

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Fabijan Lulić

**Neinvazivna metoda za određivanje
parametara matematičkoga modela plućne
cirkulacije**

DISERTACIJA



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Fabijan Lulić

**Neinvazivna metoda za određivanje
parametara matematičkoga modela plućne
cirkulacije**

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Kliničkom bolničkom centru Rebro, na Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelji rada: prof. dr.sc. Marko Jakopović,
prof. dr.sc. Zdravko Virag, Fakultet strojarstva i brodogradnje
Sveučilišta u Zagrebu

Zahvala:

Sadržaj:

Popis oznaka	iii
Popis kratica	iii
1. Uvod i svrha rada	4
1.1 Plućna cirkulacija	4
1.2 Svrha ovog rada	15
2. Hipoteza	16
3. Ciljevi rada	17
4. Materijali i metode	18
4.1 Fourierov red i fazor	18
4.2 Ulazna impedancija plućne cirkulacije	19
4.3 Windkessel model plućne cirkulacije	21
4.4 Ultrazvučna i doplerska mjerenja	26
4.5 Izračunavanja tlaka pomoću Bernoullijeve jednadžbe	30
4.6 Metoda određivanja parametara Windkessel modela	31
5. Rezultati	33
5.1 Ispitanici	33
5.2 Prikaz rezultata razvijene metode	36
Rezultati za pacijenta Normal / 1	37
Rezultati za pacijenta Normal / 2	38
Rezultati za pacijenta Normal / 3	39
Rezultati za pacijenta WHO I / 1	40
Rezultati za pacijenta WHO I / 2	41
Rezultati za pacijenta WHO I / 3	42
Rezultati za pacijenta WHO I / 4	43
Rezultati za pacijenta WHO I / 5	44
Rezultati za pacijenta WHO I / 6	45
Rezultati za pacijenta WHO I / 7	46

Rezultati za pacijenta WHO I / 8	47
Rezultati za pacijenta WHO II / 1	48
Rezultati za pacijenta WHO II / 2	49
Rezultati za pacijenta WHO II / 3	50
Rezultati za pacijenta WHO II / 4	51
Rezultati za pacijenta WHO III / 1	52
Rezultati za pacijenta WHO III / 2	53
Rezultati za pacijenta WHO III / 3	54
Rezultati za pacijenta WHO III / 4	55
Rezultati za pacijenta WHO III / 5	56
Rezultati za pacijenta WHO IV / 1	57
Rezultati za pacijenta WHO IV / 2	58
Rezultati za pacijenta WHO IV / 3	59
Rezultati za pacijenta WHO IV / 4	60
Rezultati za pacijenta WHO IV / 5	61
Rezultati za pacijenta WHO IV / 6	62
Rezultati za pacijenta WHO IV / 7	63
6. Rasprava	66
7. Zaključak	77
8. Kratki sadržaj disertacije	78
9. Kratki sadržaj i naslov doktorskog rada na engleskom jeziku	79
10. Popis literature	80
11. Kratka biografija	87

Popis oznaka

$A = D^2\pi/4$ = površina, m^2

C (Compliance) = popustljivost, ml/mmHg

C_1, C_2 = proksimalna i distalna popustljivost u Windkessel modelu, ml/mmHg

C_{tot} = popustljivost izračunata kao omjer udarnog volumena i pulsni tlak, ml/mmHg

D_{pv} = ekvivalentni promjer plućnog zalistka, m

$f = \omega/(2\pi)$ = frekvencija, Hz

$i = \sqrt{-1}$ = imaginarna jedinica

K = koeficijent lokalnih gubitaka u Bernoullijevoj jednadžbi

L (Inertance) = $\rho l / A$ = koeficijent inercije, mmHg·s²/ml

l_{PA} = duljina inercije u plućnoj arteriji, m

l_{pv} = duljina inercije kroz plućni zalistak, m

n = redni broj harmonika

N = broj analiziranih harmonika u signalu

N_c = broj digitiziranih krivulja za metodu osrednjavanja

p = tlak, mmHg

$\hat{p}_{PA}(n) = S_n^p + iC_n^p$ = fazor tlaka na ulazu u plućnu arteriju, mmHg

p_{RMS} = srednjekvadratno odstupanje između mjerenog i izračunatog tlaka, mmHg

Q = protok, ml/s

$\hat{Q}_{pv}(n) = S_n^Q + iC_n^Q$ = fazor protoka na ulazu u plućnu arteriju, ml/s

R = plućni vaskularni otpor u Windkessel modelu, mmHg·s/ml

$s = in\omega_0$ = kompleksna frekvencija, 1/s

S_n^Q, C_n^Q = koeficijent Fourierovog reda, koji definiraju fazor protoka, ml/s

S_n^p, C_n^p = koeficijent Fourierovog reda, koji definiraju fazor tlaka, mmHg

t = vrijeme, s

$T = HR/60$ = trajanje srčanog ciklusa, s

T_{ej} = vrijeme trajanja ejakcije, s

t_{ivc} = vrijeme izovolumne kontrakcije, s

v = brzina, m/s

V_{stroke} = udarni volumen, ml

Z_{in} (Input impedance) = ulazna impedancija, mmHg·s/ml

Z_{ch} (Characteristic Impedance) = karakteristična impedancija, mmHg·s/ml

α = parametar u metodi osrednjavanja profila brzine

η = koeficijent otpora arterijske stijenje, mmHg·s/ml

$\omega_0 = 2\pi/T$ = osnovna kružna frekvencija, 1/s

$\omega_n = n\omega_0$ = frekvencija n -tog harmonika, 1/s

ρ = gustoća krvi, kg/m³

Popis kratica

av (aortic valve) = aortni zalistak

BJ = Bernoullijeva jednadžba

CO (Cardiac Output) = minutni volumen, l/min

dia = dijastola, dijastolički

HR (Heart Rate) = srčana frekvencija, otkucaja/min

LVOT (Left Ventricle Outflow Tract) = izgonski trakt lijeve klijetke

m = srednji, prosječni

PA (Pulmonary Artery) = plućna arterija

PAH (Pulmonary Artery Hypertension) = plućna arterijska hipertenzija

pv (pulmonary valve) = plućni zalistak

PV (Pulmonary Vein) = plućna vena

PVR (Pulmonary Vascular Resistance) = plućni vaskularni otpor, jedinica Wood

RA (Right Atrium) = desna pretklijetka

RV (Right Ventricle) = desna klijetka

sys = sistola, sistolički

tot = totalni, ukupni

tv (tricuspid valve) = trikuspidalni zalistak

VTI (Velocity-Time Integral) = vremenski integral brzine tijekom jednog otkucaja, m

WK (Windkessel) = model s koncentriranim parametrima

WK5 = pet-elementni WK model

WHO = World Health Organization

Wood jedinica = mjera za otpor, 1 Wood = 1 mmHg·min/l

1. Uvod i svrha rada

Hemodinamika je znanstvena disciplina koja proučava rad srca i cirkulaciju krvi. Ona je grana hidraulike, te proučava sile koje nastaju srčanim radom i rezultirajuće gibanje krvi kroz kardiovaskularni sustav. Razlog što postoji kao zasebna znanstvena disciplina je u veoma složenom radu srčanog mišića, te u svojstvima krvi i vaskularnog stabla, koji se ne ponašaju u skladu s jednostavnim oblicima relevantnih hidrauličkih zakona. Spomenimo samo neke osobitosti i poteškoće koje susrećemo pri bavljenju hemodinamikom. Sva mjerenja hemodinamskih varijabli se odvijaju u živom organizmu, tehnički su vrlo zahtjevna, često s dosta artefakata. Strukture srca i krvnih žila su heterogene s aspekta mehaničkih svojstava; uz to ne ovise samo o svojoj strukturi, nego i o svojoj geometriji i odnosu sa susjednim organima. Cirkulacija krvi je pulsirajući nestacionarni fenomen, stoga su hemodinamske varijable funkcije vremena, te se moraju primijeniti nestacionarne jednadžbe strujanja, što bitno otežava analizu. Matematika je jezik znanosti, oruđe za izražavanje hemodinamskih koncepata. Raznolikost problematike zahtijeva multidisciplinarni pristup, liječnika i inženjera/fizičara, što je potaknulo razvoj nove discipline nazvane biomedicinsko inženjerstvo, koja je unaprijedila dijagnosticiranje i liječenje bolesti. Tema ovog doktorata je jedan od primjera za takvu paradigmu, u kojem ćemo pokazati da je moguće neinvazivnim putem odrediti vrijednost ulazne impedancije plućnog arterijskog stabla, te ključnih hemodinamskih parametara u predefiniranom matematičkom modelu plućne cirkulacije.

1.1 Plućna cirkulacija

Cirkulacija krvi u plućima se odvija unutar struktura čije su osobine nedovoljno poznate (1-3). Plućni arterijski sustav povećava svoj ukupni presjek na svakom račvanju između 8 i 30%, osim na račvanju pulmonalnog trunkusa, gdje je presjek obje plućne arterije koje izlaze iz trunkusa manja oko 20% od presjeka trunkusa. Procjenjuje se da ima između 20-22 račvanja između desne klijetke do razine plućnih kapilara. Presjek svih arteriola, čiji je pojedinačni promjer oko 15 μm , je otprilike 50 puta veći od presjeka pulmonalnog trunkusa. Presjek velikih plućnih arterija je eliptičan kod ljudi bez plućne hipertenzije, za razliku od velikih sistemskih arterija gdje je on okrugao (zbog višeg tlaka). Za očekivati je da će razvojem plućne hipertenzije glavne plućne arterije poprimiti kružni presjek. Kapilare oko alveola

imaju površinu 42-82 m², a volumen 95-140 ml, otprilike 1/3 ukupnog volumena krvi u plućima (4). Za vrijeme fizičkog napora i povećanog minutnog volumena, plućne kapilare povećaju svoj volumen 90%, vjerojatno kao posljedica regrutacije novih kapilara koje su u mirovanju bile kolabirane.

Prvi opis plućne arterijske hipertenzije dao je njemački patolog Ernst von Romberg 1891. godine (3). Na obdukciji je abnormalne nalaze na plućnim arterijama nazvao plućna vaskularna skleroza, bez ikakvih znanja o njihovoj etiologiji. Značajan doprinos u patogenezi plućne hipertenzije dao je argentinski liječnik Abel Ayerza (1861-1918), tako da je desetljećima ova bolest bila u svijetu poznata kao Ayerzina bolest. Prema najnovijim smjernicama Europskog kardiološkog društva, plućna hipertenzija se dijagnosticira kao srednji tlak u plućnoj arteriji jednak ili veći od 25mmHg, izmjeren invazivno kateterizacijom desnog srca (5). Minutni volumen se odredi Fickovom ili termodilucijskom metodom, te izmjeri srednji postkapilarni tlak i konačno izračuna plućni vaskularni otpor (PVR). PVR, definiran uz pretpostavku stacionarnog strujanja krvi, može dati samo ograničenu informaciju o vaskularnoj funkciji, jer zapostavljanja pulsatilne komponente protoka (6). Ulazna impedancija plućne arterije koja predstavlja otpor i stacionarnoj i nestacionarnoj komponenti protoka je bolja mjera opterećenja desne klijetke. Zbog toga je točno mjerenje ulazne impedancije (Z_{in}) od velike važnosti u plućnoj arterijskoj hipertenziji (PAH). Da odredila Z_{in} potrebno je mjerenje protoka i tlaka za vrijeme cijelog takta na istom mjestu (ovdje na početku plućnog arterijskog stabla) u isto vrijeme (7, 8). Za protok se uglavnom uzimaju volumetrijska doplerska mjerenja u izgonskom traktu lijeve klijetke (LVOT). Slika tlaka u plućnoj arteriji za vrijeme cijelog takta se može dobiti samo invazivnim putem, što znači da se mora napraviti kateterizacija desnog srca, uglavnom Swan-Ganz kateterom. Jasno je da takva invazivna metoda, uz nelagodu, nosi i izvjestan rizik, stoga je neprihvatljiva u zdravih ljudi i kao trijažna metoda. Uz to, da bi se dobila točna vremenska promjena tlaka, Swan Ganz kateterizacija traži optimalne tehničke uvjete i preciznost u radu. Na primjer, svaka i najmanja količina zraka u mjernom sustavu značajno iskrivljuje oblik mjerenog signala. Također, izraženo transverzalno titranje vrha katetera u struji krvi pri napuhanom balonu pravi značajne artefakte. Bilo je pokušaja da se popustljivost (C) plućne arterije odredi neinvazivnim putem, dopler ehokardiografijom, putem metode pulsog tlaka (9). Procijenjen je sistolički i dijastolički tlak u PA, upotrijebivši vršnu brzinu trikuspidalne regurgitacije i brzinu plućne regurgitacije na kraju dijastole, te udarni volumen volumetrijskim protokom kroz LVOT. Iako konceptualno jasan, ovoj neinvazivnoj metodi nedostaje točnosti zbog potrebe mnogih procjena. Uvid u C se može dobiti i izravno neinvazivno, kombinacijom dimenzija dobivenih

magnetskom rezonancijom, u kombinaciji s podacima dobivenih kateterizacijom desnog srca. Izvedeni rezultati poput pulsabilnosti, C , elastičnih modula, indeksa krutosti itd., odlično koreliraju sa stupnjem PAH (10). Dijastolički tlak plućne arterije se može procijeniti pomoću brzine regurgitacijskog mlaza preko plućnog zalistka na kraju dijastole primjenom modificirane Bernoullijeve jednadžbe. Budući da ne znamo točno koliki je istovremeni tlak RV na kraju dijastole, upotrijebivši umjesto njega centralni venski tlak (CVT) kao surogat, možemo dobiti veliku relativnu pogrešku, tako da treba biti jako oprezan u procjeni toga tlaka. Srednji tlak plućne arterije se može također aproksimirati zbrojem $1/3$ sistoličkog i $2/3$ dijastoličkog tlaka. On se također može procijeniti preko regresijskih jednadžbi upotrijebivši plućno akceleracijsko vrijeme (AT) mjereno u distalnom izgonskom traktu desne klijetka (RVOT). Srednji tlak u plućnoj arteriji je $79-0.45 \cdot AT$ (11). Akceleracijsko vrijeme se mjeri od početka Q vala na EKG-u do vršne brzine preko plućnog zalistka; što je ono kraće, veći je srednji tlak u PA. Srednji tlak u plućnoj arteriji se može dopler ehokardiografski procijeniti i kao $4 \times (\text{rana brzina pulmonalne regurgitacije})^2 + CVT$ (12). PVR se može procijeniti kao omjer vršne brzine trikuspidalne regurgitacije i integrala profila brzina preko plućnog zalistka (13). Sve te metode su nepouzdana jer se temelje na regresijskim linijama uz veliko rasipanje mjernih podataka.

Protok krvi kroz krvne žile je većim dijelom predodređen viskoznošću krvi (14, 15). Viskoznost je fizikalno svojstvo tekućine, tj. označuje unutarnje trenje između njenih slojeva i predstavlja otpor strujanju krvi. Viskozni otpor je odgovoran za većinu disipacije energije, stvorene u srcu, za cirkulaciju krvi. Sukladno newtonovom zakonu viskoznosti, viskoznost je koeficijent u linearnoj vezi između tangencijalnog naprezanja (*shear stress*) i brzine deformacije (*shear rate*). Naime, osnovno svojstvo svih fluida, time i krvi, je da se pod djelovanjem ma koliko malog tangencijalnog naprezanja kontinuirano deformira (struji). Što je deformacija veća pod jednakim tangencijalnim naprezanjem, viskoznost je manja i obratno. Mjerna jedinica za viskoznost je Pa·s. Idealna tekućina je hipotetski fluid u kojem nema viskoznosti. Tekućine sa linearnim odnosom između tangencijalnog naprezanja i smicanja se zovu newtonske tekućine, što znači da je viskozitet krvi konstantan, pri bilo kojem tangencijalnom naprezanju i bilo kakvoj brzini deformacije. Ne-newtonske tekućine nemaju konstantnu viskoznost, nego je viskoznost neka funkcija brzine deformacije. Krv je ne-newtonska tekućina, što znači da viskoznost krvi nije konstantna. Krv se sastoji od plazme i krvnih stanica. Volumni postotak krvnih stanica u krvi se zove hematokrit. Viskoznost krvi je određen viskoznošću plazme i hematokritom. Viskoznost plazme je konstantna (malo viša od vode), a hematokrit doprinosi ukupnoj viskoznosti krvi proporcionalno svojoj veličini. Viši

hematokrit upućuje na veću viskoznost krvi. 99% hematokrita su eritrociti, tako da je njihov broj ključan za veličinu viskoznosti i razliku između viskoznosti plazme i krvi. Viskoznost krvi je ovisna o brzini krvi, na način da se viskoznost smanjuje (približava se asimptotski konstantnoj viskoznosti) kad se smicanje povećava tako da se eritrociti povoljno pozicioniraju u struji krvi. Kada su mala smicanja viskoznost krvi značajno raste, dijelom zbog formiranja agregata eritrocita sve do razine protrombotskih gel stanja. U malim krvnim žilama, radijusa manjeg od 1 mm i kod malih brzina krvi, viskoznost paradoksalno pada zbog Fahraeus – Lindquistovog efekta. Ne-newtonsko ponašanje viskoznosti krvi nema veće značenje u hemodinamskim razmatranjima kod velikih arterija gdje su brzine krvi i smicanje veliki, viskoznost se smatra konstantom i takvom ćemo je i mi smatrati kod modeliranja u ovoj disertaciji.

Bazična proučavanja hemodinamike kreću od razmatranja najjednostavnijeg slučaja – stacionarnog protoka kroz krutu cilindričnu cijev. Osnovna znanja o hemodinamici potječu od teorijskih i eksperimentalnih studija na takvom modelu. Analiza kompleksnijeg nestacionarnog strujanja se samo nadograđuju na ta osnovna znanja. Matematički, pulsatilno strujanje možemo tretirati kao stacionarno na koje smo superponirali pulsacije. Tlak i protok su varijable koje se najčešće mjere u hemodinamici. Odnose između stacionarnog protoka viskoznih tekućina i tlaka u krutim uskim cijevima prvi je eksperimentalno razmatrao francuski liječnik Poiseuille (1799-1869). Izmjerio je nizak tlak u venama, te zaključio da se najveći gubitak tlaka mora dogoditi u malim arterijama i arteriolama, te je počeo studirati protoke u uskim cijevima. Formulirao je zakon kojeg danas znamo kao Hagen-Poiseuilleova jednadžba, u kojem daje odnose između tlaka, protoka, viskoznosti i polumjera cijevi. Otpor u cijevi je obrnuto proporcionalan s četvrtom potencijom polumjera žile (16, 17). Prvi je zaključio da se srednji tlak ne mijenja uzduž velikih arterija, što je implicitno dano u jednadžbi, jer praktički nema viskoznih gubitaka zbog velikih polumjera žila. Fascinantno je da su Wiedemann i Hagenbach polovicom 19. stoljeća do iste formulacije došli matematičkom analizom. Točnost Poiseuilleovih zakona primijenjenih na cirkulaciju krvi ovisi o tome koliko krvne žile i krv zadovoljavaju pretpostavke koje su uvedene pri izvodu zakona. Naime, niti su krvne žile krute glatke cilindrične cijevi, niti je krv voda. Tih je pretpostavki nekoliko, a tri su bitne: (i) viskoznost je konstantna, a krv je newtonska tekućina (ii) protok je stacionaran, što se može vidjeti samo na razini kapilara gdje se pulsatilitnost izgubila, (iii) kruta stijenka: Budući da su krvne žile popustljive, njihova širina je funkcija intravaskularnog tlaka. Fizikalne osobine sustava određuju koliki gradijent tlaka je potreban za određeni protok. Omjer srednje razlike tlaka i srednjeg protoka je mjera koja govori o

veličini otpora sustava protoku krvi. Taj otpor se zove periferni otpor. On izražava gubitak energije po jedinici protoka unutar sustava. Stav fiziologa prema konceptu perifernog otpora ide od potpunog odbacivanja do nekritičkog prihvaćanja (2). Nabrojimo neke činjenice oko koncepta perifernog otpora: (i) periferni otpor ne govori ništa o tome koja je žila proširena, a koja je sužena (ii) ne govori ništa o mehanizmu nastanka konstrikcije žile (iii) ne razlikuje vazodilataciju žile od otvaranja prethodno začepljene žile (danas se o tome dosta zna, ali samo da napomenemo da je 1920. godine danski fiziolog August Krogh (1874-1949) dobio Nobelovu nagradu za otkriće periferne vazodilatacije i regrutacije kapilara). Ukoliko usvojimo ova ograničenja, periferni otpor može biti korisno sredstvo u kliničkoj medicini. Općeniti oblik Poiseuilleovog zakona, tj. $Q = \Delta p / R$, omogućuje nam izračun perifernog otpora R , iz razlike srednjih tlakova s obje strane otpora i srednjeg protoka Q . Tako da za plućni vaskularni otpor vrijedi da je to omjer razlike srednjeg tlaka u plućnoj arteriji i srednjeg postkapilarnog tlaka te minutnog volumena kroz pluća. Ta razlika srednjih tlakova je tlak nepovratno izgubljen zbog viskoznih gubitaka za prijenos krvi kroz pluća. Srednji tlak se dobije na način da se integriraju krivulje tlaka po vremenu i rezultat podijeli s vremenom integracije. Taj se proces ponovi desetak puta da se izgude respiratorne varijacije i artefakti, te se od tih desetak rezultata nađe srednja vrijednost. Dobivena razlika u srednjim tlakovima se podijeli s minutnim volumenom, koji se dobije ili Fickovom ili termodilucijskom metodom, čime se dobije PVR. Ovaj zakon se koristi analogno Ohmovom zakonu o istosmjernoj električnoj struji, gdje je otpor jednak omjeru napona i struje. Kada se dva otpornika spoje serijski ukupni otpor je njihov zbroj. Kada se otpornici spoje u paraleli tada recipročna vrijednost ukupnog otpora je zbroj recipročnih vrijednosti svih otpora u paraleli, dakle što se dodaje više otpornika u sustav to je ukupan otpor manji. To je osnovni razlog izuzetno niskog otpora kojeg pružaju kapilare. Pogrešno je mišljenje da je periferni otpor smješten u kapilarama, matematička analiza dokazuje, uz histometrijske podatke, da je otpor većim dijelom smješten u malim arterijama i arteriolama, dok je otpor samih kapilara malen, baš zbog njihove brojnosti i paralelnog spajanja. Korisna klinička mjerna jedinica PVR-a je 1 Wood = 1 mmHg min / 1 l/min. (razlika tlaka od 1 mmHg za protok od 1 l/min). Budući da je razlika prekapilarnog i postkapilarnog tlaka u zdravim plućima oko 5 mmHg, a normalan protok oko 5 l/min, plućni vaskularni otpor je 1 Wood. Tako da je ta jedinica intuitivna, na jasnom konceptu i veoma prihvatljiva za liječnike. Npr. budući da su protoci u sistemske i plućnoj cirkulaciji isti, a razlika tlakova u sistemske cirkulaciji je oko 20 puta veća od one u plućnoj, zaključujemo da je prosječan otpor sistemske cirkulacije oko 20 Wooda. Otpor u sustavu se regulira mišićnim arteriolama, autoregulacijom, tako da male promjene radijusa

dovode do velikih promjena u otporu arteriole. Budući da se srednji tlak ne mijenja uzduž velikih arterija, u modeliranju možemo razmatrati cijeli arterijski sustav kao jedan veliki spremnik s elastičnim/viskoelastičnim stijenkama. Ukupni presjek svih kapilara je oko 1000 puta veći od presjeka aorte, stoga krv u kapilarama jako sporo teče (po zakon o održanju mase), te se tako omogućuje dovoljno vremena za razmjenu hranjivih tvari, kisika, ugljičnog dioksida i produkata metabolizma s tkivom. Određivanje PVR i srednjeg tlaka plućne arterije je nužno za dijagnozu plućne arterijske hipertenzije definirane kao srednji tlak u PA \geq 25mmHg, plućni okluzivni tlak POP \leq 15mmHg i PVR \geq 3 Wooda. Proturječna su izvješća o prognostičkoj vrijednosti PVR-a u PAH. U većini studija nije nađeno da bi PVR bio nezavisan prognostički pokazatelj PAH (18-20). Ti rezultati nas upućuju na zaključak da je glavna odrednica ishoda u PAH funkcija desne klijetke, odnosno njegova sposobnost adaptacije na povećanje otpora. Shodno tome, markeri funkcije desne klijetke, poput minutnog volumena, tlaka i veličine desnog atrija pokazuju veliku prognostičku vrijednost (21, 22).

Sve do nedavno, većina poznatih principa primijenjenih na proučavanje kardiovaskularne fiziologije bili su stacionarnog karaktera. Razlozi za posezanjem za osrednjenim vrijednostima protoka i tlaka, bila je u poteškoći mjerenja trenutnih protoka i tlaka *in vivo* i u složenim izračunima potrebnih za analizu rezultata kod nestacionarnog strujanja. Razvojem ultrazvučne doplerske tehnike riješen je problem mjerenja trenutnih brzina, a razvojem digitalnih kompjutera omogućena su numerička rješenja složenih matematičkih jednadžbi, pa je fokus interesa sa stacionarne hemodinamike prešao na pulsatilnu.

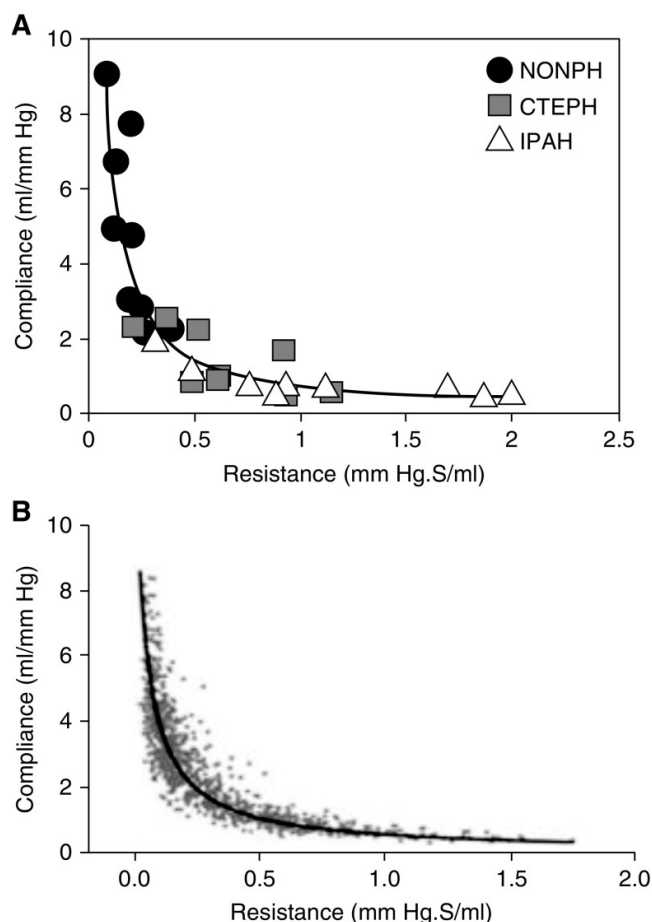
Popustljivost (compliance), $C=dV/dp$, je fizikalna veličina koja pokazuje koliki je prirast volumena za jedinični prirast tlaka u nekoj žili. Ukoliko je taj prirast veći, tada ta žila ima veću popustljivost. Matematski rečeno ima veći nagib, veću tangentu ili ima veću derivaciju u V - p dijagramu. Inverzna funkcija od popustljivosti, je krutost (stiffness), dp/dV . To je fizikalna veličina koja pokazuje koliki je prirast tlaka za jedinični prirast volumena, npr. arterije imaju veću krutost tj. manju popustljivost od vena. Zna se da te fizikalne veličine nisu konstante, tj. da odnos između volumena i tlaka nije linearan, što znači da će prirast tlaka u odnosu na prirast volumena ovisiti o tome na kojem se tlaku taj prirast zbiva – što je veći tlak to će prirast volumena uz isti prirast tlaka biti manji, odnosno C će biti manji. Zbog lakših proračuna, u promatranom fiziološkom rasponu volumena i tlaka, zavisnost volumena od tlaka se aproksimira linearnom relacijom, odnosno konstantnim C . Treba stoga uočiti da kad se razmatra C , da se radi o uprosječenom C na promatranom volumensko/tlačnom intervalu.

To pojednostavljeno je posebno razumno za plućno arterijsko stablo, jer, istraživanja pokazuju, da u fiziološkom rasponu pokazuje gotovo linearan odnos između prirasta tlaka i volumena. Neki matematski modeli plućne cirkulacije napuštaju pretpostavku linearnosti i dodaju nelinearnost u C , i na taj način unose u model komplicirane numeričke izračune. Ovi pokušaji nisu nikakva novost, jer je ovaj proces dodavanja nelinearnosti prvi predložio sam Otto Frank 1899. godine. Zapažaju se dva uzroka smanjivanja C : ili promjene u sastavu stijenke ili rad na višim volumenima/tlakovima. Mehaničke osobine mekanih tkiva su ovisne o svojoj strukturi, a mehaničke osobine organa, pa tako i krvnih žila ne ovise samo o strukturi tkiva koja ih čine, nego i o svojoj geometriji i o načinu kako su različita tkiva međusobno isprepletana u žili, te o strukturi tkiva oko žile. Bitna tkiva od kojih je sazdana krvna žila su elastin, kolagen i glatki mišić. Elastin ima elastične karakteristike, lako se deformira pod utjecajem vanjske sile, te vraća u prvobitno stanje nakon prestanka opterećenja. Kolagen se ponaša poput konopa, do neke granice ne pravi otpor deformaciji, da bi se u kod neke deformacije počeo snažno opirati svakoj daljnjoj deformaciji sve do granice pucanja. Glatki mišić ima aktivnu sposobnost kontrakcije, najsloženije je strukture, te još uvijek nije formulirana konstitutivna jednadžba za njegovu kontrakciju. Pokazano je da glatki mišić izvor viskoznosti krvne žile. Sve te tri strukture su smještene u dijelu krvne žile zvane media. Po sadržaju elastina, kolagena i glatkih mišića u mediji, velike arterije se mogu podijeliti na elastične i mišićne. Morfometrijski je utvrđeno da postoji razlika u distribuciji elastičnih arterija u plućnom u odnosu na sistemsku cirkulaciju. Dok je u sistemskom krvotoku 80% ukupne popustljivosti na početku arterijskog stabla, u grudnom i trbušnom dijelu aorte, plućni trunkus sa svoja dva glavna ogranka daje samo 20% od plućnog C , koji je ravnomjerno raspoređen uzduž cijelog plućnog arterijskog sustava (23-25). Tome doprinosi i relativno veći broj arterija u plućima u odnosu na sistemsku cirkulaciju. Tako da distalni dio plućne arterijske cirkulacije ima glavni doprinos i u PVR, i u C . Zanimljivo je da takva distribucija C u PA ostaje ista i u pacijenata sa PAH. Ta zapažanja su jedan od razloga da smo, u našem modeliranju, plućni C podijelili na proksimalni i distalni. Popustljivost plućnog arterijskog stabla je važna odrednica za opterećenje desne klijetke. Popustljivost omogućuje pasivno širenje plućne arterije za vrijeme sistole desne klijetke pri čemu se dio udarnog volumena akumulira, te u diastoli prazni, omogućujući kontinuirani protok kroz pluća, te na taj način čuva mikrovaskulaturu. Pasivno širenje plućnih arterija ublažuje ventrikulsku kontrakciju, te održava nizak tlak pulsa, time smanjujući energiju oscilatornog strujanja. Smanjena C povećava tlak pulsa, te njegovu brzinu kroz plućne arterije izazivajući preuranjene valne refleksije iz distalnih žila do trunkusa plućne arterije. Pod normalnim okolnostima,

reflektirani valovi ne utječu na eejkciju desne klijetke. U PAH s malim C reflektirani valovi se pojavljuju preuranjeno, za vrijeme sredine sistole, rezultirajući u amplifikaciji pulsa, povećanom sistoličkom tlaku RV i naprezanju u stijenci RV, te potrošnji kisika. Plućna hipertenzija bitno utječe na C , stoga je njezina procjena u žiži interesa kliničara i kardiovaskularnih fiziologa. Sve je veće razumijevanje prognostičke važnosti C u PAH. Smanjena C u PAH je posljedica gomilanja kolagena i gubitka elastina u plućnim arterijama (9, 26-33). Neki pokazatelji indiciraju da je C bolji pokazatelj ishoda kod pacijenata s PAH nego PVR, koji nekonzistentno predviđa ishode u PAH. Smanjeni C je nezavisno povezan s disfunkcijom desne klijetke, dilatacijom i hipertrofijom. U nekim studijama je bio najjači pokazatelj mortaliteta u pacijenata s PAH. Najnovija istraživanja pokazuju da je smanjeni C uzrok, a ne posljedica proliferativne vaskulopatije distalnih malih žila. Uočeno je da do puknuća unutrašnje elastične lamine u plućnim arterijama dolazi prije početka hipertrofije glatkih mišića i proliferacije endotelnih stanica. Poznato je da gubitak elastičnog tkiva konzistentno uzrokuje smanjenje C . Popustljivost opada u početku progresije bolesti čak dok je PVR i tlak u PA uredan, što ga čini potencijalnim ciljem u ranoj dijagnozi i liječenju PH, posebno u visoko rizičnoj populaciji (34, 35). Interesantno je zapažanje da je umnožak PVR i C približno konstantan, tj. da se njihov odnos na grafu može aproksimirati hiperbolom. To vrijedi i za zdrave i za bolesne (36, 37). Konceptualno je to jasno - povećani PVR uzrokuje povećani tlak u PA, što zbog nelinearnosti daje manji C . Uz to, postoji jasna matematička veza s obzirom na činjenicu da i PVR i C (određen metodom pulsog tlaka) imaju udarni volumen u svojim jednadžbama, PVR u nazivniku, a C u brojniku, što po automatizmu nameće hiperbolički odnos između PVR i C . Uz to srednji tlak u PA je kod PVR-a u brojniku, a tlak pulsa u C u nazivniku. Budući da se regresijske krivulje ukazuju na linearni odnos sistoličkog i dijastoličkog tlaka sa srednjim tlakom u plućnoj arteriji, pa ako je to točno, slijedi zaključak da je umnožak PVR i C konstantan (može se opisati hiperbolom u C -PVR dijagramu).

