

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



Tesi di Laurea Magistrale

Modellazione numerica della propagazione di onde pulsatorie nel comparto venoso

Relatore

Candidato

Prof. Carlo FERRARESI

Matteo CARBONARI

Prof. Silvestro ROATTA

Ing. Leonardo ERMINI

Prof. Walter FRANCO

Dicembre 2020

Indice

Elenco delle figure	IV
1 Il sistema cardiovascolare	1
1.1 Il ciclo cardiaco	2
1.2 Gittata cardiaca: legge di Frank-Starling	4
1.2.1 Resistenza periferica totale ed effetti sulla gittata cardiaca	6
1.2.2 Ritorno venoso	10
1.2.3 Cardiac output in funzione della pressione atriale destra	12
1.3 Distensibilità dei vasi sanguigni	14
1.3.1 Fenomeno dello stress-relaxation	16
2 Pulse Wave Velocity	18
2.1 Venous Pulse Wave Velocity	19
2.1.1 Influenza della respirazione sulla pressione venosa	20
2.1.2 Flussimetria doppler	21
2.1.3 Misura sperimentale della vPWV	22
2.2 Fattori che influenzano la vPWV	26
2.2.1 Possibili utilizzi della vPWV in ambito clinico	27
3 Modelli matematici per l'analisi del sistema cardiovascolare	28
3.1 Modelli a parametri distribuiti	29

3.2	Modelli a parametri concentrati	30
3.2.1	Calcolo dei parametri R, L , C	32
3.2.2	Obiettivo dello studio	36
4	Materiali e Metodi	38
4.1	Determinazione della curva pressione-volume nella vena basilica . .	38
4.1.1	Protocollo di misura	38
4.1.2	Pressione di gonfiaggio del manicotto	39
4.1.3	Segmentazione delle immagini ecografiche	40
4.1.4	Compliance della vena cefalica	41
4.1.5	Comportamento viscoelastico dei vasi sanguigni	42
4.2	Modello a parametri concentrati del comparto venoso Basilica-Cefalica	43
5	Risultati	50
5.1	Dati sperimentali della vena basilica	50
5.2	Dati relativi alla vena cefalica	55
5.3	Simulazioni	56
5.4	Dipendenza della vPWV dalla compliance dei vasi sanguigni	57
5.4.1	Dipendenza della vPWV dalla compliance con un singolo vaso collegato	59
5.5	Dipendenza della vPWV dalla pressione dell'impulso	60
5.6	Dipendenza della vPWV dalla pressione venosa basale	62
5.7	Caratteristiche delle curve di flusso al variare della pressione basale e dell'impulso	65
6	Conclusioni	67
6.1	Sviluppi futuri	70
	Bibliografia	72

Elenco delle figure

1.1	Struttura del cuore e direzione del flusso sanguigno[1]	2
1.2	Ciclo cardiaco	3
1.3	Circolazione arteriosa (in rosso) e circolazione venosa (in blu)	4
1.4	Curva relativa alla legge di Frank-Starling	5
1.5	Relazione tra CO e TPR[1]	7
1.6	Legge di Poiseuille: dipendenza del flusso dal raggio del condotto	8
1.7	Struttura dei vasi	10
1.8	Curva del ritorno venoso in funzione della pressione dell'atrio destro[1]	11
1.9	Variazione del valore della PMSR ed effetto sulla curva del ritorno venoso[1]	12
1.10	Andamento di CO in funzione della pressione atriale destra[1]	13
1.11	Punto di equilibrio[1]	14
1.12	Curva Pressione-Volume per arterie (in rosso) e vene (in blu)	15
2.1	Misura della PWV arteriosa[16]	19
2.2	Sincronizzazione dell'impulso pressorio con il segnale ECG[19]	24
2.3	Algoritmi per l'identificazione del footprint dell'impulso pressorio[23]	25
3.1	Confronto tra i diversi livelli di modellazione[28]	29
3.2	Esempio di circuito RLC per la modellazione vascolare[30]	31

3.3	Confronto tra un fluido newtoniano e il sangue	33
3.4	Caratteristiche meccaniche delle componenti dei vasi sanguigni . . .	35
4.1	Profilo pressorio per il gonfiaggio della cuffia pneumatica	40
4.2	Segmentazione del vaso sanguigno per il calcolo dell'area	41
4.3	Decorso della vena basilica e cefalica	43
4.4	Equivalente elettrico del comparto venoso cefalica-basilica	44
4.5	Impulso pressorio simulato	46
5.1	Isteresi relativa alla curva pressione-area del braccio	53
5.2	Isteresi relativa alla curva pressione-area dell'avambraccio	53
5.3	Curva interpolante i dati sperimentali acquisiti sul braccio	54
5.4	Curva interpolante i dati sperimentali acquisiti sull'avambraccio . .	54
5.5	Curva interpolante i dati sperimentali della vena cefalica (Braccio) .	55
5.6	Curva interpolante i dati sperimentali della vena cefalica (Avambraccio)	56
5.7	Dipendenza della $vPWV$ dalla compliance dei vasi	57
5.8	Distribuzione in scala colore della $vPWV$ al variare di fb e fc	59
5.9	Dipendenza $vPWV$ - <i>compliance</i> considerando i vasi singolarmente . .	60
5.10	Profilo dell'impulso al variare di k	61
5.11	Dipendenza della $vPWV$ dall'ampiezza dell'impulso	61
5.12	Dipendenza della $vPWV$ dalla pressione venosa basale	63
5.13	Dipendenza della $vPWV$ dalla pressione venosa basale, al variare dell'impulso	63
5.14	Confronto tra le curve di flusso per una pressione di 10 mmHg, considerando l'impulso di 26 mmHg e di 53 mmHg	64
5.15	Curve di flusso al variare dell'ampiezza dell'impulso, con una pres- sione basale di 15 mmHg	66

5.16 Curve di flusso al variare della pressione venosa basale, con impulso di 263 mmHg	66
---	----

Capitolo 1

Il sistema cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare è formato dal *cuore* e dai *vasi sanguigni*. Il cuore svolge il ruolo fondamentale di pompaggio del sangue all'interno dei vasi sanguigni, per permettere un ottimale apporto di ossigeno e sostanze nutritive ai vari distretti corporei. Il muscolo cardiaco, mostrato in figura 1.1, può essere descritto come due pompe separate che lavorano parallelamente: il cuore destro, che spinge il sangue nei polmoni attraverso l'arteria polmonare, e il cuore sinistro, il quale permette la perfusione dei vari distretti corporei attraverso l'aorta e le sue diramazioni[1]. L'atrio destro comunica con il ventricolo destro per mezzo della valvola tricuspide, mentre l'atrio sinistro comunica con il ventricolo sinistro attraverso la valvola bicuspidale, o mitrale. Importanti sono anche la valvola polmonare, che mette in comunicazione il ventricolo destro con l'arteria polmonare, e la valvola aortica, che invece permette il passaggio di sangue dal ventricolo sinistro all'aorta. L'apertura/chiusura delle valvole cardiache dipende dal gradiente pressorio sui due versanti: un ΔP positivo provoca l'apertura dell'orifizio valvolare, permettendo il passaggio di sangue dagli atri ai ventricoli e dai ventricoli all'aorta o all'arteria polmonare, mentre un ΔP negativo ne determina la sua chiusura[1].

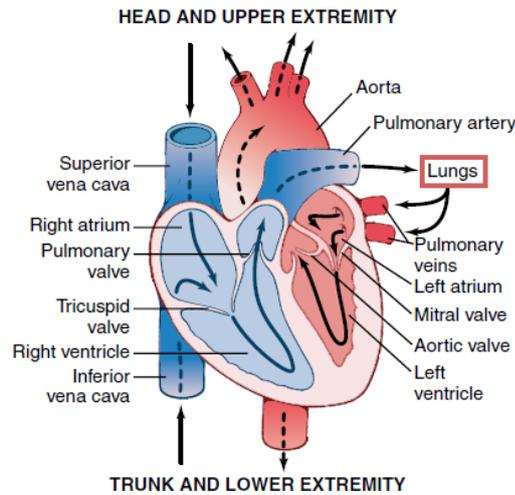


Figura 1.1: Struttura del cuore e direzione del flusso sanguigno[1]

1.1 Il ciclo cardiaco

Un ciclo cardiaco è definito come la serie degli eventi compresi tra l'inizio di una contrazione cardiaca e la successiva[1]. Ogni ciclo inizia con la generazione spontanea di un potenziale d'azione per mezzo del nodo senoatriale, il quale è collocato nella parete laterale superiore dell'atrio destro, in prossimità dello sbocco della vena cava superiore[2]; il potenziale d'azione si propaga a livello atriale fino al raggiungimento del nodo atrio-ventricolare, dal quale poi, per mezzo del *fascio di His*, prosegue nei ventricoli.

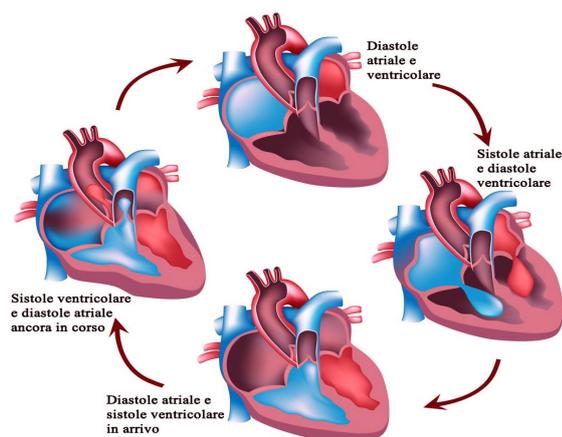


Figura 1.2: Ciclo cardiaco

Il ciclo cardiaco è caratterizzato da una fase di rilassamento, detta *diastole*, e una fase di contrazione, detta *sistole*(Fig.1.2). Durante la diastole la camera cardiaca si riempie di sangue, il quale verrà eiettato nella successiva fase sistolica. Il sangue espulso dal ventricolo sinistro entrerà nella *circolazione sistemica*, o *grande circolazione*(Fig.1.3)[3], per mezzo dell'aorta: quest'ultima si suddivide in un ramo superiore ed uno inferiore, permettendo il rifornimento di ossigeno ai vari organi e tessuti[3]. Procedendo in direzione periferica, il diametro dei vasi arteriosi diminuisce gradualmente fino al livello delle arteriole, le quali svolgono un ruolo essenziale nella regolazione locale del flusso sanguigno nei capillari; questi ultimi permettono gli scambi gassosi e di nutrienti tra il sangue e i tessuti per via diffusiva, ed inoltre fanno da collegamento tra il sistema arterioso e quello venoso. Il circolo venoso ha il compito di riportare il sangue povero di ossigeno all'atrio destro per mezzo delle vene cave (superiore e inferiore), che verrà poi spinto dal ventricolo destro all'interno dell'arteria polmonare, dando inizio alla *circolazione polmonare o piccola circolazione*[3](Fig.1.3): il sangue entra nei polmoni arricchendosi di O_2 e mediante la vena polmonare ritorna all'atrio sinistro, da dove avrà inizio un nuovo ciclo cardiaco.

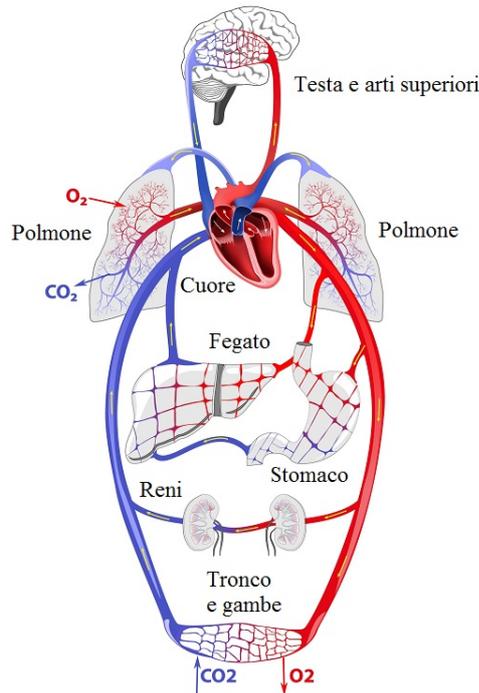


Figura 1.3: Circolazione arteriosa (in rosso) e circolazione venosa (in blu)
<https://microlearning.altervista.org/circolazione-sanguigna/>

1.2 Gittata cardiaca: legge di Frank-Starling

La gittata cardiaca, o cardiac output (CO), è la quantità di sangue che viene pompata all'interno dell'aorta ogni minuto, pari al prodotto tra la frequenza cardiaca (heart beat, HB) in bpm (beat per minute), e il volume di sangue eiettato dal ventricolo sinistro ad ogni ciclo (stroke volume, SV) in mL[4]:

$$CO = HB * SV$$

La sua regolazione dipende sia da meccanismi estrinseci, ovvero dovuti alle innervazioni del cuore, sia da meccanismi intrinseci, legati alla capacità del cuore stesso di regolare l'eiezione sanguigna in base all'entità del ritorno venoso: il sangue che ritorna all'atrio destro per mezzo del sistema venoso determina una dilatazione del muscolo cardiaco e l'allungamento del miocardio, aumentando di conseguenza la

capacità contrattile del muscolo e il volume di sangue eiettato in aorta dal ventricolo sinistro, detto stroke volume. Questo meccanismo di regolazione, riportato in figura 1.4, è meglio conosciuto come legge di Frank-Starling[4]

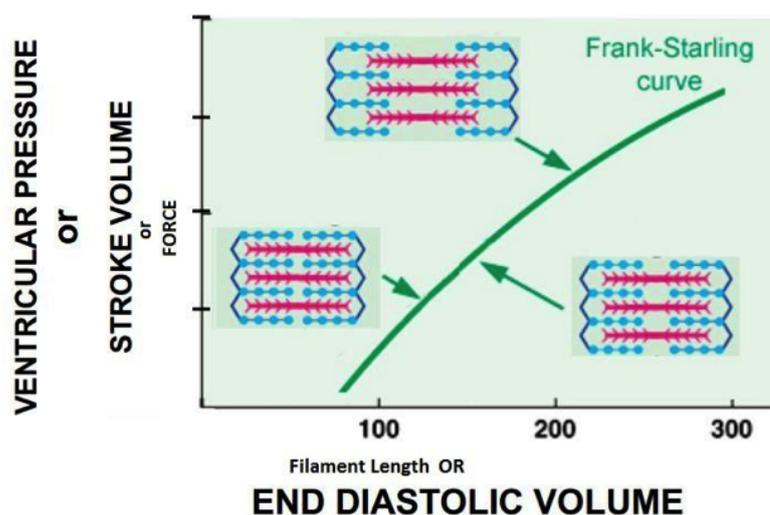


Figura 1.4: Curva relativa alla legge di Frank-Starling
<http://medmedicine.it/articoli/cardiologia/effetto-anrep>

Maggiore è la quantità di sangue di ritorno dal circolo venoso, maggiore sarà l'allungamento del miocardio a livello dei sarcomeri e di conseguenza sarà anche maggiore il volume ventricolare a fine diastole, detto appunto End Diastolic Volume. Un aumento dell'EDV comporta un aumento del volume di sangue eiettato dal ventricolo sinistro[5].

Non tutto il sangue contenuto nel ventricolo a fine diastole verrà eiettato nel circolo sistemico, in quanto una parte rimarrà nel ventricolo stesso: tale volume viene definito come "End Systolic Volume (ESV)" ed è maggiormente influenzato dalla pressione che il cuore deve vincere per poter eiettare il sangue e dalla sua capacità di contrazione. L'ESV rappresenta inoltre il più basso volume sanguigno ventricolare durante l'intero ciclo cardiaco. Il volume di sangue eiettato sarà così

pari a (Eq.1.1):

$$SV = EDV - ESV \quad (1.1)$$

1.2.1 Resistenza periferica totale ed effetti sulla gittata cardiaca

La resistenza periferica totale (Total Peripheral Resistance, TPR), o resistenza vascolare sistemica (Vascular Systemic Resistance, VSR), è la resistenza totale che i vasi oppongono alla circolazione del sangue[6], ed è un parametro fondamentale in quanto strettamente legato alla pressione sanguigna. Dalla meccanica dei fluidi è nota la relazione, riportata nell'equazione 1.2, tra la portata di un fluido (Q) in moto all'interno di una tubazione e il gradiente pressorio (ΔP) presente ai capi della tubazione stessa:

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \quad (1.2)$$

Considerando tale relazione nel sistema circolatorio umano, la portata Q è chiamata gittata cardiaca (CO), ΔP è la pressione media arteriosa Pm, ed infine R è la TPR, ottenendo[6][1](Eq.1.3):

$$CO = \frac{Pm}{TPR} \quad (1.3)$$

La gittata cardiaca e la TPR sono tra loro inversamente proporzionali(Fig.1.5): un aumento della TPR corrisponde ad una maggior difficoltà del sangue a fluire nella circolazione sistemica con la conseguente diminuzione del cardiac output, a parità di gradiente pressorio.

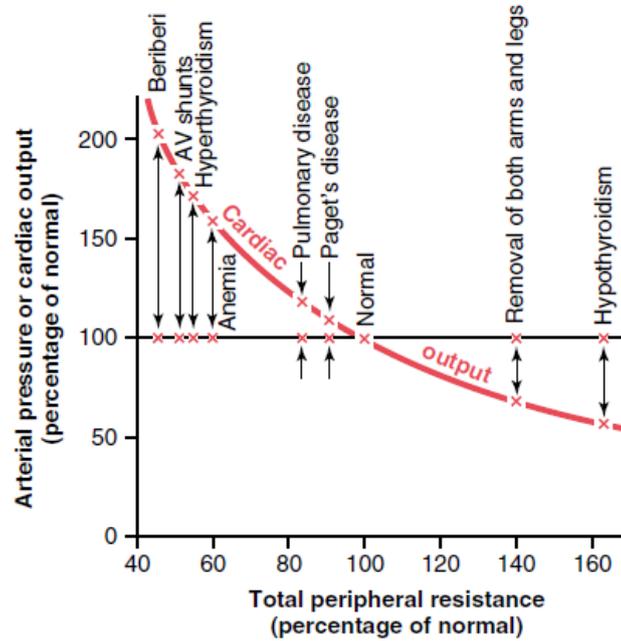


Figura 1.5: Relazione tra CO e TPR[1]

La resistenza vascolare sistemica dipende da tre fattori principali:

- Lunghezza dei vasi sanguigni
- Diametro dei vasi sanguigni
- Viscosità del sangue

Relativamente a quanto detto in riferimento all'equazione 1.3, si faccia riferimento alla figura 1.6, indicativa della *legge di Poiseuille*, la quale afferma che il flusso sanguigno è proporzionale a R^4 : una piccola variazione di diametro comporta una variazione sostanziale della resistenza al flusso e della capacità del sangue a circolare nel sistema vascolare.

