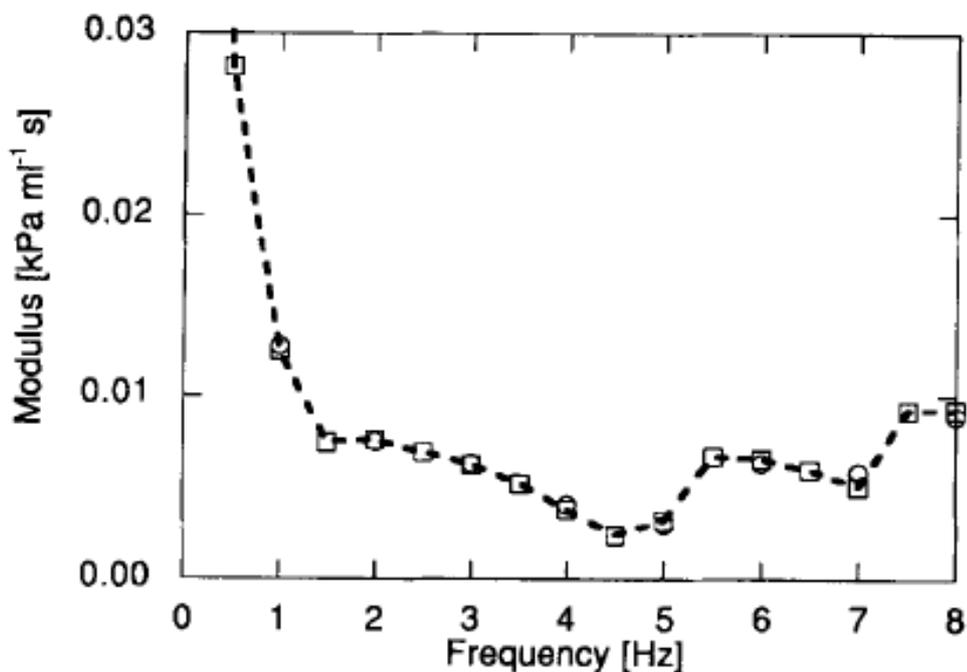


Figura 18 - Impedenza d'ingresso del modello lineare (1 Hz per i cerchi, 0.5 Hz per i quadrati). Riprodotta da [9].



Si può vedere che, nel sistema lineare, l'impedenza di ingresso tra due battiti cardiaci è esattamente la stessa, mentre nei sistemi non lineari l'impedenza di ingresso del sistema varia. A frequenze cardiache diverse la pressione differenziale è diversa, e quindi la complianza arteriosa media del sistema è un po' diversa, anche se la pressione media è la stessa. Così, nel modello lineare, l'inalterata impedenza di ingresso porterebbe, per entrambe le frequenze cardiache, a identiche e accurate stime della complianza. Questo non è il caso del modello non lineare. La complianza stimata è stata confrontata con la complianza a pressione media e alla complianza media sul ciclo cardiaco. Se calcoliamo la complianza alla pressione sistolica e diastolica per la simulazione di ipertensione sistolica si ottengono valori di 4,00 e 8,20  $\text{ml kPa}^{-1}$ , rispettivamente. Vediamo che le variazioni sono grandi rispetto al valore di pressione media (5,25  $\text{ml kPa}^{-1}$ ). È chiaro che, per una relazione non lineare complianza-pressione la complianza media rispetto al battito cardiaco non è uguale alla complianza alla pressione media.



## 5. Stima in vivo della compliance totale arteriosa su cani

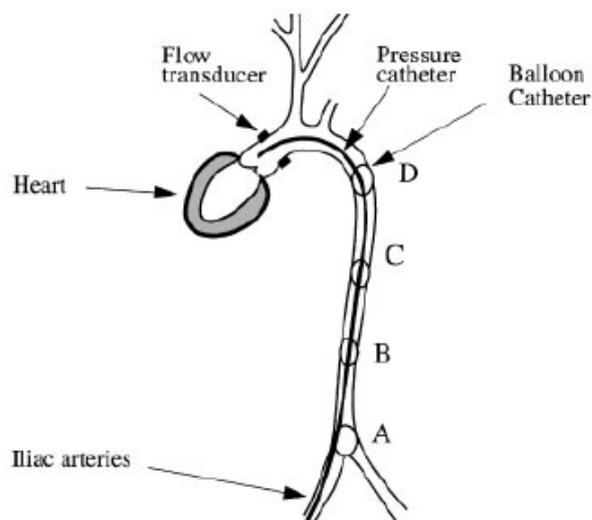
Nel presente studio è stata valutata la performance del PPM usando dati forniti da esperimenti su cani, in condizioni normali e con l'occlusione totale dell'aorta in quattro differenti posizioni. Poichè nell'animale la compliance è sconosciuta in senso assoluto, si è scelto di comparare il PPM al DTM, questo generalmente accettato come metodo standard per misurare la compliance arteriosa totale. I risultati sono stati utilizzati per: testare l'applicabilità del PPM in vivo, e valutare il contributo dell'aorta prossimale sulla compliance totale del sistema arterioso. Le forme d'onda di pressione e flusso usate in questo studio sono state ottenute in sette cani precedentemente anestetizzati a torace chiuso. I cani pesavano dai 16.3 ai 22.7 Kg (media 19 Kg). Il flusso è stato misurato con una sonda impiantabile elettromagnetica sull'aorta ascendente. La pressione è stata misurata con un catetere con un manometro sulla punta introdotto dall'arteria femorale e portato nello stesso punto aortico in cui si trovava la sonda per il flusso al momento dell'esperimento. Un tipico esempio di misure simultanee di pressione e flusso in aorta, in condizioni standard, è mostrato nella tabella 3.

Tabella 3 - Esempi dati emodinamici in condizioni standard. Riprodotta da [10].