Mehanizam pomoću kojeg smanjena C može prouzrokovati proliferativnu vaskulopatiju u distalnim malim plućnim arterijama je dijelom rasvijetljen u (38). U procesu mehanotransdukcije, stanice endotela distalnih malih plućnih arterija osjećaju pojačan pulsatilni protok zbog smanjene C što dovodi do kaskade proinflatarnog odgovora i aktivacije vazoaktivnih citokina i faktora rasta. Uz to, izražen pulsatilni protok smanjuje ekspresiju sintaze endotelnog nitričkog oksida i povećava ekspresiju endotelina i angiotensin konvertirajućeg enzima koji su potentni vazokonstriktori. Tako da u sinergiji, upalna reakcija i faktori rasta uzrokuju hipertrofiju glatkih mišića u stijenci plućnih arterija. Smanjena C ne

samo da dovodi do proliferacije glatkih mišića, uz to se aktiviraju i fibroblasti, što dovodi do odlaganja vanstaničnog matriksa i fibroze. Primjećuje se začudna patološka kooperacija između proliferacije fibroblasta i glatkih mišića, proces koji je vidljiv i u zidu bronha kod bolesti. Sve ove opservacije nameću potrebu da se testira hipoteza, da bi terapija koja bi utjecala u početnim fazama bolesti na C mogla prevenirati ili usporiti remodeliranje distalnih krvnih žila u plućnoj hipertenziji. U tom smislu postoji potreba za ranom dijagnozom PAH. Utvrđivanje sniženog C može biti moćan alat u tom smislu, jer C značajno pada, kada se PVR samo malo mijenja zbog hiperboličnog odnosa (39), vidjeti sliku 1.



Slika 1. Prikaz totalne popustljivosti C_{tot} (Compliance) u zavisnosti plućnog vaskularnog otpora (Resistance) iz (25). Gornji dijagram pokazuje tu relaciju za ispitanike bez plućne hipertenzije (NONPH), za ispitanike iz grupe WHO IV (CTEPH) i grupe WHO I (IPAH), dok donji dijagram prikazuje regresijsku krivulju $C_{tot} \cdot PVR = \tau = konst.$ za cijeli uzorak ispitanika

Ova strategija može biti korisna posebno u selekciji visokorizičnih pacijenata (autoimune bolesti, bolesti pluća, PAH u obiteljskoj anamnezi, itd.). Zbog toga, nameće se potreba za robusnom neinvazivnom metodom za određivanje C , koja će otkriti početni pad u C dok su PVR i tlak u plućnoj arteriji još uvijek u normalnim granicama. Da će takva rana dijagnoza i

rani početak terapije dovesti i do boljih ishoda ove teške bolesti je hipoteza koju treba tek testirati.

Najčešće upotrebljavana i prihvaćena metoda određivanja C je metoda dijastoličkog vremena pada tlaka plućne arterije (*diastolic decay time method* – DTM). Zasniva se na WK2 i WK3 modelu (40). Prva pretpostavka da bi se metoda mogla upotrijebiti je da nema dijastoličkog protoka, što se može tvrditi za korijen plućne arterije, te se mjerenja tlaka moraju obaviti isključivo na tom mjestu. Druga je da nema preostalih valnih poremećaja od prethodnog srčanog ciklusa, te da je tlak isti u cijelom plućnom arterijskom stablu, što je inherentno WK modelima. U tim slučajevima, slijedeći matematičke zakonitosti, pad tlaka je monoeksponencijalan, karakteriziran vremenskom konstantom, koja je umnožak PVR i C . Metodom najmanjih kvadrata se traži monoeksponencijalnu krivulju koja će se najviše približiti izmjerenoj krivulji, odredi se njena vremenska konstanta koja se podjeli s izmjerenim PVR da se dobije C . Iako najčešće primjenjivana metoda, ona ima dosta mana. Za varijaciju tlaka za vrijeme dijastole u plućnoj arteriji potrebna su invazivna mjerenja. Doplerski se tlak u PA može aproksimirati za vrijeme sistole, ali ne i za vrijeme dijastole, između ostalog i zbog toga što na doplerski regurgitacijski profil brzine kroz plućni zalistak značajno utječe istovremeni dijastolički tlak u RV čiju varijaciju nismo u mogućnosti odrediti. Zatim, zna se da dijastolički tlak u PA ne pada prema nuli, nego prema asimptotskom intersticijskom tlaku, kojeg nije lako točno odrediti, a poznavanje vrijednosti te asimptote je preduvjet da bi se mogla odrediti vremenska konstanta eksponencijalne funkcije, i samim tim i C .

Metoda pulsno tlaka (*pulse pressure method* – PPM) (41) je zasnovana na istovremenim mjerenjima protoka i tlaka pulsa, i ne traži poznavanje tlaka kroz cijeli srčani ciklus, nego samo njegovu sistoličku i dijastoličku vrijednost. To je omjer udarnog volumena i pulsno tlaka PA dobivenog kateterizacijom desnog srca. Plućni arterijski sustav se aproksimira WK2 modelom. Na model se narine udarni volumen RV, a C se naštima da model da točne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Iako takav model ne daje ispravne oblike tlaka, budući da su sistolički i dijastolički tlak uglavnom determinirani niskim frekvencijama, impedancija modela na niskim frekvencijama u WK2 je slična mjerenoj impedanciji, i stoga je dobro pogođena sa WK2 modelom. Dosadašnja istraživanja pokazuju da je PPM najtočnija metoda od svih poznatih za procjenu C . Iako ga nužno precjenjuje, jer precjenjuje pohranjeni volumen: 81% u svinja, 60% na pokusima na psima (18), 61% kod ljudi (19). Njegov surogat je SV/PP metoda. To bi bio C kada bi se kompletan udarni volumen pohranio u velikim elastičnim arterijama tijekom sistole sistoli, bez perifernog otjecanja. Tada bi udarni volumen

bio povećanje volumena u ovom (zatvorenom) sustavu, a tlak pulsa povećanje tlaka za taj volumen. Međutim, za vrijeme pohrane volumena u sistoli, postoji kontinuirano otjecanje krvi kroz periferiju, tako da je prirast volumena za vrijeme eejkcije samo dio udarnog volumena. SV/PP tako uvijek precjenjuje stvarni C , ali treba napomenuti, što se često zanemaruje, da i tlak pulsa u nazivniku nije samo posljedica prirasta volumena, nego je on posljedica i viskoznosti i valnih fenomena, te je stoga i nazivnik veći nego bi trebao biti, što ovu precijenjenost ublažava. Dobro korelira s popustljivošću dobivenom tehnikom procjene parametara u WK2 i WK3 modelima. Sistolički tlak u PA se može odlično procijeniti neinvazivno dopler ehokardiografijom. Ali, na taj način, dijastolički tlak u PA se može samo orijentacijski procijeniti brzinom pulmonalne regurgitacije na kraju dijastole. Veliko je rasipanje rezultata zbog njihove ovisnosti o respiraciji, dužini dijastole, te nepoznatom tlaku desne klijetke na kraju dijastole. PPM daje niže procjene C u odnosu na DTM, zbog referentnih vrijednosti tlaka na kojima se metoda primjenjuje. PPM daje procjene C na višim tlakovima za vrijeme sistole, dok DTM daje C za vrijeme dijastole. Zbog nelinearnosti, C je niži na višim tlakovima. Omjer udarnog volumena i pulsog tlaka je snažan nezavisni prediktor smrtnosti u pacijenata s PAH (42-44). On je integralna mjera otpora desne klijetke, koji u sebi nosi i doprinos valnih refleksija i pulsatilnog otpora zbog pulsog tlaka u nazivniku. Naime, kada se valne refleksije vrte do desne klijetke, sistolički tlak RV mora razmjerno narasti da nadmaši novonastali otpor (45).

C je biomehaničko svojstvo koje nosi veliki dijagnostički potencijal, te postoji potreba da se bolje definira i kvantificira (18, 31, 37, 46-53). Tu nailazimo na velike konceptualne poteškoće. U klasičnoj mehanici C elastičnog spremnika se mjeri tako da se u stacionarnim uvjetima poveća volumen i mjeri promjena tlaka. Na grafu na čijoj apscisi je tlak, a na ordinati volumen, nagib tangente (derivacija) na takvu krivulju na nekom tlaku je C spremnika na tom tlaku. Takav odnos može biti linearan (konstantan C , odnos volumen tlak predstavljen pravcem), pseudolinearan (kvazilinearan u promatranom području od interesa), ili nelinearan (C pada sa porastom tlaka). Da bi se dobio statički C sustava, nakon promjene volumena treba pričekati dovoljno dugo da se izgube svi fenomeni koji uzrokuju porast tlaka nezavisno od volumena, te nakon toga izmjeriti tlak. Jako je važno uočiti da, zbog pulsatilne hemodinamike, takav statički C ima malu vrijednost u našim razmatranjima. O popustljivosti plućnog arterijskog sustava zaključujemo indirektno, u odnosu na fizikalne fenomene koje možemo registrirati i izmjeriti. Takav C je dinamički ili prividni C (apparent compliance), koji je snažno u funkciji vremena. Kao što kod nestacionarnog strujanja možemo govoriti o stacionarnom strujanju na kojeg smo nadogradili pulsacije, tako i ovdje možemo govoriti da

je prividna popustljivost zbroj statičke popustljivosti na koju smo nadogradili neke dinamičke fenomene. Ti fenomeni su općenito obuhvaćeni nelinearnom viskoelastičnom teorijom (36, 40, 54-57). Prvi i najvažniji je viskoznost stijenke žile koja se opire promjeni: što želimo brže povećati volumen, odnosno što je derivacija volumena po vremenu veća to je prirast tlaka veći nezavisno od veličine samog volumena. Drugi je relaksacija tlaka, a to je pojava da nakon naglog istežanja žile dolazi do skoka tlaka koji se potom pri istom volumenu smanjuje po eksponencijalnom zakonu na asimptotsku vrijednost. Brzina i stupanj relaksacije ovisi o osobinama krvne žile, što je viskoznost veća taj je pad sporiji. Eksperimentalno je pokazano da ta relaksacija doprinosi veličini tlaka s otprilike 20%, što znači da se tlak toliko spusti pri istom volumenu, ukoliko mu damo dovoljno vremena da se relaksira. Treći mehanizam je puzanje (*creep*), pojava da pri istom tlaku dolazi do povećanja volumena, ali općenito se drži da ta pojava nema većeg značenja u plućnoj cirkulaciji.

Analogno ulaznoj impedanciji, koja se prikazuje u frekvencijskoj domeni, i popustljivost se može razmatrati u frekvencijskoj domeni. Dobiveni prividni C je također dijagram različitih C na svakom harmoniku, gdje je svaki slijedeći višekratnik osnovnog. Amplituda harmonika prividnog C nelinearno raste sa padom frekvencije, čak je dan i prijedlog da se ubuduće popustljivost razmatra kao ekstrapolacija te krivulje prema nultoj frekvenciji. Tu nastaje matematički problem, jer je poznato da je pri nultoj frekvenciji kapacitivni otpor beskonačno velik.

Možda najbolji način kako izračunati C plućne arterije, što smo mi napravili u ovom radu, je kroz matematički model, metodom procjene parametara. Odabere s matematički model plućne cirkulacije koji ima svoje parametre, te se ugađaju vrijednosti tih parametara dok se ne dobiju rezultati što sličniji mjerenima. Pokazalo se da veličina C ovisi o modelu kojeg smo unaprijed definirali. Kada se plućni protok kroz plućni zalistak upotrijebi kao ulazna varijabla iz modela se na temelju pretpostavljenih parametara se dobije izgled tlaka. Taj se tlak uspoređuje s izmjerenim i parametri modela se mijenjaju dok se ne dobije njihova minimalna razlika (obično se koristi metodom najmanjih kvadrata). Tako se dobiju optimalni WK parametri, među njima i C .

Modeli su pojednostavljena stvarnost koji pomažu da se razumije funkcija. Svijet u kojem živimo je isprepleten stvarnim živim svijetom i konceptualnim svijetom. U stvarnom svijetu mi opažamo različite fenomene. U konceptualnom svijetu, svijetu našeg razuma, mi pokušavamo shvatiti te fenomene i razumjeti što se događa u svijetu oko nas. Da bi to mogli trebaju nam modeli. Modeliranjem analiziramo naša zapažanja, opisujemo promatrano ponašanje i rezultate, objašnjavamo zašto su rezultati i fenomeni baš takvi kakve smo ih

uočili, te nam omogućuje da predviđamo buduće događaje. Matematički model je prikaz ponašanja stvarnih fenomena u realnom svijetu uz pomoć matematičkih izraza. Strogo matematički daju uvid u fenomene stvarnog svijeta. Matematičko modeliranje se sastoji od nekoliko faza: (i) definiranje problema (što želimo modelirati), (ii) stvaranje pretpostavki modela, (iii) definiranje varijabla sustava, (iv) rezultati modela (v) analiza (procijeniti kvalitetu modela, ima li model smisla, da li su rezultati dobiveni modelom razumni, da li se model očekivano ponaša, odrediti osjetljivost modela o parametrima i pretpostavkama– vidjeti da li male promjene u parametrima dovode do značajnih promjena u rezultatima). U modelima se prirodni fenomeni u prirodi predstavljaju varijablama, simboličkim algebarskim znakovljem, definiranim konstitutivnim jednadžbama (popustljivost, induktivnost, otpor). Zašto nužno trebamo modele? Prirodni procesi su izuzetno složeni i da bi ih razumjeli i kontrolirali moramo tražiti bitne odrednice samog procesa. Kad imamo vjerodostojan model nekog procesa, tada možemo mijenjati veličine varijabli, te gledati promjene izlaznih parametara modela. Na cijeli matematički model možemo gledati kao na crnu kutiju, u koju na jednoj strani ulaze ulazni parametri, a na drugoj strani izlaze rezultati. Naš je zadatak da stvorimo takav sustav unutar crne kutije koji će dati takve rezultate, koji će biti što sličniji onima izmjenjenim ili opaženim u prirodi. Takav sustav nam može pokazati kako će se izlazne varijable mijenjati ako mijenjamo parametre modela. Istraživanja se ne mogu raditi na živom organizmu, neka bi se teorijski i mogla, ali su neetična, tako da na matematičkom modelu možemo razmatrati kako će se neke bitne hemodinamske varijable ponašati pri promjeni nekih parametara matematičkog modela. Npr. za naš konkretan slučaj, mi možemo razmatrati kako će se promjena popustljivosti plućnog arterijskog stabla, ili srčane frekvencije ili kontraktilnost srca odraziti na minutni volumen, tlak u plućnoj arteriji itd. Nezamislivo je da bi se takvi eksperimenti radili na ljudima, a izuzetno teško, gotovo i nemoguće na eksperimentalnim životinjama. Tako dobiveni podaci nam nužno ne govore da bi se živi ljudski organizam doista ponašao na takav način, ali bi nam ukazao na trend, govorio bi nam o koherentnosti i vjerodostojnosti samog modela. Samo modeliranje može dovesti do otkrića novih parametara za koje nismo ni mogli pretpostaviti da postoje ili smo bili svjesni da postoje ali nismo bili svjesni njihove važnosti, a koji bolje objašnjavaju događaje iz stvarnog svijeta. Tako da te nove parametre ne bi trebalo shvatiti kao stupnjeve slobode ubačene u model samo da bolje ugone rezultata, nego ih treba gledati u novom svjetlu, kao bitne odrednice samog fiziološkog sustava. U tom smislu to postaje još jedan od motiva kreiranja matematičkih modela. Manipulacija varijablama modela svjedoči o snazi i ljepoti matematike. Stvaranje modela ima nekoliko faza. Prvo treba definirati problem, što se želi mjeriti

modelom ili predvidjeti, tada krenuti s nekim bitnim pretpostavkama koje su nužne da bi se sam proces objasnio. U tom smislu treba težiti pojednostavljenju modela –tražiti bitne odrednice samog procesa. Suvišno i kontraproduktivno je model obogaćivati varijablama koje bitno ne doprinose objašnjenju pojave. Nevažni fenomeni se izostavljaju. Svakako da je za očekivati da će zanemareni efekti u manjoj ili većoj mjeri voditi ka grešci u predviđanjima modela (stoga su svi matematički modeli nužno nepotpuni). Kod modeliranja je važno naglasiti da se ne treba pitati je li model vjerodostojan, nego je li model adekvatan za svrhu za koju je namijenjen. Što je veći broj pretpostavki koje pojednostavljaju fenomene promatranog procesa, model je jednostavniji. Umijeće je i težnja da se postigne veliku razlučivost modela uz što manje ulaznih parametara (nerazumno je uvođenje novih parametara koji samo marginalno doprinosi kvaliteti rezultata modela). Potrebno je postići kompromis između jednostavnosti i točnosti modela. Ako imamo dva modela s istom snagom predviđanja, poželjan je onaj koji je jednostavniji. Kad god se treba uvađati sve više i više novih parametara u model da bi njegova predviđanja odgovarala mjerenim vrijednostima, vrijeme je za zapitati se je li vrijeme za napuštanje koncepta. U modeliranju plućne cirkulacije najčešće postoje dva konceptualno različite razine modela. Jedan se temelji na jednodimenzijском modelu strujanja, i prihvaćanju svih mogućih poznatih činjenica koje znamo o plućnoj cirkulaciji. To podrazumijeva da je brzina zvuka (širenja valova tlaka i protoka) konačna i poznata, da će tlak i brzina krvi u svakoj točki promatranog polja, biti funkcije vremena i puta i da ćemo u svakoj točki prostora znati granične uvjete, to znači da ćemo znati konstitutivne jednadžbe za stijenu. Naravno, da je takav sofisticirani sustav samo teorijski zamisliv. Ništa od toga bez velikih aproksimacija nije izvedivo. Sve i kada bi mogli sve to izmjeriti upitan je utjecaj pogreške mjerenja i početnih uvjeta na rješavanje parcijalnih diferencijalnih jednadžbi i izgleda konačnog rješenja. U toj šumi podataka, upitno je da li bi izvukli bilo kakav robustan klinički relevantan i koristan podatak. Drugi pristup se temelji na modelima s koncentriranim parametrima (Windkessel modeli), u kojem se pretpostavlja beskonačna brzina zvuka (tlak je ravnomjerno raspodijeljen po cijeloj komori). Otto Frank je prvi uvidio sve nedostatke Windkessel modela, kao modela sa koncentriranim parametrima, koji u sebi nije imao ugrađenu prostornu distribuciju tlaka i protoka. Naime, tlačni poremećaji imaju svoj brzinu i kada se generiraju na izlazu iz srca, oni se ne prenose trenutno na cijeli arterijski sustav, tako da se model sa koncentriranim parametrima samo sa nekim ograničenjima može upotrijebiti u analizi hemodinamike, dočim za neke druge hemodinamske situacije nedostatak tih transmisijskih karakteristika postaje ozbiljan problem. To je modelu kojem je vrijeme jedina dimenzija, jer se radi o nestacionarnom, pulsatilnom strujanju. Između komora su modelirani

viskozni otpori, lokalni gubici, te inercija u strujanju, jer se masa krvi ubrzati. Takvi su modeli općenito upotrebljivi za one sustave gdje je brzina širenja poremećaja velika, tako da valovi tlaka i protoka u vremenu srčanog takta proputuju duljinu koja je puno veća od duljine promatranog sustava. Npr. ako je prosječna brzina tlačnog poremećaja u plućnoj arteriji 10 m/s (valovi će proputovati 10 m u jednoj sekundi), tada WK model sustava koji je kraći od 1m je moguć, te se stoga čini da je upotrebljiv za modeliranje plućne cirkulacije. Primjena WK modela može biti dvojaka. Izravna primjena je da se poznaju parametri modela, iz kojeg se onda za zadani tlak na ulazu može izračunati protok, ili iz zadanog protoka tlak. Druga je primjena da imamo izmjeren i tlak i protok, pa se pitamo koji su to parametri modela koji najbolje objašnjavaju izmjerene vrijednosti (inverzna zadaća ili inverzni problem). Jasno je da je ova druga zadaća puno složenija od prve. Nedokazana pretpostavka WK modela je da mjereni protok i tlak, te izvedeni Z_{in} imaju u sebi dovoljno informacija za odrediti bitna mehanička svojstva arterijskog sustava, te stoga da postoji jedinstveno rješenje inverznog problema. Ako to nije moguće, može se slobodno reći da je rješavanje inverznog problema, tj. određivanje svih mehaničkih svojstava arterijskog sustava iz tlaka, protoka i izvedene ulazne impedancije, uzaludan posao.

1.2 Svrha ovog rada

Duboko razumijevanje plućne cirkulacije i rada desnog srca je vrlo važno u liječenju plućnih bolesti (3). Plućni arterijski sustav, za koji se pretpostavlja da je linearan i s vremenski nepromjenjivim parametrima, se može u potpunosti okarakterizirati ulaznom impedancijom (1, 58). Ulazna impedancija je omjer tlaka i protoka u frekvencijskoj domeni. Za određivanje ulazne impedancije plućnog arterijskog sustava potrebno je istovremeno mjerenje tlaka i protoka u korijenu plućne arterije za vrijeme barem jednog srčanog ciklusa. Za sada, to se moglo jedino napraviti invazivnim metodama. Kod pacijenta sa sumnjom na plućnu hipertenziju, preporuča se izvršiti Swan-Ganz kateterizaciju da se dobiju hemodinamski podaci za procjenu funkcije plućne cirkulacije i da bi se dokazala plućna hipertenzija (5). Takav invazivan zahvat uvijek nosi mogući rizik za pacijenta i neprihvatljiv je u zdravih osoba. Zbog toga ukazala se potreba za neinvazivnom kliničkom metodom za procjenu funkcije plućne cirkulacije koja bi bila prikladna za sve osobe. U literaturi se može naći nekoliko neinvazivnih metoda za procjenu srednjeg tlaka u plućnoj arteriji i plućnog

vaskularnog otpora (59). One su zasnovane na ultrazvučnim doplerskim mjerenjima pomoću kojih se sistolički i dijastolički plućni tlak može procijeniti, te srednji plućni tlak i plućni vaskularni otpor izračunati iz određenih regresijskih linija. Iako nam najnoviji ultrazvučni uređaji daju dodatne podatke za procjenu funkcije desnog srca, postojeće neinvazivne metode su manje pouzdane od invazivnih mjerenja. Zato, hemodinamski podaci dobiveni kateterom ostaju i dalje zlatni standard u liječenju pacijenata sa plućnom hipertenzijom.

Svrha ovog rada je razviti novu neinvazivnu metodu za procjenu ulazne impedancije i određivanje parametara modela plućne cirkulacije uključujući i srednji tlak u plućnoj arteriji. Metoda je zasnovana na doplerskim mjerenjima profila brzina kroz trikuspidalni i plućni zalistak i procjeni srednjeg tlaka u desnoj pretkljetci i plućnim venama, te Windkessel modelu plućne cirkulacije s pet elemenata, koji prilično realistično definira plućnu ulaznu impedanciju. U predloženoj metodi, umjesto posezanja za nekim regresijskim linijama dobivenih statističkim metodama iz kojih proizlaze pogreške, mi smo primijenili pristup kroz iznalaženje parametara Windkessel modela koji najbolje objašnjavaju podatke izmjerene na ispitaniku. Za razliku od postojećih neinvazivnih metoda koji obično daju procjenu srednjeg arterijskog tlaka i plućnog vaskularnog otpora, predloženi model daje parametre Windkessel modela iz kojih je moguće izračunati Z_{in} plućne arterije i krivulju plućnog tlaka za vrijeme cijelog srčanog ciklusa. Time metoda daje rezultate koji su specifični za ispitanika (ne koriste se statističke regresijske analize, koje su izvedene iz rezultata na skupu različitih ispitanika), što je napredak u odnosu na dosad poznate neinvazivne metode.

2. Hipoteza

1. Ulazna impedancija desne kljetke može se izračunati iz podataka dobivenih samo za vrijeme ejskcije desne kljetke
2. Plućni arterijski tlak u korjenu plućne arterije za vrijeme ejskcije desne kljetke može se dobro aproksimirati pomoću tlaka desne kljetke uz pomoć Bernoullijeve jednadžbe.

3. Ciljevi rada

OPĆI CILJ: Definirati odgovarajući matematički model plućne cirkulacije sa što manjim brojem parametara koji će dobro opisivati ulaznu impedanciju plućne cirkulacije i neke efekte refleksije valova u plućnoj arteriji.

SPECIFIČNI CILJEVI: Definirati metodu za određivanje parametara u matematičkom modelu plućne cirkulacije s koncentriranim parametrima korištenjem samo neinvazivnih ultrazvučnih doplerskih mjerenja. Novo razvijenu metodu primijeniti na ispitanicima s plućnom hipertenzijom, gdje stoje na raspolaganju invazivna mjerenja tlaka, te usporediti vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji dobivenog iz matematičkog modela i invazivnih mjerenja.

4. Materijali i metode

4.1 Fourierov red i fazor

Veliki francuski matematičar i fizičar Jean Baptiste Fourier (1768-1830) je otkrio da se svaki periodički signal, koji je linearan i vremenski nepromjenjiv, može rastaviti u niz pravilnih sinusoida s poznatom amplitudom i faznim kutom (60, 61). Ako je vremenski signal periodičan s periodom T (periodičnost funkcije podrazumijeva da je $y(t) = y(t+nT)$, za svaki cjelobrojni n), tada je osnovna kružna frekvencija definirana s $\omega_0 = 2\pi / T$, a Fourierov red se sastoji od zbroja harmonika s frekvencijama koje su višekratnici osnovne frekvencije, u obliku:

$$f(t) = C_0 + \sum_{n=1}^{\infty} [S_n \sin(n\omega_0 t) + C_n \cos(n\omega_0 t)] \quad (1.1)$$

gdje su S_n i C_n koeficijenti Fourierovog reda. U praksi umjesto analitičkih funkcija baratamo sa signalima koji su uzorkovani u diskretnim vremenskim trenucima (obično s konstantnim vremenskim korakom Δt , pa govorimo o frekvenciji uzorkovanja $f_u = 1/\Delta t$). Iz seta uzorkovanih točaka y_k gdje indeks k ide od 1 do $K+1$ (period $T = K\Delta t$). U programu Octave, koji je korišten u ovom radu postoji gotova funkcija za računanje koeficijenata Fourierovog reda. Koeficijenti S_n i C_n , za zadani cijeli broj n čine harmonik, koji se može prikazati u kompleksnoj ravnini u obliku fazora $\hat{y} = S + iC$, pri čemu je amplituda harmonika $A = \sqrt{S^2 + C^2}$, a fazni kut $\varphi = \arctg(C/S)$. Jasno je da se iz $K+1$ točke signala može odrediti maksimalno $K+1$ koeficijent, što znači da za K podjela perioda T možemo odrediti maksimalno $N=K/2$ harmonika, pri čemu je maksimalna frekvenciju $f_u/2$. Drugim riječima frekvencija uzorkovanja mora biti dvostruko veća od maksimalne frekvencije koju se želi vidjeti u signalu.

Arterijski sustav nije savršeno linearan, ali varijacije tlaka i protoka su dovoljno male, tako da se može primijeniti linearna aproksimacija. Prvo se odredi srednja vrijednost ispitivanih varijabli, tlaka i protoka. Potom se svaki signal razlaže na pravilne sinusoidne, na način da prva sinusoida ima frekvenciju rada srca. Npr. ako je HR 60 otkucaja/min, to znači da je frekvencija rada srca 1Hz i to je osnovna frekvencija u pojavi (frekvencija prvog harmonika). Svaka slijedeća sinusoida ima frekvenciju koja je višekratnik osnovne, tj. 2Hz, slijedeća 3 Hz, itd. Iskustvo je pokazalo da se sa prvih desetak harmonika, kad se superponiraju jedan na

drugi, već može dobro rekonstruirati početni signal. Za svaku sinusoidu (harmonik) su nam potrebne 2 mjerene točke (nepoznanice su amplituda i fazni kut), uz to nam treba još jedna mjerna točka za podatak o srednjoj vrijednosti (koeficijentu C_0). To znači da nam za rekonstrukciju osnovnog signala od prvih 10 harmonika treba 21 mjerna točka unutar jednog perioda. Ako je srčana frekvencija 60 otkucaja/min, ili 1 Hz, to znači da bi naše uzorkovanje trebalo biti $1000/21$ tj. oko 50 ms. Znači da na svakih 50 ms moramo znati veličinu signala da bi mogli dobiti u Fourierovoj analizi srednju vrijednost i deset prvih harmonika. Ukoliko želimo registrirati brze promjene u signalu, tada frekvencija uzorkovanja treba biti veća, odnosno vremenski razmak između mjerenja treba biti kraći.

4.2 Ulazna impedancija plućne cirkulacije

Dijagnoza PAH se temelji na invazivno mjenom tlaku plućne arterije i PVR, koji predstavlja samo viskoznan stacionaran otpor osrednjenom strujanju krvi i ne uzima u obzir pulsatilnu komponentu protoka (62). Krivulje vremenski promjenjivih tlaka i protoka nisu slične u pulmonalnom trunkusu, što dokazuje da njihov omjer odnosno otpor nije konstanta. Već samo iz te činjenice, zaključujemo da PVR nije jedini otpor u sustavu, nego smo suočeni sa još dva otpora, kapacitivnim i induktivnim, koji su funkcije frekvencije. Kada je strujanje stacionarno tada tih otpora nema. Kapacitivni otpor nastaje zbog elastičnosti krvne žile, jedan dio energije koju stvara RV se pretvori u potencijalnu elastičnu energiju arterijske stijenke, koja se poslije oslobađa u diastoli i pretvara u kinetičku energiju krvi. To je reaktivni otpor koji teorijski ne disipira energiju, nego je samo preraspodjeljuje. Što je C žile veći i što je frekvencija viša, taj je otpor manji. Induktivni otpor je inercijski otpor. Na početku sistole krv u plućnom stablu miruje, te je potrebna energija da se ta masa krvi pokrene. Što je ta masa krvi veća, te što je frekvencija viša taj je otpor viši. Taj otpor također ne gubi energiju, nego je samo preraspodjeljuje (pri ubrzavanju krvi energija se ulaže, a pri usporavanju dobiva). Tek kombinacijom svih tih otpora, uz fenomene koji se javljaju uslijed putovanja tlačnog vala u sustavu (refleksija vala, amplifikacija, hidraulički udar (waterhammer), itd.), može se definirati otpor istjecanju krvi iz RV. Dva su načina kako se on može konceptualizirati. Moramo se zapitati kakav otpor vidi desna klijetka od strane plućne arterije u koju mora ubaciti udarni volumen krvi (61, 63-67). Nije svejedno da li se taj otpor razmatra u eksperimentalnim uvjetima kao da srčani mišić podiže uteg, ili u živom organizmu gdje se srce bori s nečim što u sebi ima otpor, inerciju, viskoelastičnost, kapacitet, itd..