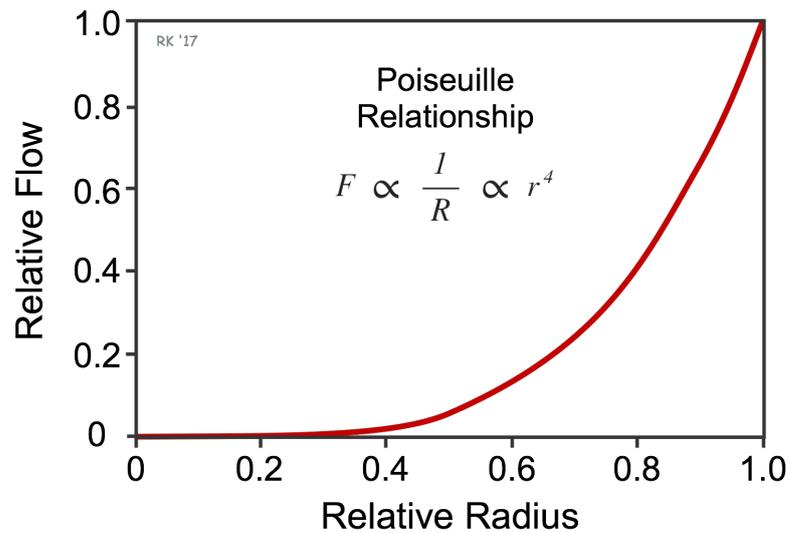


Figura 1.6: Legge di Poiseuille: dipendenza del flusso dal raggio del condotto

<https://www.cvphysiology.com/Hemodynamics/H003>

Caratteristiche meccaniche e strutturali dei vasi sanguigni

I vasi sanguigni formano una rete di condotti che trasportano il sangue nei vari distretti dell'organismo[7]. Le arterie trasportano il sangue ossigenato dal cuore verso la periferia in modo da rifornire i tessuti di ossigeno e sostanze nutritive per mezzo dei capillari; le vene raccolgono il sangue povero di ossigeno dalla rete capillare per poi riportarlo verso il cuore.

Arterie e vene sono composte da tre strati concentrici(Fig.1.7):

- Tunica intima
- Tunica media
- Tunica avventizia

La *tunica intima* è lo strato interno più sottile, con uno spessore attorno ai 10 μm [7], formato da un layer di cellule endoteliali. Lo strato endoteliale è l'unico tessuto biologico sul quale il sangue non coagula, quindi è di fondamentale importanza.

Tali cellule presentano un sistema di meccanoettori costituito da glicocalici, i quali risentono degli sforzi meccanici dovuti al flusso sanguigno e trasmettono tale informazione alle cellule, innescando così un pathway biochimico che permette al vaso di dilatarsi o restringersi a seconda che la portata di sangue aumenti o diminuisca, rispettivamente[7]. La *tunica media* costituisce generalmente lo strato più spesso della parete vasale ed ha strutture differenti in diverse parti del sistema cardiovascolare. Nelle grandi arterie, è costituita da lamine elastiche fenestrate alternate a fibre di collagene e cellule muscolari lisce. L'elevata presenza di elastina permette al vaso di dilatarsi durante la sistole cardiaca, accumulando un importante volume di sangue, per poi espellerlo durante la diastole grazie all'azione elastica che tende a riportare il vaso al diametro iniziale. In questo modo il carattere pulsatile del flusso sanguigno dovuto al ciclo cardiaco si smorza nell'albero arterioso, assumendo un valore di pressione e portata costante a livello dei capillari. Nelle piccole arterie e nelle vene, la tunica media è costituita prevalentemente da cellule muscolari lisce che regolano il tono della parete vasale, con una piccola percentuale di collagene ed elastina. La *tunica avventizia* costituisce lo strato più esterno, ed è composta sostanzialmente da tessuto connettivo che conferisce struttura al vaso. Tra la tunica intima e la tunica media è presente uno strato di elastina chiamato lamina elastica interna, mentre tra la tunica media e l'avventizia è interposta la lamina elastica esterna.

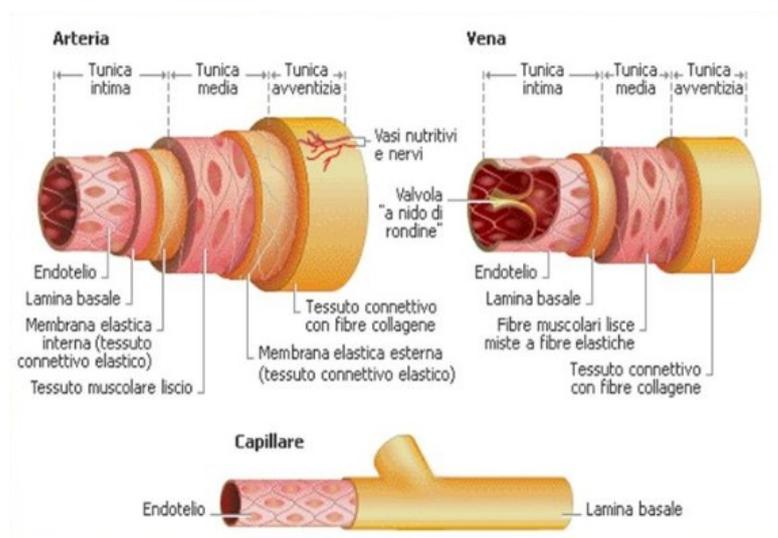


Figura 1.7: Struttura dei vasi

<https://www.didascienze.it/vasi-sanguigni.html>

1.2.2 Ritorno venoso

Il ritorno venoso, ovvero la quantità di sangue che dalla periferia ritorna verso il cuore, dipende sia dalla resistenza periferica totale sia dal gradiente pressorio dovuto alla differenza tra la *pressione sistemica media di riempimento* e la *pressione atriale destra*[1].

La *pressione dell'atrio destro* esercita una forza che tende ad opporsi al flusso sanguigno che dal sistema venoso ritorna al cuore[1], mentre la *pressione sistemica media di riempimento* (PSMR) è una misura del grado di riempimento della circolazione sistemica e corrisponde alla pressione presente in ogni tratto del sistema circolatorio una volta arrestato il flusso sanguigno. Questa pressione è determinata dal volume sanguigno presente nel sistema venoso: una parte di tale volume riempie il letto vascolare senza sviluppare pressioni apprezzabili su di esso, e viene definito "*unstressed volume*", mentre un aumento di volume ematico al di sopra di tale livello rappresenta lo "*stressed volume*", il quale determina un

incremento pressorio a livello delle pareti vasali. Maggiore è lo stressed volume e maggiore sarà la PSMR e la sua capacità di spingere il sangue verso il cuore[8], essendo il ritorno venoso regolato dal gradiente esistente tra le due pressioni sopra enunciate. Al di sotto dei -2 mmHg di pressione nell'atrio destro, l'andamento del ritorno venoso presenta un plateau, che si mantiene fino a pressioni al di sotto dei -50 mmHg[1], dovuto ad un collasso delle vene in ingresso alla zona toracica, il quale previene l'ulteriore afflusso di sangue proveniente dalla circolazione sistemica. Come mostrato in figura 1.8, superati i -2 mmHg l'entità del ritorno venoso inizia a diminuire in quanto si verifica un progressivo decremento del gradiente pressorio causato da un innalzamento della pressione nell'atrio destro; tale diminuzione prosegue fino al totale annullamento del ritorno venoso, corrispondente ad una condizione di equilibrio tale per cui la pressione atriale destra eguaglia la pressione sistemica media di riempimento[1].

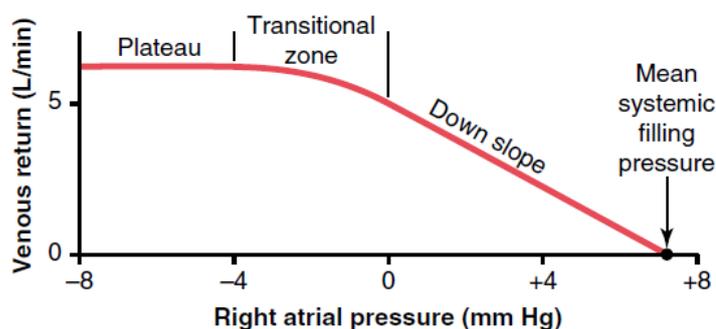


Figura 1.8: Curva del ritorno venoso in funzione della pressione dell'atrio destro[1]

Un valore di riferimento per la pressione sistemica media di riempimento è di 7 mmHg, ed eventuali discostamenti da tale valore comportano una variazione della curva del ritorno venoso(Fig.1.9); in particolar modo, l'entità del ritorno venoso sarà maggiore o minore a seconda che la PSMR sia superiore o inferiore a 7 mmHg, rispettivamente[1].

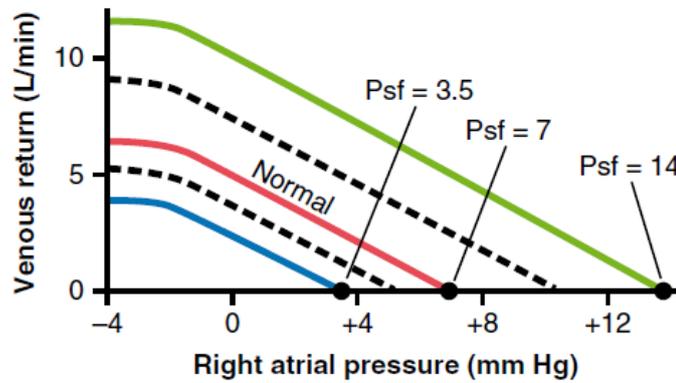


Figura 1.9: Variazione del valore della PMSR ed effetto sulla curva del ritorno venoso[1]

La pressione nell’atrio destro può essere stimata, in un cuore sano, tramite una misura della pressione venosa centrale (CVP)[9][10], ovvero la pressione presente nel tratto finale della vena cava superiore, che può essere misurata mediante un catetere inserito nella vena giugulare interna qualora il paziente non presenti un catetere venoso centrale[10].

Un metodo non invasivo per stimare la CVP è l’ispezione ecografica della *vena cava inferiore*: si valuta la pulsatilità di quest’ultima durante il ciclo respiratorio ottenendo l’indice cavale ($CV = Caval Index$), definito come:

$$CV = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{max}} \quad (1.4)$$

dove D_{max} e D_{min} rappresentano rispettivamente il diametro massimo e minimo della vena cava inferiore.

1.2.3 Cardiac output in funzione della pressione atriale destra

Considerando la pressione atriale destra pari a 0 mmHg, un valore normale di gittata cardiaca in un soggetto sano è pari a circa 5 L/min[11]. Al di sotto di 0

mmHg, la gittata cardiaca diminuisce fino ad annullarsi in corrispondenza di una pressione atriale di circa -4 mmHg, fenomeno dovuto alla legge di Frank-Starling precedentemente descritta. Per valori di pressione al di sopra di 0 mmHg, si ha un incremento della gittata cardiaca, fino a raggiungere un plateau in corrispondenza di 3-4 mmHg, dove CO raggiunge il suo massimo valore, circa pari a 3-4 volte quello normale(Fig.1.10).

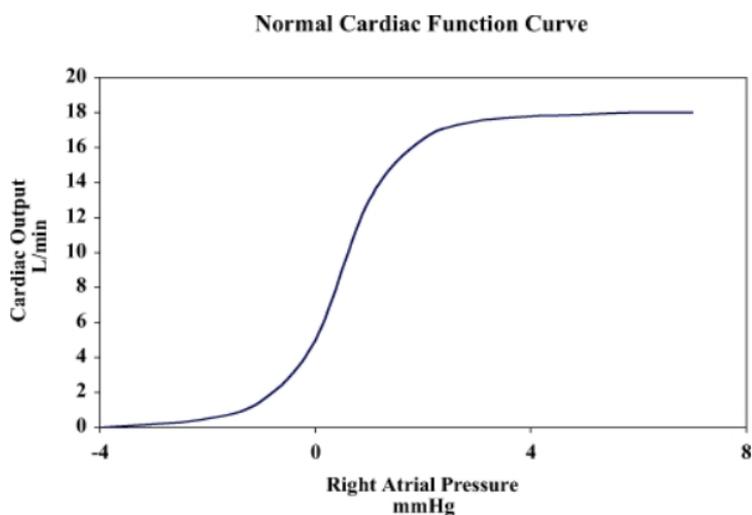


Figura 1.10: Andamento di CO in funzione della pressione atriale destra[1]

L'intersezione tra la curva riportata in figura 1.8 e quella di figura 1.10 rappresenta il *punto di equilibrio*[1] del sistema circolatorio: è bene notare come in condizioni stazionarie, la gittata cardiaca eguaglia il ritorno venoso.

Inoltre, un aumento del ritorno venoso si traduce in un netto aumento della gittata cardiaca, con una traslazione del punto di equilibrio(Fig.1.11).

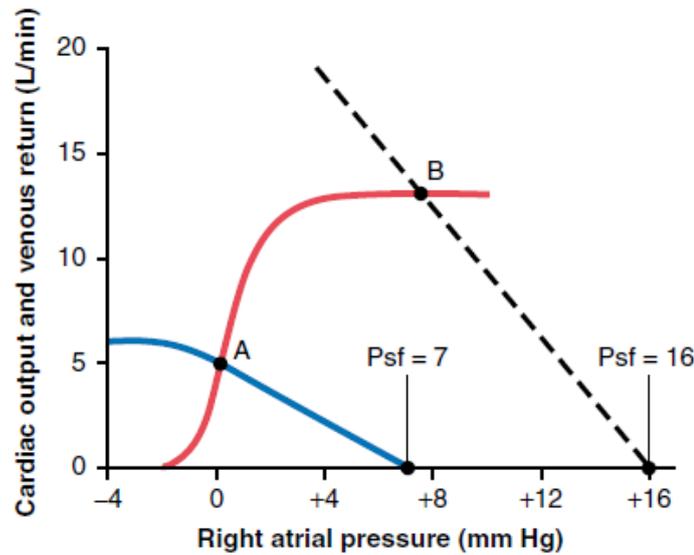


Figura 1.11: Punto di equilibrio[1]

1.3 Distensibilità dei vasi sanguigni

Una delle caratteristiche più importanti per i vasi sanguigni è la distensibilità, ovvero la loro capacità di accomodare le variazioni di flusso contraendosi o allargandosi grazie all'azione delle cellule muscolari lisce presenti nella parete vasale, moderata da tessuto connettivo, sostanze vasoattive e dal sistema nervoso autonomo[12]. La distensibilità è definita come la variazione del volume del vaso in rapporto alla variazione di pressione e al volume originale del vaso stesso, come riportato nell'equazione 1.5:

$$D = \frac{\Delta V}{\Delta P V_0} \quad (1.5)$$

Moltiplicando D per il volume originale del vaso (V_0), si ottiene la *compliance*:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (1.6)$$

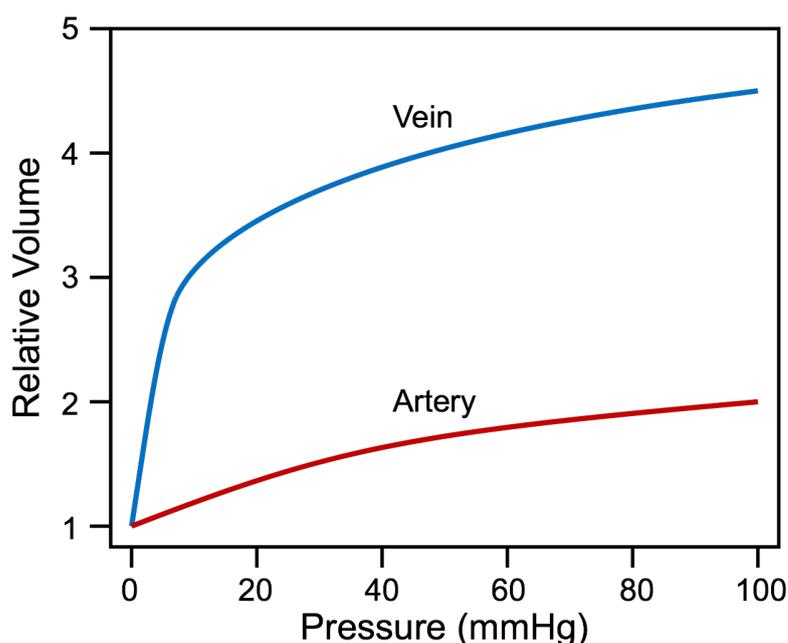


Figura 1.12: Curva Pressione-Volume per arterie (in rosso) e vene (in blu)

<https://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP004>

Per le arterie il fatto di essere complianti permette loro di potersi dilatare durante il picco pressorio sistolico, incamerando energia meccanica da rilasciare durante la successiva fase diastolica, in modo da rendere il carattere pulsatile del flusso sanguigno il più omogeneo possibile. Considerando le curve riportate in figura 1.12, la compliance rappresenta la pendenza della retta tangente a tali curve: è possibile notare come alle basse pressioni la compliance arteriosa sia considerevolmente inferiore a quella venosa. Questo è dovuto alla differente struttura dei due vasi, in quanto le arterie dovendo sopportare pressioni molto più elevate hanno una parete vasale ben più spessa, e questo le rende ovviamente più rigide.

Dato che le vene sono generalmente sottoposte a pressioni inferiori ai 20/30 mmHg, allora in accordo con la figura 1.12, in condizioni fisiologiche sono in grado di accomodare un elevato volume sanguigno in risposta ad una piccola variazione di pressione: questo è il motivo per cui circa il 75% del sangue di un individuo

è contenuto nel sistema venoso[12]. L'andamento della compliance è non lineare, in quanto i vasi sanguigni non sono materiali omogenei: a pressioni elevate il contributo del collagene rende i vasi più rigidi diminuendo il valore di compliance.

1.3.1 Fenomeno dello stress-relaxation

Lo stress-relaxation è un fenomeno che si verifica nei tessuti biologici, in particolar modo nei vasi sanguigni, ed è legato alle proprietà viscoelastiche di quest'ultimi. Nell'ipotesi di aumentare in maniera controllata il volume di sangue all'interno del vaso e di controllare l'andamento della pressione, si verificherà un'iniziale innalzamento di quest'ultima e successivamente una graduale diminuzione, mantenendo il volume costante. Tale fenomeno può essere spiegato tramite la legge di Laplace[13], la quale afferma che la pressione nel vaso è proporzionale al rapporto tra la tensione di parete e il raggio del vaso stesso, ovvero (Eq.1.7):

$$P \propto \frac{T}{r} \quad (1.7)$$

Si nota come a parità di raggio, e quindi di volume, la pressione diminuisce a causa di una diminuzione della tensione di parete che nel caso dei vasi sanguigni è regolata dal *tono muscolare* del vaso. A causa di questa caratteristica dei vasi, si può parlare di due differenti tipi di compliance sulla base del tempo di applicazione dello stimolo:

- Compliance statica
- Compliance dinamica

Nel caso in cui la tempistica dello stimolo risulti minore dell'innescò del fenomeno dello stress-relaxation, dell'ordine di pochi secondi, allora il vaso presenterà un comportamento meno compliant, ovvero avrà una maggior rigidità. Qualora invece lo stimolo venga applicato per un tempo sufficiente a far in modo che si

inneschi lo stress-relaxation, allora la compliance del vaso dipenderà dalla velocità di applicazione dello stimolo stesso, assumendo un valore tanto maggiore quanto più lenta è l'applicazione dello stimolo, fino a raggiungere asintoticamente il valore di compliance statica.