Cane	HR battiti /min	$P_m$ mmHg	CO ml/s	R mmHg $\cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{s}$	$C_{PPM}$ ml/mmHg
1	153±3.3	104±2.9	20.2±0.5	5.17±0.21	0.197±0.005
2	130±6.5	56±7.9	24.7±0.7	2.27±0.32	0.176±0.009
3	100±3.9	73.4±3.8	21.9±1.0	3.38±0.15	0.149±0.009
4	129±6.0	67.8±2.8	17.3±0.5	3.92±0.18	0.135±0.004
5	149±0.7	90.6±15	18.4±0.8	4.92±0.77	0.157±0.024
6	85.1±4.1	85.7±1.5	19.7±0.8	4.40±0.25	0.247±0.005
7	115±2.6	82.5±1.8	15±0.3	5.51±0.82	0.112±0.002

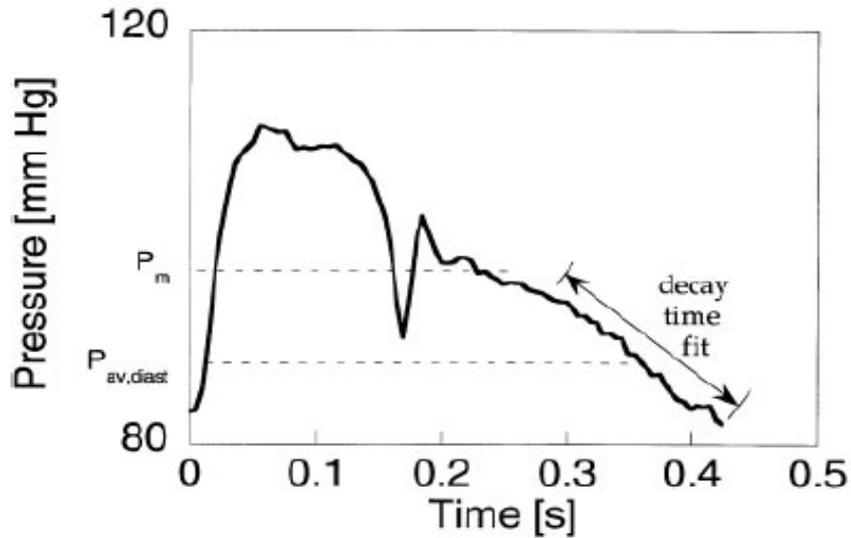
Pressione e flusso in aorta sono stati anche misurati in condizioni differenti. L'aorta addominale e toracica sono state occluse da un palloncino gonfiabile in quattro posizioni: nella triforcazione aortica (A), tra la triforcazione ed il diaframma (B), nel diaframma (C) e al livello dell'aorta toracica prossimale discendente (D). Le posizioni delle occlusioni sono mostrate schematicamente in figura 19.

Figura 19 - Rappresentazione schematica di aorta e delle posizioni di occlusione Riprodotta da [10].



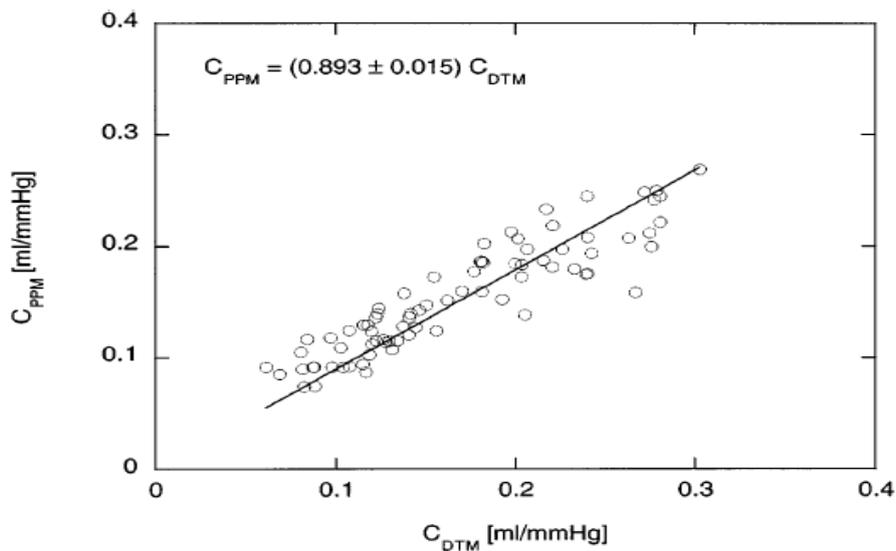
Lo scopo delle occlusioni aortiche era quello di aumentare le riflessioni d'onda e modificare la topologia dei siti di origine di queste. La complianza è una grandezza che dipende non linearmente dalla pressione a causa delle proprietà elastiche non lineari della parete dei vasi arteriosi. In un range di pressioni fisiologico la complianza decresce all'aumentare della pressione. Tenendo conto della dipendenza della complianza dalla pressione, è stato considerato il valore della complianza stimata col PPM alla pressione media ( $P_m$ ) sull'intero ciclo cardiaco. La complianza stimata col DTM è invece considerata alla pressione media della parte diastolica della forma d'onda ( $P_{av,diast}$ ) sul quale la funzione monoesponenziale del decadimento è aggiustata in accordo col tempo di decadimento e della corrispondente complianza  $C_{dtm}$  (12). Questo è illustrato schematicamente in figura 20.

Figura 20 - Tipica forma d'onda di pressione in condizioni standard. Riprodotta da [10].



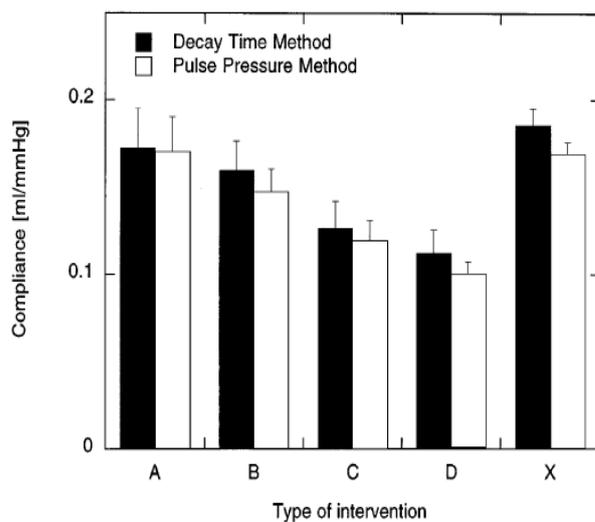
Si è scelto di applicare il DTM sull'ultimo terzo di impulso. Sono stati analizzati 78 cicli cardiaci (n=78 cicli), 46 dei quali in condizioni standard (rappresentati dal simbolo X) e i restanti con una occlusione dell'aorta (A: n=6; B: n=11; C: n=6; D: n=9; riferimento a figura 19). Un grafico cumulativo mostra il paragone tra la complianza stimata col PPM ( $C_{ppm}$ ) e la complianza stimata col DTM ( $C_{dtm}$ ) per tutti i battiti sia in condizioni standard che in presenza di occlusioni (figura 21).