Postoje dvije škole mišljenja o tome što uzrokuje taj otpor protiv kojeg se bori desna klijetka. Po jednoj to je plućni arterijski sustav i tangencijalno naprezanje (wall stress) u stijenci desne

klijetke za vrijeme ejectiveske, a po drugoj taj otpor definira samo plućni arterijski sustav. Arterijski sustav je viskoelastičan, što znači da kada srce želi što brže izbaciti krv u arterijski sustav, stvara viši tlak, a time i veće tangencijalno naprezanje u zidu desne klijetke. Na taj način srce sudjeluje u stvaranju svog vlastitog otpora protiv kojeg se bori (*afterload*).

U drugoj školi mišljenja razvija se koncept ulazne impedancije (Z_{in}) plućnog arterijskog stabla, koja predstavlja otpor uslijed srednjeg (stacionarnog) i pulsatilnog dijela protoka, te se pokazala najboljim predstavnikom plućnog otpora (47, 60, 61, 68-74). Z_{in} je kompleksni otpor plućnog vaskularnog stabla koji je nezavisan od rada srca što u konceptu *afterloada* nije slučaj. Z_{in} je linearna, vremenski nepromjenjiva transfer funkcija koja povezuje tlak sa protokom u frekvencijskom području, a definira se izrazom:

$$Z_{in}(n) = \frac{\hat{p}_{PA}(n)}{\hat{Q}_{pv}(n)}. \quad (1.2)$$

gdje su $\hat{p}_{PA}(n)$ i $\hat{Q}_{pv}(n)$ fazori tlaka i protoka na ulazu plućne arterije. Jasno, da ovo vrijedi pod uvjetom linearnosti sustava, u kojem su događaji na jednoj frekvenciji neovisni o događajima na ostalim frekvencijama, što u nelinearnom sustavu nije slučaj. Iako svi arterijski sustavi imaju mali stupanj nelinearnosti, oni se mogu tretirati kao linearni, jer stupanj nelinearnosti mali. U ovom pristupu viskozni otpori (koji disipiraju mehaničku energiju u toplinu) su prikazani realnim brojem, dok su induktivni otpori (uslijed inercije) i kapacitivni otpori (uslijed elastičnosti arterijske stijenke) prikazani imaginarnim brojevima $i\omega L$ i $1/(i\omega C)$, gdje su L i C induktivitet i kapacitet (popustljivost). Rezultirajuća impedancija je kompleksni broj. Jasno je da je pri $\omega=0$ induktivni otpor jednak nuli, a kapacitivni beskonačan, te niti jedan od njih ne sudjeluju u definiranju $Z_{in}(0)$, koja pri $\omega=0$ ovisi samo o viskoznim otporima. Ukupni viskozni otpor sustava je tada definiran omjerom srednjih vrijednosti tlaka i protoka i na grafu Z_{in} od ω je prikazan „nultim“ harmonikom (pri $\omega=0$), te je on realan broj (nema faznog kuta). Potom se svaki fazor tlaka dijeli sa pripadajućim fazorom protoka, da se dobije ulazna impedancija za taj harmonik. Na taj način svaki otpor po harmoniku je predstavljen s fazorom koji ima amplitudu i fazni kut. Sve to se prikaže na grafu, posebno amplitude, te posebno fazni kut za svaki harmonik. Dobiveni graf predstavlja Z_{in} plućnog arterijskog stabla. Informacija koja se dobiva u signalima viših frekvencija je mala, jer viši harmonici imaju više šuma u sustavu (šum označuje pogrešku mjerenja), tako da je raspršenost signala značajna. U određivanju ulazne impedancije sistemske cirkulacije, venski tlak se može zanemariti, što nije slučaj u analizi plućne cirkulacije gdje se mora uzeti u analizu venski (postkapilarni) tlak.

Takva Zin ne bi trebala ovisiti o radu srca nego samo o relevantnim fizikalnim varijablama unutar samog plućnog stabla. Ako znamo ulaznu impedanciju, poznavajući graf promjene tlaka u vremenu možemo odrediti protok u vremenu, i obrnuto, znajući kako izgleda protok u vremenu možemo izračunati kako izgleda tlak u vremenu. Rješenja se prvo dobiju u frekvencijskoj domeni, da bi se potom inverznom Fourierovom transformacijom signal prebacio u vremensku domenu i dobio bi se poznati izgled protoka. Problem s konceptom ulazne impedancije je taj da je ona nezgrapna, radi se o teško razumljivom grafu, posebno za liječnike. Tako, da iako ulazna impedancija daje sveobuhvatan opis arterijskog sustava njezina praktička upotreba je limitirana.

Neke karakteristike koje su zajedničke svim grafovima ulazne impedancije su:

- Amplitude padaju brzo unutar prva dva harmonika, a nakon toga blago osciliraju.
- Osrednjavanje vrijednosti amplituda na višim frekvencijama, daju vrijednost karakteristične impedancije.
- U prvih nekoliko harmonika fazni kut je negativan, zbog velikog kapacitivnog otpora.
- Krivulja faznog kuta presijeca apscisu približno u točki minimalne amplitude.

Da bi određivanje ulazne impedancije bilo vjerodostojno, tlak i protok se trebaju mjeriti istovremeno na istom mjestu, tj. na ulazu u plućnu arteriju. Budući da je to teško izvedivo bez invazivnih mjerenja, ovdje se predlaže metoda, kojom se do ulazne impedancije dolazi neinvazivno, s pomoću doplerskih ultrazvučnih mjerenja brzine kroz trikuspidalni i plućni zalistak i primjenu Windkessel modela plućne cirkulacije.

4.3 Windkessel model plućne cirkulacije

WK modeli imaju mnoge primjene u hemodinamici i kardiovaskularnoj fiziologiji. Najčešće se rabe za procjenu arterijskih parametara. Također se koriste u teorijskim analizama u kojima je sparen model srca i arterijskog sustava, te se proučava npr. utjecaj promjene jednog ili više parametara modela na neku od izlaznih varijabla, npr. krvni tlak ili protok. Takvim modelom se također, može lako objasniti razvoj sistoličke hipertenzije, skok sistoličkog i pad dijastoličkog tlaka, padom popustljivosti arterija u starijih osoba. WK modeli su zbog svoje jednostavnosti poželjni u ovim analizama jer je teško raditi a opsežnijim i kompliciranijim jednodimenzijskim i trodimenzijskim modelima. Glavni nedostatak WK teorije je da ne uzima u obzir valne fenomene koji su prisutni u cirkulaciji. U stvari, WK teorija pretpostavlja beskonačnu brzinu širenja poremećaja, tj. da se sve promjene u modelu istovremeno prenose po cijelom sustavu. Zbog toga su rezultati WK modela realističniji za vrijeme dijastole (kada

su valni fenomeni utrnuti i kada je tlak ustaljen u cijelom sustavu), nego u sistoli gdje su fenomeni putovanja i refleksije valova važni. Također, pretpostavka o beskonačnoj brzini širenja vala objašnjava zašto WK teorija daje bolje rezultate kada su brzine valnih poremećaja veće, što je slučaj kod krutog plućnog arterijskog stabla u plućnoj hipertenziji. Pokazano je da se za valne duljine duže od arterijskog stabla, distributivni modeli svedu na WK modele. Tako velike valne duljine, odnosno velike brzine tlačnog poremećaja podrazumijevaju da se niskofrekventni harmonici tlaka jako brzo raspodjele po cijelom plućnom arterijskom stablu. WK modeli opisuju cijeli arterijski sustav u smislu odnosa tlaka i protoka na njegovom početku. Pomoću ovih modela ne mogu se proučavati prostorni fenomeni koji se odvijaju unutar arterijskog sustava.

Prvi i najjednostavniji WK model arterijskog stabla je bio WK2, kojega je uveo Otto Frank 1899, a sastoji se od otpornika, otpora R (koji modelira ukupni viskozni otpor u sustavu) i kondenzatora kapaciteta C (koji modelira popustljivost elastičnih arterija). Takav model je bio veliki napredak u povijesti hemodinamike, a Frank je postigao svjetsku slavu jer je prvi dao matematičku formulaciju arterijskog sustava. On je predvidio prigušenije pulsog vala, te matematički došao do formulacije za eksponencijalan pad tlaka u aorti za vrijeme dijastole gdje je vremenska konstanta pada tlaka umnožak C i R . WK2 točno opisuje amplitude ulazne impedancije na niskim harmonicima (do trećega.) tako da su glavne karakteristike arterijskog tlačnog vala obuhvaćene. Budući da je C važan pri niskim frekvencijama, koje WK2 dobro pogađa, smatra se da je procjena popustljivosti temeljem ovog modela zadovoljavajuća, te se većina današnjih metoda za procjenu popustljivosti arterijskog stabla temelji na WK2 modelu. Za modeliranje ulazne impedancije u čitavom području frekvencija ovaj model je neupotrebljiv jer je tlak u pulmonalnoj arteriji po tom modelu samo funkcija volumena, te se postižu preko plućnog zalistka ogromni gradijenti s velikim brzinama krvi koji se ne mogu opaziti kod mjerenja, što dovodi do sljedećeg nedostatka u modelu a to je stvaranje velike snage na ulazu u arterijski sustav koja se ne može disipirati, te stoga sustav odmiče tlak od protoka kako bi smanjio početnu snagu da zadovolji model i na taj način potpuno iskrivljuje sliku tlaka. Nedostaci WK2 su vidljivi i na grafu ulazne impedancije, jer na visokim frekvencijama u WK2 amplituda asimptotski ide u nulu, a fazni kutovi dosežu -90 stupnjeva, dok Z_{in} dobiven na mjerenim protocima i tlakovima pokazuje da se amplitude na visokim frekvencijama smanjuju na jedan plato (tzv. karakterističnu impedanciju), a fazni kut se približava nuli (75-77). Temeljem toga, Nico Westerhof je uveo u WK2 model jedan dodatni fiksni otpor (u seriji s paralelno povezanim elementima C i R) koji bi trebao predstavljati Z_{ch} . I tako je stvoren WK3 model. Neki su u šali ovaj novi WK3 model prema njemu prozvali

Westkessel. U elastičnoj cijevi konstantnih svojstava i strujanju bez trenja Z_{ch} realan broj, pa se modelira se kao otpornik. Međutim, Z_{ch} ne postoji kod frekvencije nula i ne uzrokuje disipaciju energije, pa to predstavlja konceptualni problem WK3 modela. Kasnije je Burattini predložio modifikaciju WK3 modela, na način da je premjestio Z_{ch} u seriju s C , pa je ta serija u paraleli s R , gdje je onda Z_{ch} je konceptualiziran kao viskozitet stijenke što ima jasno fiziološko pokriće. Ulazna impedancija bi bila identična sa Z_{ch} kada arterijsko stablo ne bi mijenjalo svoje osobine i kada bi bilo beskonačno dugo, što znamo da nije slučaj, te se zbog refleksija, konstantnog mijenjanja krutosti arterija, bifurkacija itd. poremeti odnos tlaka i protoka te dolazimo do pojma ulazne impedancije (Z_{in}) s gore opisanim karakteristikama. Smatra se da u prvih nekoliko milisekundi eejkcije, nema refleksija valova, te da se Z_{ch} može dobiti iz omjera nagiba tlaka i nagiba protoka, sve dok je taj omjer konstantan. Aproksimacija karakteristične impedancije otpornikom vodi do grešaka u niskofrekventnom području Z_{in} , te se stoga kod izračuna C procjenom parametara sa WK3, C konzistentno precjenjuje od 10-40% u odnosu na WK2 model, i u tom smislu se smatra lošijim od WK2 modela. Ona se može dobiti kao prosječna vrijednost amplituda Z_{in} između 3. i 10. harmonika. Moramo imati na umu da kada se Z_{ch} modelira otpornikom ukupan otpor će biti zbroj R i Z_{ch} , a trebao bi biti samo R . Iako ova greška nije velika za sistemsku cirkulaciju gdje je aortni Z_{ch} otprilike 7% R , to dovodi do greške kada se želi WK3 modelom opisati plućnu cirkulaciju, gdje je R dosta niži. Oscilacije u grafovima amplitude i faznog kuta Z_{in} , kakve se vide u mjerenim podacima, ne mogu se dobiti pomoću WK3 modela, ali ukupno gledajući tlakovi i protoci rekonstruirani s WK3 modelom su blizu mjerenima, te su globalni aspekti i Z_{in} dobro opisani s WK3 modelom.

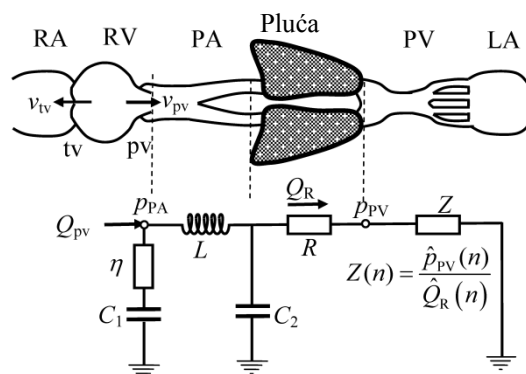
Mjerenja pokazuju da tlak unutar arterije ne zavisi samo do deformacije stijenke (napunjenosti arterije), nego i od brzine deformacije (brzine punjenja arterije). Kao posljedica toga pretpostavlja se viskoelastična stijenka spremnika u WK modelu, koji uzima u obzir disipaciju energije i pri punjenju i pri pražnjenju spremnika, uslijed viskoznosti stijenke (78, 79), pri čemu se najčešće koristi Voigtov model (ponašanje stijenke je modelirano otpornikom u seriji s kondenzatorom). Taj model rezultira kompleksnim i frekvencijski ovisnom popustljivošću C čime su riješena neka proturječja u procjeni C dobivene iz WK modela s čisto elastičnom stijenkom. Kada se C u WK2 modelu zamijeni sa serijom otpornika i kondenzatora dobije se viskoelastični WK3 model. U tom smislu se na WK2 može gledati kao na specijalan slučaj viskoelastičnog WK3 modela, u kojem su zanemareni viskozni gubici u stijenci. Treba reći da WK3 model i viskoelastični WK3 model rezultiraju istim oblikom grafova amplitude i faznog kuta ulazne impedancije, ali uz različite vrijednosti parametara

modela, a prednost viskoelastičnog WK3 modela bi bila u tome da postoji jasno fiziološko značenje u model uvedenog dodatno otpornika.

Uvođenje Z_{ch} je značajno poboljšalo ponašanje modela pri srednjim i višim frekvencijama. Zato, WK3 model može realnije opisati eksperimentalno dobivenu zavisnost oblika protoka i tlaka. WK3 je zasnovan na hemodinamskim principima i postao je najčešće upotrebljavan model sistemske cirkulacije. No, kada se WK3 upotrijebi za modeliranje plućne cirkulacije, rezultati su nezadovoljavajući. Model pokazuje tendenciju precjenjivanja C i podcjenjivanja amplitude Z_{in} na visokim frekvencijama i precjenjivanja na niskim frekvencijama. Nedostatak WK3 modela je da ne uzima u obzir inerciju uslijed ubrzavanja i usporavanja krvi tijekom jednog srčanog perioda, pa je fazni kut uvijek negativan, što je suprotno opažanjima, jer na višim frekvencijama on biva pozitivan. Zato je model proširen inercijskim elementom (80), čime se dobio WK4 model. U analogiji s električnom shemom se to modelira indukcijским elementom (zavojnicom induktiviteta L), a u hemodinamici se L naziva koeficijentom inercije. Za vrlo niske frekvencije (velike valne duljine), cijela masa krvi se prividno ubrzava simultano. Nedvojbeno je da je uvođenje L u WK model odigralo ključnu ulogu u karakterizaciji Z_{in} . Inercija uglavnom ima efekta u sistoličkim podintervalima srčanog ciklusa kada se brzina krvi povećava (rana ejskijska faza) i usporava (kasna ejskijska faza). S analitičkog aspekta zanimljivo je primijetiti da WK4 sadrži sve karakteristike WK2 i WK3 modela i bolje opisuje Z_{in} već i zbog činjenice da ima jedan parametar više (jedan stupanj slobode više). Poboljšanje se naročito odnosi na bolji opis faznog kuta (81, 82). U teoriji inercija rezultira povećanjem amplitude impedancije s porastom frekvencije, ali ovaj efekt je malen, jer dolazi do izražaja samo kod jako visokih frekvencija koje su irelevantne za Z_{in} . U praksi se ispostavlja da je koeficijent inercije vrlo teško procijeniti, te se to uzima kao argument da se više preferira WK3 model.

Mjerenja (83) pokazuju da ulazna impedancija plućne arterije ima najmanju amplitudu na frekvenciji gdje je fazni kut blizu nule. Jednostavni WK3 model ne može oponašati takvo ponašanje jer je njegov fazni kut uvijek negativan, a amplituda Z_{in} nema lokalnog minimuma, te je zbog toga, potreban kompleksniji WK model. Poznato je da model s 5 elemenata (84) dobro oponaša traženo ponašanje i preporučan je kao minimalni model plućne cirkulacije (85). U sistenskoj cirkulaciji, sposobnost pohrane krvi dolazi od proksimalnih velikih arterija (aorte i njezinih prvih grana), ali u plućnoj cirkulaciji, čini se, da je situacija različita. Tamo, male arterije i arteriole, koje su odgovorne za plućni vaskularni otpor, također pokazuju značajni kapacitet, (23, 25), tako da je model sa proksimalnim i distalnim kapacitetom opravdan. Slika 2. shematski pokazuje desno srce i plućnu cirkulaciju, te električnu analognu

shemu usvojenog 5-elementnog WK modela (WK5) plućne cirkulacije. Otpornik R modelira ukupni plućni vaskularni otpor, kondenzatori C_1 i C_2 modeliraju popustljivosti proksimalnih i distalnih dijelova plućnih arterija; L predstavlja ukupne inercijske efekte plućnog arterijskog stabla, a η modelira viskozni otpor arterijskog zida. Impedancija Z karakterizira ostatak sustava.



Slika 2. Shematski prikaz plućne cirkulacije i električna analogna shema njezinog WK5 modela. RA/RV = desna pretklijetka/klijetka, PA/PV = plućne arterije/vene, LA = lijeva pretklijetka, tv/pv = trikuspidalni/plućni zalistak, Z = impedancija ostatka sustava

Fazor ulazne impedancije, dobiven iz WK5 modela, je definiran izrazom:

$$Z_{in} = \frac{\hat{Q}_{pv} [sL(1+sC_1R)(1+sC\eta) + R(1+sC\eta)] + \hat{p}_{pv}(1+sC\eta)}{\hat{Q}_{pv} [(1+sC_1R)(1+sC\eta+s^2CL) + sCR]}, \quad (1.3)$$

gdje $s=in\omega_0$, $n=0, 1, 2, \dots, N$, i \hat{p}_{pv} je fazor tlaka plućnih vena. Za dane parametre modela i mjereni protok Q_{pv} kroz plućni zalistak, moguće je izračunati tlak u korijenu plućne arterije p_{PA} . Protok preko plućnog zalistka $Q_{pv} = A_{pv} v_{pv}$ (gdje A_{pv} je površina plućnog zalistka i v_{pv} je brzina kroz plućni zalistak) se može dobiti doplerski.

Kada se Q_{pv} i p_{PA} mjere, moguće je naći optimalne vrijednosti parametara modela koji minimiziraju srednjekvadratno odstupanje (p_{RMS}) između izmjenjenog tlaka u korijenu plućne arterije p_{PA} i tlaka izračunatog iz WK5 modela. Drugim riječima, mi ugađamo Z_{in} definiranu matematičkim modelom u odnosu na mjerenjima. Na taj način, možemo aproksimirati mjerenu Z_{in} skupom parametara usvojenog matematičkog modela. Takva parametrizacija omogućava smislenu usporedbu Z_{in} u različitim osoba i pri različitim fiziološkim stanjima. U ovom radu koristimo neinvazivno doplerski mjereni Q_{pv} , a umjesto invazivno mjenjenog p_{PA}

upotrebljavamo neinvazivno dobiveni p_{PA} za vrijeme faze ejakcije, koji se izračuna primjenjujući Bernoullijevu jednadžbu na doplerski profil brzina preko trikuspidalnog i plućnog zalistka. Optimalni parametri modela su oni koji minimiziraju p_{RMS} između neinvazivno dobivenog p_{PA} i p_{PA} izračunatog iz modela za vrijeme faze ejakcije. Nakon takvog određivanja vrijednosti parametara modela, možemo izračunati plućnu ulaznu impedanciju i tlak u korijenu plućne arterije za vrijeme cijelog srčanog ciklusa, te njegovu srednju vrijednost.

4.4 Ultrazvučna i doplerska mjerenja

Sveobuhvatni ehokardiografski pregled je izvršen na Hitachi ultrazvučnom uređaju, s *phased array* sondom frekvencije 2 MHz, s mogućnošću analize pulsним i kontinuiranim doplerom. U svim mjerenjima, pokušali smo minimizirati kut sjecišta između ultrazvučnog snopa i brzine krvi, kako bi se osiguralo točno mjerenje doplerskog pomaka, te slijedom toga, ispravno određivanje brzine krvi. Promjer izlaznog trakta lijeve klijetke je mjeren u parasternalnoj dugoj osi, na mjestu insercije aortnih listića. Na istom mjestu brzine krvi su izmjerene pulsним doplerom, a posebna pažnja je posvećena kliku zatvaranja aortnog zalistka kako bi se osigurala ispravna pozicija za mjerenje. Za sva doplerska mjerenja, *gain* je optimiziran na način da se dobije jasno ocrтана granica brzinskog spektra, s jasnim vrhom. Varijable mitralnog utoka su dobivene pulsним doplerom iz apikalnog prikaza na vrhovima mitralnih listića. Protok preko plućnog zalistka je dobiven pulsним doplerom na poziciji distalnog izlaznog trakta desne klijetke s vidljivim klikom zatvaranja, iz pozicije gdje se mogao registrirati najbolji signal (parasternalna duga os, parasternalna kratka os, subkostalni prikaz). Trikuspidalni regurgitacijski protok je izmjeren kontinuiranim doplerom iz apikalnog prikaza, parasternalne duge ili kratke osi, ili subkostalne osi. Iz subkostalne pozicije, promjer donje šuplje vene i utjecaj mirne respiracije na taj promjer je zabilježen.

Slika 3. pokazuje tipičan plućni doplerski profil brzine, ručno obrubljen u svrhu digitizacije. U profilu brzine preko plućnog zalistka, početak ejakcije se može dobro procijeniti nagibom profila brzine za vrijeme brze ejakcijske faze. Nulto vrijeme (početak ejakcije) je definirano na sjecištu ekstrapoliranog akceleracijskog nagiba brzina i bazalne linije. Za digitizaciju je korišten *WebPlotDigitizer, Version 4.1* [<https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>].

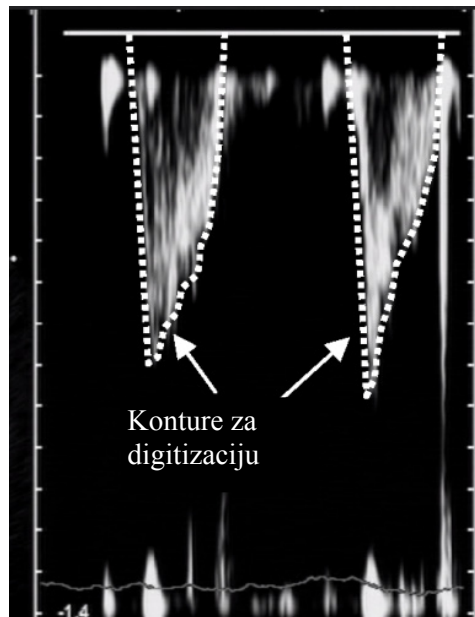
Zbog velike varijabilnosti profila brzina od ciklusa do ciklusa, mi smo primijenili proceduru osrednjavanja da bi se dobio reprezentativan profil brzina. U tu svrhu, uvedena je

parametrizirana reprezentacija svakog digitiziranog profila brzina: $v_{pv}=v_{pv}(\alpha)$, i $t=t(\alpha)$, gdje je α parametar. Za dani skup digitiziranih točaka $t(k)$, $v_{pv}(k)$ uzetih u $k=1, N_d$ vremenskih trenutaka, prva točka odgovara $\alpha(1)=0$, a zadnja točka $\alpha(N_d)=1$. U prvom koraku, $\alpha(k)$ na k -toj točki je definiran kao

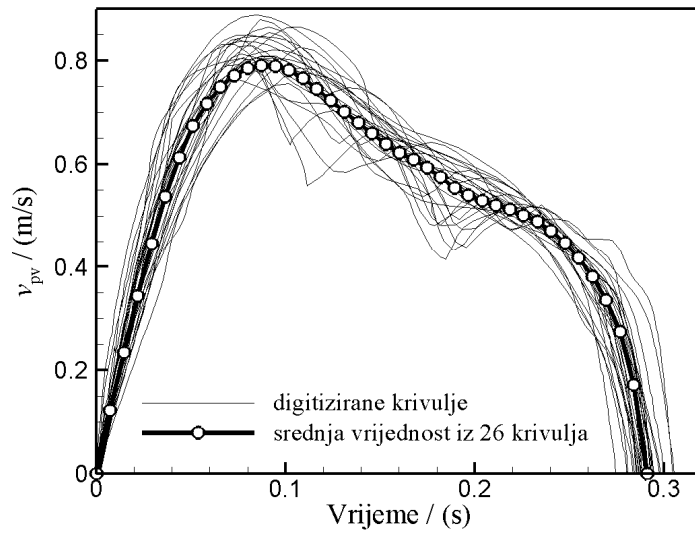
$$\alpha(k)=\alpha(k-1)+\sqrt{\left[v_{pv}(k)-v_{pv}(k-1)\right]^2+\left[t(k)-t(k-1)\right]^2} \quad (1.4)$$

a u drugom koraku, svaki $\alpha(k)$ je podijeljen sa $\alpha(N_d)$ da se dobije $\alpha(N_d)=1$. Linearna interpolacija je upotrijebljena da se dobije $v_{pv}=v_{pv}(\alpha)$ i $t=t(\alpha)$ za bilo koji α u granicama od 0 do 1. Uprosječen profil brzina preko plućnog zalistka se definira u odabranom broju točaka (tj. vrijednosti parametra α) kao aritmetička sredina od N_c vrijednosti t i v_{pv} od N_c digitiziranih krivulja.

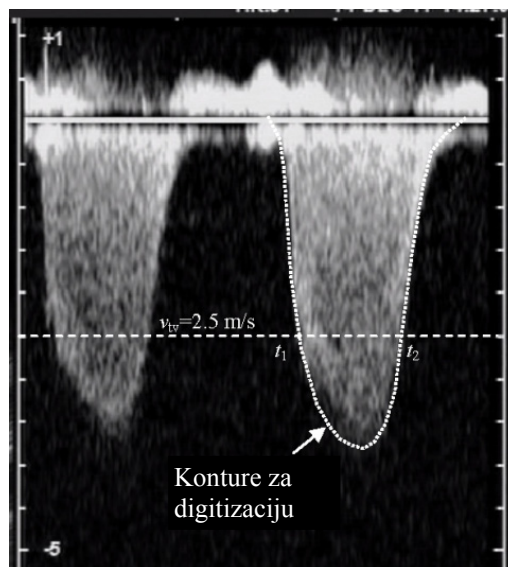
Slika 4. pokazuje set od 26 digitiziranih v_{pv} krivulja i izračunat prosječni v_{pv} profil.



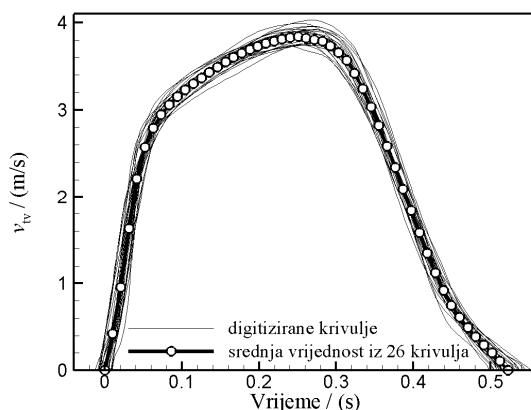
Slika 3. Doplernski profili brzina preko plućnog zalistka



Slika 4. Profili brzina preko plućnog zalistka: 26 digitiziranih krivulja (tanke linije) i uprosječni profil (debela linija sa krugovima)



Slika 5. Tipični doplerski profili brzina trikuspidalne regurgitacije. Ručno ocrtane konture (točkasta linija) je napravljena u svrhu digitizacije. Vremena t_1 i t_2 su definirana sjecištima linije $v_{tv} = 2.5 \text{ m/s}$ i konturne linije.



Slika 6. Profili brzina trikuspidalne regurgitacije: 26 digitiziranih krivulja (tanke linije) i izračunati uprosječeni profil (debela linija sa krugovima)

Površina plućnog zalistka se računa indirektno iz činjenice da su udarni volumeni izračunati iz brzina preko plućnog i aortnog zalistka isti, osim u slučajevima aortne i plućne regurgitacije, te intrakardijalnih šantova. Dakle, za udarni volumen vrijedi:

$$V_{\text{stroke}} = \int_0^{T_{\text{ej}}} v_{\text{pv}} A_{\text{pv}} dt = \int_0^{T_{\text{ej}}} v_{\text{av}} A_{\text{av}} dt \quad \text{or} \quad V_{\text{stroke}} = A_{\text{pv}} VTI_{\text{pv}} = A_{\text{av}} VTI_{\text{av}} \quad (1.5)$$

gdje T_{ej} je vrijeme trajanja eejkcije, a VTI je vremenski integral brzine tijekom vremena trajanja eejkcije. Budući da se površina plućnog zalistka ne može precizno izmjeriti, mi smo mjerili brzinu preko aortnog zalistka v_{av} (tj. VTI_{av}) i promjer izgonskog trakta lijeve klijetke D_{av} na mjestu insercije aortnih listića ($A_{\text{av}} = D_{\text{av}}^2 \pi / 4$) da bi se izračunala površina plućnog zalistka A_{pv} iz jednadžbe (1.5). Mi smo uzeli aritmetičku sredinu od VTI_{av} i D_{av} od 5 mjerenja. Protok preko plućnog zalistka $Q_{\text{pv}} = A_{\text{pv}} v_{\text{pv}}$ se može izračunati iz doplerski mjerene brzine preko plućnog zalistka.

Invazivna mjerenja pokazuju da je srednji tlak u desnom atriju sličan srednjem tlaku u donjoj šupljoj veni, koji se može procijeniti iz širine donje šuplje vene te njenog odgovora na respiraciju (86). Za tlak desnog atrija p_{RA} , mi koristimo procijenjeni srednji tlak iz donje šuplje vene. Promjer donje šuplje vene manji ili jednak 2.1 cm, koji kolabira više od 50% sa šmrkom sugerira normalni tlak desne pretklijetke (3mmHg), dočim promjer donje šuplje vene veći od 2.1 cm koji kolabira manje od 50% na šmrk sugerira tlak u RA veći od 15mmHg. U neodređenim slučajevima u kojima promjer donje šuplje vene i kolaps na šmrk se ne uklapaju u ovu paradigmu, za srednja vrijednost se može uzeti tlak od 8mmHg (vidjeti donju tablicu).

Tablica 1. Smjernice za procjenu tlaka donje šuplje vene prema promjeru (IVC diameter) i odgovora na šmrk (Collapse with sniff), prema (86)

Table 3 Estimation of RA pressure on the basis of IVC diameter and collapse				
Variable	Normal (0-5 [3] mm Hg)	Intermediate (5-10 [8] mm Hg)		High (15 mm Hg)
IVC diameter	≤ 2.1 cm	≤ 2.1 cm	> 2.1 cm	> 2.1 cm
Collapse with sniff	$> 50\%$	$< 50\%$	$> 50\%$	$< 50\%$

Pretpostavljamo da je srednji tlak plućnih vena sličan srednjem tlaku lijevog atrijsa, a srednji tlak lijevog atrijsa se može dobro procijeniti iz oblika i brzina mitralnog utoka (87).