Capitolo 2

Pulse Wave Velocity

La *Pulse Wave Velocity*, abbreviata con PWV, è una misura della velocità di propagazione di un impulso pressorio all'interno di un vaso sanguigno che viene utilizzato in ambito clinico per la valutazione della rigidità del vaso stesso, tramite l'equazione di Frank/Bramwell-Hill, assumendo il fluido incomprimibile all'interno di un condotto elastico:

$$PWV = \frac{1}{\sqrt{\rho D}} \quad (2.1)$$

dove D è la distensibilità del vaso e ρ la densità del sangue. La PWV viene considerata principalmente per i vasi arteriosi e rappresenta inoltre un indice di rischio cardiovascolare[14][15], in quanto maggiore è la rigidità del vaso, maggiore sarà lo sforzo compiuto dal cuore durante la sistole per eiettare lo stesso volume di sangue. La sua misura può essere fatta in maniera totalmente non invasiva tramite diverse tecniche, come ad esempio quella tonometrica, impedenziometrica, piezoelettrica o con tecnica US-Doppler[16]. A prescindere dalla tecnica utilizzata, l'idea di base è quella di registrare l'impulso pressorio da due siti differenti dell'albero arterioso e valutare il tempo necessario affinché viaggi dal sito prossimale a quello distale. Sia D la distanza tra i due siti considerati, e Δt l'intervallo temporale,

allora la PWV sarà pari a:

$$PWV = \frac{D}{\Delta t}$$

Per la misura arteriosa si sfrutta generalmente la distanza tra la carotide comune e la femorale comune(Fig.2.1), in quanto tale distanza racchiude con una buona approssimazione il decorso dell'aorta[16].

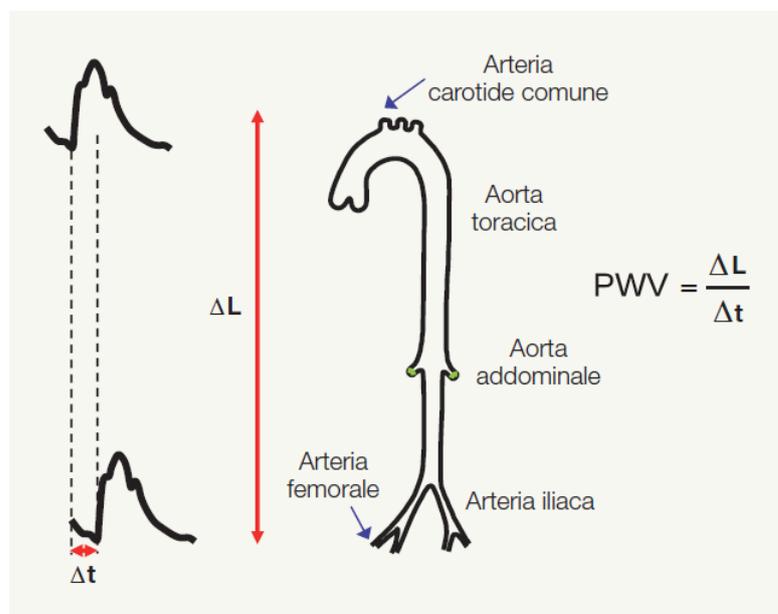


Figura 2.1: Misura della PWV arteriosa[16]

2.1 Venous Pulse Wave Velocity

Il sistema venoso ha il compito di riportare il sangue dalla circolazione sistemica al cuore, ed inoltre data la sua distensibilità funge da riserva di sangue per l'organismo, garantendo il riempimento del cuore destro nonostante variazioni significative del volume circolatorio[17]. Questi motivi hanno spinto la comunità medica ad indagare ed analizzare più in dettaglio la circolazione venosa, per poter fornire parametri descrittivi dello stato volemico di un soggetto o della risposta alla terapia infusione[18][19], la quale rappresenta un punto cruciale in ambito clinico:

l'infusione di fluidi, in pazienti emodinamicamente instabili[17], ha una buona riuscita solo nel 50% dei casi circa, spiegato da un aumento di gittata cardiaca (i.e., di perfusione di tutti gli organi vitali) nel paziente[20], mentre nella restante parte dei casi può causare un aggravarsi del quadro clinico del paziente, fino ad avere conseguenze anche letali[21].

È dunque di fondamentale importanza poter riuscire a stabilire in una maniera quanto più semplice se l'infusione sia necessaria o meno. Un parametro che può essere indicativo dello stato emodinamico del paziente, evitando approcci invasivi come la misura della pressione venosa centrale tramite catetere[18], è la Venous Pulse Wave Velocity (vPWV), ovvero la PWV valutata nel comparto venoso, in quanto essendo le vene dei vasi molto complianti, ospitando la maggior quota di sangue dell'intero organismo, allora una misura della loro rigidità fornisce indirettamente una misura dello stato di riempimento venoso.

2.1.1 Influenza della respirazione sulla pressione venosa

La respirazione è il processo biochimico attraverso il quale viene introdotto nell'organismo l'ossigeno necessario al mantenimento delle funzioni vitali e contemporaneamente viene espulso da quest'ultimo l'anidride carbonica prodotta dai processi metabolici organici.

La respirazione si divide in *inspirazione* ed *espirazione*. Durante l'inspirazione, l'espansione della gabbia toracica dovuta alla contrazione dei muscoli inspiratori permette l'ingresso di aria nei polmoni determinando una diminuzione della pressione intrapleurica: questo comporta una dilatazione dei polmoni e delle camere cardiache, in quanto la diminuzione della pressione intratoracica rende meno vincolante il contatto tra cuore e polmoni. L'espansione delle camere cardiache si riflette in una diminuzione della pressione atriale destra e, in accordo con quanto precedentemente illustrato, un aumento del ritorno venoso. L'aumento del flusso

sanguigno comporta una diminuzione dello *stressed volume* e conseguentemente una diminuzione temporanea della *pressione venosa periferica*.

L'espiazione invece è un atto passivo che prevede il rilassamento dei muscoli inspiratori accompagnata da una diminuzione del volume polmonare e l'espulsione di aria. In questa fase, avviene il fenomeno opposto a quello descritto per l'atto inspiratorio.

2.1.2 Flussimetria doppler

La flussimetria doppler è una tecnica ultrasonica che permette di analizzare il flusso ematico in un vaso sanguigno, insonato tramite una sonda ecografica, in tempo reale e in maniera non invasiva.

Questa tecnica si basa sull'*effetto doppler*, il quale mette in relazione velocità e frequenza: se esiste un moto relativo tra la sorgente dell'onda acustica e il ricevitore, allora la frequenza dell'onda emessa dalla sorgente apparirà differente al ricevitore, in maniera proporzionale alla velocità del moto. In flussimetria, la sorgente e il ricevitore sono entrambi rappresentati dalla sonda: quest'ultima emette un fascio ultrasonico che interagisce con il flusso sanguigno all'interno di un vaso, e da tale interazione alla sonda ritorna un'onda acustica con una frequenza differente, in quanto gli eritrociti si comportano come dei diffusori isotropici di energia, secondo il *principio di Huygens-Fresnel*. La differenza tra la frequenza dell'onda emessa e quella dell'onda ricevuta viene definita *frequenza doppler* o *scarto doppler*, ed in flussimetria è pari a (Eq. 2.2):

$$f_D = \frac{2f_0v \cos \theta}{c} \quad (2.2)$$

dove f_0 corrisponde alla frequenza dell'onda emessa dalla sonda, v alla velocità del sangue, e θ è l'angolo compreso tra la direzione di insonazione e la direzione del vettore velocità di flusso sanguigno. Dall'equazione 2.2 si può notare come,

per un angolo pari a 90° , l'effetto doppler viene completamente annullato. In ambito clinico, l'angolo ottimale con il quale insonare un vaso è compreso nel range $40-60^\circ$. L'andamento temporale del flusso sanguigno che viene mostrato nel monitor dell'ecografo, viene determinato a partire dallo scarto doppler: l'unità di controllo del dispositivo calcola la FFT (Fast Fourier Transform) del segnale in frequenza, in modo da ottenere l'andamento della trasformata di Fourier in funzione della frequenza stessa. Dato che la velocità e la frequenza sono legate dalla relazione 2.2, considerando che la trasformata di Fourier dello scarto doppler fornisce una stima della distribuzione di velocità degli eritrociti, allora conoscendo quest'ultima per ogni istante temporale, si ottiene il *velocitogramma*, in cui in ascissa è presente la variabile temporale, in ordinata la velocità (proporzionale alla frequenza) e con una codifica colore in toni di grigio viene rappresentata l'intensità della trasformata di Fourier, proporzionale al numero di eritrociti che viaggiano ad una determinata velocità, in un determinato istante temporale.

2.1.3 Misura sperimentale della vPWV

Una prima differenza tra il sistema venoso e quello arterioso è che il primo non presenta una pulsatilità apprezzabile, e dunque ai fini del calcolo della vPWV è necessario generare artificialmente un impulso pressorio in modo da poterne rilevare la velocità di propagazione. Il setup sperimentale prevede dunque[18][19]:

- Sistema di compressione, composto da:
 - Compressore
 - Manicotto gonfiabile
 - Due valvole elettro-pneumatiche digitali (VXE2330-02F-6D01, SMC, Tokyo, Japan), per il gonfiaggio/sgonfiaggio del manicotto pneumatico

- Sensore di pressione (monitor di pressione BP-1, WPI, Sarasota, FL, USA) posto in uscita del manicotto per il monitoraggio continuo della pressione interna a quest'ultimo
- Ecografo con funzionalità doppler (MyLab 25 Gold, ESAOTE, Genova, Italy) equipaggiato con una sonda lineare (LA523, ESAOTE, Genova, Italy)
- Sistema di acquisizione del segnale ECG (Grass Physiodata Amplifier Model 15LT, Astro-Med Inc., West Warwick, USA)
- Fascia estensimetrica per la rilevazione del segnale respiratorio
- Sistema di acquisizione (Micro 1401IIImk, CED, Cambridge, UK, collegato al software Spike2) per acquisire i segnali Doppler, di pressione del manicotto, del segnale ECG e della respirazione; viene inoltre utilizzato per il pilotaggio delle elettrovalvole

Dato che la pressione e il flusso sanguigno nelle vene sono affetti sia dall'attività respiratoria che da quella cardiaca, per una maggiore riproducibilità le misurazioni vengono eseguite a fine espirazione, in quanto rappresenta la fase respiratoria maggiormente riproducibile in termini di pressione intratoracica, e nello stesso istante temporale del ciclo cardiaco, ovvero quello corrispondente al più basso valore di velocità sanguigna, in modo da riuscire a ridurre l'errore aleatorio di lettura commesso quando il flusso venoso basale si sovrappone al flusso indotto dallo stimolo pressorio artificiale[20].

La fase espiratoria risulta maggiormente riproducibile in quanto, al contrario dell'inspirazione, è un atto puramente passivo, in cui la muscolatura si rilassa. Con l'inizio della fase espiratoria avviene il controllo del tracciato ECG: viene rilevata la prima onda R utile ed in base al valore di ritardo impostato all'inizio della prova, si innesca la generazione dell'impulso pressorio, come mostrato in

figura 2.2: è importante che l'impulso di pressione cada nel mezzo delle fluttuazioni cardiache visibili nel velocitogramma, in modo tale da renderne più riproducibile il riconoscimento. Tale impulso viene poi rilevato mediante la sonda ecografica all'altezza del braccio in corrispondenza della vena basilica, essendo quest'ultima una delle maggiori vene superficiali dell'arto superiore.

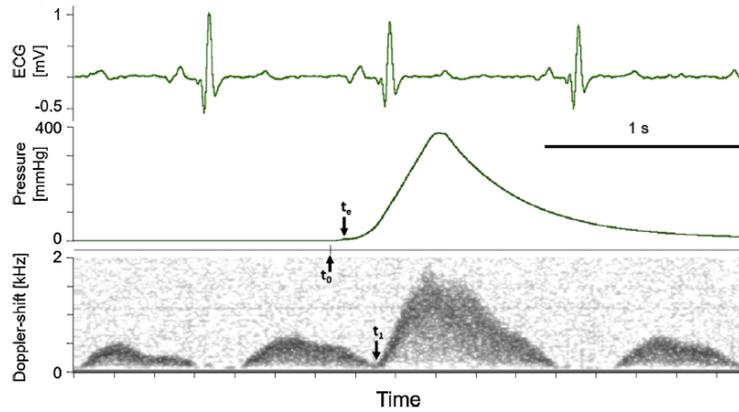


Figura 2.2: Sincronizzazione dell'impulso pressorio con il segnale ECG[19]

Un aspetto importante da considerare è il punto di riferimento della curva dal quale il Δt viene calcolato: ci sono ragioni teoriche che hanno spinto la comunità scientifica a considerare come punto di riferimento l'insorgenza dell'onda pressoria, detta *footprint*, piuttosto che il suo massimo, in quanto il footprint è meno influenzato dalle distorsioni della forma d'onda durante la sua propagazione, dovute ad esempio alle riflessioni d'onda causate dalle biforcazioni e dalle curvature dei vasi[22]. Sia t_e l'istante temporale in cui l'impulso supera i 2 mmHg e t_1 l'istante associato al footprint dell'onda pressoria rilevata con la sonda ecografica, allora conoscendo la distanza manicotto-sonda (d) è facilmente ricavabile il valore di $vPWV$ come (Eq. 2.3):

$$vPWV = \frac{t_1 - t_e}{d} \quad (2.3)$$

Metodi per la determinazione del footprint dell'onda pressoria

L'accuratezza della misura della vPWV dipende anche dal tipo di algoritmo utilizzato per l'identificazione del footprint, come riportato in [22]. I principali metodi sono [23] (Fig. (2.3)):

- Intersezioni delle tangenti
- Massimo della derivata seconda della curva
- Soglia impostata come % del massimo della curva

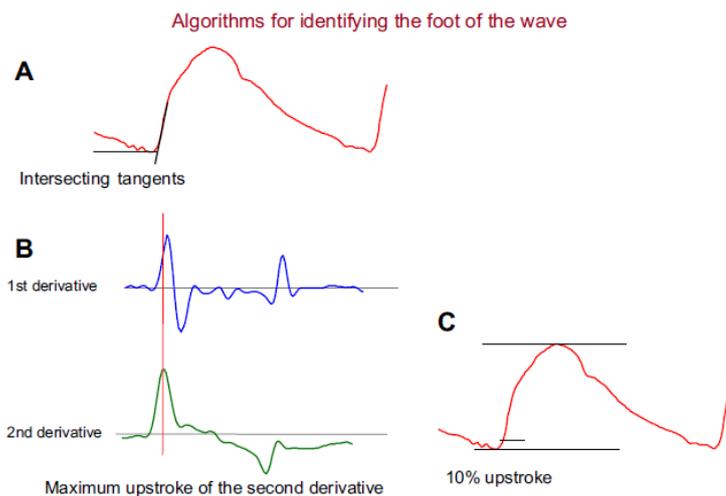


Figura 2.3: Algoritmi per l'identificazione del footprint dell'impulso pressorio [23]

L'algoritmo che prevede l'intersezione tra la tangente orizzontale e la tangente al punto di massima pendenza della curva viene considerato il più attendibile, anche se entrambi i rimanenti vengono comunque ritenuti consistenti [23].

2.2 Fattori che influenzano la vPWV

Dipendenza della vPWV dalla pressione sanguigna

Molti studi hanno confermato il fatto che all'aumentare della pressione sanguigna diminuisce il tempo di transito dell'onda pulsatoria all'interno di un vaso, e quindi data la proporzionalità inversa, aumenta la velocità di propagazione[24][25][26]. Questo incremento è giustificato dalla relazione 2.1, in cui la PWV aumenta al diminuire della distensibilità, e quest'ultima diminuisce all'aumentare della pressione, in accordo con la figura 1.12.

Riassumendo: $P \uparrow \Rightarrow D \downarrow \Rightarrow PWV \uparrow$

Dipendenza della vPWV dal volume sanguigno

Un altro fattore che incide sulla vPWV è il volume sanguigno presente nel vaso. Si è dimostrato come una perdita di sangue dovuta ad un'emorragia[27] comporti un incremento di vPWV, in quanto l'organismo presenta una serie di meccanismi che tentano di ristabilire un normale volume sanguigno circolante, tra cui la vasocostrizione, attraverso la quale diminuisce la quantità di sangue nelle vene, compensando gli effetti delle perdite.

L'aumento di vPWV può essere giustificato facendo alcune considerazioni riguardo la formula di Moens-Korteweg (Eq. 2.4):

$$PWV = \sqrt{\frac{E h}{2 \rho r}} \quad (2.4)$$

- Il modulo elastico dovrebbe aumentare in quanto con la contrazione dei vasi aumenta la loro rigidità
- Nella contrazione il raggio dei vasi diminuisce

È stato inoltre dimostrato che un aumento indotto di volume sanguigno, ad esempio attraverso la *passive leg raising* (PLR), comporta un aumento della velocità di propagazione dell'onda pressoria nelle vene[19].

2.2.1 Possibili utilizzi della vPWV in ambito clinico

Data l'elevata quantità di sangue presente nel sistema venoso, la vPWV può essere un buon indice descrittivo dello stato volemico di un paziente, in quanto variazioni pressorie e di volume sanguigno si riflettono in variazioni della velocità di propagazione dell'impulso pressorio nelle vene.

Questo aspetto può essere sfruttato in ambito clinico per verificare se un soggetto risponde o meno ai test dinamici[21] atti a modificare momentaneamente il precarico cardiaco nel paziente, valutandone eventuali differenze, rispetto allo stato di riposo, nella gittata cardiaca: in base alla risposta positiva o negativa del soggetto a tale stimolo, ovvero un aumento considerevole di CO, generalmente sopra il 10% rispetto alla condizione di riposo, si può decidere se intraprendere o meno la terapia infusionale, migliorandone l'efficacia e riducendo il pericolo ad essa associato[21]. Per i pazienti sottoposti all'infusione di liquidi, la vPWV permette il monitoraggio del livello di riempimento vascolare, o per quanto riguarda i soggetti dializzati, è possibile tramite tale indicatore poter rilevare un'eccessiva deplezione di liquidi[19].

Capitolo 3

Modelli matematici per l'analisi del sistema cardiovascolare

I modelli matematici rappresentano un importante strumento per lo studio dei fenomeni fisiologici, o patologici, che avvengono a livello del sistema cardiocircolatorio.