Figura 21 - Paragone tra complianza stimata con il DTM e con il PPM, stimata per tutti i cani. Riprodotta da [10].

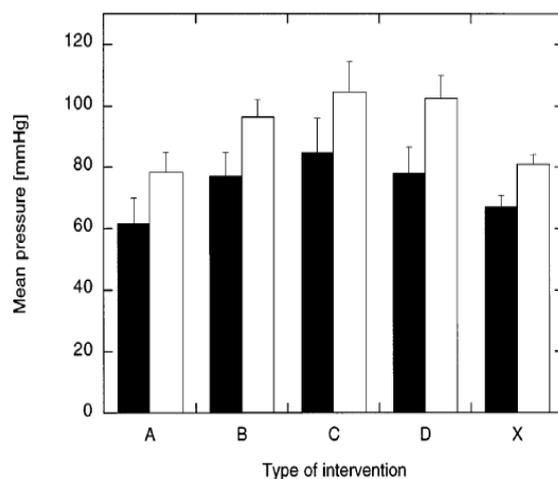


Le figure seguenti mostrano invece, rispettivamente, la compliance stimata con il DTM e il PPM e i valori pressori medi sul periodo di diastole  $P_{av,diast}$  e sull'intero ciclo cardiaco, sempre nei casi sopracitati (X senza occlusioni, A-D in presenza di occlusioni).

**Figura 22 - Compliance stimata con il PPM e con il DTM (preesente anche indicazione dell'errore standard). Riprodotta da [10].**



**Figura 23 - Pressione media della porzione diastolica e pressione media. Riprodotta da [10].**



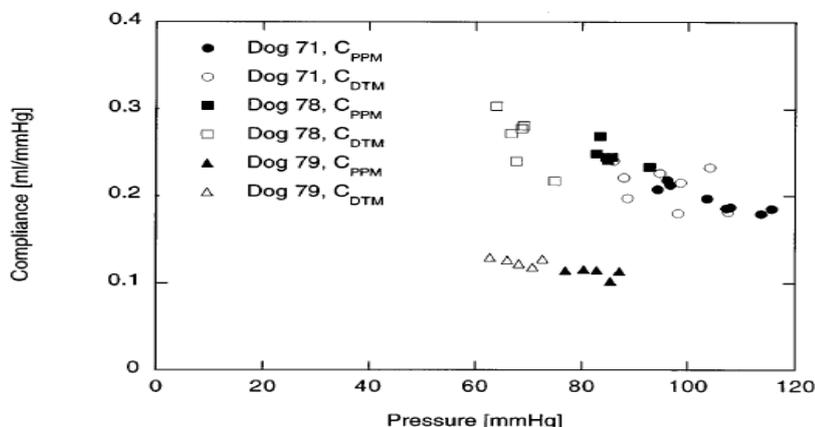
La Tabella 4 fornisce i parametri emodinamici e i valori di compliance con e senza le occlusioni aortiche.

**Tabella 4 - Parametri emodinamici in condizioni standard e in presenza di occlusioni . Riprodotta da [10].**

<b>Tipo</b>	<b>n</b>	<b>R</b> <b>mmHg</b> <b>· ml<sup>-1</sup> · s</b>	<b>P<sub>m</sub></b> <b>mmHg</b>	<b>C<sub>PPM</sub></b> <b>ml/mmHg</b>	<b>P<sub>av,diast</sub></b> <b>mmHg</b>	<b>C<sub>DTM</sub></b> <b>ml/mmHg</b>
<b>A</b>	6	4.0±0.4	72±6.7	0.170±0.020	62±8.1	0.172±0.023
<b>B</b>	11	5.3±0.5	96±5.6	0.147±0.013	77±7.8	0.160±0.017
<b>C</b>	6	6.0±0.9	104±10	0.119±0.013	84±11.1	0.127±0.015
<b>D</b>	9	6.0±0.8	102±7.5	0.100±0.007	78±8.6	0.112 ±0.013
<b>X</b>	46	4.2±0.2	81±3.3	0.169±0.007	67±3.6	0.186±0.010

La compliance decresce quando la posizione di occlusione si sposta più prossimalmente. Ma anche al sito più prossimale (D), la compliance è ancora al 60% del proprio valore originale. Questo mostra che l'aorta prossimale dà il contributo maggiore della compliance arteriosa totale. La compliance arteriosa è significativamente diversa tra la condizione standard (X) e i casi con occlusioni a C e D, ma non ad A e B. La compliance totale arteriosa stimata col PPM è sempre un po' più bassa della compliance stimata col DTM. Le stime per gli interventi A-D, comunque, non sono molto diverse. Parte della differenza delle stime ottenute coi metodi PPM e DTM può essere attribuita alla dipendenza della compliance dalla pressione. La figura mostra i valori medi di  $P_m$  e  $P_{av,diast}$  per condizioni controllate e occlusioni aortiche. In assenza di occlusioni  $P_m$  era 80.9±3.32 mmHg, e la  $P_m$  usata nel DTM era 67.1±3.6 mmHg. La  $P_m$  era significativamente aumentata a confronto con il caso X solo per le occlusioni B,C e D. Per l'occlusione iliaca (gruppo A) la  $P_m$  decresce lentamente (78±6.8 mmHg), ma la differenza con il caso X non era significativa. Come previsto, la differenza tra  $P_m$  e  $P_{av,diast}$  aumenta spostandosi dai siti di occlusione dell'aortaverso al cuore a causa di una perdita di capacità e aumento delle riflessioni d'onde. La dipendenza dalla pressione della compliance può essere provata in condizioni standard, in cui sono disponibili più misure indipendenti, in figura 24.

Figura 24 - Evidenza possibili differenze sui campioni e la somiglianza dei valori dei due metodi proposti. Riprodotta da [10].