Omjer E i A vala na transmitralnom dijastoličkom protoku veći od 2, deceleracijsko vrijeme E vala manje od 150ms, i deceleracija veća od 5m/s^2 sugerira prosječan tlak lijevoj atrijsa 15 i više mmHg.

4.5 Izračunavanja tlaka pomoću Bernoullijeve jednadžbe

Tlak desne klijetke se može rekonstruirati preko trikuspidalne regurgitacijske brzine (v_{tv}) i tlaka desnog atrijsa (p_{RA}). Budući da se regurgitacija događa kroz veoma mali otvor, inercijalni efekti u Bernoullijevoj jednadžbi se mogu zanemariti, a ukupan energijski gubitak se svodi na lokalne gubitke zbog naglog širenja poprečnog presjeka. U tom slučaju, Bernoullijeva jednadžba se pojednostavljuje na oblik:

$$p_{RV}^{BJ} = p_{RA} + \frac{1}{2} \rho v_{tv}^2, \quad (1.6)$$

gdje ρ je gustoća krvi (uzimamo $\rho=1050 \text{ kg/m}^3$), a gornji indeks BJ označuje da je tlak izračunat iz Bernoullijeve jednadžbe. Slika 5. prikazuje tipičan doplerski profil trikuspidalne regurgitacijske brzine v_{tv} . Uvijek analiziramo one profile s oštrim rubovima i većom maksimalnom brzinom. Slika 6. daje primjer skupa digitiziranih profila brzine, kao i izračunati uprosječeni profil iz $N_c=26$ digitiziranih krivulja. Početak trikuspidalne regurgitacije nije jasno definiran kao što je to slučaj za brzine kroz plućni zalistak. Ovdje, definiramo srednju točku vremenskog intervala (t_1, t_2), gdje t_1 i t_2 su dva vremenska trenutka na $v_{tv}=2.5 \text{ m/s}$ (slika 5.), kao zajedničku točku svih profila brzina. Prije primjene procedure osrednjavanja, centraliziramo sve profile brzina u odnosu na ovu srednju točku. Tehnika osrednjavanja je ista kao i za v_{pv} . Nulto vrijeme se tada odredi kao početak trikuspidalne regurgitacije u uprosječenom profilu brzine v_{tv} .

Za vrijeme ejekcijske faze, kada je plućni zalistak otvoren, tlak u plućnoj arteriji se može izračunati iz tlaka desne klijetke pomoću Bernoullijeve jednadžbe za nestacionarno strujanje, u kojoj su uključeni inercijski efekti:

$$p_{PA}^{BJ} = p_{RV}^{BJ} - \frac{1}{2} K \rho v_{pv}^2 - \rho l \frac{dv_{pv}}{dt}, \quad (1.7)$$

gdje je K koeficijent lokalnih gubitaka a l je inercijska duljina. Nakon uvođenja jednadžbe (1.6) u jednadžbu (1.7) dobijemo:

$$p_{PA}^{BJ}(t) = p_{RA} + \frac{1}{2} \rho v_{tv}^2(t) - \frac{1}{2} K \rho v_{pv}^2(t+t_{ivc}) - \rho l \frac{dv_{pv}(t+t_{ivc})}{dt}, \quad (1.8)$$

Potrebno je uočiti da postoje dvije različite vremenske reference: u slučaju brzine trikuspidalne regurgitacije v_{tv} , $t=0$ označava početak trikuspidalne regurgitacije (recimo, početak sistole), a u slučaju brzine kroz plućni zalistak, $t=0$ označava početak ejekcije krvi iz desne klijetke u plućnu arteriju. Ovdje, mi uzimamo vremensku referencu od brzine trikuspidalne regurgitacije i to je razlog uvođenja vremenskog pomaka t_{ivc} , (koji odgovara vremenu izovolumne kontrakcije desne klijetke) u profilu brzine v_{pv} . Također, treba uočiti da je jednadžba (1.8) valjana samo za vrijeme trajanja ejekcije.

4.6 Metoda određivanja parametara Windkessel modela

U predloženoj metodi koristimo WK5 model, te uzimamo mjereni protok preko plućnog zalistka Q_{pv} , izračunati tlak u korijenu plućne arterije p_{PA}^{BJ} (iz jednadžbe (1.8)) iz procijenjenog srednjeg tlaka desnog atrija (p_{RA}), te procijenjeni srednji tlak plućnih vena (p_{PV}).

Ulazna impedancija plućne arterije je definirana gore opisanim WK5 modelom. Skup od osam nepoznatih parametara se sastoji iz 5 parametra WK5 modela (C_1 , C_2 , R , L i η) i nepoznatih parametara u jednadžbi (1.8): K , l , i t_{ivc} . Parametri modela se definiraju kroz minimizaciju sljedećeg kriterija:

$$p_{RMS} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (p_{PA}^{WK5} - p_{PA}^{BJ})^2} \quad (1.9)$$

gdje je N broj vremenskih točaka u vremenu trajanja eejkcije (T_{ej}), a p_{PA}^{WK5} je tlak izračunat iz WK5 modela. Za slučaj konstantnog tlaka plućnih vena $p_{PV} = p_{PV_m}$, \hat{p}_{PV} pokazuje amplitudu različitu od nule samo za $s=0$, i jednadžba (1.3) se svodi na:

$$Z_{in} = \begin{cases} R + \frac{p_{PV_m}}{Q_{pv_m}} & \text{for } s=0 \\ \frac{sL(1+sC_2R)(1+sC_1\eta) + R(1+sC_1\eta)}{(1+sC_2R)(1+sC_1\eta + s^2C_1L) + sC_1R} & \text{for } s>0 \end{cases} \quad (1.10)$$

Uzimajući jednadžbe (1.10) i (1.2), može se prvo izračunati fazor \hat{p}_{PA} za dani skup parametara modela, i poznati fazori \hat{Q}_{pv} i \hat{p}_{PV} , a nakon toga vremensku promjenu od $p_{PA}^{WK5}(t)$ primijenivši inverznu Fourierovu transformaciju na \hat{p}_{PA} , i konačno p_{RMS} iz jednadžbe (1.9). Optimizacijski postupak je napravljen u GNU Octave (verzija 4.0.2) softveru, a funkcija *lsqcurvefit* je bila upotrijebljena za minimizaciju p_{RMS} .

5. Rezultati

5.1 Ispitanici

Tablica 2. prikazuje listu ispitanika, svrstanih po WHO grupama (gdje N označuje ispitanike čiji je srednji tlak u plućnoj arteriji manji od 25 mmHg i mogu se svrstati u kategoriju „Normalni“). Svakom ispitaniku je izmjerena frekvencija srca (HR), a minutni volumen ($CO = V_{stroke} \cdot HR$) je izračunat mjerenjem promjera izgonskog trakta lijeve klijetke (D_{LVOT}) i vremenskog integrala brzine kroz aortni zalistak (VTI_{av}), gdje je $V_{stroke} = VTI_{av} D_{LVOT}^2 \pi / 4$. Također su dane procijenjene vrijednosti takova u desnom atriju (p_{RA}) i plućnim venama (p_{PV}). Ekvivalentni promjer plućnog zalistka je izračunat temeljem jednadžbe (1.5), a sistolički tlak u desnoj klijetci ($p_{RV_{sys}}$) iz jednadžbe (1.6), koristeći maksimalnu vrijednost v_{tv} .

Tablica 2. Popis ispitanika s podacima ultrazvučnih mjerenja

WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
N / 1	88	18.7	2.1	64.8	5.70	3	10	2.27	46.3
N / 2	70	18	2.13	64.3	4.5	3	8	1.8	43.2
N / 3	74	30	2.27	121.6	9	5	10	2.16	40
I / 1	60	18.9	2.32	80	4.8	15	10	2.67	99.7
I / 2	68	18.3	2.13	65	4.42	5	10	2.11	57.9
I / 3	78	15	2.07	50.6	3.95	12	10	2.44	69
I / 4	70	18.5	1.96	55.7	3.9	5	12	2.39	63
I / 5	80	28	2.06	93.8	7.5	3	8	2.52	46.5
I / 6	61	22.4	2	70.5	4.3	5	10	2.15	55.3
I / 7	66	14.4	2.1	50	3.3	12	10	2.81	72.7
I / 8	60	19.1	2.33	81.7	4.9	5	8	2.77	101.2
II / 1	80	15.8	1.98	48.8	3.9	10	15	1.75	100.3
II / 2	72	16	2.4	72.2	5.2	15	18	2.58	97.6
II / 3	65	13	2.39	58.5	3.8	25	20	1.99	111.8
II / 4	78	17	2	52.6	4.1	5	20	1.88	41.9
III / 1	76	16.8	2.15	61	4.64	8	10	2.21	66.1
III / 2	85	18.9	2.2	71.8	6.1	5	10	2.7	83.2
III / 3	81	19.5	2.39	87.7	7.1	15	10	2.79	53.2
III / 4	82	19.2	2.15	69.5	5.7	5	10	2.75	64.1
III / 5	83	17.4	1.9	49.4	4.1	20	10	2.39	118.4
IV / 1	82	27	2.09	93	7.63	12	15	2.56	109
IV / 2	78	18	1.78	44.9	3.5	8	15	1.85	108.8
IV / 3	80	15	2.03	48.8	3.9	11	10	2.45	97.5
IV / 4	78	15.6	2.05	51.3	4	5	10	2.55	89.4
IV / 5	78	16.1	2.04	52.6	4.1	20	10	3.19	91.9
IV / 6	69	19.9	2.15	72.5	5	10	10	2.79	84.2
IV / 7	92	18.9	1.91	54.3	5	10	10	1.79	52.6

Neki od ispitanika su bili podvrgnuti Swan-Ganz kateterizaciji desnog srca, pri čemu su im izmjerene vrijednosti, kako je prikazano u tablici 3. Plućni vaskularni otpor (R) se računa po formuli:

$$\{R\}_{\text{Wood}} = \frac{\{p_{PA_m} - p_{PV}\}_{\text{mmHg}}}{\{CO\}_{\text{l/min}}}, \quad (1.11)$$

a ukupna plućna popustljivost (C_{tot}) iz sljedeće formule:

$$\{C_{\text{tot}}\}_{\text{ml/mmHg}} = \frac{1000 \{CO\}_{\text{l/min}}}{\{HR\}_{\text{otk./min}} \{p_{PA_sys} - p_{PA_sys}\}_{\text{mmHg}}} \quad (1.12)$$

Minutni volumen pri kateterskim mjerenjima je određen Fickovom i/ili termodilucijskom metodom. Srednje vrijednosti tlaka desnog atriya (p_{RA}), plućne arterije (p_{PA_m}) i plućnog okluzivnog tlaka (ovdje uzetog istovjetnim s p_{PV}) su izračunati automatski osrednjavanjem preko određenog broja taktova.

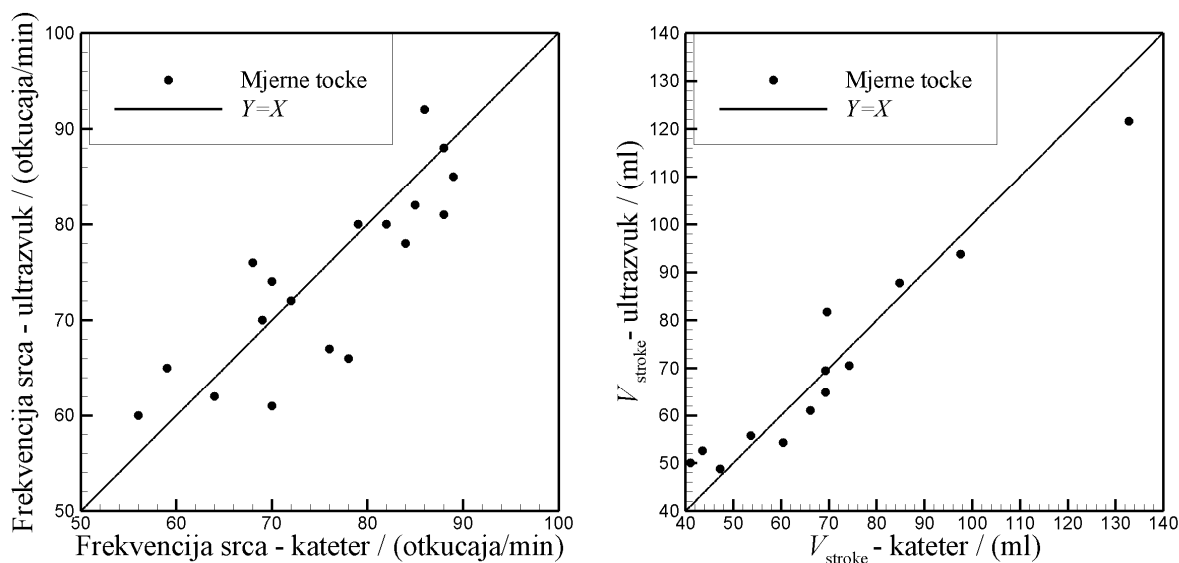
Tablica 3. Podaci kateterskih mjerenja za neke od ispitanika

WHO/ R.broj	HR otk./min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{\text{tot}}R$ s	p_{PA_sys} mmHg	p_{PA_dia} mmHg	p_{PA_m} mmHg
N / 1	88	6.10	2	8	2.62	0.436	39	14	24
N / 3	70	9.3	10	9	1.61	0.443	42	13	24
I / 4	69	3.7	4	12	7.3	0.757	59	28	39
I / 5	82	8	2	7	2.5	0.472	47	16	27
I / 6	70	5.2	5	11	4.62	0.735	53	25	35
I / 7	78	3.2	13	8	13.13	0.95	72	38	50
I / 8	56	3.9	17	13	11.54	0.753	103	39	58
II / 1	79	3.73	10	17	11	0.458	102	34	58
II / 2	72	6.56	20	15	6.86	0.636	99	40	60
II / 3	59	5	23	nema	nema	nema	108	44	69
III / 1	68	4.5	10	11	6.87	0.718	65	28	43
III / 3	88	7.46	14	14	3.9	1.25	60	32	43
III / 4	85	5.89	6	7	5.6	0.613	65	27	40
IV / 5	84	3.66	16	9	13.11	0.672	93	42	57
IV / 7	86	5.2	7	10	5	0.672	52	25	36

S obzirom na činjenicu ga su ulazni parametri za razvijenu metodu (osim profila brzina v_{IV} i v_{PV}) sljedeći: HR, CO, p_{RA} , i p_{PV} , provjerit ćemo slaganje tih vrijednosti izmjerenih ultrazvučno s vrijednostima kateterskih mjerenja. Lijevi dijagram na slici 7. prikazuje frekvencije srca iz ultrazvučnih mjerenja u funkciji frekvencije srca iz kateterskih mjerenja. Točke koje padaju na pravac $Y=X$, govore da su te dvije frekvencije jednake, za točke desno od pravca, frekvencija iz kateterskih mjerenja je viša, i obrnuto. Najčešće su kateterska i ultrazvučna mjerenja vršena u istom danu, a kod nekih ispitanika je razlika bila jedan ili više

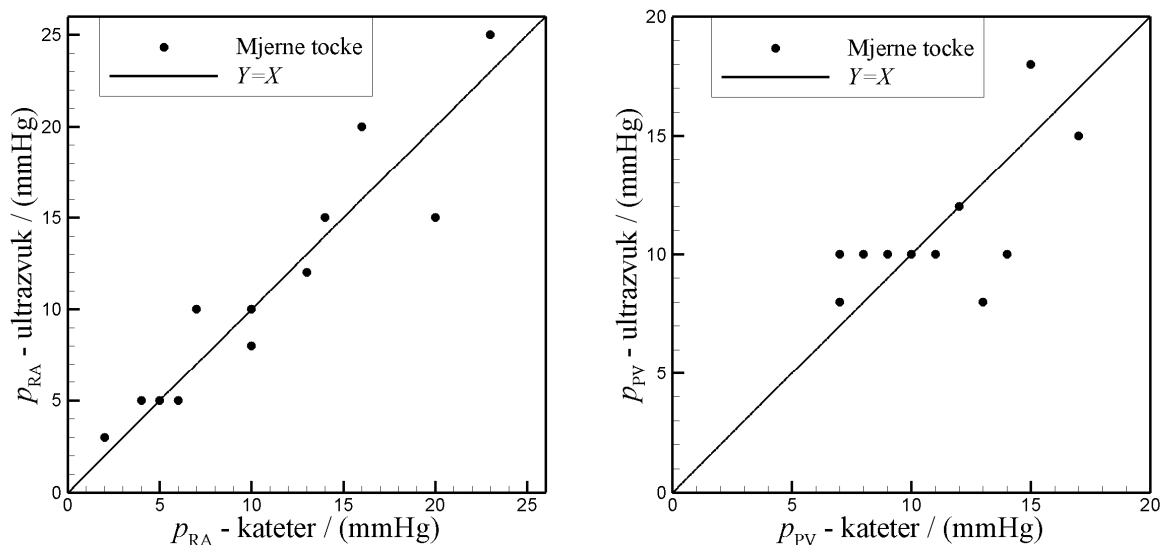
dana. Najveća razlika se pojavila kod ispitanika, gdje je razlika u vremenu mjerenja bila oko dva mjeseca, te se tog ispitanika isključuje iz usporedbe. Srednja vrijednost razlike među dvjema frekvencijama je -0.6 otkucaja/min, a standardna devijacija je 5.9 otkucaja/min. Ova se razlika može objasniti i različitom razinom stresa u mjerenjima, te farmakološkom intervencijom prije kateterizacije.

Desni dijagram na istoj slici, prikazuje na isti način rezultate za udarni volumen. Srednja vrijednost i standardna devijacija razlike dvaju mjerenja je 0.17 ± 6.8 ml.



Slika 7. Usporedba frekvencije srca (desno) i udarnog volumena (lijevo) određenih pri kateterskim i ultrazvučnim mjerenjima. Srednja vrijednost i standardna devijacija razlike dvaju mjerenja za frekvenciju srca je -0.6 ± 5.9 otkucaja u minuti, a za udarni volumen 0.17 ± 6.8 ml.

Dijagrami na slici 8., prikazuju razlike u ultrazvučnoj procjeni i kateterskim mjerenjima srednjeg tlaka u desnoj pretkljetci i plućnim venama. Srednja vrijednost razlike procijenjenog i mjenjenog tlaka u desnoj pretkljetci je 0.31 ± 2.3 mmHg, a u plućnoj veni 0 ± 2.4 mmHg. Valja imati na umu da i kateterska mjerenja pokazuju varijabilnost srednjeg tlaka, zavisno od respiracije, tako da se dobivena odstupanja procjene od mjerenja mogu smatrati prihvatljiva. Naravno, da i postizanje ovako malih standardnih devijacija u razlici procjene i mjerenja zahtijeva određeno kliničko iskustvo.



Slika 8. Usporedba srednjeg tlaka desnog atrija (desno) i srednjeg tlaka plućnih vena (lijevo) određenih pri kateterskim i procijenjenih ultrazvučnim mjerenjima. Srednja vrijednost i standardna devijacija razlike mjerenja i procjene za p_{RA} je 0.31 ± 2.3 mmHg, a za p_{PV} 0 ± 2.4 mmHg.

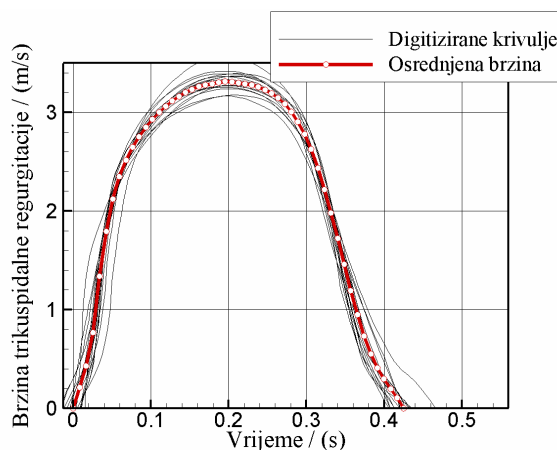
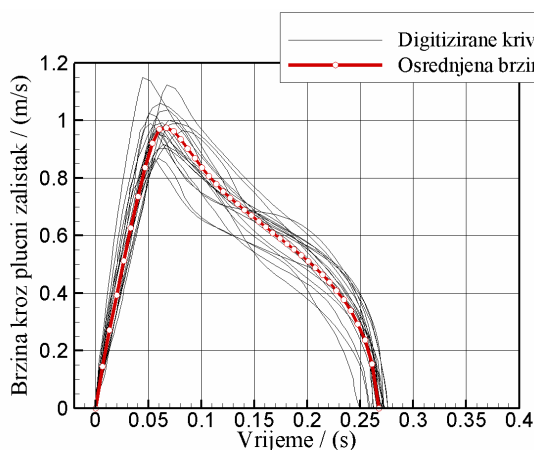
5.2 Prikaz rezultata razvijene metode

U nastavku se daju rezultati primjene razvijene metode na sve ispitanike. Za svakog ispitanika su rezultati prikazani na zasebnoj stranici, koja započinje s tablicom ulaznih podataka, tj. mjerenja iz ultrazvučne metode istovjetni onima iz sumarne tablice 2. Nakon te tablice slijedi slika s digitiziranim i osrednjenim profilima brzine kroz plućni (na lijevom dijagramu) i trikuspidalni zalistak (na desnom dijagramu). Nakon dijagram slijedi tablica s podacima kateterskih mjerenja (istovjetni podaci kao u sumarnoj tablici 3.). Ukoliko nema kateterskih mjerenja, tablica je ostavljena praznom. Nakon tablice s podacima kateterskih mjerenja slijede dijagrami s rezultatima metode. Na lijevom dijagramu su prikazani ultrazvučno mjereni protok kroz plućni zalistak (crvena crtkana linija, i os ordinata na desnoj strani dijagrama), te tlakovi u plućnoj arteriji izračunati iz Bernoullijeve jednadžbe, temeljem ultrazvučnih mjerenja (plavi kružići) i rekonstruirani tlak plućne arterije tijekom cijelog ciklusa dobiven iz metode i WK5 modela (crna linija). Os ordinata za tlak se nalazi na lijevoj strani dijagrama. Na dnu stranice se nalazi tablica s rezultatima. Prvi redak tablice sadrži podatke o vrijednostima parametara u metodi koji minimiziraju p_{RMS} , te vrijednost postignutog p_{RMS} . Drugi redak te tablice sadrži izračunate parametre za analizu dobivenih rezultata.

Rezultati za pacijenta Normal / 1

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

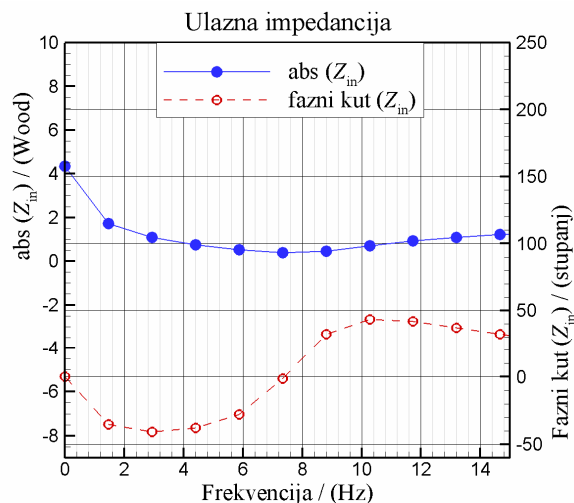
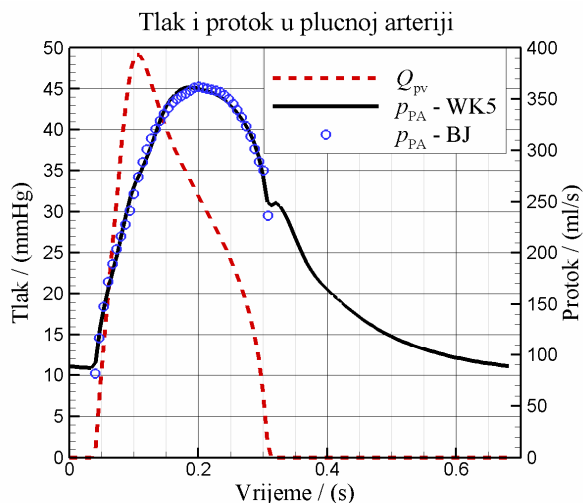
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
N / 1	88	18.7	2.1	64.8	5.70	3	10	2.27	46.3



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
N / 1	88	6.10	2	8	2.62	0.436	39	14	24

REZULTATI RAZVIJENE METODE

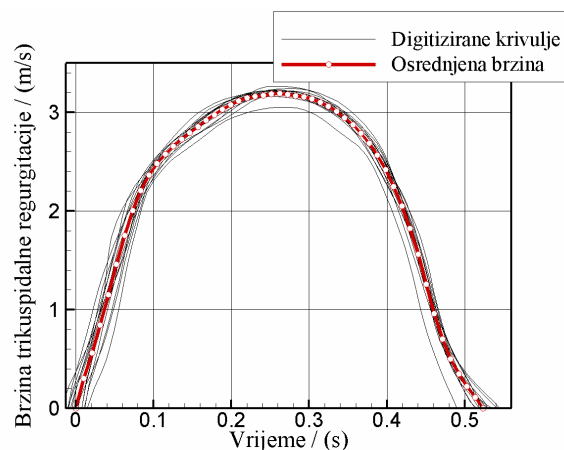
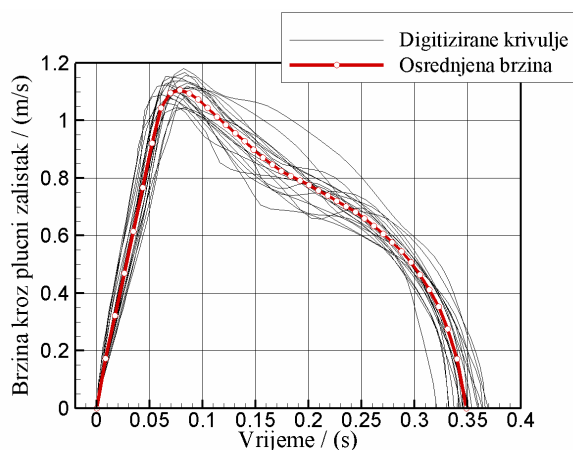


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
N / 1	0.3875	0.0849	1.37	0.2988	0.1551	0.90	0.95	39.8	0.66
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	7.0	0.547	0.686	1.886	0.106	0.293	45.2	10.8	24.7

Rezultati za pacijenta Normal / 2

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

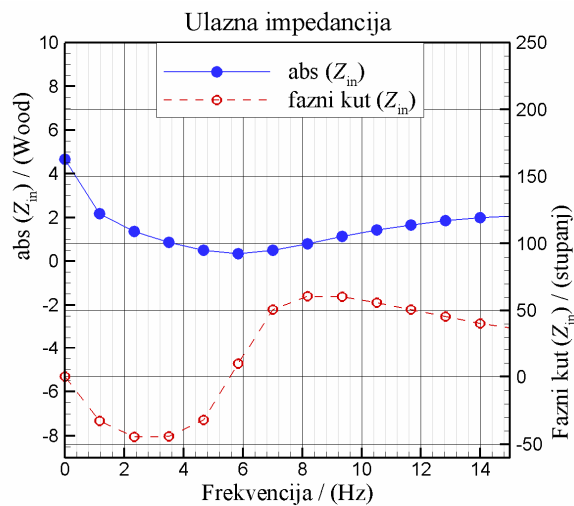
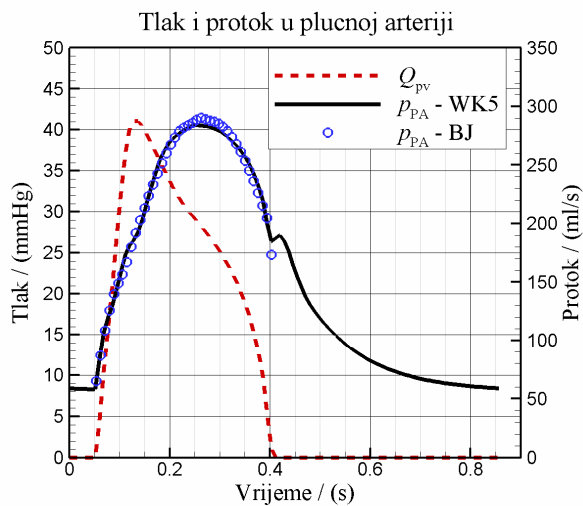
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
N / 2	70.0	18.0	2.13	64.3	4.5	3.0	8.0	1.8	43.2



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
N / 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

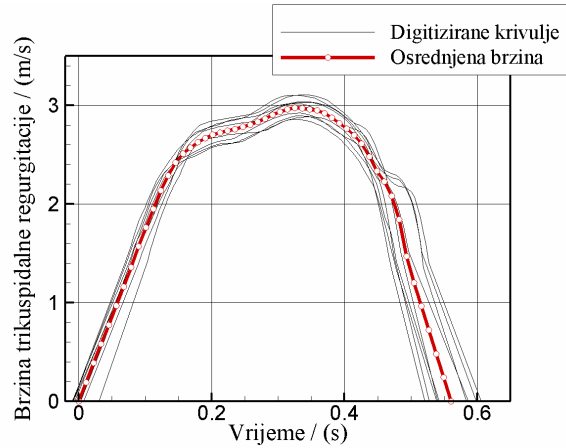
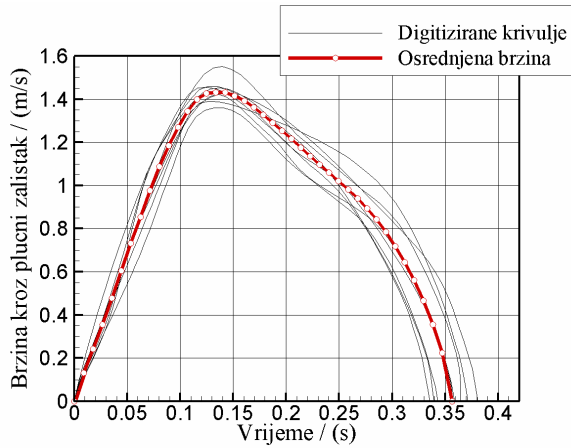


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
N / 2	0.1837	0.1352	1.67	0.4317	0.1729	0.90	0.90	53.8	0.72
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	5.5	0.782	0.615	1.989	0.106	0.344	40.6	8.3	21.0

Rezultati za pacijenta Normal / 3

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

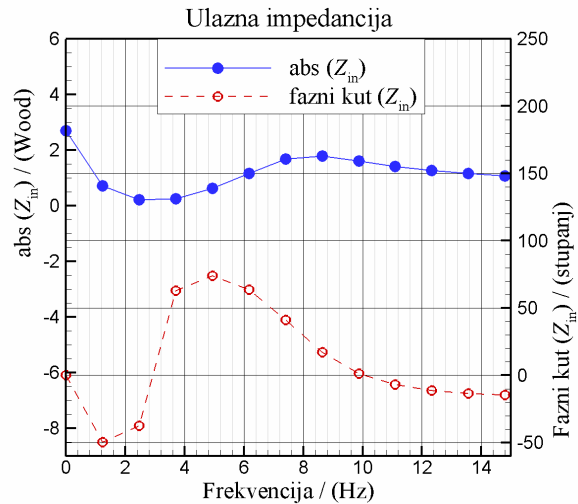
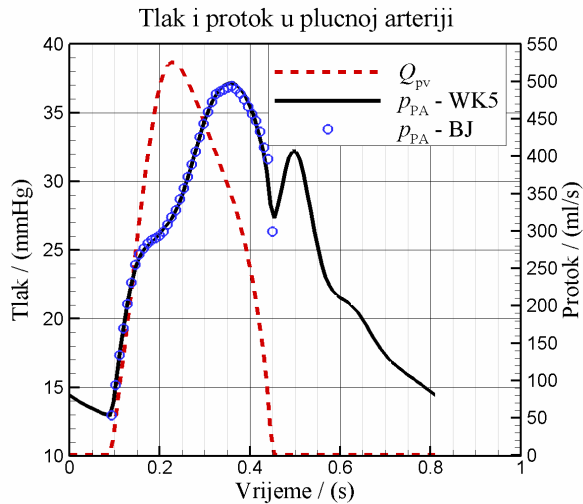
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI _{av} cm	D _{LVOT} cm	V _{stroke} ml	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	D _{pv} cm	p _{RV_sys} mmHg
N / 3	74	30.0	2.27	121.6	9.00	5	10	2.16	40.0