I modelli si suddividono in due categorie principali (Fig.3.1):

- Modelli a parametri concentrati

- Modelli a parametri distribuiti

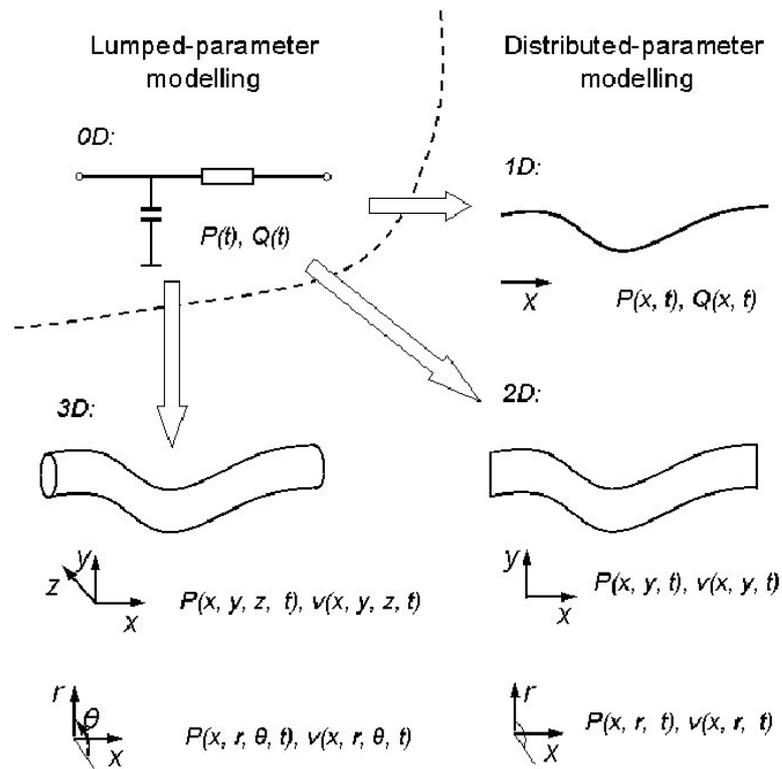


Figura 3.1: Confronto tra i diversi livelli di modellazione[28]

3.1 Modelli a parametri distribuiti

Per *parametri distribuiti* si intendono quei parametri che dipendono sia dalla variabile temporale t che dalle coordinate spaziali (x, y, z) e in base al numero di coordinate spaziali di dipendenza, i modelli vengono definiti rispettivamente come monodimensionali ($1-D$), bidimensionali ($2-D$) o tridimensionali ($3-D$).

Un modello tridimensionale è necessario per caratterizzare flussi sanguigni complessi, come ad esempio quelli presenti nei ventricoli, in prossimità delle valvole cardiache o delle biforcazioni, oppure dovuti a condizioni patologiche. I modelli 2-D invece riescono a rappresentare le variazioni radiali della velocità in vasi asimmetrici, ed infine nei modelli monodimensionali la velocità viene integrata rispetto all'area del

vaso, fornendo un'indicazione di flusso basata su semplificazioni assunte riguardo il profilo di velocità[28].

3.2 Modelli a parametri concentrati

I modelli a *parametri concentrati* invece, si basano sull'ipotesi che le variabili fondamentali, come ad esempio pressione e portata, siano distribuite in maniera uniforme in ogni punto dello spazio e dunque siano dipendenti solamente dalla variabile temporale[29].

Quest'ultimo approccio permette di simulare l'emodinamica del sistema cardiovascolare attraverso un'analogia con i circuiti elettrici: il gradiente pressorio presente tra due punti differenti del sistema circolatorio movimenta il sangue all'interno dei vasi, i quali sono caratterizzati da un'impedenza intrinseca data dalla geometria del vaso stesso e dalle caratteristiche reologiche del fluido che vi scorre, in maniera equivalente alla corrente che scorre in un circuito, caratterizzato da una certa impedenza elettrica, per mezzo di una differenza di potenziale[30].

Da tale analogia ne derivano le seguenti considerazioni:

- il flusso sanguigno è l'equivalente della corrente elettrica
- il gradiente pressorio è l'equivalente del potenziale elettrico
- l'attrito tra il sangue e la parete vasale, l'inerzia del fluido ematico e la compliance del vaso sono rispettivamente l'equivalente di resistenza, induttanza e capacità in un circuito elettrico

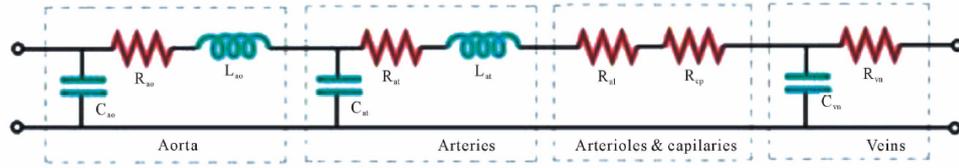


Figura 3.2: Esempio di circuito RLC per la modellazione vascolare[30]

Come riportato in figura 3.2, è possibile rappresentare uno o più segmenti del sistema circolatorio tramite la serie o il parallelo di circuiti RLC: la tensione ai capi di ogni condensatore rappresenta la pressione presente in quel determinato segmento vascolare, e tramite la *legge di Ohm* (Eq.3.1) è facilmente ricavabile la corrente che scorre tra i vari nodi:

$$I = \frac{\Delta V}{Z} \quad (3.1)$$

dove ΔV è la differenza di potenziale tra due nodi e Z l'impedenza rappresentata dal termine resistivo e induttivo.

Dalla meccanica dei fluidi la legge di Ohm è l'equivalente della legge di Poiseuille per un fluido in moto stazionario, secondo la quale (Eq. 3.2):

$$Q = \frac{\Delta P}{R_{idr}} \quad (3.2)$$

dove R_{idr} è la resistenza idraulica del condotto, in tal caso del vaso sanguigno.

Nota la corrente che scorre nel condensatore, è possibile calcolare la tensione ai suoi capi integrando l'equazione 3.3:

$$I = C \frac{dV}{dt} \quad (3.3)$$

dove I viene determinata applicando la legge di Kirchhoff delle correnti, tale per cui la somma delle correnti entranti ed uscenti da un nodo è pari a zero. Estendendo

tale concetto alla fluidodinamica vascolare, quest'ultimo si può tradurre in un bilancio di massa del liquido ematico.

3.2.1 Calcolo dei parametri R, L , C

Il sangue incontra una certa resistenza nello scorrere all'interno di un vaso, in quanto l'attrito tra il fluido sanguigno e le pareti vasali rappresenta un ostacolo all'avanzamento della massa ematica. In particolar modo, tale resistenza dipende sia dalle caratteristiche geometriche del vaso, sia da quelle reologiche del sangue. Nell'equazione 3.4 viene riportata l'espressione relativa alla R_{idr} relativa alla legge di Poiseuille:

$$R_{idr} = \frac{8 l \pi \mu}{A^2} \quad (3.4)$$

in cui l rappresenta la lunghezza del segmento considerato, μ la viscosità del sangue ed A l'area del vaso.

Per quanto riguarda la *viscosità*, quest'ultima è una proprietà intrinseca del fluido, che tiene conto dell'attrito tra i filetti fluidi che scorrono gli uni sugli altri, aumentando la resistenza allo scorrimento. Questa proprietà dipende dalla natura chimica del fluido considerato, ma anche dal fatto che quest'ultimo risulti omogeneo o meno. Il sangue è un fluido non omogeneo, in quanto composto da una parte corpuscolata (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) e da una parte liquida, ovvero il plasma, che a sua volta contiene proteine, come l'albumina e il fibrinogeno, ed elettroliti.

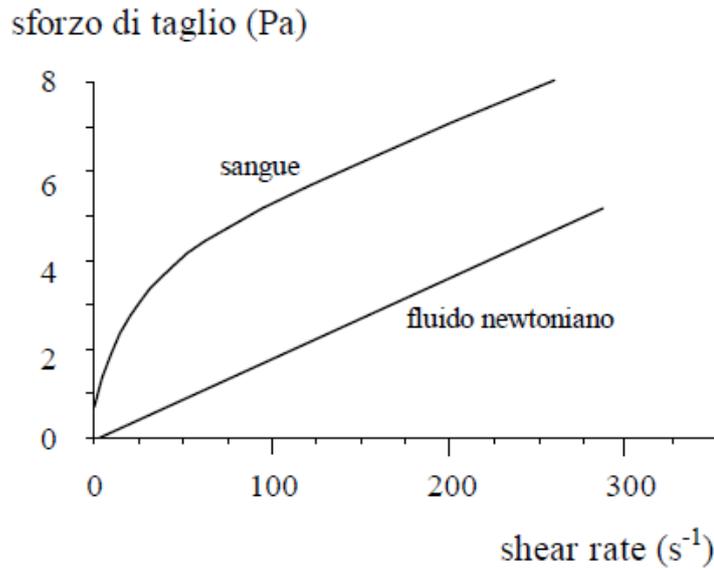


Figura 3.3: Confronto tra un fluido newtoniano e il sangue

In figura 3.3 è riportato l'andamento tipico di un fluido newtoniano ed il sangue, considerando in ordinata lo sforzo di taglio e in ascissa lo *shear rate*, ovvero la frequenza con la quale tale sforzo viene applicato al fluido. Come risulta dalla figura, si definisce *fluido newtoniano* un fluido in cui la relazione *sforzo di taglio - shear rate* è lineare e la viscosità è pari al coefficiente angolare della retta, mentre vengono definiti *non newtoniani* tutti quelli che non rispettano tale condizione.

Per il sangue è facile notare come la viscosità sia molto elevata a bassi shear rate, mentre risulta ben descrivibile tramite un modello newtoniano quando il gradiente di velocità è più elevato. Alle basse velocità infatti, avviene la formazione di aggregati di globuli rossi, detti *rouleaux*, che comportano un netto aumento della viscosità sanguigna.

Un altro fattore che concorre al valore di viscosità è l'ematocrito, ovvero la percentuale in volume della parte corpuscolata del sangue: maggiore è il numero di elementi figurati, maggiore sarà la viscosità.

Nella pratica, nei vasi con un diametro superiore a circa 0.3 mm, può essere considerata una valida semplificazione considerare il sangue come un fluido omogeneo e newtoniano, in quanto la dimensione degli elementi corpuscolati è di circa due ordini di grandezza inferiore rispetto alla dimensione caratteristica del condotto. Valori normalmente accettati di viscosità del sangue intero sono 3-4 cP (centiPoise), dove un *centiPoise* è pari a 10^{-3} Pa·s.

Per quanto riguarda l'*inerzanza*, quest'ultima tiene conto dell'inerzia del sangue, il quale si oppone alla variazione di moto dovuta al gradiente pressorio presente nel tratto di vaso considerato:

$$L = \frac{9 l \rho}{4 A} \quad (3.5)$$

Dall'equazione 3.5 si nota una proporzionalità diretta tra il parametro L e la densità sanguigna ρ , in quanto maggiore è la massa del liquido da spostare, maggiore sarà la sua inerzia.

La densità del sangue intero è funzione dell'ematocrito, e tale relazione è descritta dall'equazione 3.6:

$$\rho_s = (1 - H_t)\rho_p + H_t\rho_{gr} \quad (3.6)$$

dove ρ_p è la densità del plasma e ρ_{gr} è la densità della parte corpuscolata, che in condizioni normali risultano pari a circa $1035 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ e $1090 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$, rispettivamente. Ne consegue che per un ematocrito pari a $H_t = 45\%$, la densità del sangue intero è di circa $1060 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$.

Infine la *compliance* (o capacitanza) viene calcolata come (Eq. 3.7):

$$C = \frac{3 l \pi r^3}{2 E h} \quad (3.7)$$

in cui r è il raggio del vaso, h il suo spessore ed E il modulo elastico, o modulo di Young[31]. Quest'ultimo dipende dalla combinazione delle proprietà meccaniche degli elementi costituenti le pareti vasali, dunque l'elastina, il collagene e le cellule muscolari.

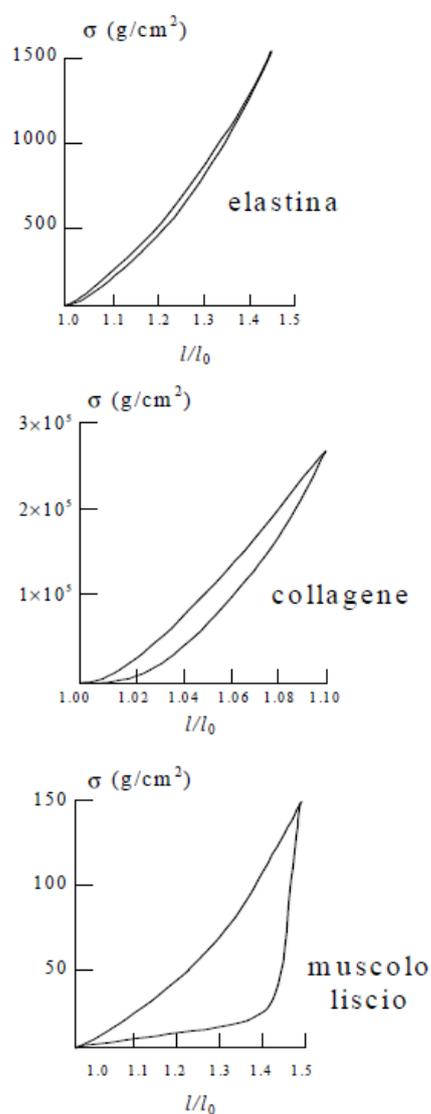


Figura 3.4: Caratteristiche meccaniche delle componenti dei vasi sanguigni

In figura 3.4 sono rappresentati gli andamenti generali delle curve *sforzo-deformazione* per ognuno degli elementi sopra citati: si nota come la maggior rigidità è associata al collagene, il quale presenta un modulo elastico di tre-quattro ordini di grandezza maggiore rispetto all'elastina e alla componente muscolare, rispettivamente. Il collagene, fornendo stabilità al vaso, dà il suo contributo meccanico per valori di sforzi, e dunque di pressioni, al di sopra di quelli fisiologici, mentre le altre due componenti sono responsabili del comportamento meccanico del vaso in condizioni normali, quindi entro il range fisiologico di pressioni.

3.2.2 Obiettivo dello studio

Per quanto detto in precedenza, la misura della vPWV potrebbe rappresentare un indice emodinamico di interesse clinico per l'inquadramento generale dello stato ematico di un paziente, attraverso l'acquisizione non invasiva con metodo ultrasonico di un'onda pulsatoria generata artificialmente che si propaga nel comparto venoso. A tale scopo, il lavoro di questa tesi è proiettato nel modellare, tramite un modello a parametri concentrati, la generazione di onde pulsatorie a livello del polso e la loro propagazione nel sistema venoso dell'arto superiore, considerando il posizionamento di un'ipotetica sonda ecografica per la rilevazione dell'impulso in corrispondenza della vena basilica nella zona prossimale del braccio.

L'obiettivo di tale modello è quello di replicare, con le dovute semplificazioni, il fenomeno oggetto di studio, e permettere di identificare le variabili che entrano in gioco nella stima della vPWV.

Attraverso una procedura sperimentale su soggetto, lo stesso sottoposto alla misura di velocità dell'impulso pressorio, sono state ricavate le curve *pressione-volume* relative alla vena basilica, a livello sia del braccio che dell'avambraccio in prossimità della fossa cubitale del gomito. Da tali curve sono stati estrapolati gli andamenti della compliance dei due segmenti in funzione della pressione nel vaso, poi introdotti

nel modello.

Tale scelta è in accordo con l'equazione di Frank/Bramwell-Hill, riscritta nella forma (Eq. 3.8):

$$PWV = \sqrt{\frac{VdP}{\rho dV}} \quad (3.8)$$

In definitiva, in questa tesi viene presentato un possibile approccio alla modellazione della PWV nel comparto venoso.

Capitolo 4

Materiali e Metodi

4.1 Determinazione della curva pressione-volume nella vena basilica

4.1.1 Protocollo di misura

Dato che la misura della vPWV viene effettuata considerando il passaggio dell'impulso pressorio nella vena basilica e che tale vena è una delle principali vene dell'arto superiore, si è scelto di caratterizzare sperimentalmente quest'ultima in termini di compliance. Per ottenere la curva pressione-volume del vaso sono stati eseguiti i seguenti step:

1. applicazione di una cuffia pneumatica nell'arto superiore per la generazione di una pressione esterna
2. acquisizione delle immagini ecografiche tramite una sonda lineare posta il più vicino possibile al manicotto pneumatico
3. segmentazione delle immagini ecografiche per il calcolo dell'area a diversi livelli di pressione

Prima di applicare il manicotto pneumatico, l'arto del soggetto viene posto in un supporto inclinato, in modo da far svuotare e collassare il vaso nel tratto d'interesse: questo permette di approssimare a zero la pressione nel vaso e dunque di indagare eventuali variazioni di volume anche per bassi valori di pressione.

Una volta applicato il manicotto, si sistema la sonda ecografica perpendicolarmente al vaso e in prossimità della cuffia, in modo da evitare il salto idrostatico e dunque considerare la pressione nel vaso insonato pari a quella nel manicotto. La sonda viene inserita in un apposito *holder* per evitare eventuali artefatti dovuti ai movimenti dell'operatore che esegue l'esame. L'accoppiamento sonda-arto deve avvenire per mezzo di un gel apposito per acquisizioni ecografiche, il quale serve a creare una continuità tra la sonda e i tessuti in modo da evitare che gli US vengano completamente riflessi a causa della differenza tra l'impedenza acustica dell'aria e dei tessuti stessi. Inoltre, l'utilizzo di una quantità abbondante di gel permette anche di mantenere una certa *distanza* tra la sonda e il vaso sanguigno insonato, evitando che durante la dilatazione del vaso stesso, quest'ultimo entri in contatto con la sonda e venga compresso.

4.1.2 Pressione di gonfiaggio del manicotto

Il profilo di pressione utilizzato per il gonfiaggio del manicotto è mostrato in figura 4.1:

La rampa di pressione parte da un valore nullo e cresce linearmente fino ad un massimo di circa 60 mmHg, in un tempo pari a 155 secondi circa. La fase di scarico presenta il medesimo andamento.

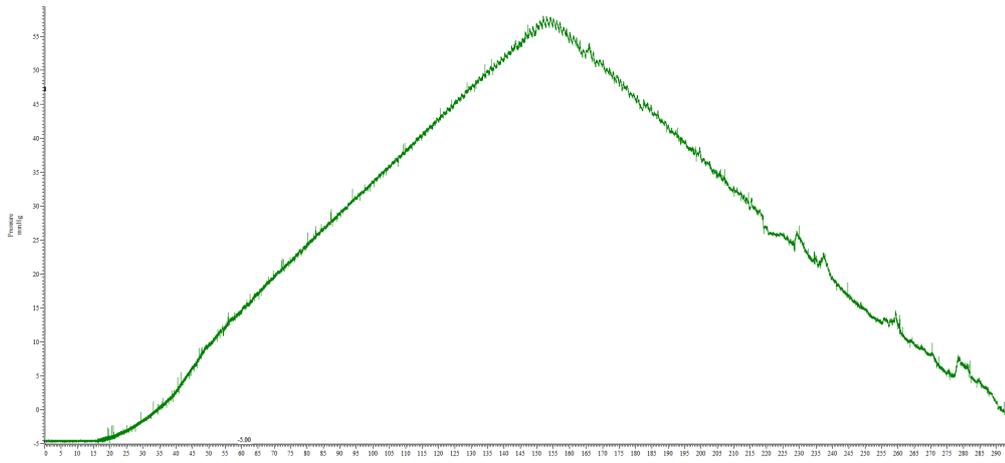


Figura 4.1: Profilo pressorio per il gonfiaggio della cuffia pneumatica

4.1.3 Segmentazione delle immagini ecografiche

Una volta terminata la procedura, il video ecografico viene importato in Matlab® per l'estrazione dei frame sui quali eseguire le segmentazioni del vaso.