Si osserva che quando le complianze stimate dal PPM e dal DTM vengono riportate sulle loro pressioni corrispondenti  $P_m$  e  $P_{av,diast}$ , giacciono su una singola curva. E' chiaro, tuttavia, che ogni cane ha la propria curva complianza-pressione. In questo particolare esempio, i cani 71 e 78 hanno curve simili complianza-pressione, mentre il cane 79 opera su una curva complianza-pressione completamente diversa. Questo rende il confronto tra animali difficile. La complianza media in condizioni standard stimata dal PPM era  $0,169 \pm 0,007$  ml / mmHg. Con l'occlusione totale sull'arteria iliaca, la complianza totale rimane essenzialmente invariata ( $0.170 \pm 0.020$ ). Questo suggerisce che gli arti inferiori contribuiscono ben poco alla complianza totale. La complianza è diminuita progressivamente con lo spostarsi del sito di occlusione verso la posizione centrale. Quando l'aorta del cane è stata occlusa al livello dell'aorta discendente prossimale (punto D), la complianza si è ridotta da  $0,169$  ml / mmHg, in condizione standard, a  $0,100$  ml / mmHg, con una diminuzione del 41% in valore. Allo stesso tempo però, c'è stato un aumento della pressione media da  $80,9$  mmHg a  $102,3$  mmHg. Una buona stima di complianza con l'occlusione al punto D per  $P_m = 80,9$  mmHg può essere ottenuta per interpolazione lineare dei dati misurati nei casi D e X. Questa fornisce un valore di complianza per tale valore pressorio di  $0,11$  ml/mmHg. Tale valore, confrontato con il caso X, permette di concludere che circa il 65% del contributo alla complianza totale è dato da aorta prossimale e nei vasi sanguigni della testa e degli arti superiori (risultati forniti da [10] ).

## 6. Implementazione del metodo con Matlab e verifica

L'ultima porzione del lavoro svolto riguarda, come precedentemente anticipato, la descrizione dell'implementazione del metodo PPM con il software di calcolo Matlab e dei risultati forniti. Nell'analisi ci si è mossi partendo rispettivamente, da dati relativi a misurazione su uomo ed a misurazione su cane. Per entrambi erano disponibili la frequenza cardiaca e 128 valori, campionati su un ciclo cardiaco scomposto in 64 intervalli, a rappresentare le forme d'onda di pressione e flusso in aorta in funzione del tempo. Gli istanti di campionamento nelle misurazioni si susseguono intervallati da un periodo di 12,5 ms nel caso di misura su uomo (dove è stata registrata una frequenza cardiaca di 75 battiti/min) e di 5 ms nel caso di misura su cane (dove la frequenza cardiaca era invece di circa 188 battiti/min). Le forme d'onda di flusso e pressione fornite dalle misurazioni sono illustrate nelle figure 25 e 26.

Figura 25 - Valori di flusso e pressione forniti da misurazioni. Analisi su uomo.

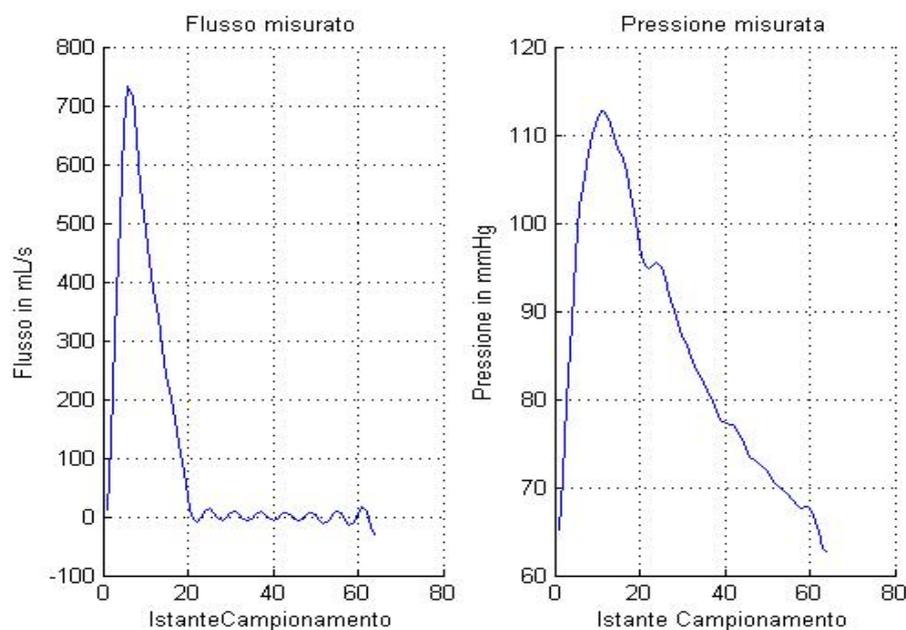
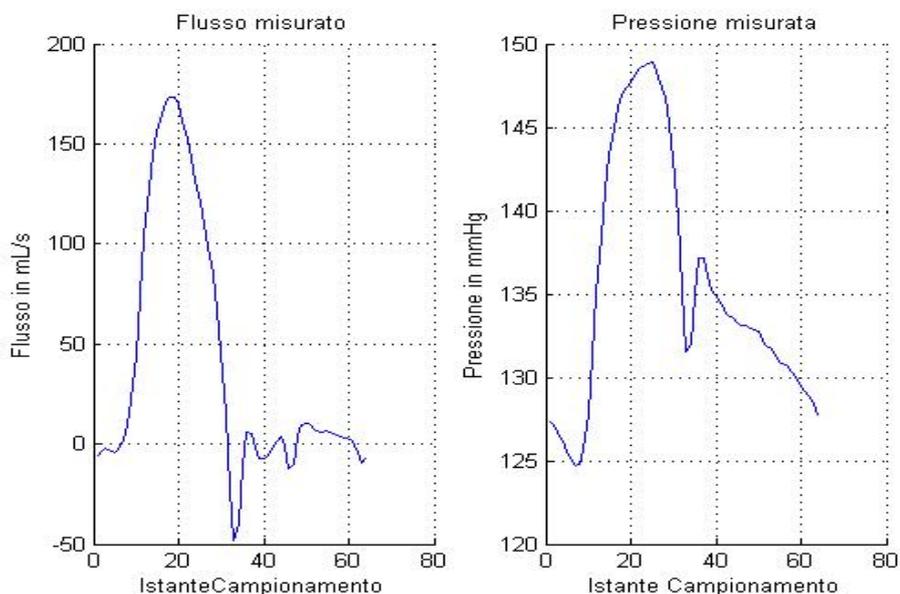


Figura 26 - Valori di flusso e pressione forniti da misurazioni. Analisi su cane.