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	R Wood	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
N / 3	70	9.30	10	9	1.61	0.443	42	13	24

REZULTATI RAZVIJENE METODE

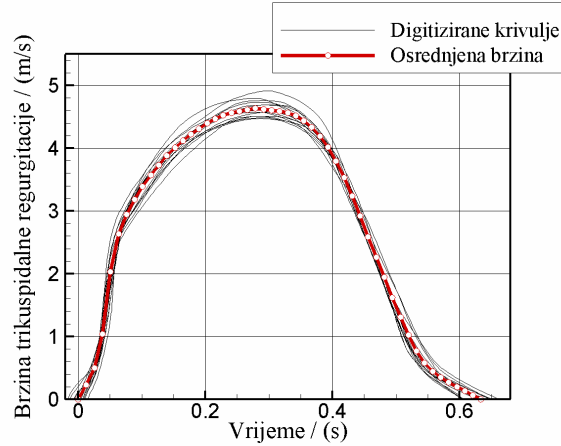
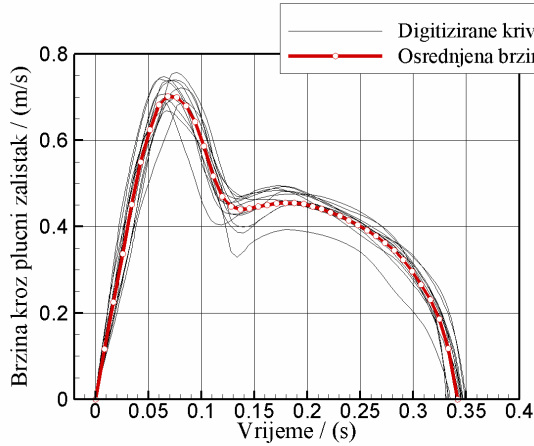


WHO/ R.broj	C ₁ ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	1000L mmHg·s ² / ml	C ₂ ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l _{pv} /D _{pv} -	K -	t _{ivc} ms	p _{RMS} mmHg
N / 3	0.3325	0.0419	1.48	1.8549	0.0951	0.97	0.90	92.9	0.32
	l _{PA} cm	η/R -	C ₁ +C ₂ ml/ mmHg	C _{tot} ml/ mmHg	(C ₁ +C ₂)R s	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
	6.9	0.441	2.187	5.011	0.208	0.477	37.2	12.9	24.3

Rezultati za pacijenta WHO I / 1

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

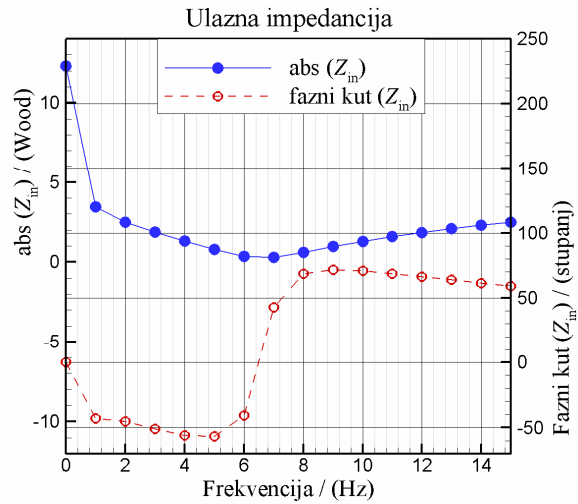
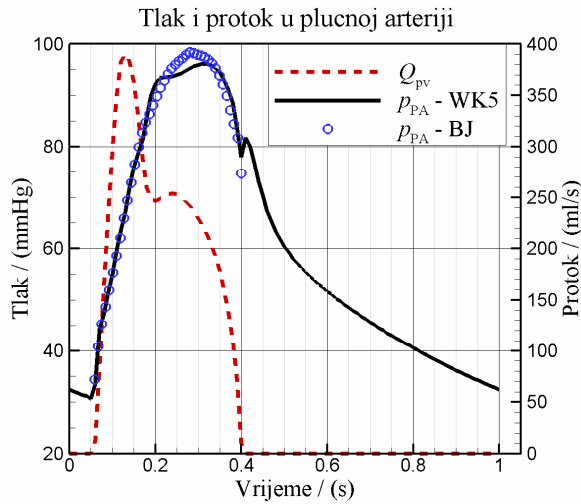
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI _{av} cm	D _{LVOT} cm	V _{stroke} ml	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	D _{pv} cm	p _{RV_sys} mmHg
I / 1	60	18.9	2.32	80.0	4.80	15	10	2.67	99.7



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	R Wood	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
I / 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

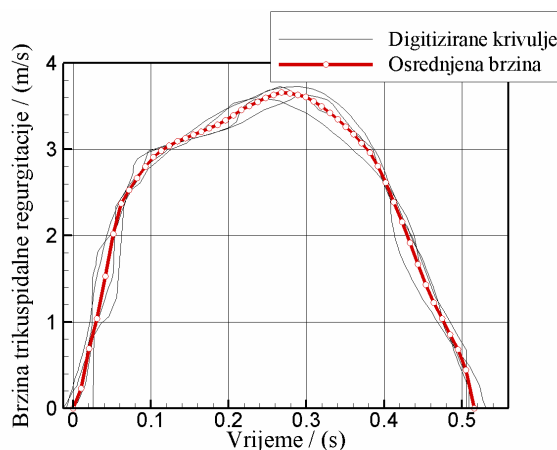
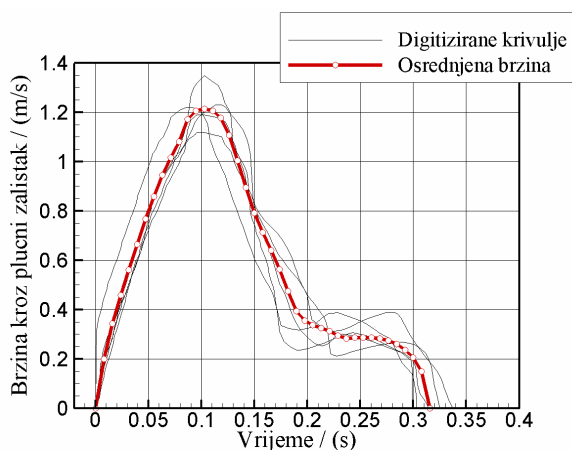


WHO/ R.broj	C ₁ ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	1000L mmHg·s ² / ml	C ₂ ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l _{pv} /D _{pv} -	K -	t _{ivc} ms	p _{RMS} mmHg
I / 1	0.5844	0.3000	2.22	0.2614	0.6126	1.17	2.00	58.4	1.90
	l _{PA} cm	η/R -	C ₁ +C ₂ ml/ mmHg	C _{tot} ml/ mmHg	(C ₁ +C ₂)R s	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
	15.7	0.490	0.846	1.221	0.518	0.748	96.2	30.6	59.0

Rezultati za pacijenta WHO I / 2

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

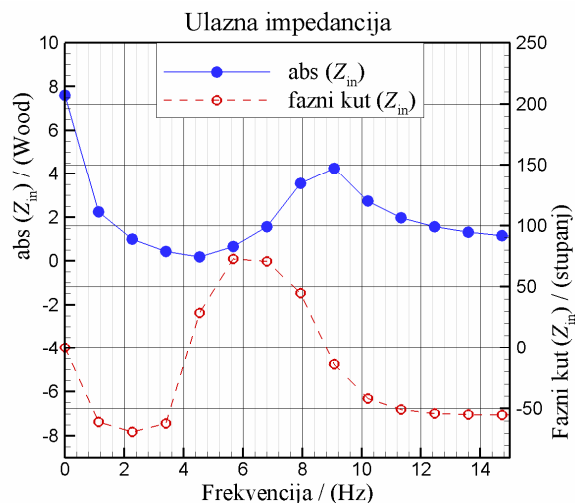
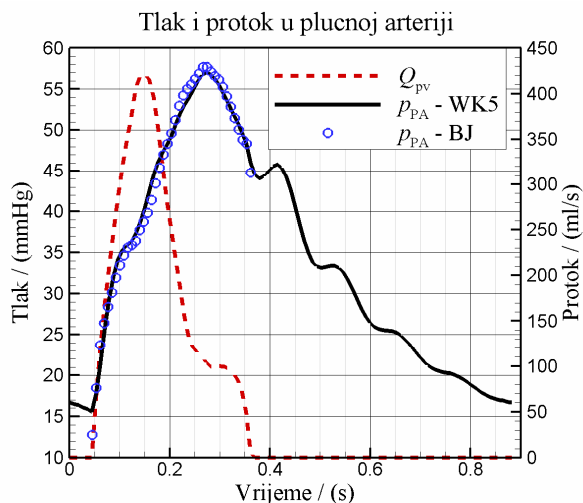
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI _{av} cm	D _{LVOT} cm	V _{stroke} ml	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	D _{pv} cm	p _{RV_sys} mmHg
I / 2	68	18.3	2.13	65.0	4.42	5	10	2.11	57.9



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	R Wood	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
I / 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

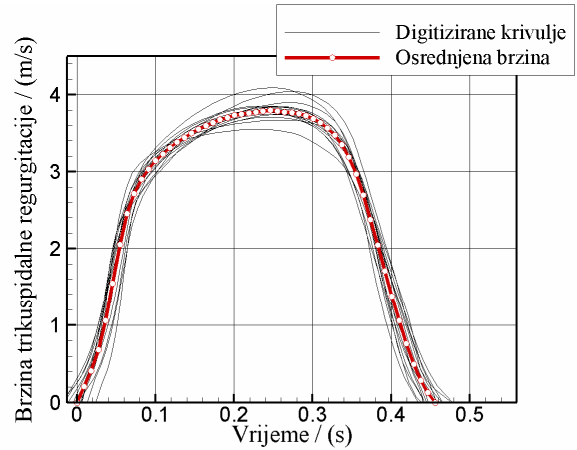
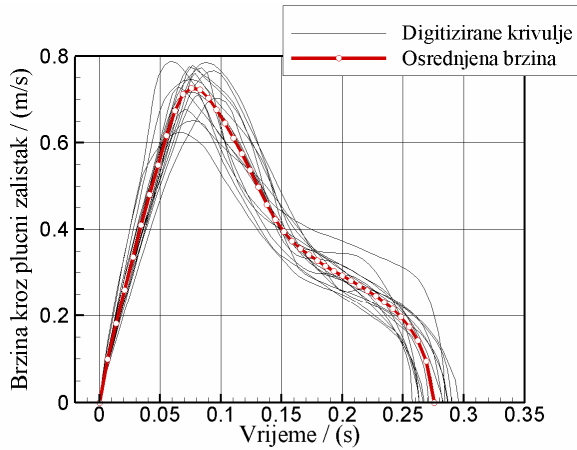


WHO/ R.broj	C ₁ ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	1000L mmHg·s ² / ml	C ₂ ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l _{pv} /D _{pv} -	K -	t _{ivc} ms	p _{RMS} mmHg
I / 2	0.2333	0.0215	2.01	0.659	0.3208	0.90	0.90	45.1	1.13
	l _{PA} cm	η/R -	C ₁ +C ₂ ml/ mmHg	C _{tot} ml/ mmHg	(C ₁ +C ₂)R s	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
	8.9	0.067	0.892	1.567	0.286	0.503	57.0	15.5	33.6

Rezultati za pacijenta WHO I / 3

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

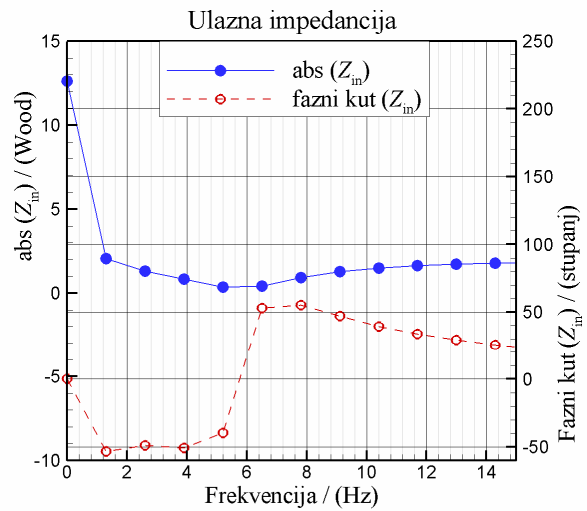
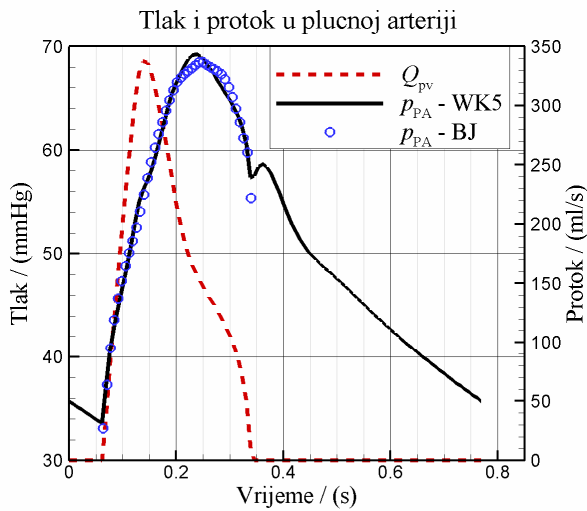
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI _{av} cm	D _{LVOT} cm	V _{stroke} ml	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	D _{pV} cm	p _{RV_sys} mmHg
I / 3	78	15.0	2.07	50.6	3.95	12	10	2.44	69.0



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	R Wood	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
I / 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

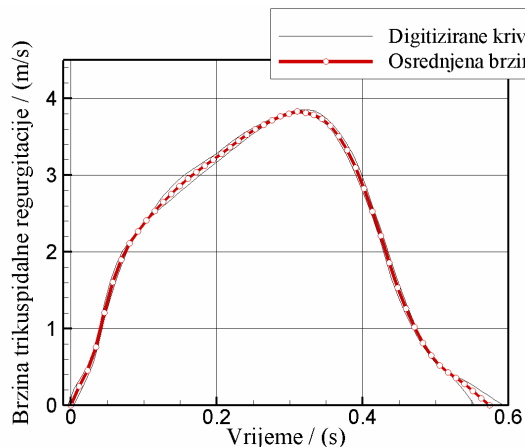
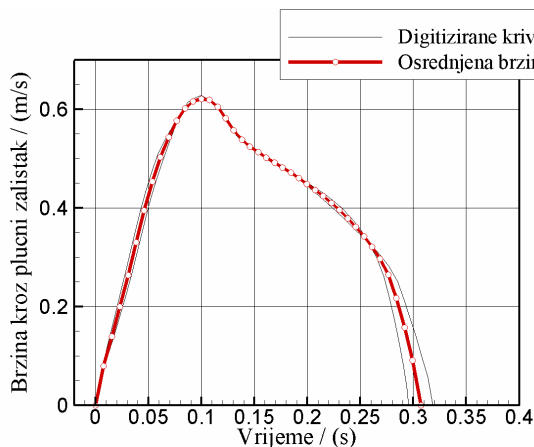


WHO/ R.broj	C ₁ ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	1000L mmHg·s ² / ml	C ₂ ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l _{pV} /D _{pV} -	K -	t _{ivc} ms	p _{RMS} mmHg
I / 3	0.7674	0.1176	2.60	0.2913	0.6053	0.90	1.67	63.6	0.80
	l _{PA} cm	η/R -	C ₁ +C ₂ ml/ mmHg	C _{tot} ml/ mmHg	(C ₁ +C ₂)R s	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
	15.4	0.194	1.059	1.420	0.641	0.860	69.3	33.6	49.8

Rezultati za pacijenta WHO I / 4

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

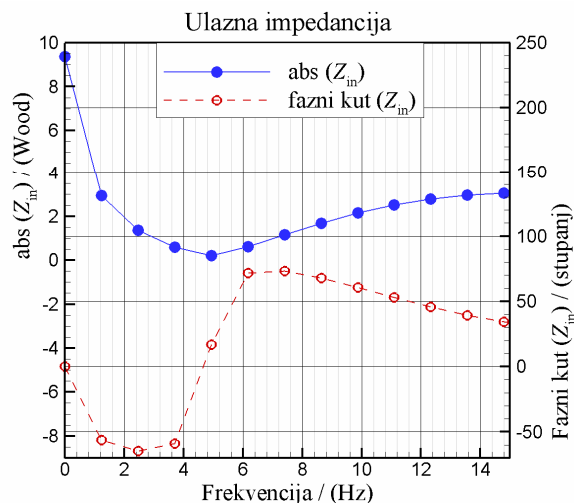
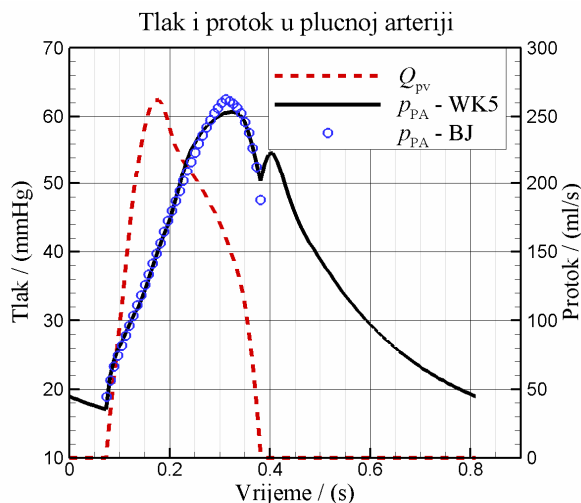
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
I / 4	70	18.5	1.96	55.7	3.90	5	12	2.39	63.0



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
I / 4	69	3.70	4	12	7.30	0.757	59	28	39

REZULTATI RAZVIJENE METODE

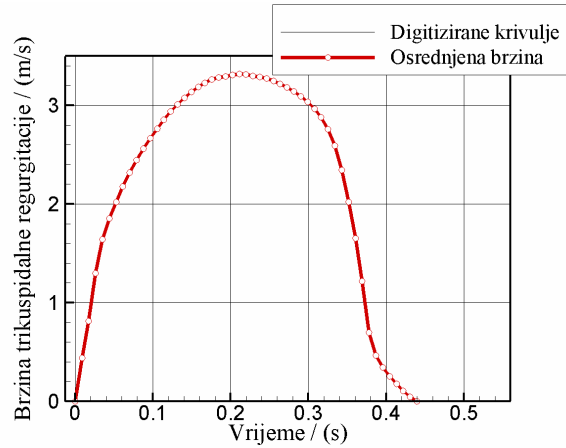
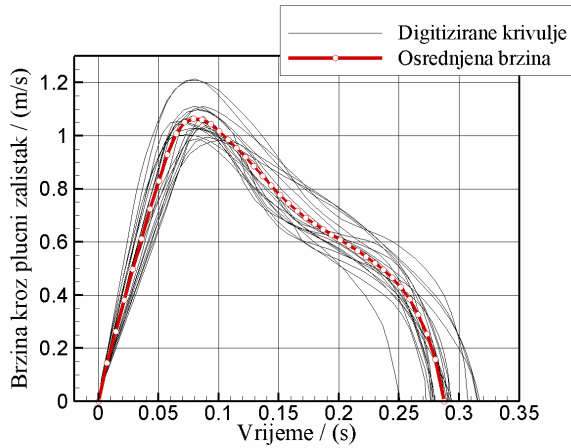


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
I / 4	0.1169	0.1756	2.23	0.4805	0.3771	0.90	1.29	73.9	1.04
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	11.9	0.466	0.597	1.209	0.225	0.456	60.7	17.1	36.5

Rezultati za pacijenta WHO I / 5

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

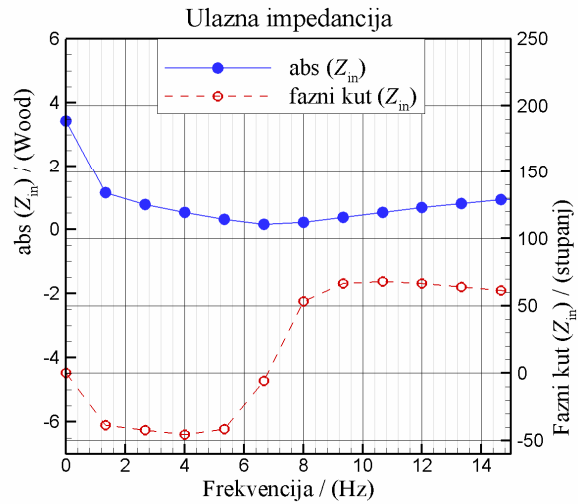
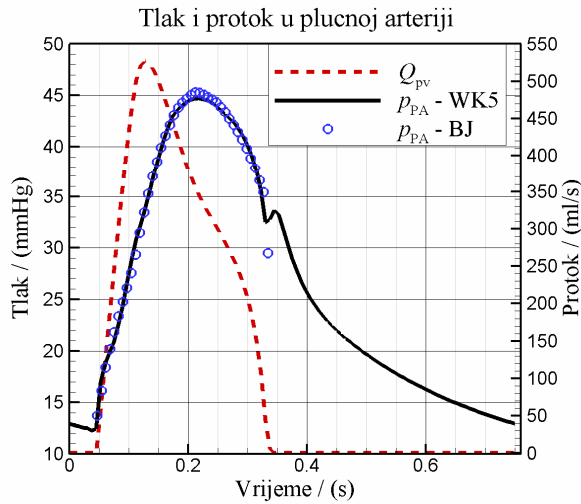
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
I / 5	80	28.0	2.06	93.8	7.50	3	8	2.52	46.5



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
I / 5	82	8.00	2	7	2.50	0.472	47	16	27

REZULTATI RAZVIJENE METODE

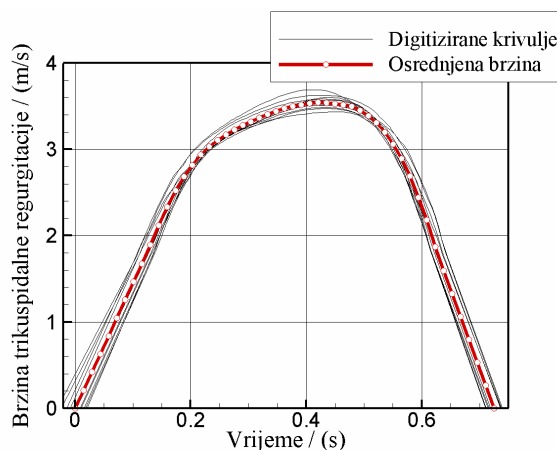
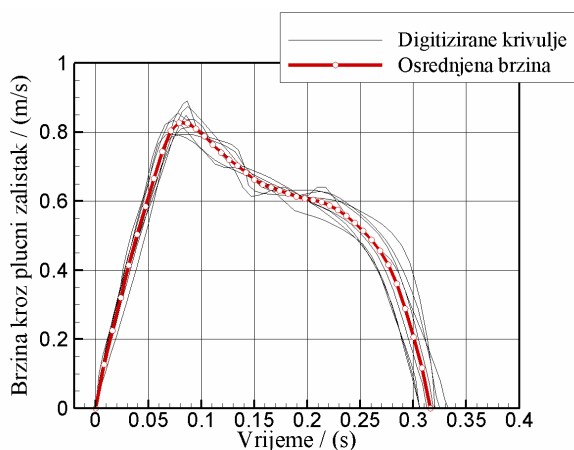


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
I / 5	0.9093	0.1224	0.83	0.6208	0.1414	0.90	0.90	46.7	0.74
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	5.3	0.865	1.530	2.887	0.216	0.408	44.7	12.3	25.7

Rezultati za pacijenta WHO I / 6

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

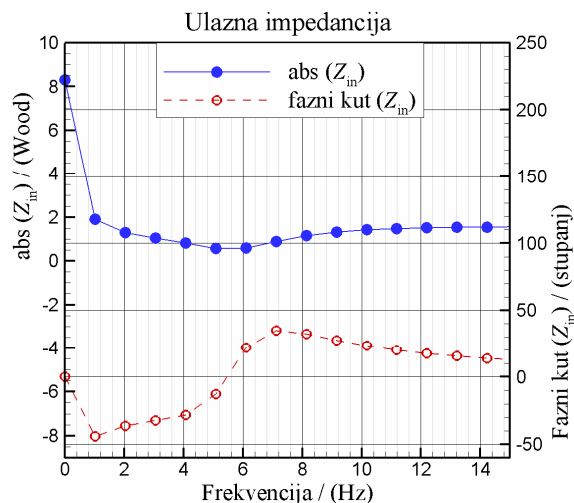
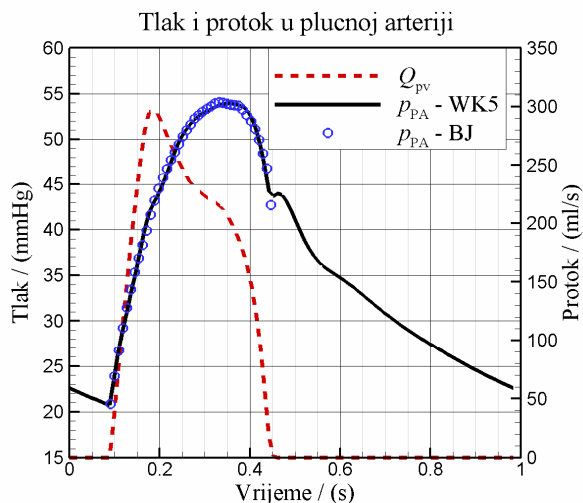
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI _{av} cm	D _{LVOT} cm	V _{stroke} ml	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	D _{pv} cm	p _{RV_sys} mmHg
I / 6	61	22.4	2.00	70.5	4.30	5	10	2.15	55.3



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	R Wood	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
I / 6	70	5.20	5	11	4.62	0.735	53	25	35

REZULTATI RAZVIJENE METODE

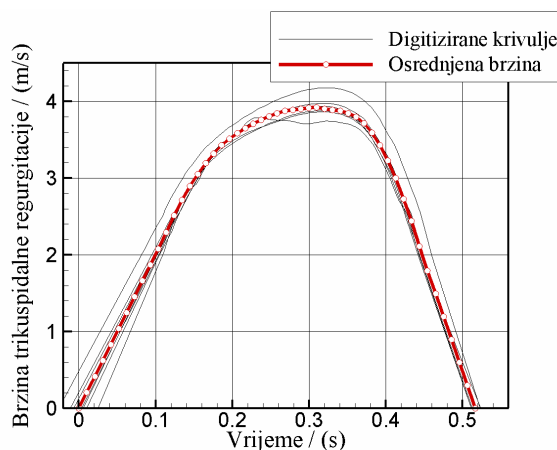
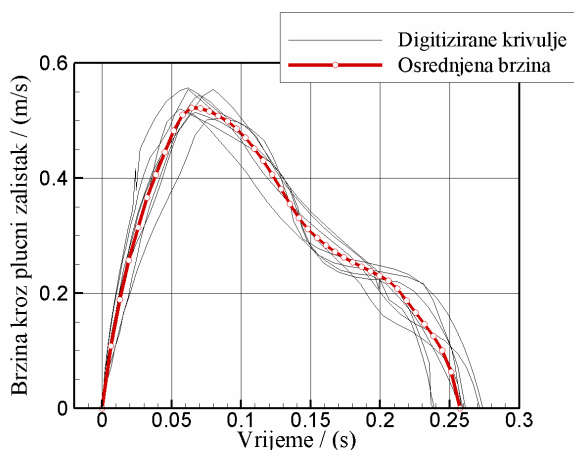


WHO/ R.broj	C ₁ ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	1000L mmHg·s ² / ml	C ₂ ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l _{pv} /D _{pv} -	K -	t _{ivc} ms	p _{RMS} mmHg
I / 6	1.1161	0.0956	3.62	0.2138	0.3589	0.90	1.01	91.6	0.44
	l _{PA} cm	η/R -	C ₁ +C ₂ ml/ mmHg	C _{tot} ml/ mmHg	(C ₁ +C ₂)R s	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
	16.6	0.266	1.330	2.125	0.477	0.763	53.9	20.8	35.7

Rezultati za pacijenta WHO I / 7

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

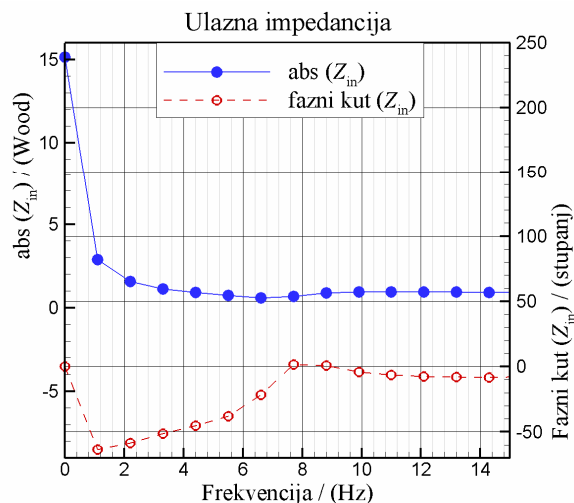
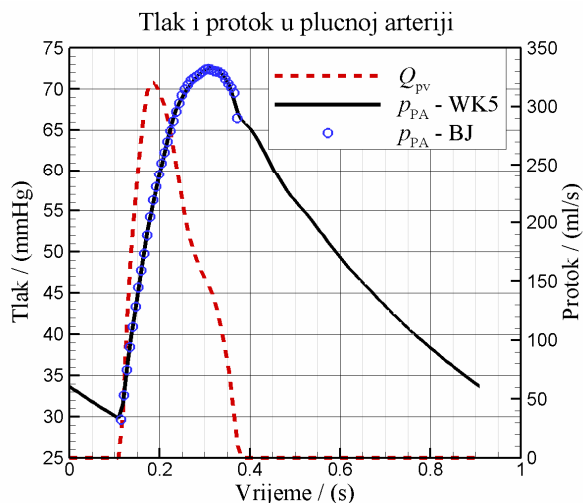
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
I / 7	66	14.4	2.10	50.0	3.30	12	10	2.81	72.7



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
I / 7	78	3.20	13	8	13.13	0.950	72	38	50

REZULTATI RAZVIJENE METODE

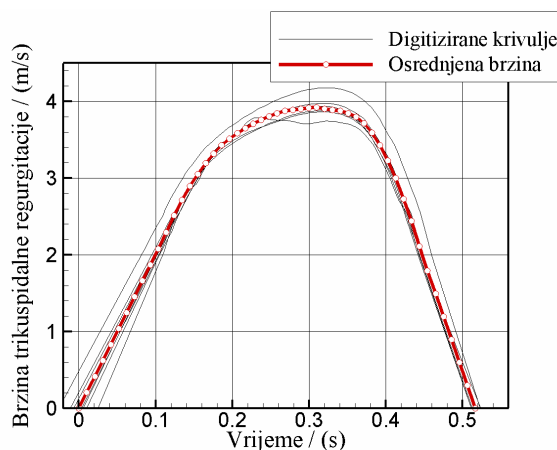
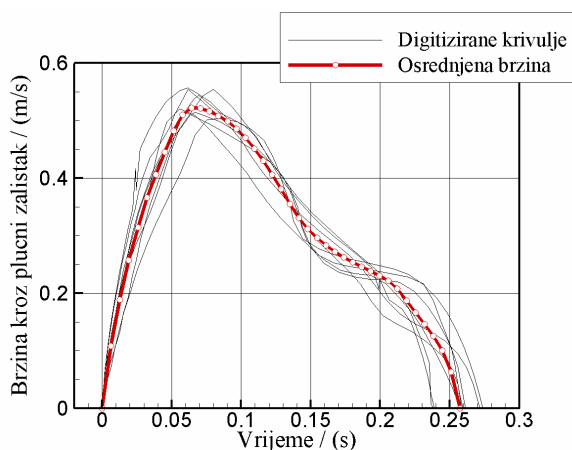


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
I / 7	0.7020	0.0516	5.06	0.0987	0.7262	0.90	1.84	114.4	0.30
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	39.6	0.071	0.801	1.167	0.582	0.848	72.6	29.8	49.9