Quest'ultima operazione, eseguita con il software ImageJ®, permette di tracciare il contorno del vaso in esame, come riportato in figura 4.2, e fornisce i valori di area e perimetro relativi alla porzione selezionata.

Conoscendo la pressione relativa ad ogni istante temporale (Fig. 4.1), dopo aver segmentato i frame precedentemente estratti, è possibile graficare l'andamento dell'area in funzione della pressione, interpolando i vari punti mediante il *Curve Fitting Toolbox* di Matlab®.

Per la caratterizzazione della compliance da inserire nel modello, si è scelto di utilizzare la curva pressione-volume di andata, ovvero ottenuta durante la fase di gonfiaggio della cuffia pneumatica, nell'ipotesi che il fenomeno dello stress-relaxation discusso nella sezione 1.3.1 sia maggiormente espresso nella curva di ritorno, la quale probabilmente si avvicina di più alla caratterizzazione della compliance statica.



Figura 4.2: Segmentazione del vaso sanguigno per il calcolo dell'area

Considerando che il modello simula un fenomeno molto rapido, allora la scelta è ricaduta sulla porzione della curva meno influenzata dal fenomeno di rilassamento.

4.1.4 Compliance della vena cefalica

Per caratterizzare la compliance della cefalica in funzione della pressione, sono stati utilizzati i dati della curva pressione-volume presenti in letteratura[32], acquisiti posizionando la sonda ecografica nell'avambraccio a 5 cm dalla fossa cubitale, quindi pressoché allo stesso livello di quanto è stato fatto per la basilica.

In tale studio, la pressione segue un andamento a gradini, ognuno con un incremento di 10 mmHg e durata di un minuto, da 0 ad 80 mmHg. Ipotizzando una variazione della curva tra avambraccio e braccio pari a quella osservata per la basilica, è stata stimata anche la curva pressione-volume relativa al braccio.

In [32] è riportata una grande variabilità dei dati tra i soggetti partecipanti alla procedura sperimentale, perciò è stata presa come riferimento la curva media tra

tutte le misurazioni, i cui valori sono confrontabili con quelli acquisiti per la vena basilica.

4.1.5 Comportamento viscoelastico dei vasi sanguigni

I vasi sanguigni non presentano un comportamento puramente elastico, bensì viscoelastico, ovvero è presente uno sfasamento tra la pressione trasmurale e la variazione di volume che ne deriva. La viscoelasticità comporta una deformazione del vaso, in questo caso una sua variazione del volume, che è *tempo-dipendente*, come descritto precedentemente nel paragrafo 1.3.1.

Per quanto appena detto, è ragionevole pensare che variazioni molto rapide di pressione dell'ordine di qualche centinaia di *ms*, come quelle dovute all'impulso fornito tramite la cuffia pneumatica, non siano in grado di produrre variazioni significative della geometria del vaso, in quanto il tono muscolare di quest'ultimo non riesce ad adattarsi in maniera istantanea alla variazione dello stimolo.

Secondo questa teoria quindi, per impulsi pressori molto rapidi, il valore della compliance ricavato sperimentalmente sia sulla vena basilica che sulla cefalica non è indicativo del comportamento reale del vaso, perché le curve di compliance sono state ricavate applicando uno stimolo pressorio molto più lento rispetto all'impulso di figura 4.5. Questo comporta una maggior rigidità del vaso, probabilmente anche significativa, che non è stato possibile quantificare a livello sperimentale, ma che nel modello è stata considerata aggiungendo un *fattore correttivo* inferiore ad 1, che moltiplicato per il valore della compliance, ne restituisce un valore più basso, indice di un irrigidimento del vaso.

4.2 Modello a parametri concentrati del comparto venoso Basilica-Cefalica

La vena basilica, assieme alla cefalica, rappresentano i due principali vasi venosi dell'arto superiore (Fig.4.3). Hanno un decorso pressoché parallelo, in particolare la *basilica* assume una posizione mediale lungo l'arto, mentre la *cefalica* si mantiene laterale.

Le due vene comunicano tra loro mediante una giunzione vascolare a livello della fossa cubitale, ovvero la *vena cubitale mediana*. A livello della spalla la vena basilica prosegue il suo decorso come *vena ascellare*, nella quale confluisce anche la cefalica. Entrambi i vasi originano dalla rete venosa dorsale della mano.

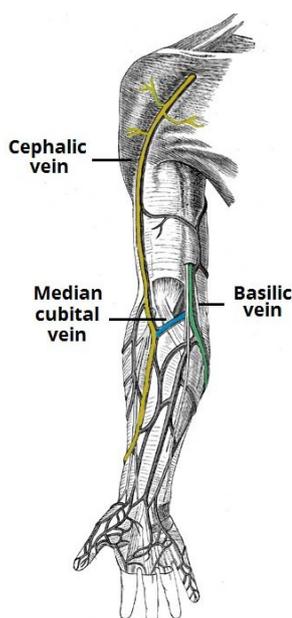


Figura 4.3: Decorso della vena basilica e cefalica
https://it.wikipedia.org/wiki/Vena_basilica

Ai fini della modellazione, ogni vaso é suddiviso in due segmenti, ovvero braccio e avambraccio, entrambi caratterizzati da una serie RLC.

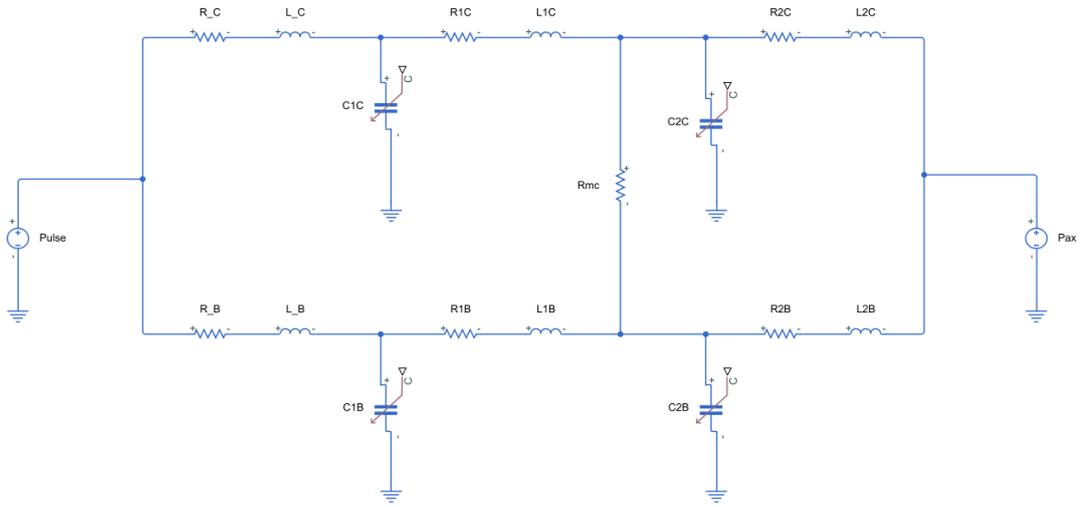


Figura 4.4: Equivalente elettrico del comparto venoso cefalica-basilica

Il circuito in figura 4.4 mostra l'equivalente elettrico del comparto venoso di interesse: i parametri R_iB , L_iB , C_iB , con $i = 1,2$, si riferiscono alla vena basilica, mentre quelli identificati dalla lettera C alla cefalica. I parametri R_{pj} ed L_{pj} , con $j = B,C$, rappresentano rispettivamente l'attrito e l'inerzia della massa sanguigna sottostante al manicotto che durante la compressione viene movimentata dall'impulso pressorio.

I condensatori a capacità variabile rappresentano la compliance del vaso dipendente dal valore di pressione trasmurale.

Dato il proseguimento dei due vasi nella vena ascellare, il circuito presenta nel ramo finale un generatore di tensione, di valore costante, che riproduce il valore di pressione nel suddetto vaso, denominato con Pax , e che permette di risolvere le equazioni nell'ultimo segmento di ogni vena.

L'impulso pressorio, indicato con $Pulse$, è anch'esso rappresentato come un generatore di tensione, collegato in ugual modo sia al ramo superiore che a quello inferiore, dato che i due vasi viaggiano parallelamente e sotto l'ipotesi che entrambi siano sottoposti alla stessa pressione. Inoltre, il termine $Pulse$, comprende anche

il valore della pressione venosa basale, ovvero la pressione presente nel vaso in condizioni di riposo, la quale si somma all'impulso generato artificialmente. Per l'analisi del comportamento dinamico del modello è stato utilizzato il software Simulink[®], fornendo a quest'ultimo i dati necessari tramite uno script di Matlab[®].

Impulso pressorio

Il manicotto pneumatico, a sezione rettangolare con dimensioni 5x20 cm, è collegato ad un compressore tramite un'elettrovalvola, la quale comandata da un segnale digitale di tipo ON/OFF, permette il passaggio di aria compressa verso il manicotto durante la fase di gonfiaggio. In questa fase, l'aria in ingresso nella camera espandibile ne determina un incremento di volume, generando così un aumento pressorio nell'arto sottostante.

Il modello riproduce molto fedelmente l'impulso pressorio sperimentale: dal segnale di pressione acquisito mediante il sensore posto in corrispondenza del manicotto è stato estratto un impulso singolo, poi tramite il *Curve Fitting Toolbox* è stato possibile estrapolare l'espressione della curva che meglio approssimava l'andamento dell'impulso stesso in funzione del tempo. L'equazione della curva interpolante è data dalla combinazione lineare di funzioni gaussiane del tipo (Eq. 4.1):

$$y = a_1 \cdot e^{-\left(\frac{t - b_1}{c_1}\right)^2} + \dots + a_n \cdot e^{-\left(\frac{t - b_n}{c_n}\right)^2}, \quad n = 8 \quad (4.1)$$

L'impulso pressorio simulato è mostrato in figura 4.5:

a1	123.9	a5	9.14
b1	4.635	b5	4.802
c1	0.02644	c5	0.1361
a2	110.4	a6	1.169
b2	4.648	b6	5.004
c2	0.04866	c6	0.09035
a3	93	a7	1.059
b3	4.596	b7	5.098
c3	0.03328	c7	0.1677
a4	29.49	a8	0.07
b4	4.702	b8	8.511
c4	0.07433	c8	0.9778

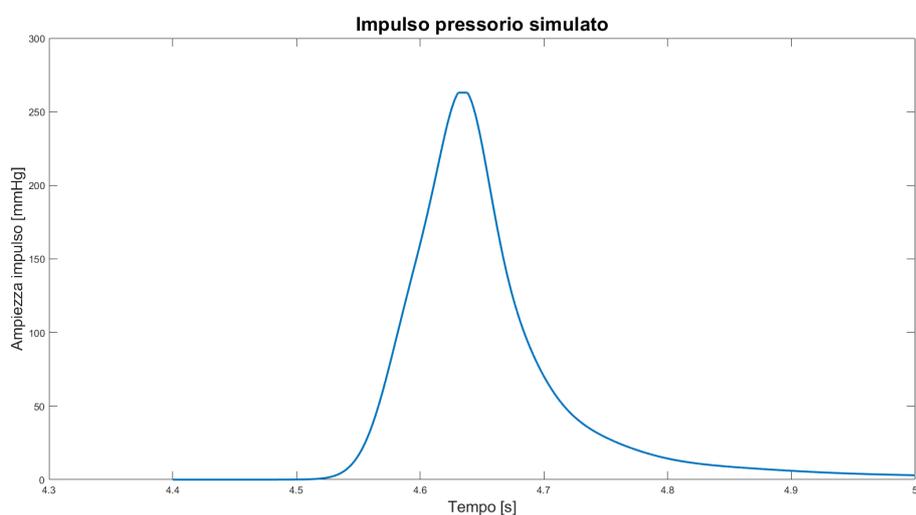


Figura 4.5: Impulso pressorio simulato

Propagazione dell'impulso pressorio nei compartimenti vascolari

La risoluzione del circuito in figura 4.4 segue quanto detto nel paragrafo 3.2. Considerando un aumento di pressione a livello del polso, dato dal gonfiaggio della cuffia pneumatica, a quest'ultimo sarà associato uno spostamento di massa

sanguigna pari a (Eq. 4.2):

$$Pulse - P_{1C} = R_C \cdot Q_{1C} + L_C \cdot \frac{dQ_{1C}}{dt} \quad (4.2)$$

dove P_{1c} è la pressione presente nel primo segmento di vaso. Data la simmetria del circuito, si avrà:

$$Pulse - P_{1B} = R_B \cdot Q_{1B} + L_B \cdot \frac{dQ_{1B}}{dt} \quad (4.3)$$

Nel primo segmento, quindi nell'avambraccio:

$$\begin{cases} P_{1B} - P_{2B} = R_{1B} \cdot Q_{2B} + L_{1B} \cdot \frac{dQ_{2B}}{dt} \\ P_{1C} - P_{2C} = R_{1C} \cdot Q_{2C} + L_{1C} \cdot \frac{dQ_{2C}}{dt} \end{cases}$$

Nel segmento successivo, all'altezza del braccio:

$$\begin{cases} P_{2B} - P_{ax} = R_{2B} \cdot Q_{2B} + L_{2B} \cdot \frac{dQ_{3B}}{dt} \\ P_{2C} - P_{ax} = R_{2C} \cdot Q_{2C} + L_{2C} \cdot \frac{dQ_{3C}}{dt} \end{cases}$$

Integrando nel tempo le espressioni sopra riportate, si ottengono i valori di flusso sanguigno, in mL/s, nei corrispettivi segmenti di ciascun vaso.

La somma dei flussi entranti ed uscenti da un segmento vascolare determina la pressione a cui il segmento stesso è sottoposto, secondo le relazioni riportate di seguito:

$$\begin{cases} Q_{1B} - Q_{2B} + Q_{CM} = C_{1B} \cdot \frac{dP_{1B}}{dt} \\ Q_{1C} - Q_{2C} - Q_{CM} = C_{1C} \cdot \frac{dP_{1C}}{dt} \end{cases}$$

Q_{CM} rappresenta il flusso sanguigno nella vena cubitale mediana, il quale dipende dal gradiente pressorio presente tra i due vasi principali, come riportato nell'equazione 4.4:

$$Q_{CM} = \frac{P_{2C} - P_{2B}}{R_{CM}} \quad (4.4)$$

La vena cubitale mediana viene modellata come una singola resistenza, sotto l'ipotesi che al suo interno sia prevalente il fenomeno dissipativo dovuto all'attrito e che l'impulso pressorio si propaghi maggiormente nei due vasi principali.

Infine, nell'ultimo segmento:

$$\begin{cases} Q_{2B} - Q_{3B} = C_{2B} \cdot \frac{dP_{2B}}{dt} \\ Q_{2C} - Q_{3C} = C_{2C} \cdot \frac{dP_{2C}}{dt} \end{cases}$$

Tramite un'ulteriore integrazione nel dominio del tempo, si ottengono anche le informazioni numeriche relative alle pressioni in ogni segmento rappresentato.

Nella tabella seguente (Tab.4.1), vengono riportati i valori corrispondenti ai parametri R, in $\frac{mmHg \cdot s}{mL}$, ed L, in $\frac{mmHg \cdot s^2}{mL}$, per ciascun vaso.

R_{p_B}	3.3423
R_{p_C}	2.2828
L_{p_B}	0.2847
L_{p_C}	0.2353
R_{1_B}	8.3814
L_{1_b}	1.0280
R_{1_C}	6.0851
L_{1_C}	0.8760
R_{2_B}	0.5431
L_{2_B}	0.1850
R_{2_C}	0.3710
L_{2_C}	0.1529
R_{m_c}	6.0851

Tabella 4.1: Dati relativi ai parametri R ed L per ogni vaso

Capitolo 5

Risultati

5.1 Dati sperimentali della vena basilica

Mediante la segmentazione, in ImageJ[®], delle immagini ecografiche ottenute sperimentalmente dalla vena basilica, è stato possibile ottenere il valore della sezione (in cm^2) del vaso per ogni frame estratto.

Nelle tabelle 5.1 e 5.2 vengono riportati i valori di sezione e la pressione ad essi associata, rispettivamente per il braccio e l'avambraccio.

Dati Pressione - Area (Braccio)		Dati Pressione - Area (Braccio)	
Pressione [mmHg]	Area [cm ²]	Pressione [mmHg]	Area [cm ²]
2.7	0.036	55	0.458
4.3	0.065	46	0.459
5.5	0.113	37.4	0.458
6.8	0.128	26.5	0.451
8.1	0.151	19.4	0.431
9.6	0.155	12.5	0.399
10.5	0.169	6.5	0.369
11.6	0.193	4	0.349
12.8	0.221	2.4	0.278
13.5	0.253	1.1	0.223
14.7	0.258	0.3	0.183
17	0.296		
19.6	0.339		
21.9	0.331		
24.3	0.372		
33.5	0.419		
42.9	0.448		
51.7	0.459		
57	0.457		

Tabella 5.1: Dati relativi all'acquisizione ecografica a livello del braccio. La tabella di sinistra mostra la fase di gonfiaggio, mentre quella di destra la fase di scarico

Dati Pressione - Area (Avambraccio)		Dati Pressione - Area (Avambraccio)	
Pressione [mmHg]	Area [cm2]	Pressione [mmHg]	Area [cm2]
2.7	0.044	55	0.136
9.6	0.045	46	0.129
14.7	0.044	37.4	0.122
19.6	0.046	26.5	0.106
21.9	0.047	19.4	0.098
24.3	0.047	12.5	0.087
26.7	0.053	6.5	0.083
29	0.77	4	0.081
31.2	0.088	2.4	0.81
33.5	0.091	1.1	0.079
42.9	0.115	0.3	0.078
51.7	0.131		
57	0.136		

Tabella 5.2: Dati relativi all'acquisizione ecografica a livello dell'avambraccio

Tramite il *Curve Fitting Toolbox*, sono stati interpolati i dati sperimentali: è possibile notare, dalle figure 5.1 e 5.2, la presenza di un isteresi, dato da un differente comportamento dei vasi nella fase di gonfiaggio e di sgonfiaggio del manicotto. Questo andamento mette in luce il fenomeno dello stress-relaxation, dovuto alle caratteristiche viscoelastiche dei vasi, che determina la dipendenza della compliance dalla velocità di variazione della pressione.