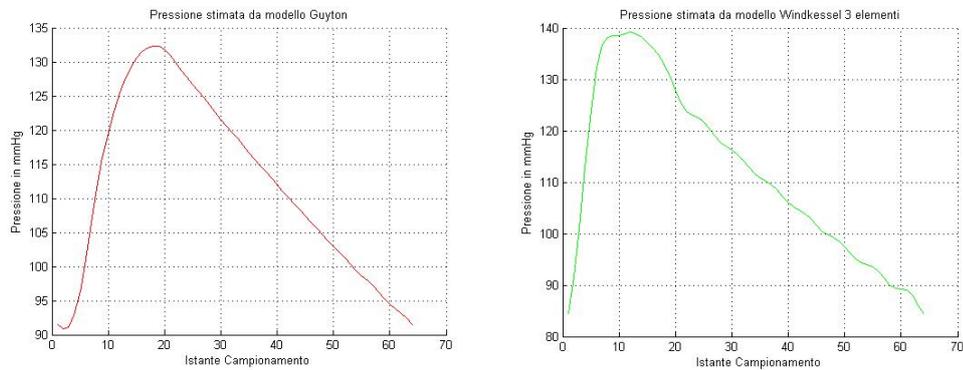


Come ingressi alla sezione software che sviluppa il metodo PPM, sono stati utilizzati i valori relativi alle curve d'onda di flusso misurato e di pressione misurata o simulata tramite l'ausilio di modelli standard. Come nella prima sezione del lavoro, che descriveva un sistema simulato distribuito complesso del sistema cardiovascolare, si è infatti implementato, in scala molto più ridotta, un modello dello stesso utilizzando i modelli Windkessel a tre elementi e Guyton (per dettagli maggiori riguardo al codice utilizzato fare riferimento agli allegati). Con questi è stato possibile stimare dei valori di pressione a partire dalla misurazione del flusso. Per i modelli, descritti precedentemente, relativamente al caso di analisi su uomo sono stati utilizzati i seguenti parametri caratteristici (standard per unità di misura ml, s, mmHg):

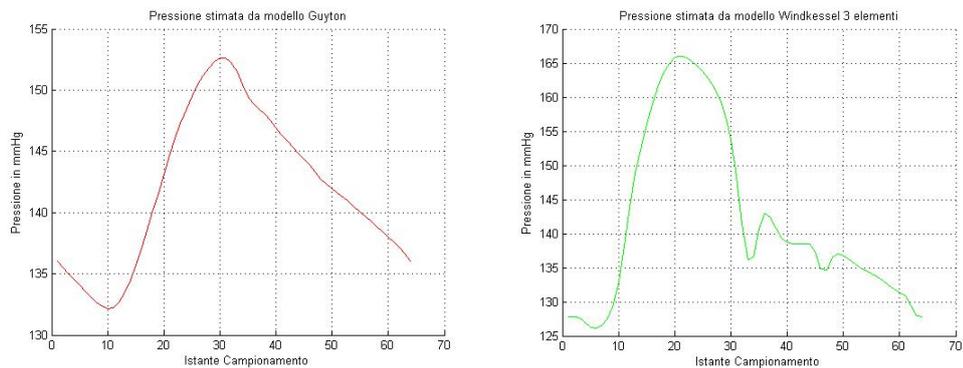
- per il modello Windkessel a tre elementi:  $C = 1,5$ ;  $Z_c = 0,05$ ;  $R = 1-Z_c$ ;
- per il modello Guyton:  $C = 1,5$ ;  $C_v = C*10$ ;  $R_v = 0,075$ ;  $R = 1-R_v$ .

I parametri sono poi stati adattati al caso di analisi su cane moltiplicando i valori di compliance per  $2/7$  e quelli di resistenza per  $7/2$  (coefficienti relazionati ad un ipotetico peso dei soggetti di 70 kg per l'uomo e 20 kg per il cane). L'andamento delle curve pressorie ottenute da tali modelli è visualizzabile nelle figure 26 e 27.

**Figura 26 - Valori di pressione forniti dalla simulazione. Analisi su uomo.**



**Figura 27 - Valori di pressione forniti dalla simulazione. Analisi su cane.**



Nell'applicazione del metodo PPM, successivamente eseguita, sono stati quindi utilizzati, come dati in ingresso, rispettivamente, il flusso misurato e, in sequenza, la pressione misurata e quelle derivanti dall'applicazione dei due modelli proposti. L'algoritmo risolutivo utilizzato per il calcolo del parametro compliance  $C$  è sostanzialmente quello proposto in passato da N. Stergiopoulos, J.-J. Meister e N. Westerhof. Partendo dal calcolo della resistenza periferica  $R$  (espressa in mmHg s / ml, e ottenuta dal rapporto tra la media dei valori della pressione misurata e la media di quelli del flusso misurato), si procede calcolando la pressione differenziale misurata, ovvero la pressione massima meno la minima, ed a definire una variabile che possa essere usata nelle

iterazioni come condizione d'arresto (variabile epsilon, scelta arbitrariamente pari a 0,001 , che è poi l'errore relativo massimo ammesso, tra pressioni differenziali stimata e in ingresso al modello). Dopo questo comincia la parte iterativa del software, con l'esecuzione, in ogni ciclo, del file che implementa il modello Windkessel a due elementi, nella quale la variabile C viene ripetutamente aggiornata finchè la condizione di permanenza nel ciclo non viene infranta. In tutti i casi in cui si è modellizzato un sistema attraverso delle equazioni differenziali, ovvero nei sopracitati casi Windkessel e Guyton, il comportamento a regime di questi è stato garantito dal ripetersi di un elevato numero di cicli (vedere allegati). Così, anche non disponendo di condizioni iniziali definite, è possibile inizializzarne di arbitrarie, e lasciare che queste si aggiornino con le iterazioni per il ciclo successivo. I valori ottenuti per il parametro C, nei due casi proposti (circolazione sistemica umana e canina), utilizzando come parametri d'ingresso pressione e flusso misurati, sono di 1,232 ml/mmHg e di 0,362 ml/mmHg, corrispondenti rispettivamente ai valori, espressi in ml/kPa, di 0,922 e 2,715. Questi risultati non permettono in realtà di trarre conclusioni di natura quantitativa, in quanto non sono presenti termini di paragone, ma costituiscono comunque una stima verosimile di complianza. Utilizzando invece flusso misurato e pressione in uscita dai modelli Guyton e Windkessel a tre elementi il valore di complianza stimato risulta essere rispettivamente pari a 1,5 mL/mmHg e 1,113 mL/mmHg nel caso di analisi su uomo e 0,428 mL/mmHg e 0,219 mL/mmHg nel caso di analisi su cane. Questi risultati hanno invece una maggior rilevanza nell'analisi, perchè confrontabili con i parametri dei rispettivi modelli. Il metodo PPM ha quindi fornito ottimi risultati nel caso di applicazione alla forma d'onda pressoria ricavata dal flusso attraverso il modello di Guyton. Lo scostamento dal valore di complianza definito nel modello Windkessel a tre elementi è stato invece elevato. Risulta evidente che la stima della simulazione è risultata tanto più accurata quanto più il modello utilizzato per produrre i valori pressori tende, nelle caratteristiche, al modello Windkessel a 2 elementi.