Rezultati za pacijenta WHO I / 8

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

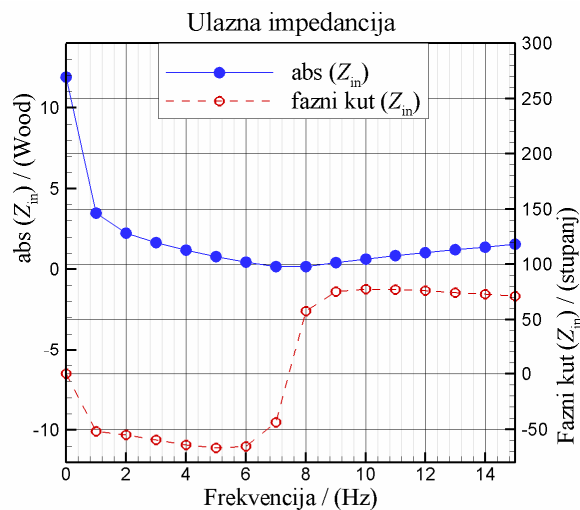
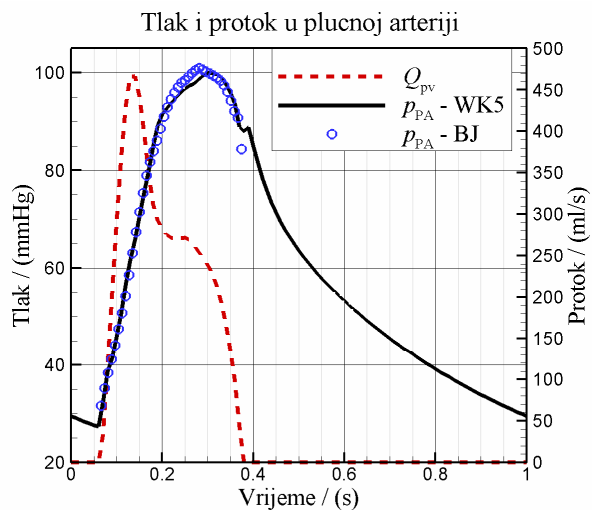
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
I / 8	60	19.1	2.33	81.7	4.90	5	8	2.77	101.2



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
I / 8	56	3.90	17	13	11.54	0.753	103	39	58

REZULTATI RAZVIJENE METODE

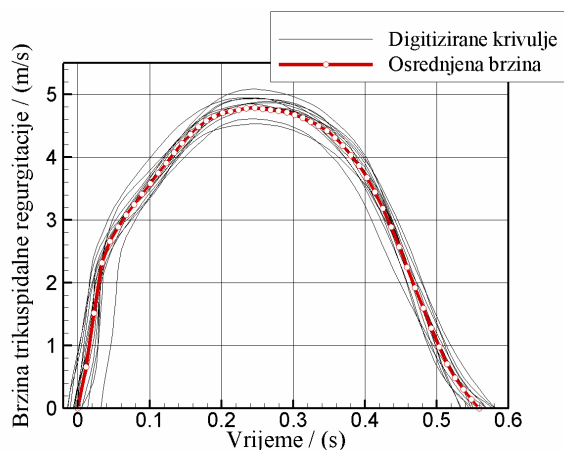
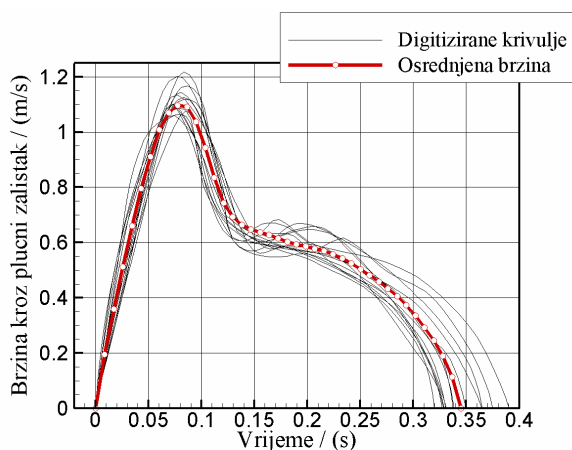


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
I / 8	0.4126	0.3000	1.34	0.3397	0.6159	1.32	0.90	65.8	1.53
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	10.2	0.487	0.752	1.126	0.463	0.694	99.9	27.4	58.3

Rezultati za pacijenta WHO II / 1

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

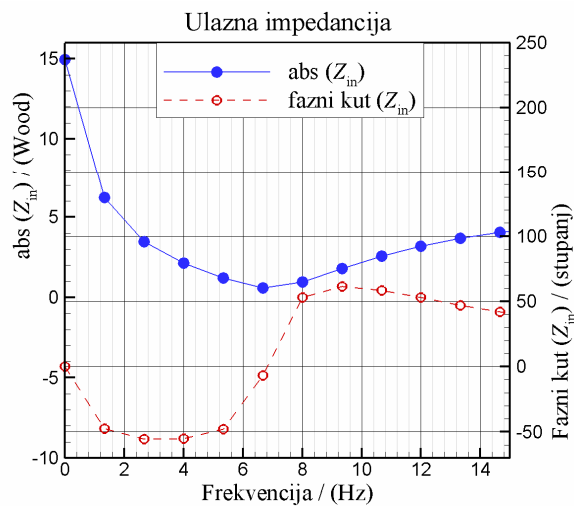
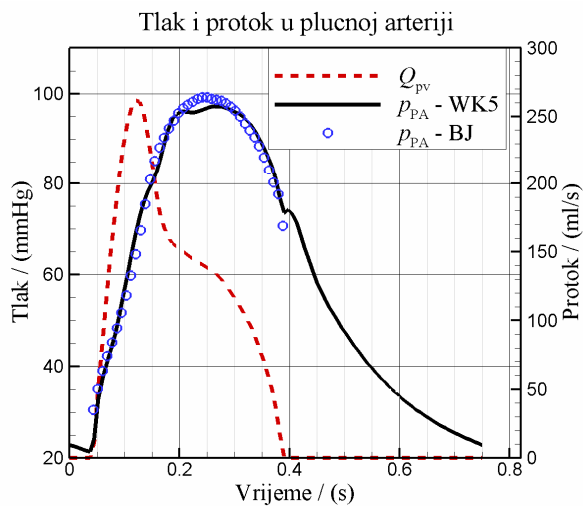
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
II / 1	80	15.8	1.98	48.8	3.90	10	15	1.75	100.3



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
II / 1	79	3.73	10	17	11.0	0.458	102	34	58

REZULTATI RAZVIJENE METODE

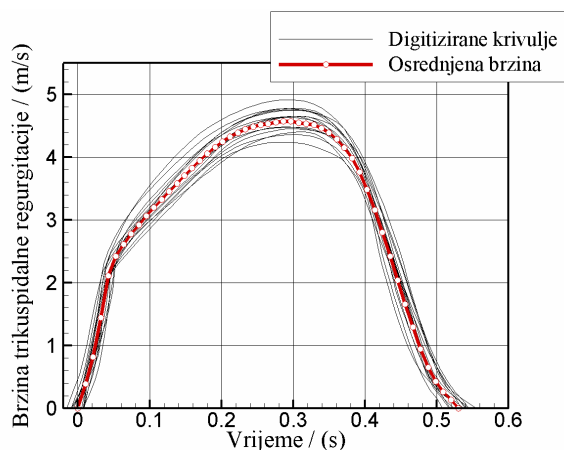
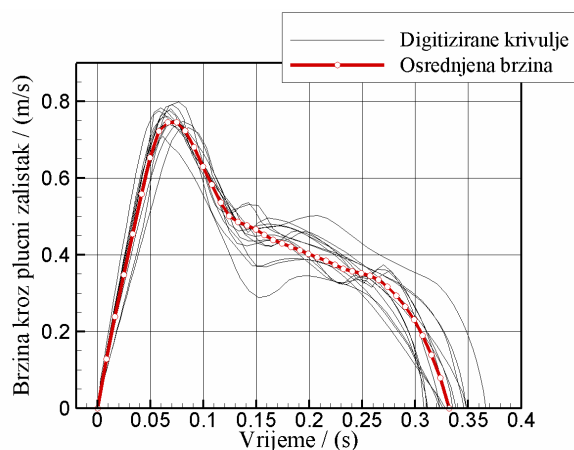


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
II / 1	0.1	0.3	3.64	0.1452	0.667	2	0.9	42.8	2.56
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	11.1	0.450	0.245	0.643	0.164	0.429	97.2	21.4	58.3

Rezultati za pacijenta WHO II / 2

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

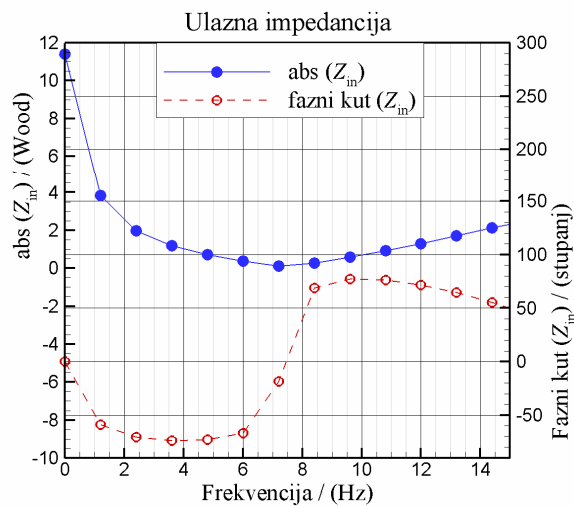
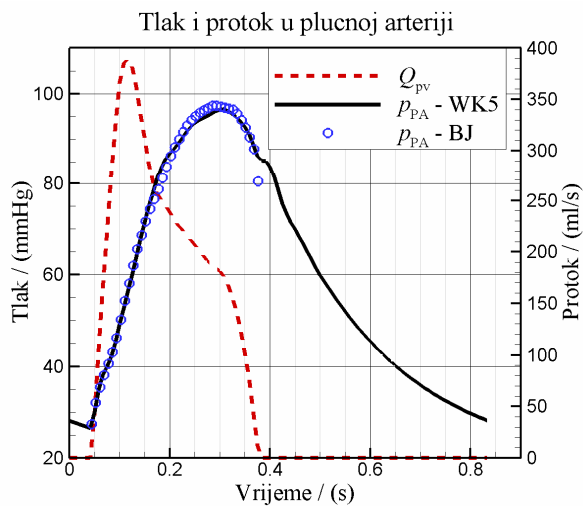
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
II / 2	72	16.0	2.40	72.2	5.20	15	18	2.58	97.6



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
II / 2	72	6.56	20	15	6.86	0.636	99	40	60

REZULTATI RAZVIJENE METODE

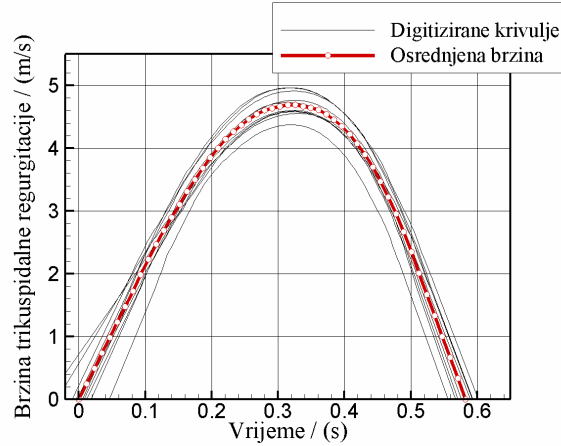
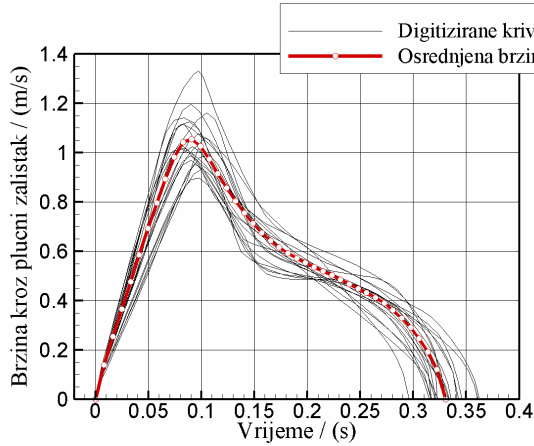


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
II / 2	0.1000	0.0752	1.19	0.3908	0.4757	2.00	0.90	44.5	1.46
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	7.9	0.158	0.491	1.030	0.234	0.490	96.6	26.5	59.2

Rezultati za pacijenta WHO II / 3

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

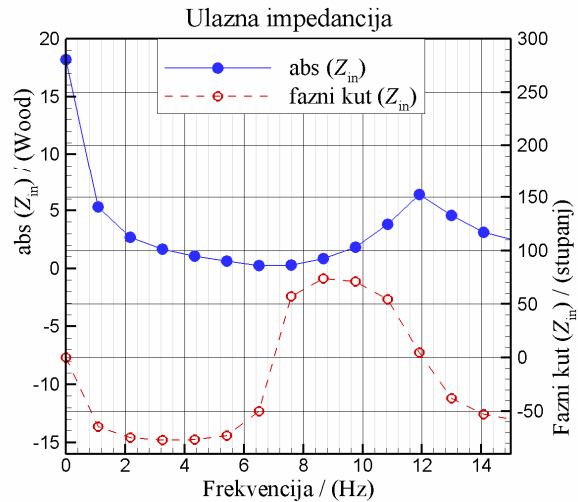
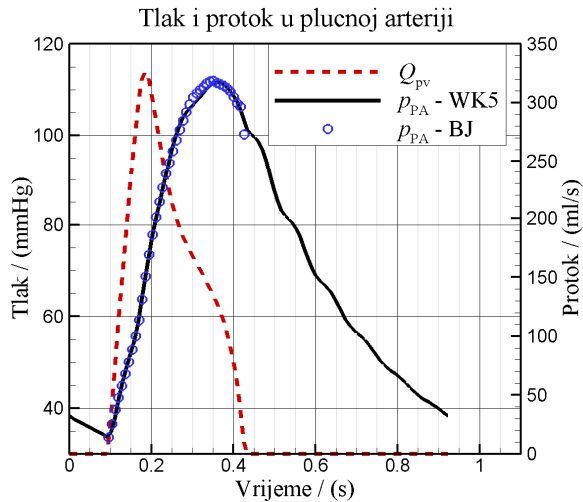
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
II / 3	65	13.0	2.39	58.5	3.80	25	20	1.99	111.8



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
II / 3	59	5.00	23	nema	nema	nema	108	44	69

REZULTATI RAZVIJENE METODE

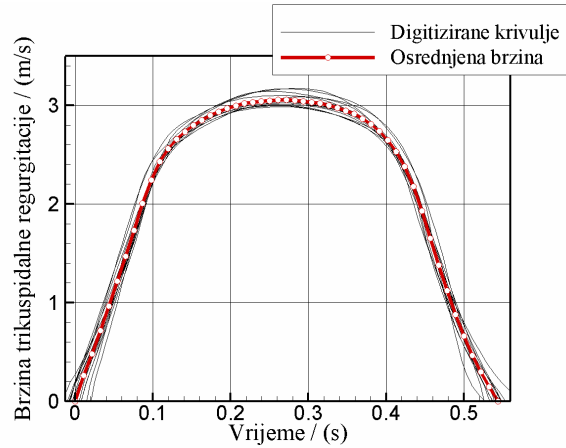
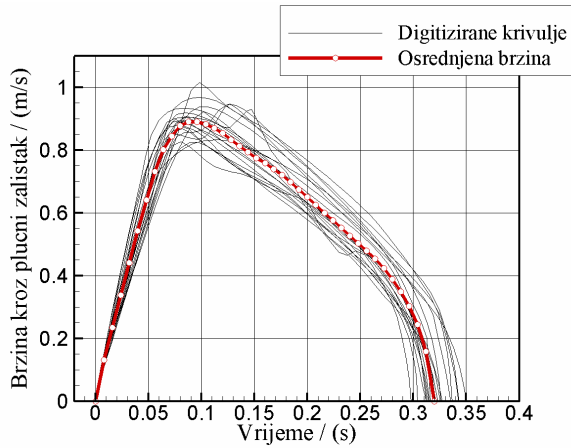


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
II / 3	0.1452	0.0200	1.92	0.269	0.7769	2.00	0.90	95.3	0.93
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	7.6	0.026	0.414	0.749	0.322	0.582	111.7	33.7	69.2

Rezultati za pacijenta WHO II / 4

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

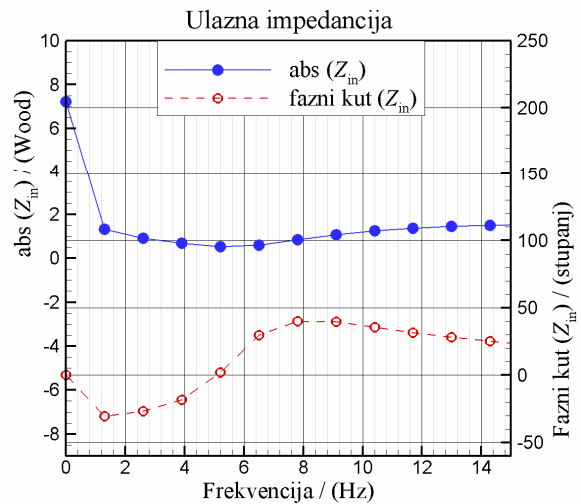
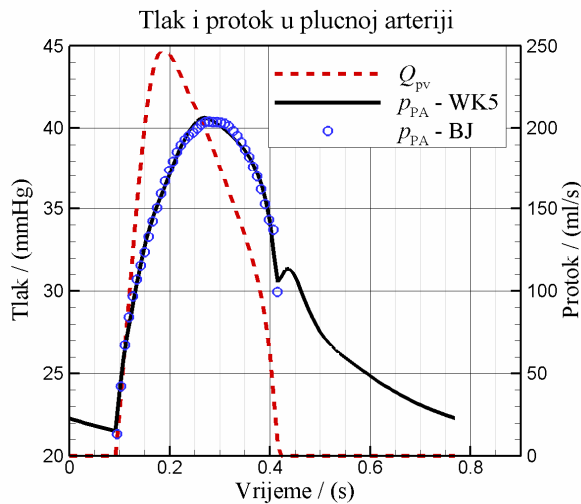
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI _{av} cm	D _{LVOT} cm	V _{stroke} ml	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	D _{pv} cm	p _{RV_sys} mmHg
II / 4	78	17.0	2.00	52.6	4.10	5	20	1.88	41.9



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	R Wood	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
II / 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

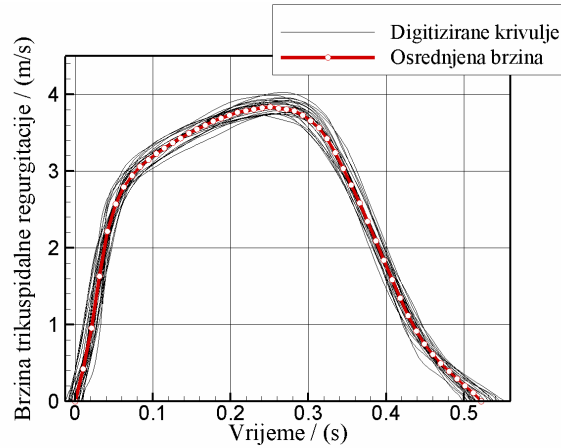
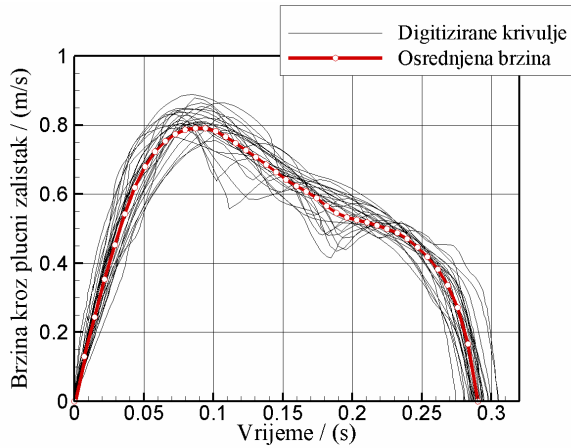


WHO/ R.broj	C ₁ ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	1000L mmHg·s ² / ml	C ₂ ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l _{pv} /D _{pv} -	K -	t _{ivc} ms	p _{RMS} mmHg
II / 4	0.8412	0.1008	2.21	0.3334	0.1405	0.90	0.90	94.4	0.35
	l _{PA} cm	η/R -	C ₁ +C ₂ ml/ mmHg	C _{tot} ml/ mmHg	(C ₁ +C ₂)R s	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
	7.8	0.717	1.175	2.751	0.165	0.387	40.6	21.5	29.6

Rezultati za pacijenta WHO III / 1

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

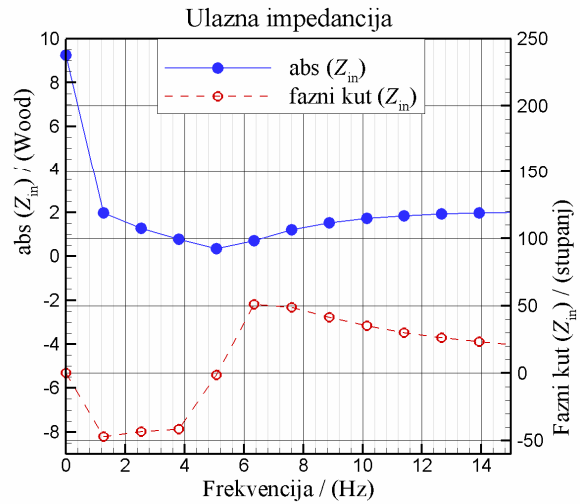
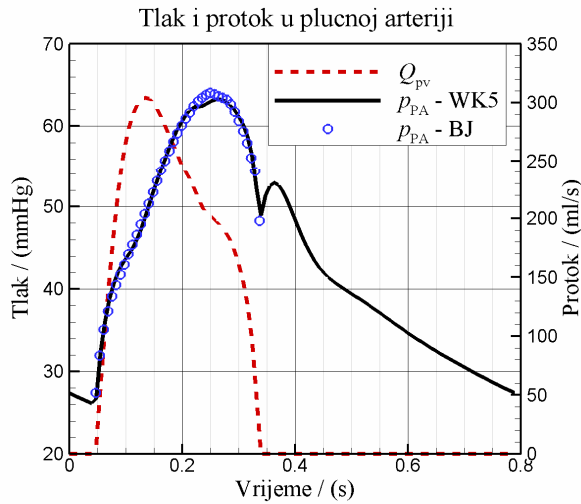
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
III / 1	76	16.8	2.15	61.0	4.64	8	10	2.21	66.1



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
III / 1	68	4.50	10	11	6.87	0.718	65	28	43

REZULTATI RAZVIJENE METODE

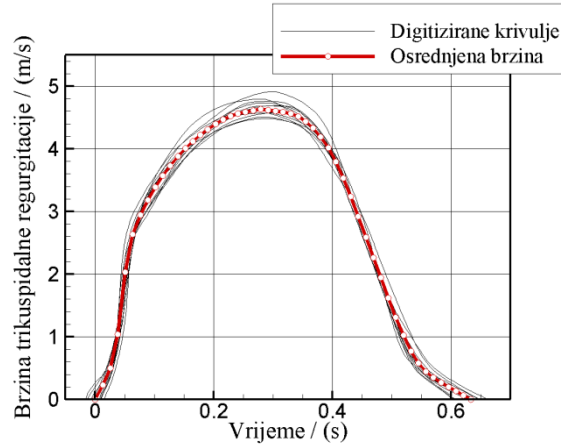
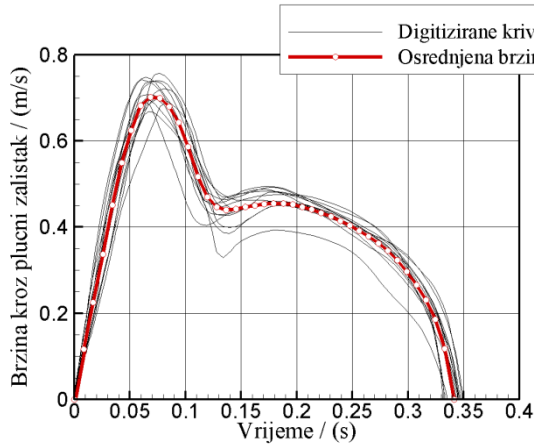


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
III / 1	0.7998	0.1280	3.15	0.2972	0.426	0.90	2.00	46.5	0.65
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	15.3	0.301	1.097	1.644	0.467	0.700	63.3	26.1	42.9

Rezultati za pacijenta WHO III / 2

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

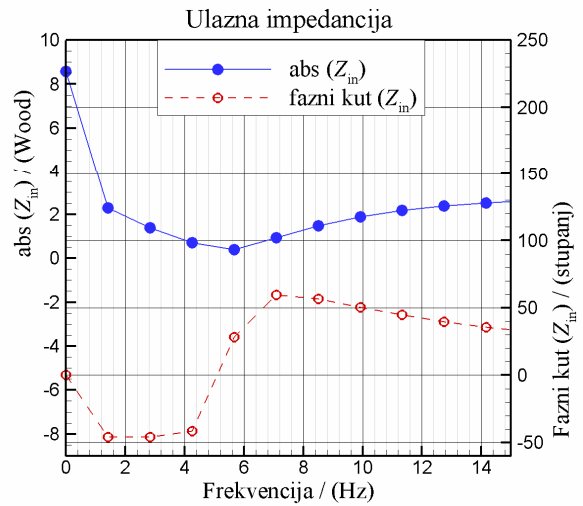
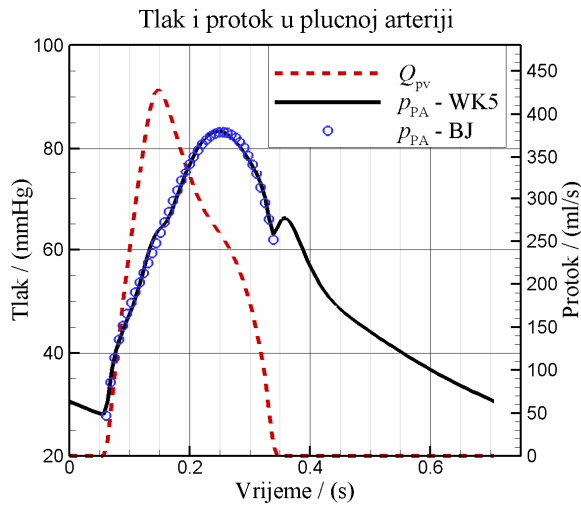
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
III / 2	85	18.9	2.20	71.8	6.10	5	10	2.70	83.2



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
III / 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

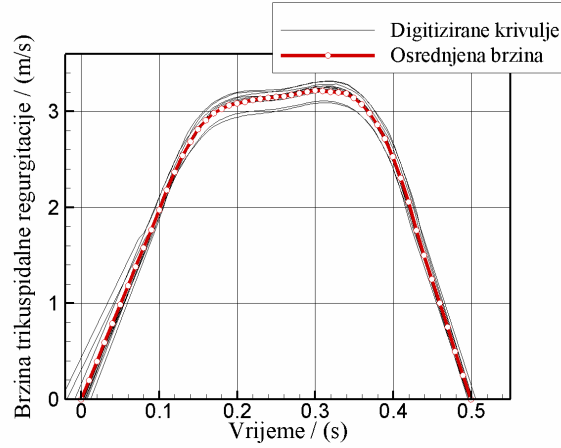
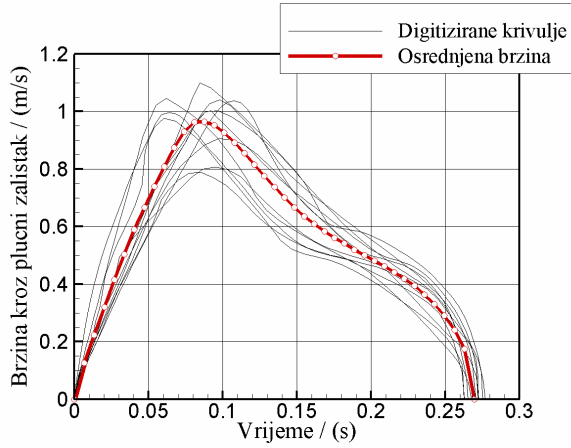


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
III / 2	0.5259	0.1863	2.94	0.2931	0.4161	0.11	0.00	61.1	0.92
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	21.3	0.448	0.819	1.295	0.341	0.539	83.4	28.0	52.3

Rezultati za pacijenta WHO III / 3

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

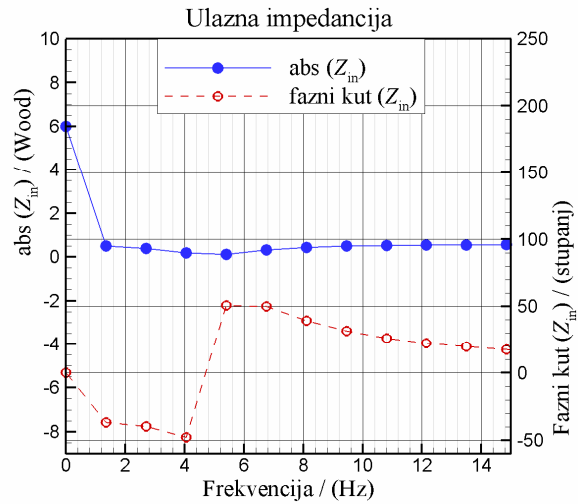
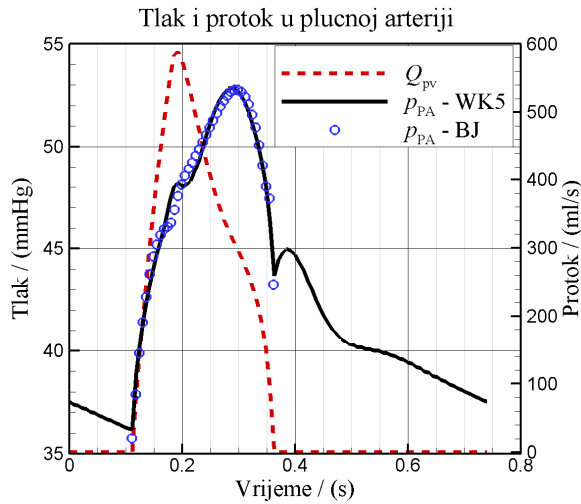
WHO/ R.broj	HR otk./min	$V_{TI_{av}}$ cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
III / 3	81	19.5	2.39	87.7	7.10	15	10	2.79	53.2



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
III / 3	88	7.46	14	14	3.90	1.25	60	32	43

REZULTATI RAZVIJENE METODE

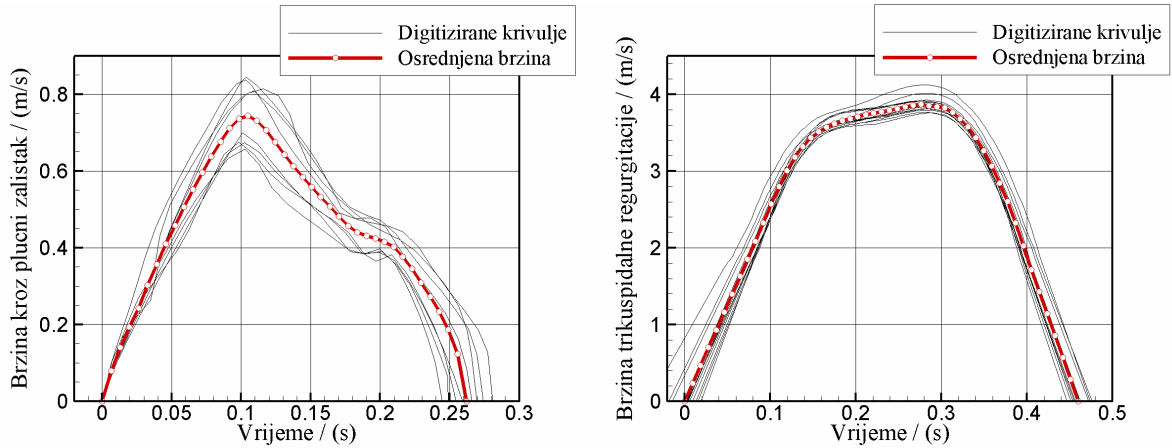


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
III / 3	6.3005	0.0353	1.17	0.8949	0.2749	0.54	0.79	111.0	0.50
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	9.0	0.128	7.195	5.248	1.978	1.443	52.9	36.2	42.5