In figura 5.2, relativamente alla fase di gonfiaggio, è presente un andamento lineare della curva fino ad una pressione poco inferiore ai 25 mmHg: questo risultato mostra una maggior rigidità del vaso nel range di pressione 0-25 mmHg, giustificato da una bassa pendenza della curva pressione-area.

Per quanto riguarda l'implementazione della compliance sperimentale nel modello, come già anticipato nel capitolo 4, è stata scelta la curva di andata (gonfiaggio) in quanto meno influenzata dal fenomeno di rilassamento. Nel seguito, sono riportate le curve *pressione-volume* relative rispettivamente al braccio (Fig. 5.3) e all'avambraccio (Fig. 5.4)

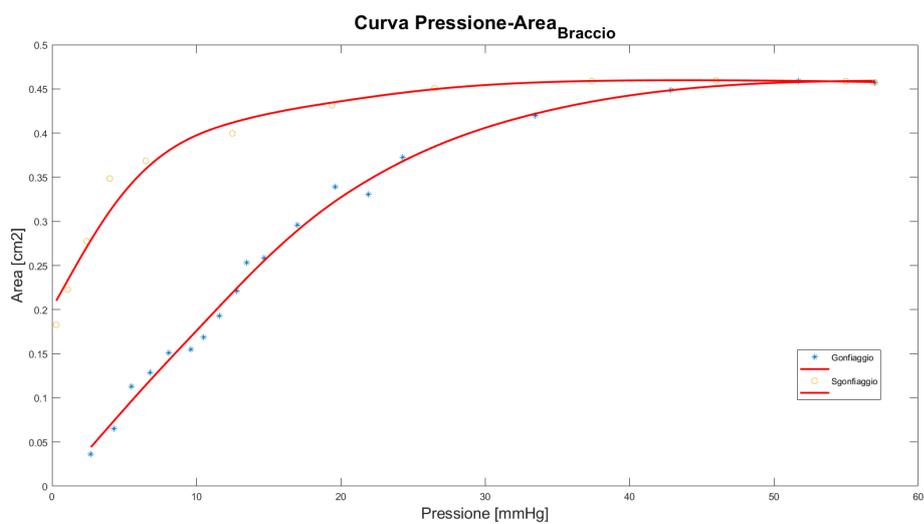


Figura 5.1: Isteresi relativa alla curva pressione-area del braccio

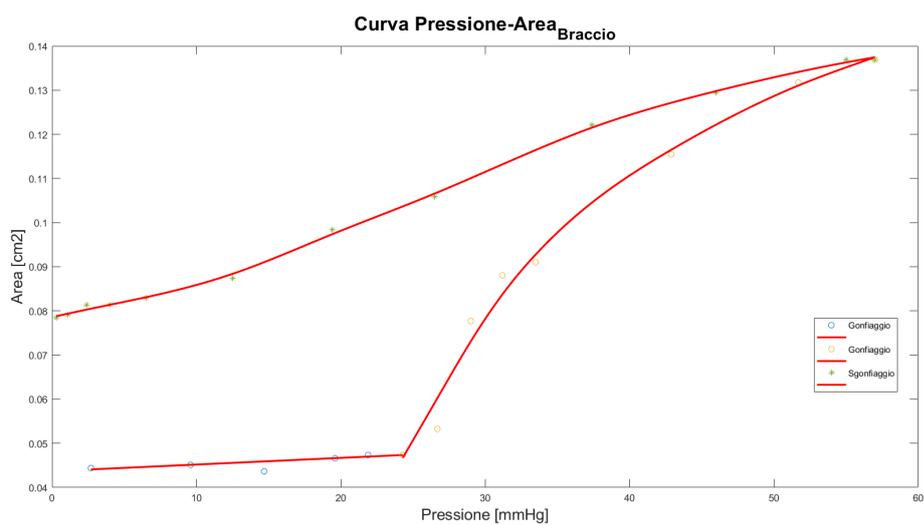


Figura 5.2: Isteresi relativa alla curva pressione-area dell'avambraccio

La curva interpolante (Fig. 5.3) è un'esponenziale del tipo:

$$V = a \cdot (1 - e^{-b \cdot P}) + c \quad (5.1)$$

dove $a = 7.0498$, $b = 0.0578$ e $c = -0.6783$.

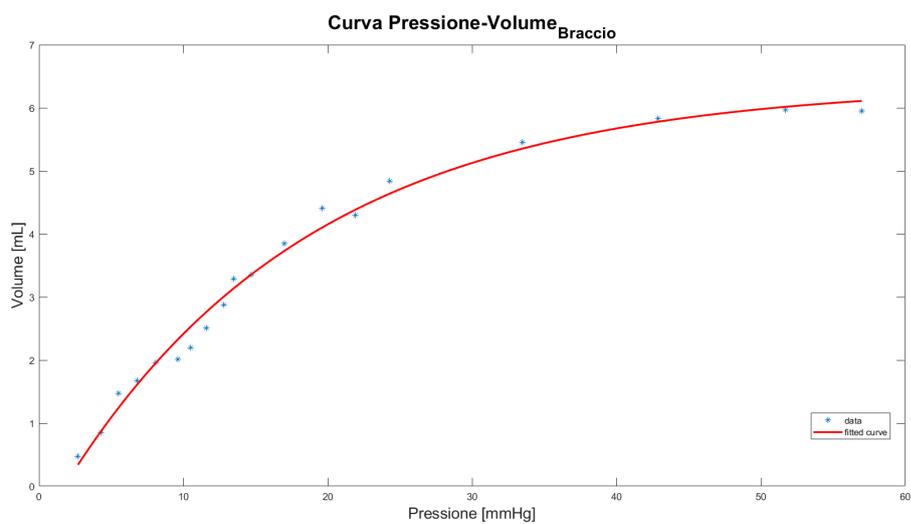


Figura 5.3: Curva interpolante i dati sperimentali acquisiti sul braccio

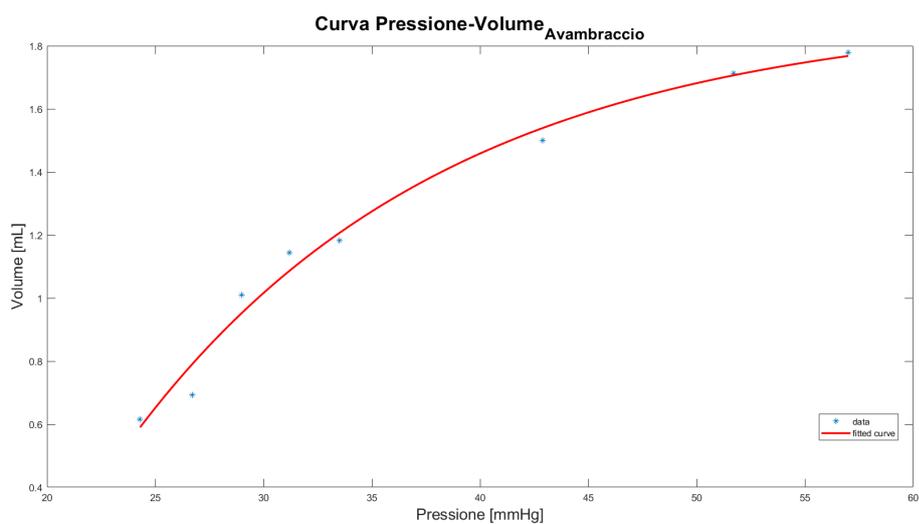


Figura 5.4: Curva interpolante i dati sperimentali acquisiti sull'avambraccio

Essendo la compliance definita come $\frac{\Delta V}{\Delta P}$, derivando rispetto al tempo l'equazione della curva interpolante, si ottiene l'andamento della compliance in funzione della

pressione (Eq. 5.2).

$$C = a \cdot b \cdot e^{-b \cdot P} \quad (5.2)$$

La curva in figura 5.4, relativa all'avambraccio, rappresenta la sola interpolazione dei dati per pressioni superiori a 25 mmHg, relativamente a quanto detto in precedenza, la cui espressione è uguale all'equazione 5.1 ed i coefficienti assumono i seguenti valori: $a = 6.9614$, $b = 0.06849$, $c = -5.053$.

Il volume in mL si ottiene moltiplicando il valore di area ottenuto con ImageJ[®] in m², per la lunghezza del segmento di vaso considerato, per poi passare da m³ a mL.

5.2 Dati relativi alla vena cefalica

I dati pressione-volume relativi alla vena cefalica, presi dalla letteratura[32], sono stati interpolati tramite il *Curve Fitting Toolbox*, ottenendo le curve riportate di seguito (Fig. 5.5)(Fig. 5.6).

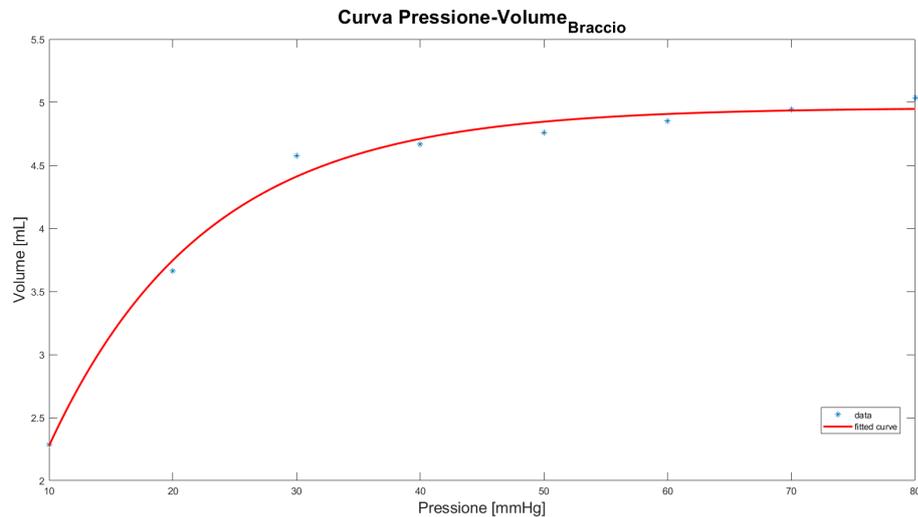


Figura 5.5: Curva interpolante i dati sperimentali della vena cefalica (Braccio)

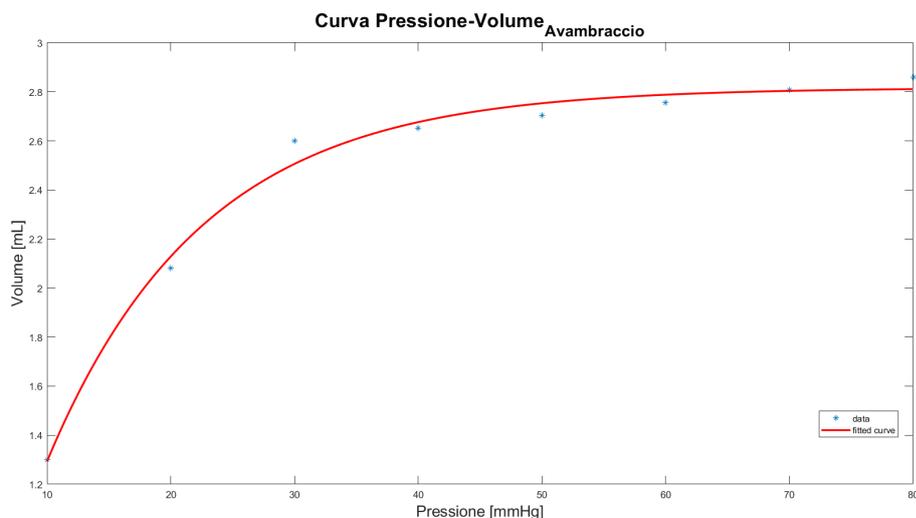


Figura 5.6: Curva interpolante i dati sperimentali della vena cefalica (Avambraccio)

Anche per le due curve appena mostrate, la curva interpolante segue l'equazione 5.1 riportata precedentemente.

5.3 Simulazioni

Dato che a livello sperimentale il passaggio dell'onda pressoria viene identificato tramite flussimetria US-doppler, in una zona prossimale del braccio, in corrispondenza della vena basilica, allora per riprodurre lo stesso metodo operativo tramite il modello, si considera la curva del flusso nell'ultimo segmento relativo alla basilica. La vPWV viene calcolata come $\frac{d}{\Delta t}$, in cui d rappresenta la distanza tra il manicotto e la sonda ecografica, idealmente la distanza percorsa dall'onda pulsatoria, la quale, misurata in sede sperimentale sul soggetto in esame, è pari a 39 cm; Δt è pari alla differenza $t_1 - t_e$, in cui t_e è l'istante temporale iniziale preso come riferimento, in corrispondenza del quale l'impulso pressorio supera i 2 mmHg, mentre t_1 è l'istante corrispondente al footprint della curva del flusso, identificato mediante l'algoritmo

basato sulla soglia, impostata come il 10% dell'ampiezza *baseline-picco massimo* della curva.

Il vantaggio della modellazione di un qualsiasi fenomeno è quello di poter analizzare come varia una grandezza al variare di alcuni parametri costitutivi del modello.

In questo studio si è posta l'attenzione sulla dipendenza della vPWV dalla compliance dei vasi, dalla pressione venosa basale ed infine dall'ampiezza dell'impulso generato artificialmente.

5.4 Dipendenza della vPWV dalla compliance dei vasi sanguigni

Variando simultaneamente tra 0.1 e 1, a passi di 0.1, il fattore correttivo per la compliance della basilica (f_b) e quello per la compliance della cefalica (f_c), attraverso i quali si tiene conto degli effetti viscoelastici, si ottiene l'andamento in figura 5.7.

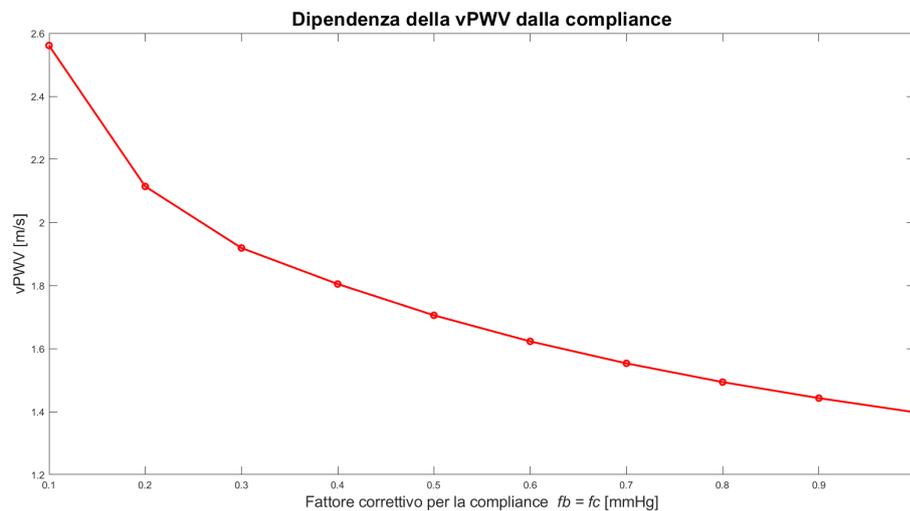


Figura 5.7: Dipendenza della vPWV dalla compliance dei vasi

Dal grafico si nota come, per un valore di $f_b = f_c = 0.4$, quindi aumentando la rigidità dei vasi del 60%, la vPWV è pari a 1.80 m/s , in linea con i dati sperimentali, in quanto il valore di vPWV ottenuto sperimentalmente è di $1.83 \pm 0.061 \text{ m/s}$. Questa può essere un'indicazione del fatto che durante l'applicazione di un impulso molto rapido, i vasi presentano una rigidità maggiore rispetto alla procedura sperimentale per la determinazione della compliance in cui la variazione della pressione è molto più lenta.

Inoltre, al diminuire della compliance, aumenta la velocità di propagazione dell'impulso pressorio: questo fenomeno è una diretta conseguenza dell'irrigidimento del vaso, in quanto minore è la distensibilità del vaso stesso e minore sarà la sua capacità di accomodare eventuali variazioni di volume ematico al suo interno, dissipando dunque una percentuale minore di energia meccanica dell'onda pulsatoria, la quale prosegue più velocemente.

L'andamento mostrato in figura 5.7 è dato da un contributo *medio* dei due vasi, in quanto quest'ultimi presentano una compliance differente: è dunque interessante indagare l'influenza che la compliance di ogni singolo vaso esercita sulla dinamica di propagazione dell'impulso: a tal fine, per ogni passo di f_b si fa variare f_c tra 0.1 e 1, ottenendo un valore di vPWV per ogni coppia di valori f_b - f_c .

In figura 5.8 viene mostrata in scala colore la distribuzione della vPWV al variare dei due fattori correttivi: si nota come al diminuire di entrambi i fattori aumenta la velocità, in accordo con la *colorbar* riportata a fianco.

In nero vengono marcati tutti quei valori di vPWV che rientrano nel range sperimentale ($1.83 \pm 0.061 \text{ m/s}$), mentre in rosso viene evidenziato il valore di vPWV più vicino a quello di riferimento, per l'appunto 1.83 m/s .

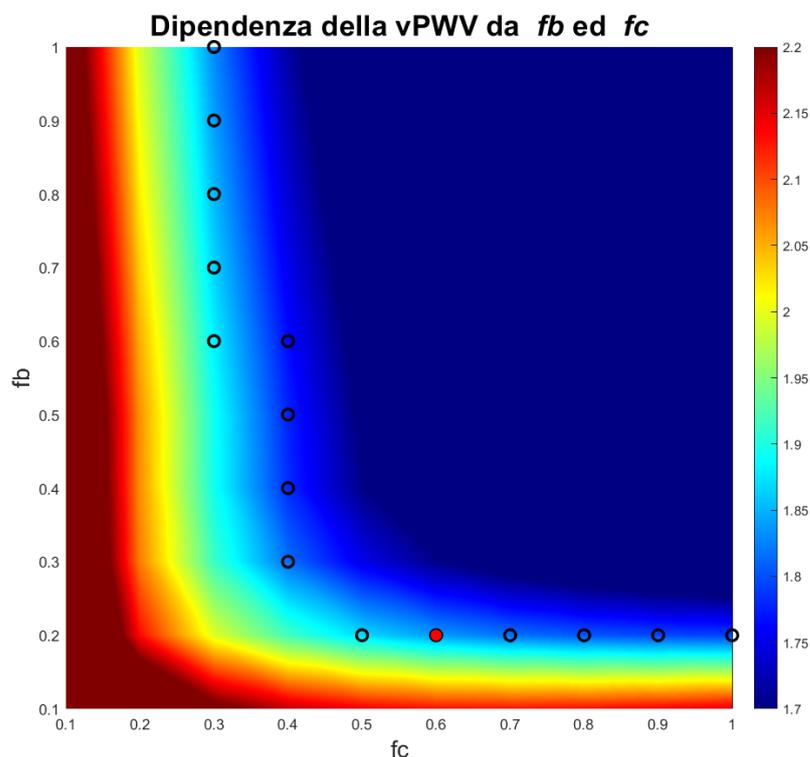


Figura 5.8: Distribuzione in scala colore della vPWV al variare di fb e fc

I valori marcati ricoprono un ampio spettro di combinazioni fb - fc , ma nel seguito si farà riferimento ad $fb = 0.6$ e $fc = 0.3$, corrispondente ad una vPWV pari 1.8732 m/s .