Nella tabella seguente vengono forniti i valori di compliance forniti, quelli stimati, e l'errore relativo presente tra essi.

**Tabella 5 - Valori di compliance introdotti nei modelli e stimati dal PPM (in ml/mmHg)**

	<b>Uomo</b>	<b>Cane</b>
<b>Compliance ingresso modello (Guyton)</b>	1,5	0,428
<b>Compliance stimata (Guyton)</b>	1,5	0,428
<b>Errore relativo % (Guyton)</b>	0%	0 %
<b>Compliance ingresso modello (Windkessel)</b>	1,5	0,428
<b>Compliance stimata(Windkessel)</b>	1,133	0,219
<b>Errore relativo % (Windkessel)</b>	24,5%	48,8%

Sono state inoltre considerate, anche in questa sezione del lavoro, delle variazioni ai valori dei parametri di definizione dei modelli in tre diversi casi. I valori di compliance sono stati quindi aumentati e ridotti, rispetto a quelli forniti precedentemente, del 20%, e la resistenza vascolare è stata aumentata del 20%. Ancora una volta l'obiettivo è confrontare i valori di compliance forniti dall'applicazione del metodo PPM, a quelli caratteristici dei modelli che simulano il sistema cardiovascolare. Nelle tabelle 6 e 7 sono forniti i risultati delle verifiche.

**Tabella 6 - Confronto tra valori di compliance ed errore relativo percentuale. Uomo.**

	$C_{in}$	$C_{out}$	<b>Err. rel.</b> %
<b>Compliance +20% (Guyton)</b>	1,8	1,8	0%
<b>Compliance -20% (Guyton)</b>	1,2	1,201	0,1%
<b>Resistenza +20% (Guyton)</b>	1,5	1,5	0%
<b>Compliance +20% (Windkessel 3)</b>	1,8	1,23	31,6%
<b>Compliance -20% (Windkessel 3)</b>	1,2	0,973	18,9%
<b>Resistenza +20% (Windkessel 3)</b>	1,5	1,139	24%

Tabella 7 - Confronto tra valori di compliance ed errore relativo percentuale. Cane.

	$C_{in}$	$C_{out}$	Err. rel. %
<b>Compliance +20% (Guyton)</b>	0,513	0,514	0,2%
<b>Compliance -20% (Guyton)</b>	0,342	0,342	0%
<b>Resistenza +20% (Guyton)</b>	0,428	0,428	0%
<b>Compliance +20% (Windkessel 3)</b>	0,513	0,229	55,3%
<b>Compliance -20% (Windkessel 3)</b>	0,342	0,204	40,3%
<b>Resistenza +20% (Windkessel 3)</b>	0,428	0,22	48,6%

Nei casi analizzati il metodo PPM ha ancora fornito ottimi risultati solo per quanto riguarda la stima della compliance a partire da flusso misurato e forma d'onda pressoria ricavata con il modello Guyton (l'errore è stato trascurabile). L'errore presente nelle altre stime, muovendosi dalla pressione calcolata con il Windkessel a 3 elementi, è stato invece notevole (errore relativo % medio del 36,4%), in particolare per l'analisi su cane.

## 7. Conclusioni

Dalla precedente trattazione è possibile concludere che il PPM rappresenta una metodica semplice per la stima della compliance totale e segmentale arteriosa, a partire dalla conoscenza dei valori di pressione e flusso misurati. Sono state utilizzate verifiche di diverso tipo per valutare la bontà del metodo. Da queste, in particolare, è emerso un riscontro positivo nel paragone tra il valore di compliance stimato dal PPM e il valore stimato precedentemente (ad esempio dal DTM), tramite l'ausilio di metodiche che fornivano, come valore di tale parametro, un riferimento accettato come standard. Con i diversi tipi di verifica, è stato possibile trarre quindi delle conclusioni riguardo al metodo analizzato. Nella prima di queste verifiche, condotta in passato da N. Stergiopoulos, J.-J. Meister e N. Westerhof, sono stati utilizzati un modello lineare e uno non lineare del sistema arterioso sistemico umano con l'obiettivo primario di confrontare il valore di compliance definito nei modelli con la compliance ricavata dal metodo applicato alle forme d'onda di flusso e di pressione stimata, fornite come ingressi; la seconda verifica pone invece a confronto il DTM, metodo ormai affermato per la stima della compliance, col PPM, valutando, su cani, e quindi in vivo, i parametri in oggetto di studio; nella terza sezione dell'elaborato ho invece implementato il PPM con il software di calcolo Matlab, per poter effettuare delle considerazioni sui risultati numerici prodotti, verificando l'accuratezza di questi. Alla luce di quanto esposto, per quanto concerne il PPM applicato alle simulazioni, è possibile concludere che:

- l'utilizzo del modello Windkessel produce in uscita una forma d'onda di pressione con un significativo tempo di ritardo ma la pressione differenziale predetta da tale modello risulta molto ben paragonabile a quella del sistema arterioso reale;
- il metodo può essere applicato in qualsiasi punto del sistema arterioso sistemico;
- l'errore della compliance stimata in arteria iliaca è ancora notevole, anche applicando il metodo al sistema lineare (questo tipo di errore si trova in letti

periferici dove il modello Windkessel a due elementi è inferiore, soprattutto a frequenze elevate, in quanto l'impedenza di ingresso effettiva si discosta dal modello a due elementi già alla terza armonica);

- sono le non linearità a contribuire notevolmente agli errori poichè sono state trovate stime molto migliori nella versione linearizzata del modello arterioso rispetto alla versione non lineare;

- il metodo PPM basato sul modello Windkessel a due elementi fornisce comunque una buona stima della compliance arteriosa media, anche in un sistema arterioso non lineare.