Rezultati za pacijenta WHO III / 4

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

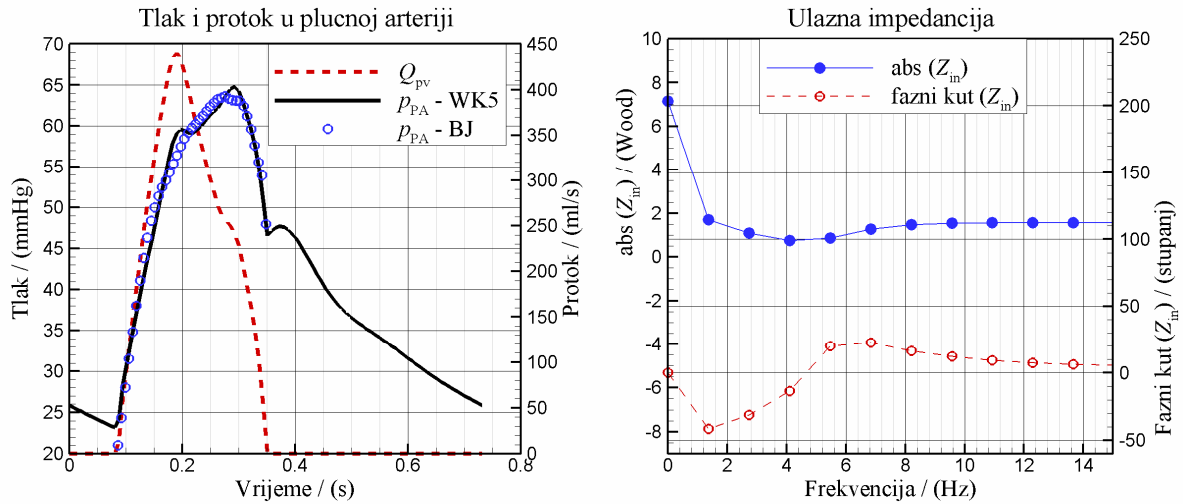
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
III / 4	82	19.2	2.15	69.5	5.70	5	10	2.75	64.1



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
III / 4	85	5.89	6	7	5.60	0.613	65	27	40

REZULTATI RAZVIJENE METODE

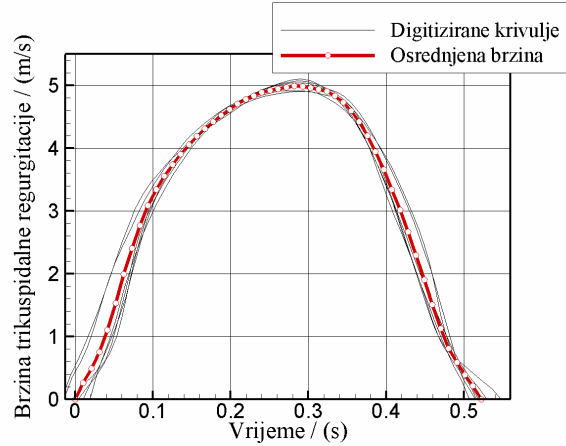
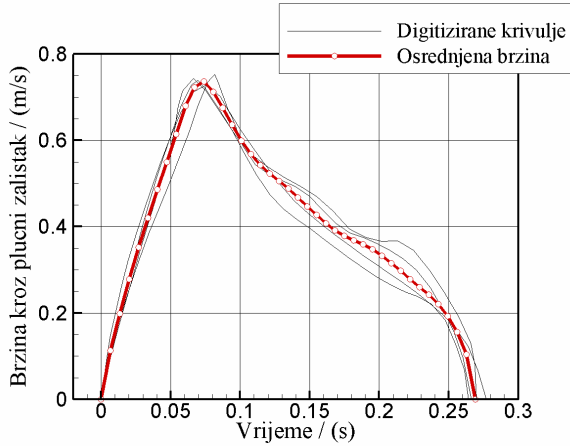


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
III / 4	0.9272	0.0937	5.12	0.21	0.3243	0.90	0.90	85.8	1.52
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	38.6	0.289	1.137	1.672	0.369	0.542	64.8	23.2	40.8

Rezultati za pacijenta WHO III / 5

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

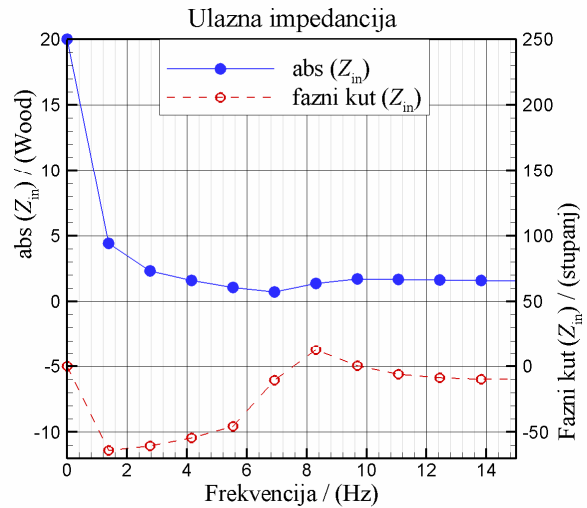
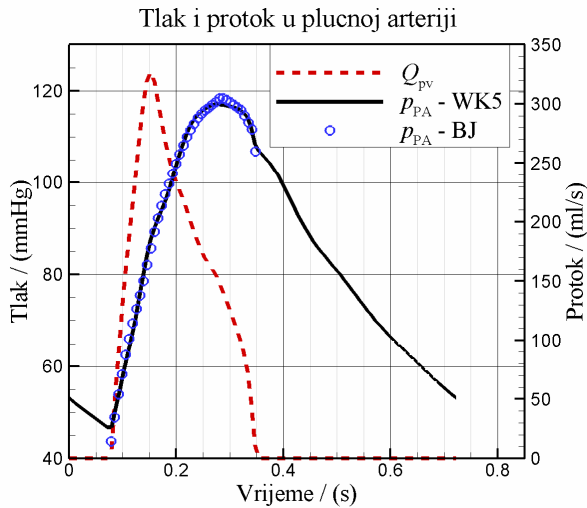
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
III / 5	83	17.4	1.90	49.4	4.10	20	10	2.39	118.4



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
III / 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

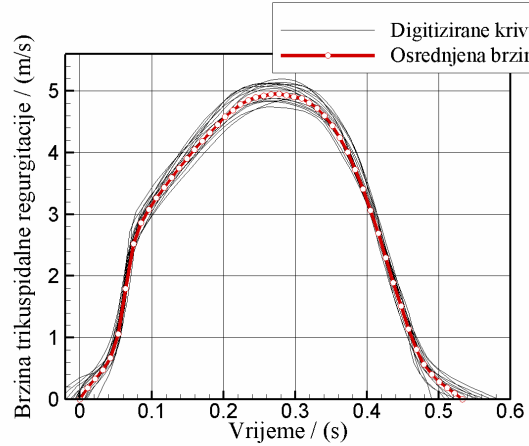
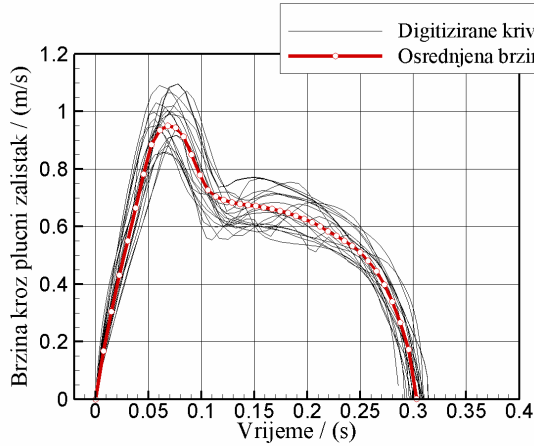


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
III / 5	0.3249	0.0836	5.93	0.0861	1.053	0.90	0.94	78.5	1.16
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	33.6	0.079	0.411	0.703	0.433	0.740	117.0	46.7	81.9

Rezultati za pacijenta WHO IV / 1

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

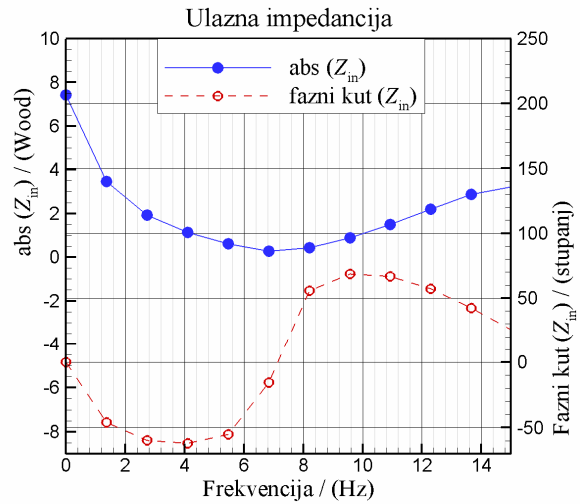
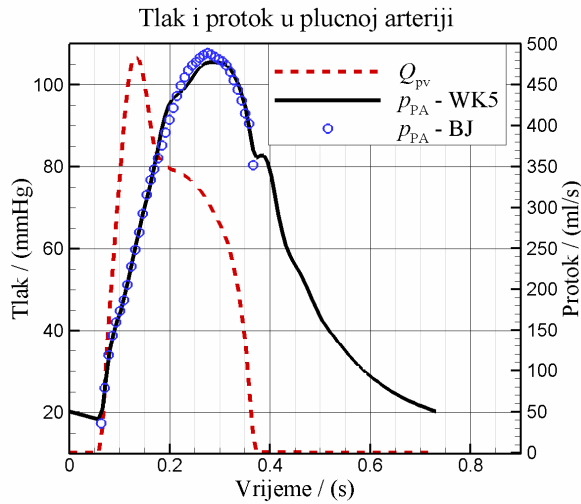
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI _{av} cm	D _{LVOT} cm	V _{stroke} ml	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	D _{PV} cm	p _{RV_sys} mmHg
IV / 1	82	27.0	2.09	93.0	7.63	12	15	2.56	109.0



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	R Wood	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
IV / 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

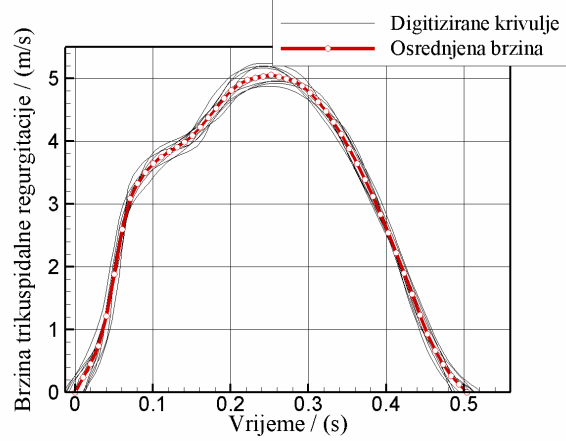
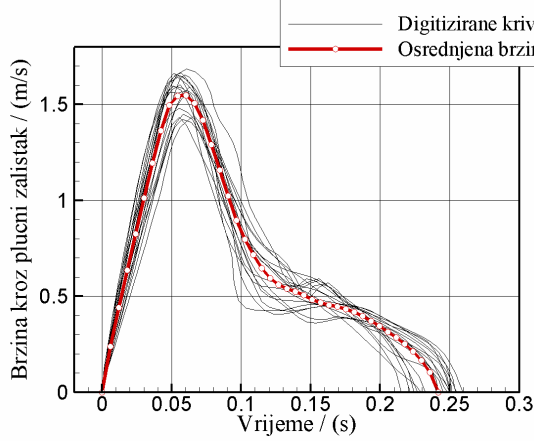


WHO/ R.broj	C ₁ ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	1000L mmHg·s ² / ml	C ₂ ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l _{PV} /D _{PV} -	K -	t _{ivc} ms	p _{RMS} mmHg
IV / 1	0.1000	0.0729	1.59	0.3089	0.3272	1.47	1.23	63.0	1.92
	l _{PA} cm	η/R -	C ₁ +C ₂ ml/ mmHg	C _{tot} ml/ mmHg	(C ₁ +C ₂)R s	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
	10.3	0.223	0.409	1.068	0.134	0.350	105.5	18.4	56.7

Rezultati za pacijenta WHO IV / 2

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

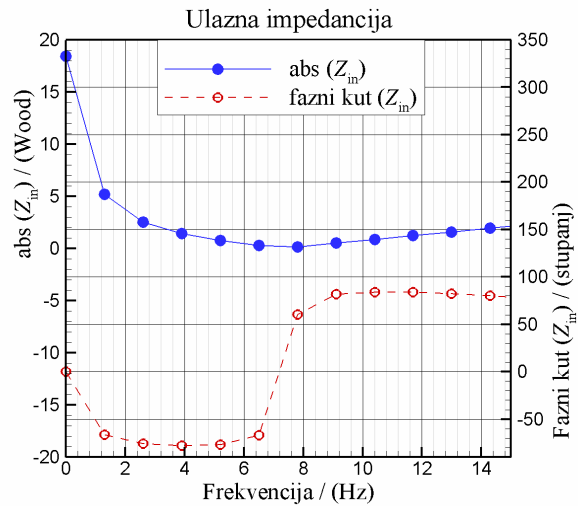
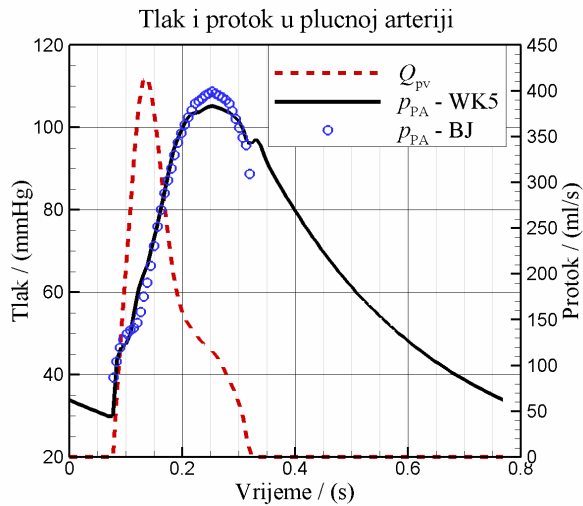
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI _{av} cm	D _{LVOT} cm	V _{stroke} ml	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	D _{pv} cm	p _{RV_sys} mmHg
IV / 2	78	18.0	1.78	44.9	3.50	8	15	1.85	108.8



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	R Wood	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
IV/2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

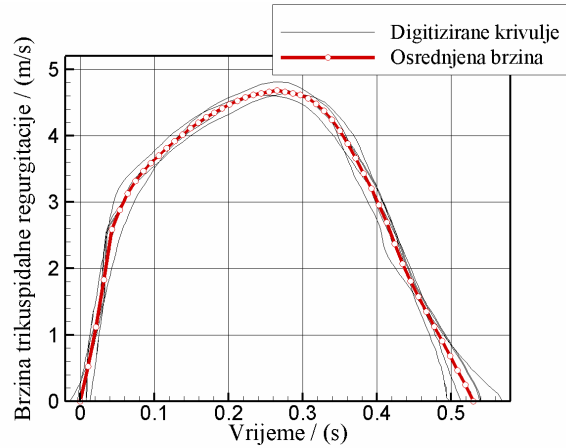
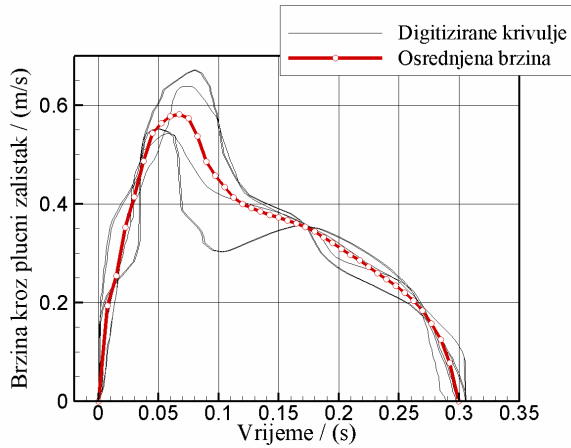


WHO/ R.broj	C ₁ ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	1000L mmHg·s ² / ml	C ₂ ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l _{pv} /D _{pv} -	K -	t _{ivc} ms	p _{RMS} mmHg
IV / 2	0.0308	0.2512	1.47	0.3208	0.849	1.84	0.90	77.7	3.23
	l _{PA} cm	η/R -	C ₁ +C ₂ ml/ mmHg	C _{tot} ml/ mmHg	(C ₁ +C ₂)R s	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
	5.0	0.296	0.352	0.595	0.299	0.505	105.2	29.8	64.5

Rezultati za pacijenta WHO IV / 3

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

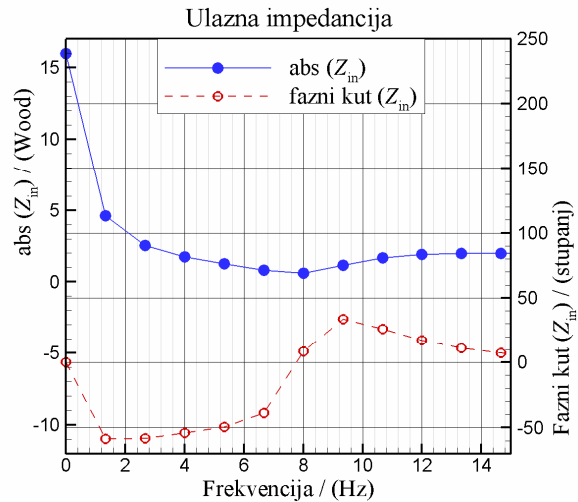
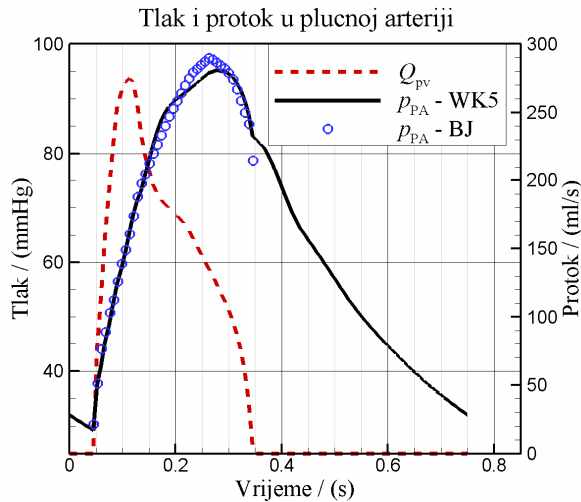
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
IV / 3	80	15.0	2.03	48.8	3.90	11	10	2.45	97.5



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
IV / 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

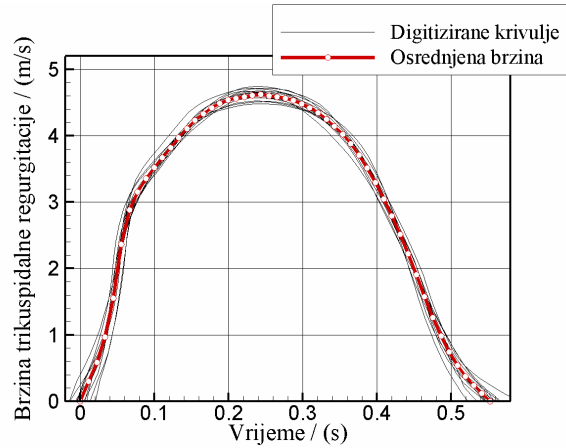
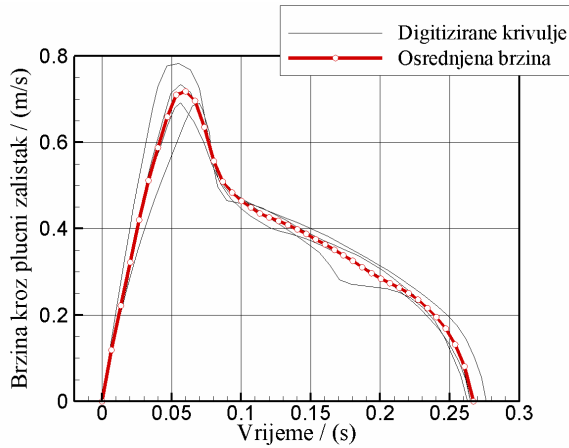


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
IV / 3	0.2815	0.1093	3.81	0.1073	0.804	1.84	1.77	46.1	1.75
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	22.9	0.136	0.389	0.739	0.313	0.594	95.2	29.2	62.3

Rezultati za pacijenta WHO IV / 4

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

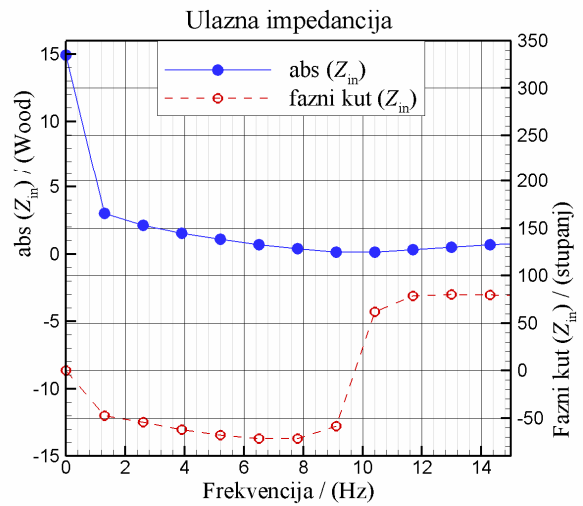
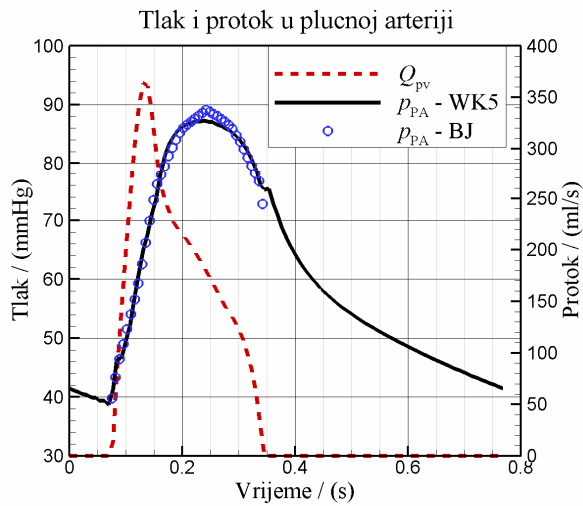
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
IV / 4	78	15.6	2.05	51.3	4.00	5	10	2.55	89.4



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
IV / 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

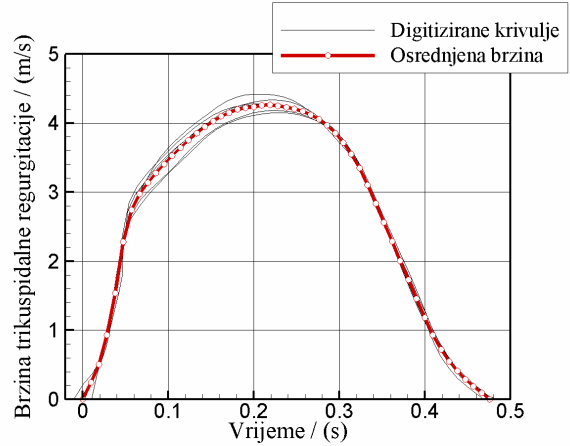
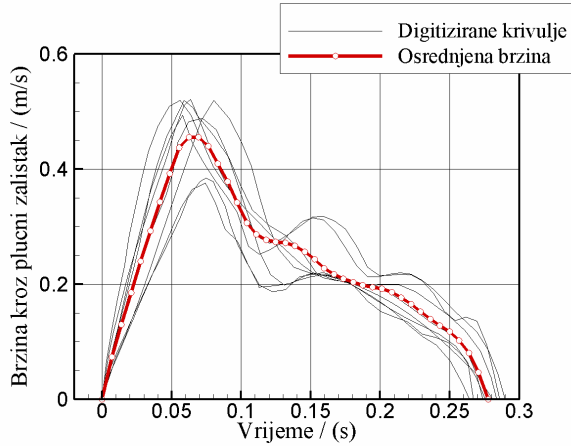


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
IV / 4	0.6283	0.3000	0.86	0.3075	0.7465	0.90	1.16	75.4	1.28
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	5.6	0.402	0.936	1.056	0.699	0.789	87.3	38.7	59.7

Rezultati za pacijenta WHO IV / 5

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

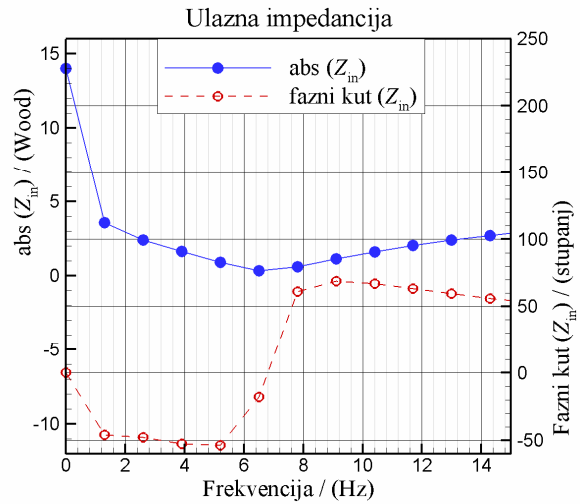
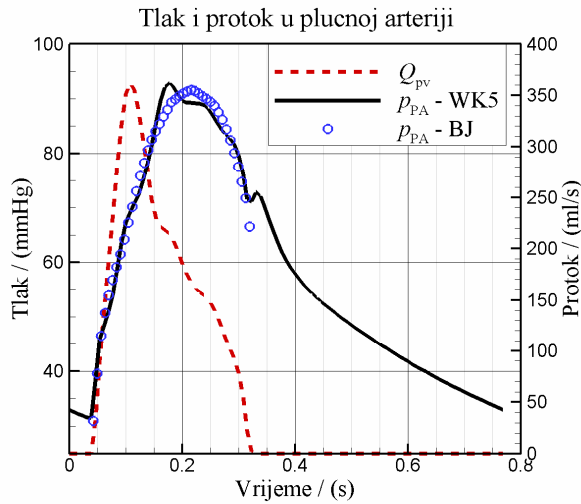
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI _{av} cm	D _{LVOT} cm	V _{stroke} ml	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	D _{pv} cm	p _{RV_sys} mmHg
IV / 5	78	16.1	2.04	52.6	4.10	20	10	3.19	91.9



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p _{RA} mmHg	p _{PV} mmHg	R Wood	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
IV / 5	84	3.66	16	9	13.11	0.672	93	42	57

REZULTATI RAZVIJENE METODE

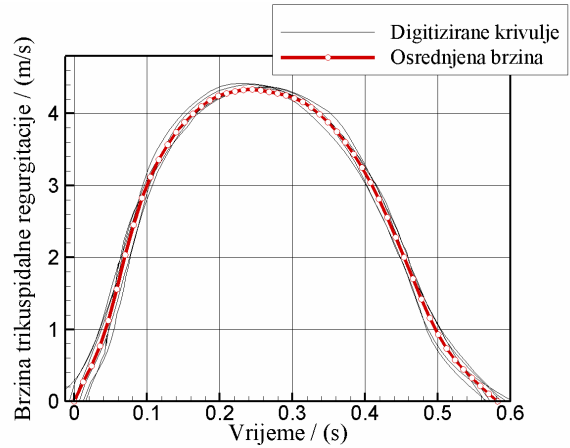
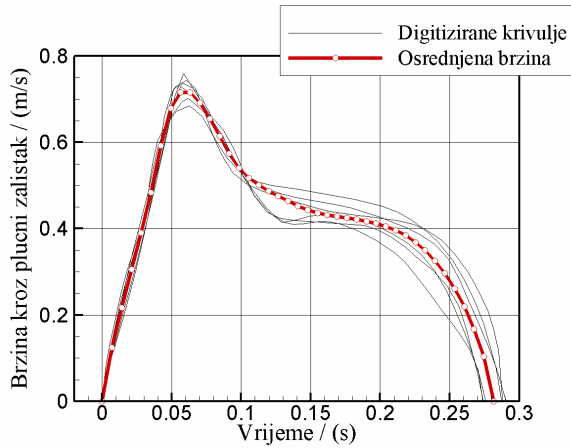


WHO/ R.broj	C ₁ ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	1000L mmHg·s ² / ml	C ₂ ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l _{pv} /D _{pv} -	K -	t _{ivc} ms	p _{RMS} mmHg
IV / 5	0.4162	0.3000	2.66	0.2063	0.6929	0.90	2.00	42.0	2.37
	l _{PA} cm	η/R -	C ₁ +C ₂ ml/ mmHg	C _{tot} ml/ mmHg	(C ₁ +C ₂)R s	C _{tot} R s	p _{PA_sys} mmHg	p _{PA_dia} mmHg	p _{PA_m} mmHg
	26.9	0.433	0.623	0.857	0.431	0.594	92.9	31.5	57.3

Rezultati za pacijenta WHO IV / 6

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

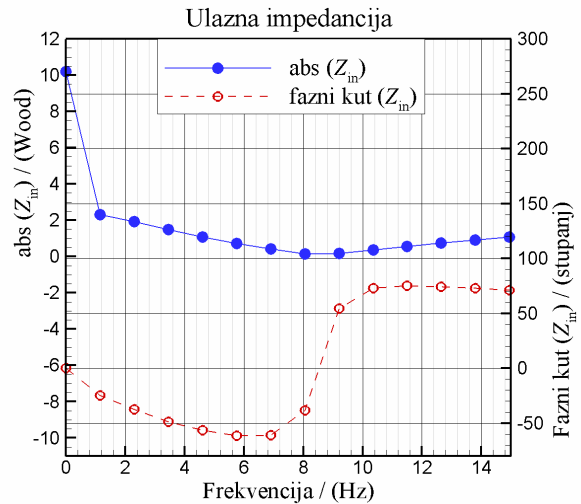
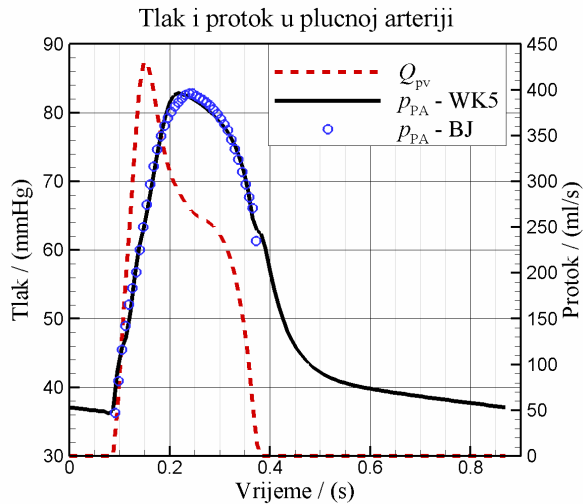
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	$p_{RV_{sys}}$ mmHg
IV / 6	69	19.9	2.15	72.5	5.00	10	10	2.79	84.2



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
IV / 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REZULTATI RAZVIJENE METODE

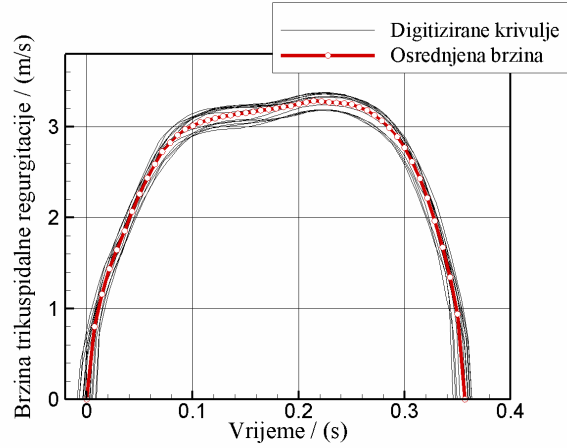
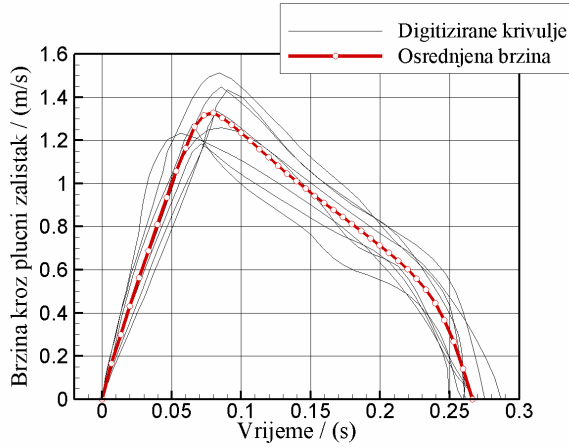


WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
IV / 6	4.0357	0.2198	1.07	0.3233	0.492	0.90	2.00	90.7	1.37
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	$p_{PA_{sys}}$ mmHg	$p_{PA_{dia}}$ mmHg	p_{PA_m} mmHg
	8.2	0.447	4.359	1.555	2.144	0.765	82.9	36.3	51.0

Rezultati za pacijenta WHO IV / 7

ULAZNI PODACI ULTRAZVUČNIH MJERENJA

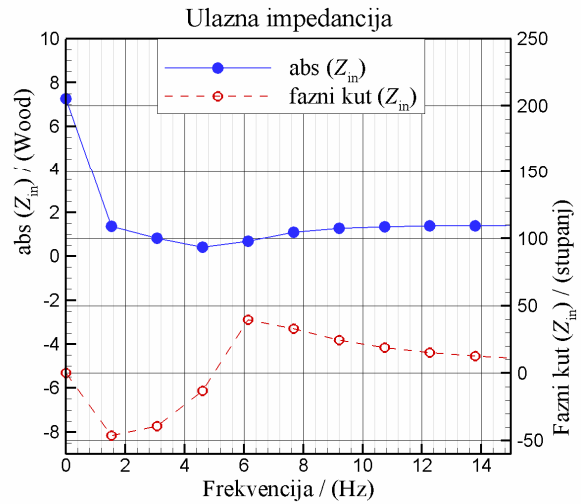
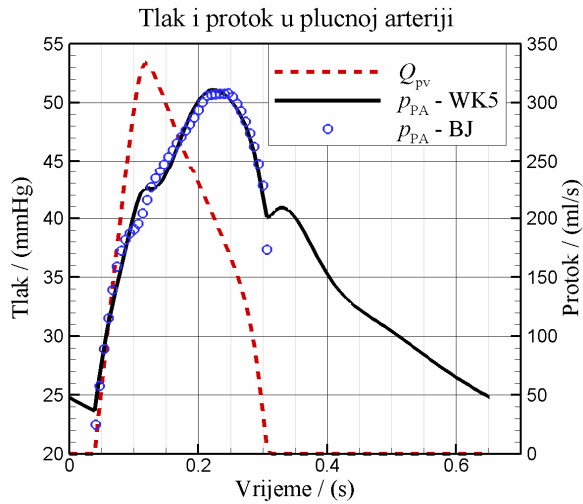
WHO/ R.broj	HR otk./min	VTI_{av} cm	D_{LVOT} cm	V_{stroke} ml	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	D_{pv} cm	p_{RV_sys} mmHg
IV / 7	92	18.9	1.91	54.3	5.00	10	10	1.79	52.6



PODACI KATETERSKIH MJERENJA

WHO/ R.broj	HR l/min	CO l/min	p_{RA} mmHg	p_{PV} mmHg	R Wood	$C_{tot}R$ s	p_{PA_sys} mmHg	p_{PA_dia} mmHg	p_{PA_m} mmHg
IV / 7	86	5.20	7	10	5.00	0.672	52	25	36

REZULTATI RAZVIJENE METODE



WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
IV / 7	0.9902	0.0845	3.11	0.3246	0.3157	0.90	0.90	40.4	0.97
	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	p_{PA_sys} mmHg	p_{PA_dia} mmHg	p_{PA_m} mmHg
	10.0	0.268	1.315	1.981	0.415	0.625	51.1	23.7	36.3

Taj redak sadrži duljinu stupca (l_{PA}) poprečnog presjeka A_{pv} , koji definira koeficijent inercije L , dobiven iz metode, po formuli $L = \rho l_{PA} / A_{pv}$. Za očekivati je da ta duljina bude do desetak centimetara. Podatak o Ctot je računat po formuli (1.12), kao i za kateterska mjerenja, ali se ovdje umjesto mjerenja uzimaju rezultati dobiveni metodom. Rezultati parametara dobivenih iz metode, su sumarno prikazani u tablici 4., a sumarni prikaz rezultata za analizu (drugi redak tablice s rezultatima) je dan u tablici 5.