5.4.1 Dipendenza della vPWV dalla compliance con un singolo vaso collegato

L'accoppiamento basilica-cefalica fornisce un comportamento del modello che é dato dalla combinazione delle caratteristiche dei due vasi e che potrebbe mascherare eventuali problematiche relative alla modellazione del singolo vaso. È dunque importante verificare che il modello stesso sia abbastanza robusto nei confronti dei due vasi, considerati singolarmente.

A tal fine, collegando alternativamente prima la basilica e poi la cefalica, è possibile verificare se l'andamento $vPWV$ - $compliance$ rispetta le considerazioni fatte poc'anzi. La figura 5.9 mostra i risultati ottenuti:

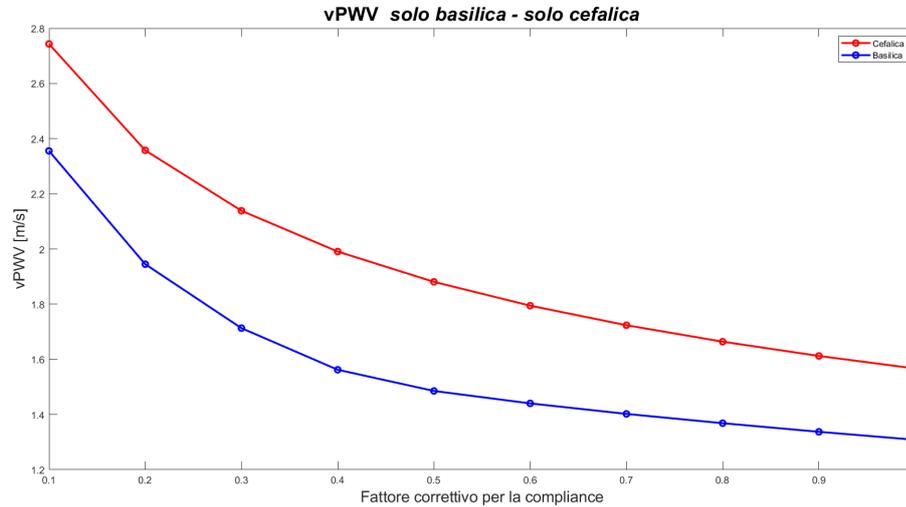


Figura 5.9: Dipendenza $vPWV$ - $compliance$ considerando i vasi singolarmente

Si può notare come, considerando basilica e cefalica separatamente, l'andamento della velocità al variare della compliance segue quanto detto nel paragrafo 5.4.

5.5 Dipendenza della $vPWV$ dalla pressione dell'impulso

A livello sperimentale l'ampiezza dell'impulso pressorio viene regolata agendo sul tempo di gonfiaggio della cuffia pneumatica: maggiore è l'intervallo temporale in cui la valvola permette l'entrata di aria compressa nel manicotto e maggiore sarà la pressione al suo interno.

Per replicare la modulazione dell'ampiezza dell'impulso pressorio, nel modello si ricorre all'utilizzo di un fattore moltiplicativo k , mediante il quale si tronca la curva

dell'impulso ad un livello pari a $k \cdot \max(\text{Impulso})$, con $k = 0.1, \dots, 1$, con passo 0.1, come mostrato in figura 5.10.

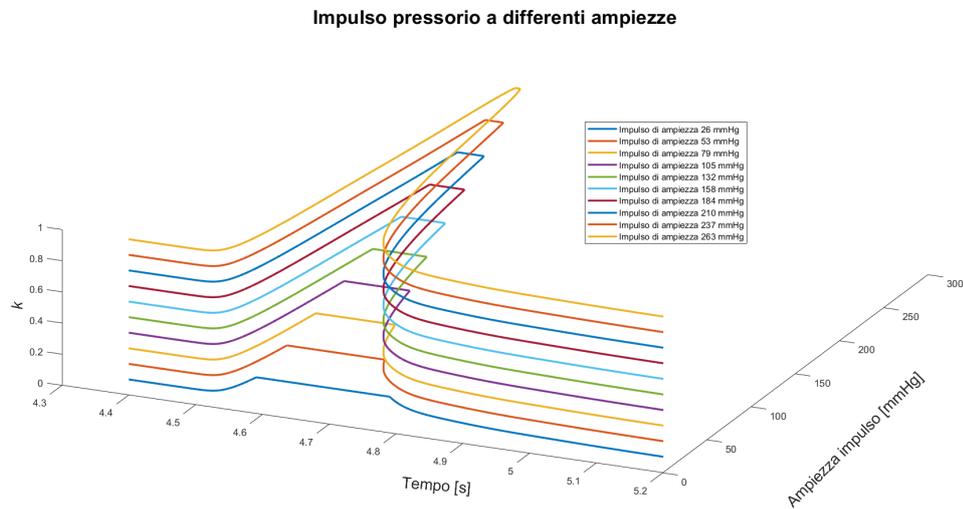


Figura 5.10: Profilo dell'impulso al variare di k

L'andamento della vPWV in funzione dell'ampiezza dell'impulso è riportato in figura 5.11.

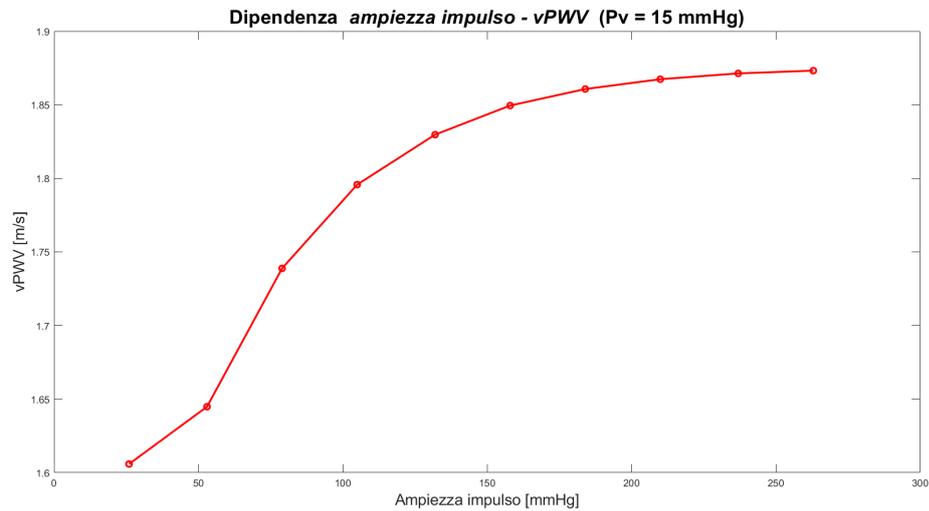


Figura 5.11: Dipendenza della vPWV dall'ampiezza dell'impulso

All'aumentare del livello pressorio dell'impulso, aumenta la velocità con la quale l'onda pulsatoria si propaga nei vasi: coerentemente con l'andamento della curva di compliance, aumentando la pressione dell'impulso si verifica una *traslazione* della zona di lavoro del vaso verso la parte alta della curva, caratterizzata da una compliance minore, quindi da una maggior rigidità, e per quanto detto precedentemente l'impulso viaggia ad una velocità maggiore.

Al di sopra dei 200 mmHg la curva tende a raggiungere un *plateau*: questo fenomeno è dovuto al fatto che la curva di compliance è limitata superiormente, ovvero al di sopra di un certo livello pressorio l'andamento risulta costante in quanto il vaso presenta dei limiti di natura fisiologica, ossia la sua compliance non può tendere asintoticamente a zero.

5.6 Dipendenza della vPWV dalla pressione venosa basale

La pressione venosa basale è la pressione presente nei vasi in condizioni di riposo. Facendo variare quest'ultima nel range 10-30 mmHg, incrementando di 5 mmHg ad ogni simulazione e mantenendo un impulso pressorio di 263 mmHg, si ottiene l'andamento riportato in figura 5.12.

Un aumento della pressione venosa a riposo produce una maggiore tensione radiale sulle pareti del vaso, che in aggiunta all'impulso pressorio generato dalla cuffia pneumatica, fa in modo che la vena raggiunga più velocemente la condizione di massima rigidità e che l'impulso si propaghi più rapidamente.

Al di sopra dei 15 mmHg, si può notare una dipendenza lineare della vPWV dalla pressione venosa basale: questo andamento è in linea con quanto riportato in letteratura[33].

È inoltre interessante indagare la relazione *vPWV*-pressione basale al variare

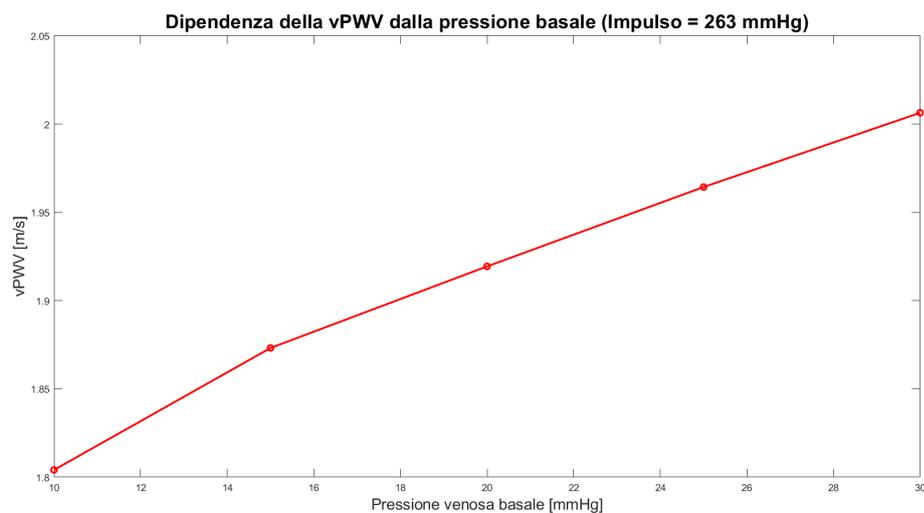


Figura 5.12: Dipendenza della vPWV dalla pressione venosa basale

dell'ampiezza dell'impulso. A tal fine, si faccia riferimento al grafico mostrato in figura 5.13

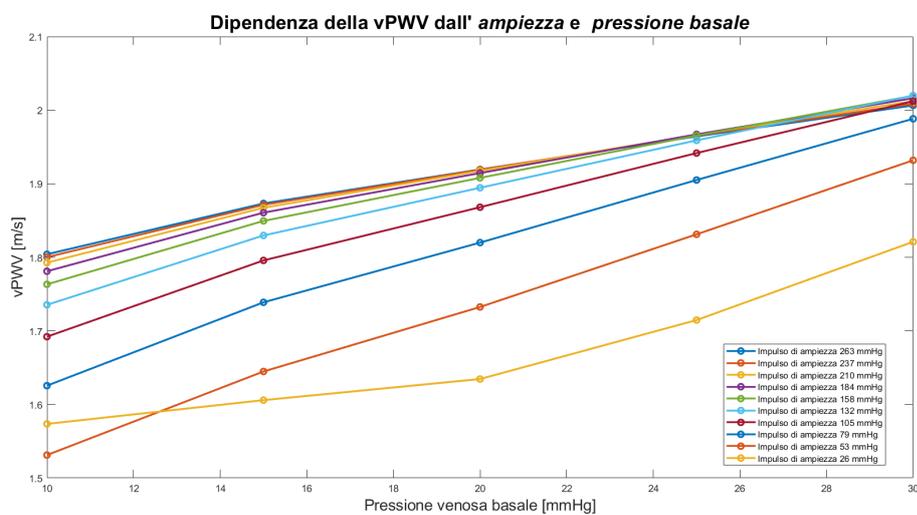


Figura 5.13: Dipendenza della vPWV dalla pressione venosa basale, al variare dell'impulso

La dipendenza lineare discussa precedentemente si verifica anche per impulsi

pressori di minore entità. Si può notare come al di sopra dei 100 mmHg di ampiezza dell'impulso, l'andamento della vPWV in funzione della pressione venosa basale tende ad uniformarsi, ovvero le curve tendono a sovrapporsi: questo fenomeno segue quanto detto poc'anzi relativamente ai limiti fisiologici del vaso.

È bene analizzare l'andamento della curva relativa all'impulso di 26 mmHg; si può notare come, per una pressione nel vaso di 10 mmHg, la vPWV presenti un valore più elevato rispetto alla curva relativa all'impulso di 53 mmHg : come è possibile osservare in figura 5.14, il motivo di questo fenomeno è dovuto all'algoritmo di identificazione del footprint. Si nota come l'istante temporale relativo al footprint della curva di flusso sia minore per la curva blu (Impulso di 26 mmHg) piuttosto che per la curva rossa (Impulso di 53 mmHg), dato che, a parità di baseline, la soglia del 10% viene calcolata su due ampiezze *baseline-picco massimo* che sono circa l'una il doppio dell'altra: dunque la differenza significativa nell'ampiezza dell'onda porta ad una valutazione del footprint che giustifica l'andamento oggetto di analisi della figura 5.13.

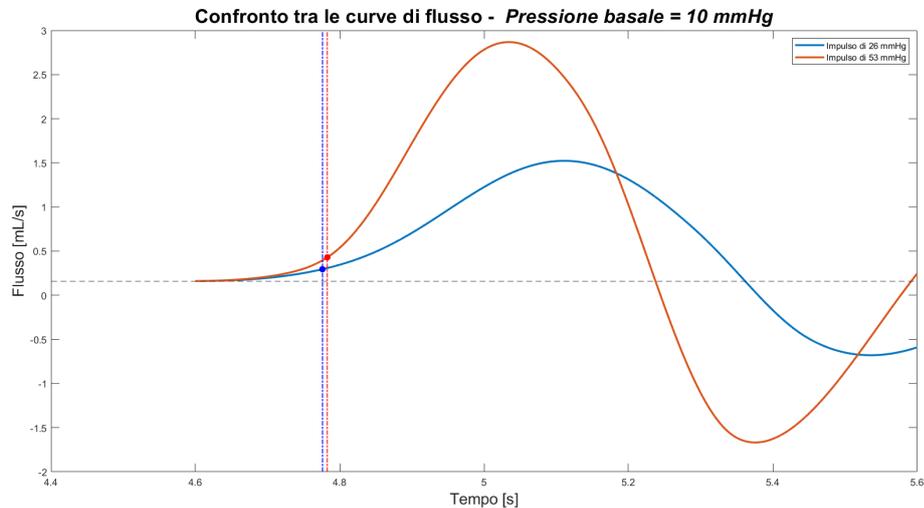


Figura 5.14: Confronto tra le curve di flusso per una pressione di 10 mmHg, considerando l'impulso di 26 mmHg e di 53 mmHg

5.7 Caratteristiche delle curve di flusso al variare della pressione basale e dell'impulso

La vPWV viene calcolata considerando l'onda di flusso prelevata dall'ultimo segmento circuitale relativo alla basilica, in modo da replicare l'acquisizione eco-Doppler a livello prossimale del braccio attraverso la quale, in sede sperimentale, viene calcolata la velocità di propagazione dell'impulso. Nei grafici a seguire (Fig. 5.15, Fig. 5.16), vengono riportati gli andamenti delle curve di flusso appena enunciate, al variare dell'impulso e della pressione basale.

Si può notare come l'aumento pressorio, sia a livello basale sia relativo all'impulso, genera un aumento di flusso in accordo con la legge di Poiseuille, in quanto a parità di resistenza idraulica, la variazione di flusso segue la variazione della pressione.

Dal punto di vista della forma d'onda, è possibile identificare un carattere oscillatorio di quest'ultima: questo aspetto può essere giustificato dalla natura matematica del modello implementato, in quanto essendo un sistema RLC, rappresenta dunque un sistema dinamico di II ordine, in maniera equivalente ad un sistema massa-molla-smorzatore. In particolar modo, le oscillazioni dipendono dalla pulsazione naturale del sistema stesso, definita come $\omega_0 = \frac{1}{\sqrt{LC}}$, mentre il fattore di smorzamento è pari a $\zeta = \frac{RC}{2\sqrt{LC}}$. Nel caso di sistema sottosmorzato ($\zeta < 1$), in risposta ad un ingresso a gradino quest'ultimo oscilla: in questo lavoro il sistema viene sollecitato da un'onda non a gradino, ma il comportamento dinamico può essere ricondotto a quello appena descritto.

Analizzando i due grafici, facendo riferimento in particolare alla figura 5.16, si può notare la presenza di un flusso basale non nullo, dovuto alla presenza, a monte e a valle del circuito vascolare, rispettivamente di una pressione venosa basale diversa da zero e della pressione della vena ascellare, la quale, nella zona limite con la vena succlavia, viene compressa passando al di sopra della prima costola,

e generalmente tale compressione genera una pressione di circa 6 mmHg, come riportato in [1]. Il flusso basale dunque, a parità di pressione nella vena ascellare, aumenta all'aumentare della pressione venosa basale.