- la stima della simulazione è risultata tanto più accurata quanto più il modello utilizzato per produrre i valori pressori tende, nelle caratteristiche, al modello Windkessel a 2 elementi (ottima accuratezza utilizzando il modello Guyton per simulare il sistema cardiovascolare, errore elevato utilizzando invece il modello Windkessel a tre elementi).

Nei test in vivo è stata trovata una buona correlazione tra risultati forniti dal PPM e dal DTM. Sono tuttavia state rilevate delle differenze tra i due. Inoltre, anche se il PPM e il DTM possono sembrare ugualmente applicabili a situazioni in vivo, possono essere messi in evidenza alcuni vantaggi nell'uso del PPM rispetto al DTM. In primo luogo il PPM produce stime più basse rispetto al DTM. Questo risultato trova giustificazione nel fatto che il PPM stima la compliance alla pressione media, peraltro più rilevante dal punto di vista fisiologico, mentre il DTM stima la compliance rispetto alla pressione media della sola porzione diastolica dell'onda in cui viene applicato. Il PPM richiede la sola conoscenza della pressione differenziale aortica (nemmeno i valori assoluti di pressione sistolica e diastolica) rispetto a tutta la curva di pressione in diastole, che è necessaria per il DTM. Una pressione aortica calibrata (istantanea) è difficile da ottenere in maniera non invasiva. Si può ipotizzare che la pressione aortica differenziale sia misurabile mediante tecniche non invasive (sfigmomanometro brachiale, misurazioni tonometrica nelle carotidi, ecc), mentre la pressione diastolica di decadimento nell'aorta è difficile da ottenere accuratamente. Il flusso aortico richiesto dal PPM può essere ottenuto non invasivamente utilizzando la risonanza magnetica o la

tecnica eco-doppler. Il PPM non richiede flusso nullo nella diastole, e pertanto si applica ugualmente bene in altre posizioni e in certi casi patologici quali il reflusso della valvola aortica. Questo metodo inoltre è più robusto in quanto elimina l'ambiguità, presente invece nel DTM, relativa alla scelta del giusto istante sulla curva tempo-pressione, al fine di considerare solo la porzione diastolica dell'onda. Un'analisi preliminare ha infatti mostrato che la stima della compliance del DTM può dipendere dalla scelta della parte diastolica. Le precedenti considerazioni ci permettono di affermare che il PPM può essere utilizzato nella prassi clinica con vantaggi di diverso tipo come strumento di valutazione della rigidità arteriosa e della rigidità aortica in particolare, quantità importanti per la valutazione del rischio e prevenzione di malattia arteriosa.



## 8. Riferimenti

1. Bompiani, *Circolatorio, apparato*, Enciclopedia Bompiani, Etas S.p.a., Milano, 1990, pp.213-218;
2. Bompiani, *Circolazione sanguigna*, Enciclopedia Bompiani, Etas S.p.a., Milano, 1990, pp.216;
3. D'Auria F., Mittigà G., Papa O. ,*Evaluation of arterial stiffness in hypertensive elderly through pulse wave velocity measurement*, G. Gerontol, 2004, 52, pp.176-182;
4. Germanò G., Sperduti L., *Emodinamica dell'invecchiamento*, Dipartimento di Scienza dell'Invecchiamento, Università "La Sapienza", Roma, 2012, pp. 1-14;
5. Gnudi G., *Dispense di Bioingegneria*, II Facoltà di Ingegneria, Cesena, 2012, II-1, pp.1-33;
6. Greenwald S.E., *Pulse pressure and arterial elasticity*, Q J Med, 2002, 95, pp. 107-112;
7. Guyton A. C., Hall J.E., *Fisiologia Medica - II Edizione*, Edises S.r.l., Napoli, 2002, 14-15, pp. 146-163;
8. Levy M.N., Koeppen B.M., Stanton B.A., *Principi di fisiologia di Berne & Levy*, Elsevier Masson S.r.l., 2007, 20-21, pp.279-299;
9. Stergiopulos N., Meister J.-J., Whesterhof N., *Simple and Accurate Way for Estimating Total and Segmental Arterial Compliance: The Pulse Pressure Method*, Annals of Biomedical Engineering, 1994, 22, pp. 392-397;
10. Stergiopulos N., Segers P., Whesterhof N., *Use of pulse pressure method for estimating total arterial compliance in vivo*. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Phisiology, 1999, 276, pp. 424-428;
11. <http://afdscampoformido.altervista.org>.



## 9. Allegati

### 9.1 Main.m

```
scelta=input('Digitare 1 per parametri aortaman.txt, 2 per
parametri aortadog.txt: ');
if scelta==1
    aortaman; %carica i parametri dalle misurazioni su uomo
elseif scelta==2
    aortadog; %carica i parametri dalle misurazioni su cane
else
    error('Selezione non valida, valori possibili 1 oppure 2.')
end

[P_out_mis,C_out_mis]=PPM(P_mis,F_mis,per,n_cam); %applica il
%PPM alle misurazioni

R_guy=input('Inserire un valore per R (modello Guyton): ');
C_guy=input('Inserire un valore per C (modello Guyton): ');
Rv_guy=input('Inserire un valore per Rv (modello Guyton): ');
Cv_guy=input('Inserire un valore per Cv (modello Guyton): ');

C_wind3=input('Inserire un valore per C (modello Windkessel 3
el.): ');
R_wind3=input('Inserire un valore per R (modello Windkessel 3
el.): ');
Rc_wind3=input('Inserire un valore per Rc (modello Windkessel 3
el.): ');

%Analisi da modello Guyton
[P_guy]=guyton(R_guy,C_guy,Rv_guy,Cv_guy,F_mis,per,n_cam);
%ricava pressione da flusso applicando Guyon
[P_out_guy,C_out_guy]=PPM(P_guy,F_mis,per,n_cam); %applica il
%PPM a flusso misurato e pressione Guyton

%Analisi da modello Windkessel 3 elementi
[P_wind3]=windkessel3(R_wind3,C_wind3,Rc_wind3,F_mis,per,n_cam)
; %ricava pressione da flusso applicando Winkessel
[P_out_wind3,C_out_wind3]=PPM(P_wind3,F_mis,per,n_cam);
%applica il PPM a flusso misurato e pressione Winkessel

C_out_mis %Visualizza in uscita complianza da misurazioni
C_out_guy %Visualizza in uscita complianza da modello Guyton
C_out_wind3 %Visualizza in uscita complianza da modello
%Windkessel 3 elementi

%istruzioni per graficare gli andamenti dei parametri
d'ingresso al PPM
figure(1)
subplot(1,2,1);
hold on
title('Flusso misurato')
xlabel('IstanteCampionamento');ylabel('Flusso in mL/s');
plot(F_mis);
grid;
```

```

hold off
subplot(1,2,2);
hold on
title('Pressione misurata')
xlabel('Istante Campionamento');ylabel('Pressione in mmHg');
plot(P_mis,'-');
grid;
hold off
figure(2)
hold on
title('Pressione stimata da modello Guyton')
xlabel('Istante Campionamento');ylabel('Pressione in mmHg');
plot(P_guy,'r');
grid;
hold off
figure(3)
hold on
title('Pressione stimata da modello Windkessel 3 elementi')
xlabel('Istante Campionamento');ylabel('Pressione in mmHg');
plot(P_wind3,'g');
grid;
hold off

```

## 9.2 PPM.m

```

function [P_ppm,C]=PPM(P,F,per,n_cam);
F_med=sum(F)/length(F);%Media del flusso in ingresso
P_med=sum(P)/length(P);%Media della pressione in ingresso
R=P_med/F_med;%Resistenza periferica calcolata in mmHg sec mL-1
P_max=max(P); P_min=min(P);%Valori estremi dalla pressione in
%ingresso
P_diff=P_max-P_min; %Pressione differenziale (differenza tra
%max. e min.)
P_ppm_diff=0; %Inizializzo la variabile pressione differenziale
%stimata in uscita dal modello
C=1; %Inizializzo un valore di compliance (in mL/mmHg)
epsilon=0.001; %Fornisco un valore di errore relativo max. tra
le pressioni differenziali
errore_rel=abs(P_ppm_diff-P_diff)/P_diff;%Errore rel. tra le
%pressioni differenziali
[P_ppm,P_ppm_diff]=windkessel2(R,C,F,per,n_cam);%Prima
%applicazione della function windkessel
if errore_rel>epsilon
    iter=0; %inizializzo il parametro iter, contatore di cicli
    while errore_rel>epsilon && iter<1000
        if P_ppm_diff-P_diff>0
            C=C+0.001;
            [P_ppm,P_ppm_diff]=windkessel2(R,C,F,per,n_cam);
            errore_rel=abs(P_ppm_diff-P_diff)/P_diff;
        else
            C=C-0.001;
            [P_ppm,P_ppm_diff]=windkessel2(R,C,F,per,n_cam);
            errore_rel=abs(P_ppm_diff-P_diff)/P_diff;
        end
        iter=iter+1;
    end
end
end

```

### 9.3 aortaman.m

```
load aortaman.txt;
freq_min=aortaman(1,1); %Frequenza cardiaca in battiti/min
n_cam=aortaman(2,1);%Numero di campionamenti per ciclo cardiaco
freq_sec=freq_min/60;%Frequenza cardiaca in battiti/s
per=1/(freq_sec*n_cam);%Intervallo tra campionamenti in s
P_mis=aortaman(3:66,1);%Pressione misurata
F_mis=aortaman(67:130,1);%Flusso misurato
```

### 9.4 aortadog.m

```
load aortadog.txt;
freq_min=aortadog(1,1); %Frequenza cardiaca in battiti/min
n_cam=aortadog(2,1);%Numero di campionamenti per ciclo cardiaco
freq_sec=freq_min/60;%Frequenza cardiaca in battiti/s
per=1/(freq_sec*n_cam);%Intervallo tra campionamenti in s
P_mis=aortadog(3:66,1);%Pressione misurata
F_mis=aortadog(67:130,1);%Flusso misurato
```

### 9.5 windkessel2.m

```
function [P,P_diff]=windkessel2(R,C,F,per,n_cam) %fornisce in
%uscita i valori dei parametri pressione e pressione
%differenziale
P=zeros(n_cam,1); %inizializzo i valori di pressione
n=100;
for j=1:n %Questo ciclo permette al sistema di raggiungere la
%condizione di regime
for i=2:1:n_cam
P(i)=P(i-1)+F(i-1)/C*per-P(i-1)*per/(C*R);
end
j=j+1;
if (j<n)
P(1)=P(n_cam);
end
end
P_diff=max(P)-min(P);%pressione differenziale sui valori
%trovati in mmHg
```

### 9.6 windkessel3.m

```
function [P]=windkessel3(R,C,F,per,n_cam) %fornisce in uscita i
%valori del parametro pressione
Rc=1-R; %Impedenza caratteristica aortica in mmHg s mL-1
x=zeros(NCampionamento,1);
P=zeros(NCampionamento,1);
n=1000;
for j=1:n
for i=2:1:n_cam
x(i)=x(i-1)+F(i-1)/C*per-x(i-1)*per/(C*R);
P(i)=x(i)+Rc*F(i);
end
j=j+1;
if (j<n)
```

```

        x(1)=x(n_cam);
        P(1)=P(n_cam);
    end
end

```

## 9.7 guyton.m

```

function [P]=guyton(R,C,F,per,n_cam) %fornisce in uscita i
%valori del parametro pressione
    Rv=1-R; %Resistenza venosa in mmHg s mL-1
    Cv=10*C; %Capacità venosa in mL/mmHg
    P=zeros(n_cam,1); %Inizializzo pressione su C
    Pcv=zeros(n_cam,1); %Inizializzo pressione su Cv
    n=1000;
    for j=1:n %Questo ciclo permette al sistema di raggiungere la
%condizione di regime
        for i=2:1:n_cam
            P(i)=P(i-1)-per/(R*C)*P(i-1)+per/C*F(i-
1)+per/(R*C)*Pcv(i-1);
            Pcv(i)=(R*Rv*Cv-R*per-
Rv*per)/(R*Rv*Cv)*Pcv(i)+per/(R*Cv)*P(i-1);
        end
        j=j+1;
    if (j<n)
        P(1)=P(n_cam);
        Pcv(1)=Pcv(n_cam);
    end
end

```