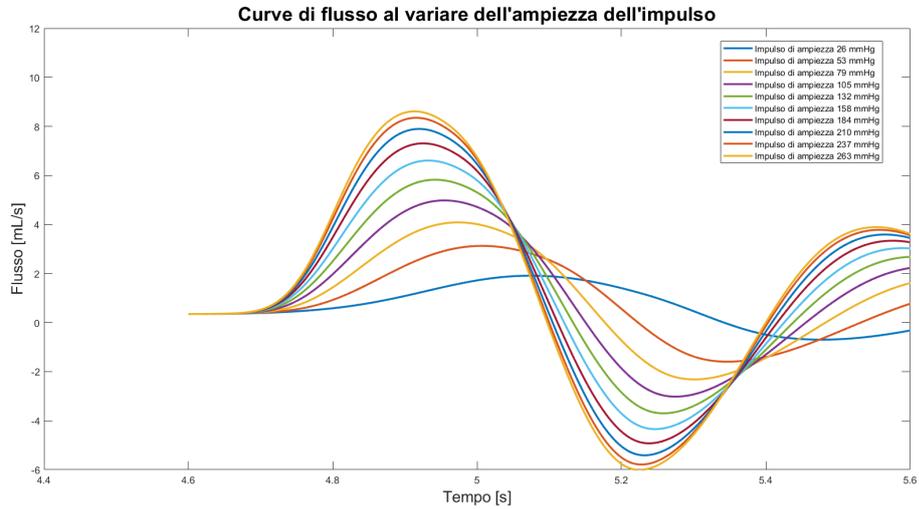


Figura 5.15: Curve di flusso al variare dell'ampiezza dell'impulso, con una pressione basale di 15 mmHg

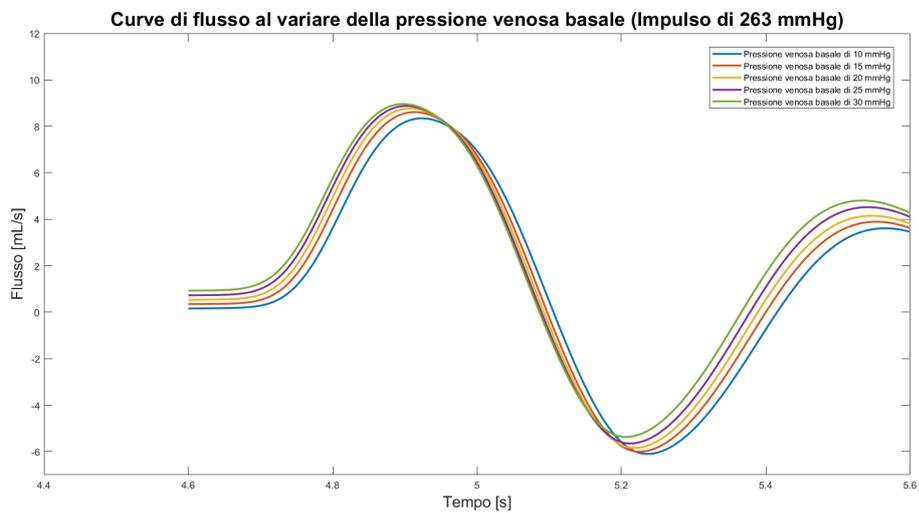


Figura 5.16: Curve di flusso al variare della pressione venosa basale, con impulso di 263 mmHg

Capitolo 6

Conclusioni

Per concludere, in questa tesi é stata replicata, attraverso un modello a parametri concentrati, la procedura sperimentale con la quale viene generata artificialmente un'onda pulsatoria e calcolata la velocità di propagazione di quest'ultima all'interno del comparto venoso dell'arto superiore.

Tale modello rappresenta il primo tentativo di modellazione della PWV nel comparto venoso, e in quanto tale, fornisce dei risultati più qualitativi che quantitativi, in quanto la dinamica di propagazione reale dell'impulso pressorio nella rete venosa dell'arto è ignota e probabilmente ben più complessa di quella modellata. Per semplicità della modellazione, sono state considerate solamente le due vene superficiali maggiori dell'arto superiore, in quanto sperimentalmente la rilevazione ecografica avviene a questo livello. Inoltre, l'accoppiamento basilica-cefalica è ben noto in quanto facilmente verificabile anche a livello visivo nella maggior parte dei soggetti e facilmente modellabile, al contrario delle vene più profonde, come la ulnare, radiale e brachiale, il cui decorso e la possibile interconnessione non sono di facile rappresentazione.

Questo lavoro di modellazione si è avvalso anche di una parte sperimentale per la determinazione della compliance, attraverso la quale è stato possibile dimostrare

il carattere viscoelastico dei vasi sanguigni per mezzo dell'isteresi presente nella curva pressione-area dovuta allo stress-relaxation.

La pianificazione della procedura sperimentale non è stata immediata, sia dal punto di vista della scelta del profilo pressorio, sia del posizionamento dell'arto: inizialmente si è utilizzato un profilo pressorio a gradini, poi sostituito da un profilo lineare per ottenere una compliance quanto più *dinamica*. Si è scelto poi di posizionare l'arto in una posizione inclinata, in modo da far collassare il vaso nel tratto di interesse ed approssimare la pressione nel vaso stesso a quella nel manicotto.

La segmentazione del vaso con ImageJ[®] rappresenta un altro punto importante della procedura sperimentale: da quest'ultima dipende l'andamento della compliance implementata nel modello. Ovviamente, una segmentazione manuale potrebbe essere afflitta da errore, motivo per cui è stato importante eseguire più prove su diversi soggetti, indagando anche quali punti anatomici dell'arto superiore fornivano delle immagini *migliori* dal punto di vista della facilità di riconoscimento dei bordi del vaso.

I risultati ottenuti dalle simulazioni sono incoraggianti in quanto in linea con le considerazioni teoriche alla base del modello. Inoltre, da uno studio relativo alla vPWV nell'arto inferiore[18], risulta una dipendenza lineare della velocità dell'onda pulsatoria dalla pressione venosa basale: ad un aumento della pressione basale, dovuto all'elevazione del tronco da posizione supina fino ad un'inclinazione di 30° e 60°, corrisponde un aumento di vPWV da $1.78 \pm 0.06 \text{ m/s}$ (supina, $8 \pm 3 \text{ mmHg}$) a $2.26 \pm 0.19 \text{ m/s}$ (60°, $26 \pm 2 \text{ mmHg}$). Tale modello, considerando il differente arto studiato e le semplificazioni introdotte, fornisce dei risultati comparabili con quelli appena descritti, in particolar modo la velocità passa da 1.8 m/s considerando una pressione di 10 mmHg, a 2 m/s per una pressione di 30 mmHg.

Facendo invece riferimento a [19], relativo all'analisi della vPWV nell'arto superiore

in risposta alla PLR (Passive Leg Raising), si può affermare che questo modello può tener conto anche di tale fenomeno, in quanto la PLR è responsabile di uno spostamento della massa sanguigna dagli arti inferiori verso la porzione superiore del corpo, producendo un aumento volêmico nei vasi e di conseguenza un innalzamento della pressione interna ai vasi stessi: valgono dunque le stesse considerazioni fatte poc'anzi relativamente alla dipendenza della vPWV dalla pressione venosa basale. Un altro aspetto da considerare è la compliance: i risultati mostrano un andamento della vPWV decrescente all'aumentare della compliance, in accordo con l'equazione di Moens-Korteweg, tale per cui diminuendo la rigidità del vaso, per proporzionalità diretta diminuisce anche la velocità di propagazione dell'onda.

Relativamente alla compliance, è bene ricordare che la scelta della coppia $fb-fc$ con la quale si è tenuto in considerazione il comportamento viscoelastico del vaso, è stata del tutto arbitraria, in quanto le combinazioni che fornivano dei valori di vPWV compresi nel range sperimentale erano molteplici: la scelta fatta, dunque $fb = 0.6$ e $fc = 0.3$, nella sua arbitrarietà, tiene comunque in considerazione la differente metodologia con la quale le compliance dei due vasi sono state ottenute: per la basilica, in sede sperimentale, è stato utilizzato un profilo pressorio lineare, con andamento da 0 a 60 mmHg in circa 155 secondi, mentre invece per la cefalica[32], il protocollo prevedeva l'applicazione di una pressione con andamento a gradini, di ampiezza 10 mmHg per ogni incremento e durata di 60 secondi, fino ad arrivare ad 80 mmHg, quindi in totale 480 secondi. Dunque, la compliance di quest'ultima risulta considerevolmente più statica rispetto a quella della vena basilica, motivo per cui, in base alle considerazioni fatte sulla natura viscoelastica dei vasi sanguigni, ha senso modulare in maniera più consistente la compliance della cefalica rispetto alla basilica.

Il comportamento *dinamico* dei vasi, in termini di compliance, rappresenta il punto più critico di questo lavoro: una conoscenza più dettagliata ed approfondita di

questo aspetto è importante nella modellazione di un fenomeno altamente dinamico come quello considerato in questa tesi.

Inoltre, l'aver modellato anche la cefalica, tramite il parallelo dei due vasi, è stata una scelta motivata dalla miglior rappresentazione del comparto venoso superficiale dell'arto superiore, ma che andrebbe sostenuta con una migliore caratterizzazione della compliance.

Nonostante ciò, in prima battuta il modello fornisce delle utili indicazioni relative alle principali variabili in gioco, attraverso le quali è possibile comprendere in maniera più approfondita alcuni fenomeni, dandone un'interpretazione numerica.

6.1 Sviluppi futuri

Con questo modello si sono poste le basi per la modellazione della propagazione di un'onda pressoria nel comparto venoso. Rappresentando il primo passo in questa direzione, potrebbero essere messi in atto una serie di miglioramenti per rendere i risultati più consistenti anche a livello quantitativo.

Una prima modifica possibile è la determinazione sperimentale della curva di compliance della cefalica del soggetto in esame, in modo da avere una corrispondenza con i dati già presenti per la vena basilica. Inoltre, sarebbe utile poter definire un protocollo sperimentale univoco attraverso il quale uniformare le acquisizioni delle curve pressione-volume dei vasi, in modo da poter ottenere dei dati confrontabili. L'applicazione del profilo pressorio dovrebbe poter fornire una curva di compliance quanto più *dinamica*, tenendo ben presente i limiti propri dell'ecografo.

Un altro aspetto importante da considerare è la segmentazione delle immagini: lo sviluppo di un algoritmo per il riconoscimento automatico dei bordi del vaso potrebbe migliorare in maniera consistente la determinazione della curva pressione-volume in termini sia numerici che di tempo, fornendo la possibilità di ripetere le misure in tempi brevi qualora i risultati non siano soddisfacenti.

Un altro punto su cui soffermarsi è relativo alla misura del diametro dei vasi in condizioni di riposo, con l'arto tenuto nella stessa posizione della procedura per la misura della vPWV, in modo da avere un'indicazione quanto più precisa per il calcolo dei parametri R ed L.

Per ultimo, in accordo con [34], in presenza di un condotto non rigido come un vaso sanguigno, la componente radiale della velocità del fluido ematico non è identicamente uguale a zero: per tener conto di questo aspetto potrebbe essere utile l'implementazione di un modello a parametri distribuiti.

Bibliografia

- [1] Ph.D. John E. Hall e Arthur C. Guyton. *Medical Physiology*. A cura di Elsevier. 12th. ISBN: 9781416045748 (cit. alle pp. 1, 2, 6, 7, 10–14, 66).
- [2] Roy M John, Saurabh Kumar e Med Mbbs. «Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine Sinus Node and Atrial Arrhythmias». In: (2016), pp. 1892–1900. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.018011 (cit. a p. 2).
- [3] Health Care. «How does the blood circulatory system work ?» In: (2020), pp. 1–2 (cit. a p. 3).
- [4] Holly A. Shiels e Ed White. «The Frank-Starling mechanism in vertebrate cardiac myocytes». In: *Journal of Experimental Biology* 211.13 (2008), pp. 2005–2013. ISSN: 00220949. DOI: 10.1242/jeb.003145 (cit. alle pp. 4, 5).
- [5] Giorgio Della, Rocca Email e Maria Gabriella Costa. «Encyclopedia of Intensive Care Medicine End Diastolic Volume». In: (2020), pp. 8–10 (cit. a p. 5).
- [6] Kuang Shi-Jiang, Zhao Hui, Wang Zi-Min e Kuang Ming-Xing. «Investigation on Measuring Total Peripheral Resistance of Human Body by Means of Reconstructed Impedance Cardiogram». In: *MATEC Web of Conferences* 128 (2017). ISSN: 2261236X. DOI: 10.1051/matecconf/201712801006 (cit. a p. 6).

-
- [7] Mitsuo Niinomi e Carl J Boehlert. «Advances in Metallic Biomaterials». In: 3 (2015), pp. 3–26. DOI: 10.1007/978-3-662-46836-4. URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-46836-4> (cit. alle pp. 8, 9).
- [8] Rory Spiegel. «Stressed vs. unstressed volume and its relevance to critical care practitioners». In: *Clinical and Experimental Emergency Medicine* 3.1 (2016), pp. 52–54. ISSN: 2383-4625. DOI: 10.15441/ceem.16.128 (cit. a p. 11).
- [9] Parth Shah¹; Mary-Tiffany A. Oduah²; Vivek Podder³; Martine A. Louis⁴. *Physiology, Central Venous Pressure*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519493/%7B%5C%7D!po=90.0000> (cit. a p. 12).
- [10] Sheldon Magder. «Understanding central venous pressure: Not a preload index?» In: *Current Opinion in Critical Care* 21.5 (2015), pp. 369–375. ISSN: 15317072. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000238 (cit. a p. 12).
- [11] David B. Young. «Cardiac Function». In: *Control of Cardiac Output*. Morgan & Claypool Life Sciences, San Rafael (CA), 2010. Cap. 3, p. 9 (cit. a p. 12).
- [12] Paolo Zamboni, Valentina Tavoni, Francesco Sisini, Massimo Pedriali, Erika Rimondi, Mirko Tessari e Erica Menegatti. «Venous compliance and clinical implications». In: 7 (2018), pp. 49–55. DOI: 10.4081/v1.2018.7367 (cit. alle pp. 14, 16).
- [13] By Max E Valentinuzzi e Alberto J Kohen. «Laplace ' s Law : What It Is About , Where It Comes from , and How It Is Often Applied in Physiology». In: April 2014 (2011). DOI: 10.1109/MPUL.2011.942054 (cit. a p. 16).
- [14] Clinical Investigations. «Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality». In: 69.March (2005), pp. 259–264 (cit. a p. 18).
- [15] Hack-lyoung Kim e Sang-hyun Kim. «Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis». In: 6.April (2019), pp. 1–13. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00041 (cit. a p. 18).

-
- [16] P Menghini. «La rigidità arteriosa : quali applicazioni pratiche ?» In: (), pp. 31–44 (cit. alle pp. 18, 19).
- [17] Concise Definitive Review. «The Role of Venous Return in Critical Illness and Shock—Part I: Physiology». In: c (), pp. 255–262. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182772ab6 (cit. alle pp. 19, 20).
- [18] Ermini Leonardo, Ferraresi Carlo, De Benedictis Carlo e Roatta Silvestro. «OBJECTIVE ASSESSMENT OF VENOUS PULSE WAVE VELOCITY IN HEALTHY». In: 00.00 (2019), pp. 1–6. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.11.003 (cit. alle pp. 19, 20, 22, 68).
- [19] Leonardo Ermini, Nadia Elvira, Carlo De Benedictis, Carlo Ferraresi e Silvestro Roatta. «Venous Pulse Wave Velocity variation in response to a simulated fluid challenge in healthy subjects». In: *Biomedical Signal Processing and Control* 63.July 2020 (2021), p. 102177. ISSN: 1746-8094. DOI: 10.1016/j.bspc.2020.102177. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102177> (cit. alle pp. 19, 22, 24, 27, 68).
- [20] Review Article. «Basic concepts of fluid responsiveness». In: (2013), pp. 530–536. DOI: 10.1007/s12471-013-0487-7 (cit. alle pp. 20, 23).
- [21] Xavier Monnet, Paul E Marik e Jean Louis Teboul. «Prediction of fluid responsiveness : an update». In: *Annals of Intensive Care* (2016), pp. 1–11. ISSN: 2110-5820. DOI: 10.1186/s13613-016-0216-7 (cit. alle pp. 20, 27).
- [22] Sandrine C. Millasseau, Andrew D. Stewart, Sundip J. Patel, Simon R. Redwood e Philip J. Chowienczyk. «Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: Influence of timing algorithm and heart rate». In: *Hypertension* 45.2 (2005), pp. 222–226. ISSN: 0194911X. DOI: 10.1161/01.HYP.0000154229.97341.d2 (cit. alle pp. 24, 25).

-
- [23] Pierre Boutouyrie, Marie Briet, Cédric Collin, Sebastian Vermeersch e Bruno Pannier. «Assessment of pulse wave velocity». In: *Artery Research* 3.1 (2009), pp. 3–8. ISSN: 18729312. DOI: 10.1016/j.artres.2008.11.002 (cit. a p. 25).
- [24] E. J. Kim et al. «Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: Invasive study». In: *Journal of Human Hypertension* 21.2 (2007), pp. 141–148. ISSN: 09509240. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002120 (cit. a p. 26).
- [25] Thomas Wibmer, K. Doering, C. Kropf-Sanchen, S. Rüdiger, I. Blanta, K. M. Stoiber, W. Rottbauer e C. Schumann. «Pulse transit time and blood pressure during cardiopulmonary exercise tests». In: *Physiological Research* 63.3 (2014), pp. 287–296. ISSN: 08628408 (cit. a p. 26).
- [26] Yurie Obata, Maki Mizogami, Sarabdeep Singh, Daniel Nyhan, Dan E. Berkowitz, Jochen Steppan e Viachaslau Barodka. «The Effects of Hemodynamic Changes on Pulse Wave Velocity in Cardiothoracic Surgical Patients». In: *BioMed Research International* 2016 (2016). ISSN: 23146141. DOI: 10.1155/2016/9640457 (cit. a p. 26).
- [27] W. Robert Felix, Bernard Sigel, Karl V. Amatneek e Marshall H. Chrablow. «Venous Pulse Wave Propagation Velocity in Hemorrhage». In: *Archives of Surgery* 102.1 (1971), pp. 53–56. ISSN: 15383644. DOI: 10.1001/archsurg.1971.01350010055014 (cit. a p. 26).
- [28] Yubing Shi, Patricia Lawford e Rodney Hose. «Review of Zero-D and 1-D Models of Blood Flow in the Cardiovascular System». In: *BioMedical Engineering Online* 10.1 (2011), p. 33. ISSN: 1475925X. DOI: 10.1186/1475-925X-10-33. URL: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/10/1/33> (cit. alle pp. 29, 30).

- [29] Daniela Maffiodo, Giuseppe De Nisco, Diego Gallo, Alberto Audenino, Umberto Morbiducci e Carlo Ferraresi. «A reduced-order model-based study on the effect of intermittent pneumatic compression of limbs on the cardiovascular system». In: *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* 230.4 (2016), pp. 279–287. ISSN: 20413033. DOI: 10.1177/0954411916630337 (cit. a p. 30).
- [30] Isidor Kokalari, Theodor Karaja e Maria Guerrisi. «Review on lumped parameter method for modeling the blood flow in systemic arteries». In: 2013.January (2013), pp. 92–99 (cit. alle pp. 30, 31).
- [31] Latty Shazana Ismail, Saiful A. Zulkifl e Nor Hisham Hamid. «Circuit Modeling and Analysis of Cardiovascular System Using Analog Circuit Analogy». In: *International Conference on Intelligent and Advanced System, ICIAS 2018* (2018). DOI: 10.1109/ICIAS.2018.8540595 (cit. a p. 35).
- [32] R. Nils Planken, Xavier H. Keuter, Alfons G. Kessels, Arnold P. Hoeks, Tim Leiner e Jan H. Tordoir. «Forearm cephalic vein cross-sectional area changes at incremental congestion pressures: Towards a standardized and reproducible vein mapping protocol». In: *Journal of Vascular Surgery* 44.2 (2006), pp. 353–358. ISSN: 07415214. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.04.038 (cit. alle pp. 41, 55, 69).
- [33] Leonardo Ermini, Carlo Ferraresi, Carlo De Benedictis e Silvestro Roatta. *Objective assessment of venous pulse wave velocity in healthy humans*. 2019 (cit. a p. 62).
- [34] Mair Zamir. «Pulsatile Flow in an Elastic Tube». In: (2016), pp. 123–157. DOI: 10.1007/978-3-319-24103-6_5 (cit. a p. 71).