Tablica 4. Prikaz dobivenih vrijednosti parametara WK5 modela pomoću razvijene metode, te ostvarena prosječna vrijednost srednjekvadratne pogreške tlaka

WHO/ R.broj	C_1 ml/ mmHg	η mmHg·s/ ml	$1000L$ mmHg·s ² / ml	C_2 ml/ mmHg	R mmHg·s/ ml	l_{pv}/D_{pv} -	K -	t_{ivc} ms	p_{RMS} mmHg
N / 1	0.3875	0.0849	1.37	0.2988	0.1551	0.9	0.95	39.8	0.66
N / 2	0.1837	0.1352	1.67	0.4317	0.1729	0.9	0.9	53.8	0.72
N / 3	0.3325	0.0419	1.48	1.8549	0.0951	0.97	0.9	92.9	0.32
I / 1	0.5844	0.3	2.22	0.2614	0.6126	1.17	2	58.4	1.9
I / 2	0.2333	0.0215	2.01	0.659	0.3208	0.9	0.9	45.1	1.13
I / 3	0.7674	0.1176	2.6	0.2913	0.6053	0.9	1.67	63.6	0.8
I / 4	0.1169	0.1756	2.23	0.4805	0.3771	0.9	1.29	73.9	1.04
I / 5	0.9093	0.1224	0.83	0.6208	0.1414	0.9	0.9	46.7	0.74
I / 6	1.1161	0.0956	3.62	0.2138	0.3589	0.9	1.01	91.6	0.44
I / 7	0.702	0.0516	5.06	0.0987	0.7262	0.9	1.84	114.4	0.3
I / 8	0.4126	0.3	1.34	0.3397	0.6159	1.32	0.9	65.8	1.53
II / 1	0.1	0.3	3.64	0.1452	0.667	2	0.9	42.8	2.56
II / 2	0.1	0.0752	1.19	0.3908	0.4757	2	0.9	44.5	1.46
II / 3	0.1452	0.02	1.92	0.269	0.7769	2	0.9	95.3	0.93
II / 4	0.8412	0.1008	2.21	0.3334	0.1405	0.9	0.9	94.4	0.35
III / 1	0.7998	0.128	3.15	0.2972	0.426	0.9	2	46.5	0.65
III / 2	0.5259	0.1863	2.94	0.2931	0.4161	0.11	0	61.1	0.92
III / 3	6.3005	0.0353	1.17	0.8949	0.2749	0.54	0.79	111	0.5
III / 4	0.9272	0.0937	5.12	0.21	0.3243	0.90	0.90	85.8	1.52
III / 5	0.3249	0.0836	5.93	0.0861	1.053	0.9	0.94	78.5	1.16
IV / 1	0.1	0.0729	1.59	0.3089	0.3272	1.47	1.23	63	1.92
IV / 2	0.0308	0.2512	1.47	0.3208	0.849	1.84	0.9	77.7	3.23
IV / 3	0.2815	0.1093	3.81	0.1073	0.804	1.84	1.77	46.1	1.75
IV / 4	0.6283	0.3	0.86	0.3075	0.7465	0.9	1.16	75.4	1.28
IV / 5	0.4162	0.3	2.66	0.2063	0.6929	0.9	2	42	2.37
IV / 6	4.0357	0.2198	1.07	0.3233	0.492	0.9	2	90.7	1.37
IV / 7	0.9902	0.0845	3.11	0.3246	0.3157	0.9	0.9	40.4	0.97

Tablica 5. Rezultati metode za analizu

WHO/ R.broj	l_{PA} cm	η/R -	C_1+C_2 ml/ mmHg	C_{tot} ml/ mmHg	$(C_1+C_2)R$ s	$C_{tot}R$ s	p_{PA_sys} mmHg	p_{PA_dia} mmHg	p_{PA_m} mmHg
N / 1	7	0.547	0.686	1.886	0.106	0.293	45.2	10.8	24.7
N / 2	5.5	0.782	0.615	1.989	0.106	0.344	40.6	8.3	21
N / 3	6.9	0.441	2.187	5.011	0.208	0.477	37.2	12.9	24.3
I / 1	15.7	0.49	0.846	1.221	0.518	0.748	96.2	30.6	59
I / 2	8.9	0.067	0.892	1.567	0.286	0.503	57	15.5	33.6
I / 3	15.4	0.194	1.059	1.42	0.641	0.86	69.3	33.6	49.8
I / 4	11.9	0.466	0.597	1.209	0.225	0.456	60.7	17.1	36.5
I / 5	5.3	0.865	1.53	2.887	0.216	0.408	44.7	12.3	25.7
I / 6	16.6	0.266	1.33	2.125	0.477	0.763	53.9	20.8	35.7
I / 7	39.6	0.071	0.801	1.167	0.582	0.848	72.6	29.8	49.9
I / 8	10.2	0.487	0.752	1.126	0.463	0.694	99.9	27.4	58.3
II / 1	11.1	0.45	0.245	0.643	0.164	0.429	97.2	21.4	58.3
II / 2	7.9	0.158	0.491	1.03	0.234	0.49	96.6	26.5	59.2
II / 3	7.6	0.026	0.414	0.749	0.322	0.582	111.7	33.7	69.2
II / 4	7.8	0.717	1.175	2.751	0.165	0.387	40.6	21.5	29.6
III / 1	15.3	0.301	1.097	1.644	0.467	0.7	63.3	26.1	42.9
III / 2	21.3	0.448	0.819	1.295	0.341	0.539	83.4	28	52.3
III / 3	9	0.128	7.195	5.248	1.978	1.443	52.9	36.2	42.5
III / 4	38.6	0.289	1.137	1.672	0.369	0.542	64.8	23.2	40.8
III / 5	33.6	0.079	0.411	0.703	0.433	0.74	117	46.7	81.9
IV / 1	10.3	0.223	0.409	1.068	0.134	0.35	105.5	18.4	56.7
IV / 2	5	0.296	0.352	0.595	0.299	0.505	105.2	29.8	64.5
IV / 3	22.9	0.136	0.389	0.739	0.313	0.594	95.2	29.2	62.3
IV / 4	5.6	0.402	0.936	1.056	0.699	0.789	87.3	38.7	59.7
IV / 5	26.9	0.433	0.623	0.857	0.431	0.594	92.9	31.5	57.3
IV / 6	8.2	0.447	4.359	1.555	2.144	0.765	82.9	36.3	51
IV / 7	10	0.268	1.315	1.981	0.415	0.625	51.1	23.7	36.3

6. Rasprava

Kao što je rečeno, ulazni podaci za razvijenu metodu su HR, CO, p_{RA} i p_{PV} . Na slikama 7. i 8. je pokazano da postoje razlike u tim parametrima određenim ultrazvučnim i kateterskim mjerenjima. Stoga treba vidjeti kako pogreške u ulaznim parametrima metode utječu na rezultate, posebno na srednji tlak u plućnoj arteriji i ulazne parametre modela dobivene minimizacijom. Analizu ćemo provesti na ispitaniku WHO III / 1, na način da ćemo varirati vrijednosti ulaznih parametara za određenu pogrešku, te analizirati utjecaj tih pogrešaka na vrijednost srednjeg tlaka u plućnoj arteriji i postotnu promjenu parametara modela. Naravno, da treba imati na umu da i parametri mjereni kateterom imaju određenu pogrešku. Tablica 6, prikazuje srednje vrijednosti i standardnu devijaciju za mjerene tlakove u RA, RV, PA i PV.

Tablica 6. Dijastolički (dia), sistolički (sys), i srednji tlak (m), i srčana frekvencija (HR) u dobiveni Swan-Ganz kateterizacijom u desnom atriju (RA), desnoj klijetci (RV), plućnoj arteriji (PA), i tlak plućnih vena (PV) izraženi kroz srednju vrijednost \pm standardna devijacija. Sve vrijednosti su dobivene kroz dvanaest srčanih perioda.

Pozicija	dia mmHg	Sys mmHg	m mmHg	HR otk./min
RA	5.7 ± 1.4	13.9 ± 0.7	9.6 ± 1.0	74.6 ± 0.6
RV	4.5 ± 1.4	64.5 ± 2	29.6 ± 1.0	73.9 ± 0.8
PA	29.7 ± 1.3	65.3 ± 1.7	42.9 ± 1.3	77.0 ± 0.3
PV	9.8 ± 1.1	13.5 ± 1.0	12 ± 1.0	75.5 ± 0.6

Tablica 7 pokazuje varijaciju u srednjem tlaku plućne arterije s varijacijama četiri ulazna parametra modela. Svaki parametar se razmatra na tri razine: referentna razina, (lijevi stupac tablice 2), povećana razina (označena gornjim indeksom P) i smanjenom razinom (označena gornjim indeksom M). Nominalnu vrijednosti četiriju parametara smo varirali u plus i minus za $\Delta p_{RA} = 5 \text{ mmHg}$ (što je više nego dvije standardne devijacije razlike između dvaju mjerenja, koja je 2,3 mmHg), $\Delta p_{PV} = 5 \text{ mmHg}$ (standardna devijacija između ultrazvučnih i kateterskih mjerenja je bila 2,4 mmHg), $\Delta V_{stroke} = 10 \text{ ml}$ (standardna devijacija između ultrazvučnih i kateterskih mjerenja je bila 6.8 ml) i $\Delta HR = 5 \text{ beat/min}$ (standardna devijacija između ultrazvučnih i kateterskih mjerenja je bila 5.9 otkucaja u minuti). Za referentnu vrijednost od p_{RA} , varijacija u drugim parametrima u širokom rasponu će rezultirati u relativno maloj varijaciji u srednjem tlaku plućne arterije (od 42.2 do 43.7 mmHg u odnosu na referentnu vrijednost 42.9 mmHg). Ovo je dobra osobina predložene metode. Izgleda da

udarni volumen V_{stroke} nema utjecaj na srednji tlak u plućnoj arteriji, dok precijenjenost srčane frekvencije uzrokuje blagi pad u srednjem tlaku plućne arterije. Podcijenjenost srčane frekvencije uzrokuje blagi rast p_{PA_m} . Utjecaj pogreške u p_{PV} je suprotan utjecaju pogreške u HR: povećanje p_{PV} uzrokuje pad p_{PA_m} . Čini se da je jedino pogreška u procjeni p_{RA} rezultira pogreškom u p_{PA_m} , jer je promjena p_{PA_m} razmjerna pogrešci u p_{PA_m} . To je I fizikalno jasno iz Bernoullijeve jednadžbe. Kao zaključak, valja biti oprezan kod procjene tlaka u desnoj pretkljetci.

Tablica 7. Srednji tlak plućne arterije za različite kombinacije ulaznih parametara. Parametar bez gornjeg indeksa označava referentnu vrijednost (vidjeti tablicu 2. za ispitanika WHO III/1). gornji indeks M označava snižene vrijednosti (npr. $p_{RA}^M = p_{RA} - \Delta p_{RA}$, $HR^M = HR - \Delta HR$, i tako dalje) a gornji indeks P označava povišene vrijednosti ($p_{RA}^P = p_{RA} + \Delta p_{RA}$, $HR^P = HR + \Delta HR$, i tako dalje). Ovdje mi uzimamo $\Delta p_{RA} = 5 \text{ mmHg}$, $\Delta p_{PV} = 5 \text{ mmHg}$, $\Delta V_{stroke} = 10 \text{ ml}$, i $\Delta HR = 5 \text{ beat/min}$.

		V_{stroke}^M			V_{stroke}			V_{stroke}^P		
		HR ^M	HR	HR ^P	HR ^M	HR	HR ^P	HR ^M	HR	HR ^P
p_{RA}^M	p_{PV}^M	37.5	37.9	38.5	37.4	37.9	38.5	37.4	37.9	38.4
	p_{PV}	37.2	37.6	38.2	37.2	37.6	38.2	37.1	37.6	38.2
	p_{PV}^P	36.8	37.0	37.7	36.7	37.0	37.7	36.6	37.0	37.7
p_{RA}	p_{PV}^M	42.6	43.1	43.7	42.7	43.1	43.6	42.6	43.0	43.6
	p_{PV}	42.5	42.9	43.5	42.4	42.9	43.5	42.4	42.9	43.4
	p_{PV}^P	42.2	42.6	43.2	42.2	42.6	43.2	42.1	42.6	43.2
p_{RA}^P	p_{PV}^M	47.8	48.2	48.8	47.7	48.2	48.7	47.7	48.1	48.8
	p_{PV}	47.6	48.1	48.7	47.7	48.1	48.6	47.5	48.0	48.6
	p_{PV}^P	47.5	47.9	48.5	47.4	47.9	48.5	47.4	47.9	48.4

Tablica 8. pokazuje relativan postotak promjena parametara WK5 modela u odnosu na referentne vrijednosti uslijed izoliranih promjena u ulaznim parametrima metode, a posljednji stupac tablice pokazuje varijaciju u srednjem tlaku plućne arterije. Tablica 8. ponovo pokazuje da samo pogreška procjene tlaka desnog atrija, ima značajan utjecaj na pogrešku p_{PA_m} , jer je promjena p_{PA_m} približno jednaka promjeni u p_{RA} . Iz tablice 8. je također vidljivo da porast p_{RA} ima isti efekt na parametre WK5 modela kao i pad p_{PV} , što znači da samo pogreška u razlici tlakova $p_{RA} - p_{PV}$ će rezultirati pogreškama parametara WK5 modela.

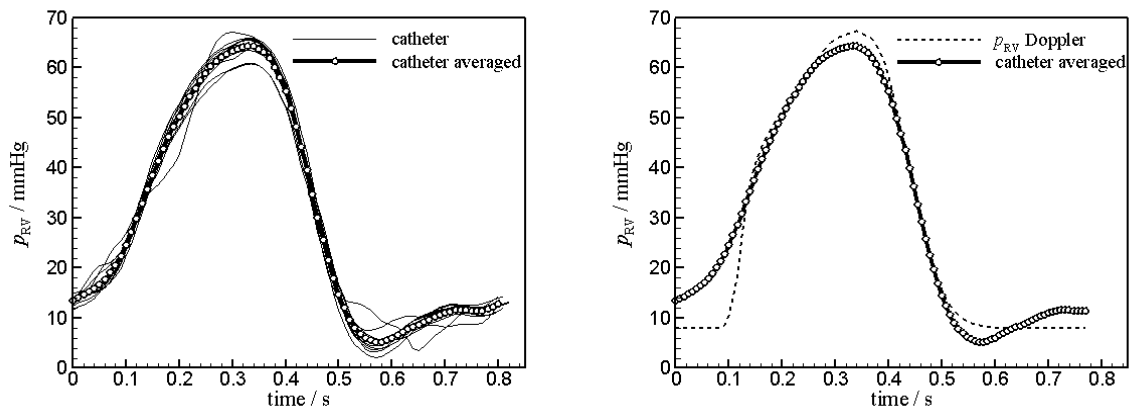
Precijenjenost jednog tlaka i podcijenjenost drugog će imati najveći utjecaj na WK5 parametre. Za dane varijacije ulaznih parametara, izgleda da V_{stroke} ima najveći utjecaj: 16.4% smanjenja V_{stroke} rezultira smanjenjem od 16% u C_1 i C_2 i 20% povećanju R , η i L . Čini se da je od najveće važnosti da se V_{stroke} što točnije odredi.

Tablica 8. Relativni postotak promjena parametara WK5 modela u odnosu na referentne vrijednosti i promjena u srednjem plućnom tlaku uslijed izoliranih promjena ulaznih parametara modela (svi drugi parametri su na referentnim vrijednostima, kao što je prikazano u retku tablice 2. za ispitanika WHO III / 1).

Parametar	$\Delta C_1, \%$	$\Delta C_2, \%$	$\Delta R, \%$	$\Delta \eta, \%$	$\Delta L, \%$	Δp_{PA_m} mmHg
p_{RA}^M	-15.1	3.7	-16.0	2.3	-5.3	-5.3
p_{RA}^P	11.1	-3.6	15.7	-3.1	4.7	5.2
p_{PV}^M	11.1	-3.6	15.7	-3.1	4.7	0.2
p_{PV}^P	-15.3	3.4	-16.1	2.1	-5.2	-0.3
V_{stroke}^M	-15.8	-15.7	19.7	20.0	19.1	0.0
V_{stroke}^P	14.9	14.4	-14.2	-14.9	-13.5	0.1
HR^M	8.8	-0.6	5.5	-1.0	1.6	-0.5
HR^P	-8.0	-1.0	-4.5	-2.4	-0.5	0.6

sljedeće je pitanje može li se iz doplerskih mjerenja trikuspidalne regurgitacijske brzine pouzdano rekonstruirati tlak u desnoj klijetci. Kao primjer, lijeva strana slike ? pokazuje profile tlaka RV dobivenih Swan-Ganz kateterizacijom (na ispitaniku WHO III/1) za vrijeme dvanaest srčanih perioda (tanke linije), kao i usrednjeni profil iz tih perioda (debeli linija s kružićima). Desni panel na istoj slici pokazuje usporedbu usrednjenog profila tlaka desne klijetke dobivenog kateterizacijom i tlaka desne klijetke izračunatog iz jednadžbe (1.6), temeljem procijenjenog p_{RA} i uprosječenog v_{tv} iz doplerskih snimaka (vidjeti sliku u rezultatima za ispitanika WHO III / 1). Budući da profili tlakova imaju različite vremenske reference, oni se centriraju na tlaku od 33 mmHg, na isti način kako smo centrirali profile trikuspidalne regurgitacijske brzine. Treba imati na umu, da za predloženu metodu trebamo tlak u desnoj klijetci samo za vrijeme ejskcije, a u tom intervalu je očito vrlo dobro slaganje (ako se uzme u obzir standardnu devijaciju tlaka kod kateterskih mjerenja). Najveća razlika između dvaju mjerenja je u početku sistole, u fazi izometričke kontrakcije, a zanimljivo je da doplerska mjerenja rezultiraju bržom vremenskom promjenom dp_{RV}/dt nego što to pokazuju kateterska mjerenja. Sudeći po podacima mjerenja pouzdanim manometrom, raspoloživim u

literaturi, moglo bi se zaključiti da je promjena tlaka dobivena iz doplerskih mjerenja bliže stvarnosti. Poznato je da kod kateterskih mjerenja može postojati kašnjenje u porastu tlaka zbog inercijskih efekata koji mogu nastupiti, npr. zbog malog mjehurića zraka u mjernom sustavu. Međutim i u takvim situacijama, točnost mjerenja srednjeg tlaka nije ugrožena zbog periodičnosti pojave (efekti kašnjenja kod porasta tlaka se kompenziraju s efektima kod smanjivanja tlaka, tako da površina ispod krivulje tlaka ostaje ista, međutim oblik tlačnog vala je promijenjen).



Slika 9. Lijevi panel: snimljeni tlak desne klijetke (RV) Swan-Ganz kateterizacijom za 12 srčanih ciklusa (tanke linije) i uprosječni tlak desne klijetke (debela linija s kružićima). Desni panel: usporedba uprosječenog tlaka RV dobivenog Swan-Ganz kateterizacijom i dobivenog iz Bernoullijeve jednadžbe (isprekidana linija).

Da bi parametri modela imali fiziološko značenje njihovo rasipanje od pacijenta do pacijenta treba biti u razumnim granicama. U modelu strujanje kroz plućni zalistak imamo dva parametra, duljinu inercije i koeficijent lokalnog gubitka. Za duljinu inercije u strujanju kroz plućni zalistak (l_{pv}) se očekuje da bude reda veličine promjera zalistka (D_{pv}), a za K oko jedan. Iz tablice 4. je vidljivo da je omjer l_{pv}/D_{pv} kod većine ispitanika oko 0.9, kao i koeficijent lokalnog gubitka.

Desni paneli na stranicama rezultata za svakog ispitanika prikazuje amplitudu i fazni kut Z_{in} plućne arterije. Općenito, najviša vrijednost amplitude Z_{in} je na nultoj frekvenciji, a tada strmo pada na svoj lokalni minimum u frekventnom području 2-4 Hz, nakon čega slijedi drugi maksimum u frekventnom području 6-8 Hz. Nakon toga, amplituda se stabilizira na konstantnoj vrijednosti, uobičajeno nazvanoj karakteristična impedancija Z_{ch} , s faznim kutom koji se asimptotski približava nuli. U pacijenata sa plućnom hipertenzijom očekuju se više vrijednosti karakteristične impedancije, a prvi minimum će nastupiti u nešto višem frekventnom području (88). Potrebno je uočiti da za slučaj sistemskog arterijskog stabla,

amplituda Z_{in} na nultoj frekvenciji odgovara perifernom vaskularnom otporu R jer je moguće zanemariti tlak u sistemskim venama u odnosu na tlak u korijenu aorte. Ovo nije slučaj u plućnoj cirkulaciji, jer je tlak u plućnim venama značajan u odnosu na srednji tlak u plućnoj arteriji. Obično se uzima da je R konstanta, iako se zna da u tijeku svakog ciklusa dolazi do dilatacije krvnih žila koje definiraju taj otpor, čime se on mijenja. Amplitude Z_{in} pokazuju minimum na frekvenciji, gdje fazni kut mijenja svoj predznak, što je u dobrom slaganju sa iskustvom (83). U WK5 modelu je to postignuto uvoženjem inercijskog elementa. Što se tiče duljine inercije u plućnoj arteriji (računate iz koeficijenta inercije, iz WK5 modela, s površinom poprečnog presjeka plućnog zalistka), ona se u većine ispitanika ispod 15 cm, a u nekoliko njih je do 30 cm, što je možda malo precijenjeno. Značaj koeficijenta inercije (L) u WK5 modelu je u osiguravanju pozitivnog faznog kuta ulazne impedancije. Kod svih ispitanika graf faznog kuta Z_{in} presijeca apscisu na mjestu gdje je minimalna vrijednost amplitude Z_{in} . Ako se pogleda shema WK5 modela, onda se može reći da je impedancija definirana elementima L , C_2 , i R na slici 2, je definirana izrazom

$$Z = \frac{sL + R(1 + s^2 C_2 L)}{(1 + s C_2 R)} \quad (1.13)$$

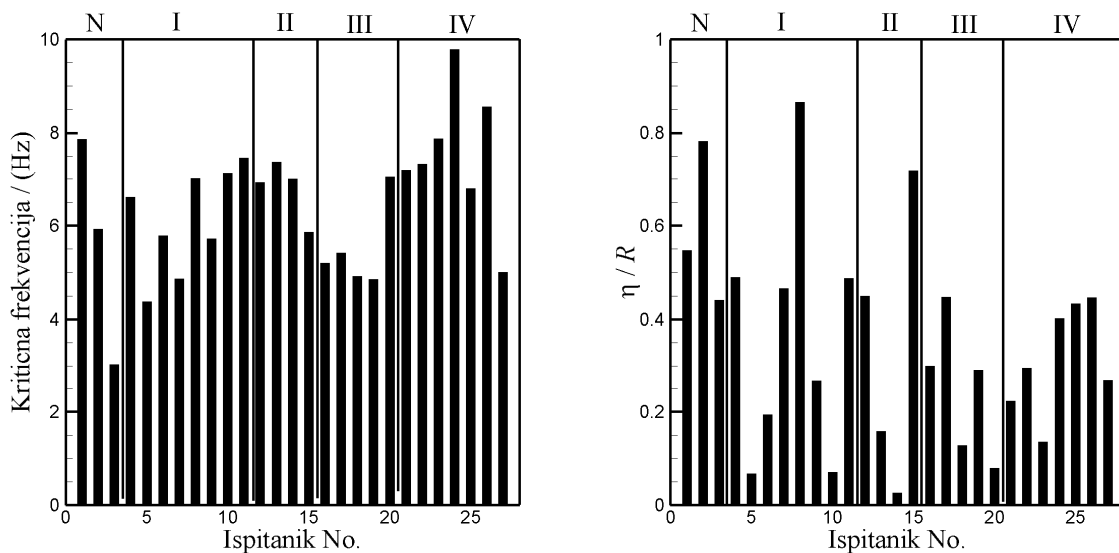
Ulazna impedancija će biti najmanja kada $1 + s^2 C_2 L = 0$ ili $1 - \omega^2 C_2 L = 0$, to jest na rezonantnoj frekvenciji harmonijskog oscilatora definiranog s elementima L i C_2 . Ova frekvencija je, definirana izrazom:

$$f = \frac{\omega}{2\pi} = \frac{1}{2\pi\sqrt{C_2 L}} \quad (1.14)$$

Lijevi dijagram na slici 10. prikazuje za svakog ispitanika (ispitanici su svrstani u grupe prema WHO klasifikaciji) ovu kritičnu frekvenciju (tj. frekvenciju kod kojega fazni kut ulazne impedancije mijenja predznak). Iz literature je poznato da je u zdravih ljudi ova frekvencija oko 5 Hz, a u slučaju PH ona raste. Prikazani rezultati se čine u skladu s tim opažanjima, iako bi u nastavku istraživanja trebalo provesti analizu na većem broju pacijenata.

U WK5 modelu, parametar η korespondira sa karakterističnom impedancijom (vidi jednadžbu (1.10) za s ili $\omega \rightarrow \infty$). Nije moguće izmjeriti karakterističnu impedanciju direktno. Općenito, postoje tri načina kako ju procijeniti: (i) kao omjer rasta tlaka i rasta protoka na početku eejkcije kada se ne očekuju značajnije refleksije (ii) tehnikom ugađanja parametara u Windkessel modelu; i (iii) osrednjavanjem amplitude Z_{in} na intervalu viših

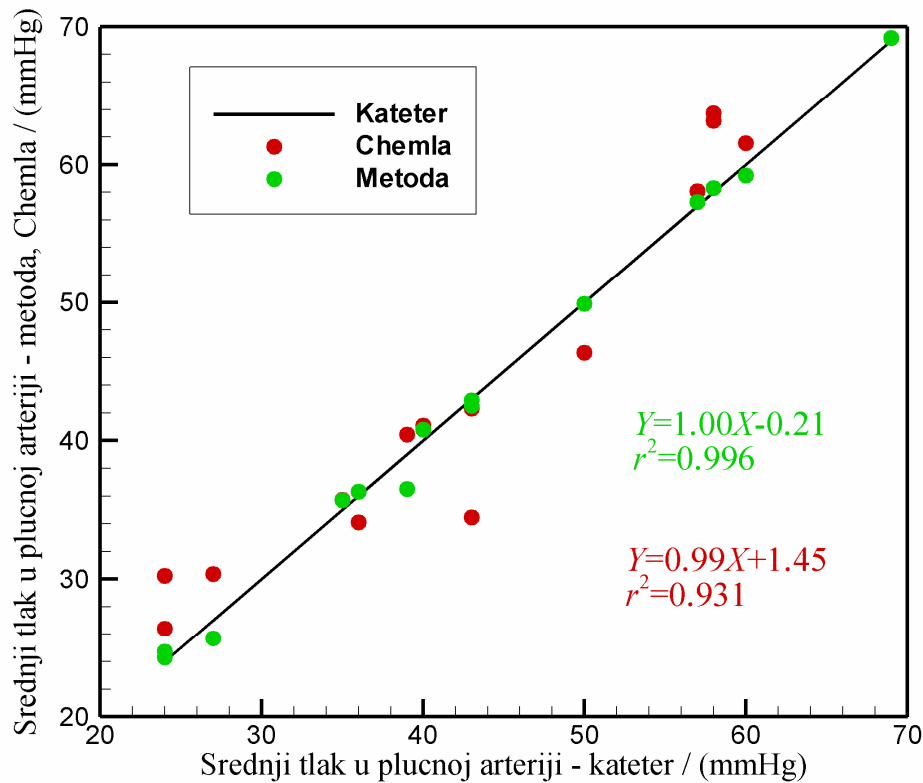
frekvencija (međutim treba imati na umu da su pri visokim frekvencijama veće su pogreške mjerenja amplitude Z_{in}). Različiti istraživači uzimaju različita frekventna područja za ovu svrhu; te frekvencija varira od 2 Hz do 25 Hz. Sve tri metode imaju ozbiljne nedostatke, i rezultiraju u različitim vrijednostima karakteristične impedancije. Vrijednosti karakteristične impedancije plućne arterije je u granicama od 9% (8) do 25% (89) od plućnog vaskularnog otpora, pri čemu taj omjer raste u PH. Desni dijagram na slici 10. prikazuje omjer η / R . U nekih pacijenata je taj omjer veći od onoga deklariranog u literaturi, međutim treba imati na umu da će Z_{in} postati η kod beskonačne frekvencije. Ako bi za Z_{ch} proglasili srednju vrijednost amplitude na intervalu frekvencija od 12 do 15 Hz, sukladno (iii) metodi računanja Z_{ch} , tada bi taj omjer bio puno bliži vrijednostima deklariranim u literaturi.



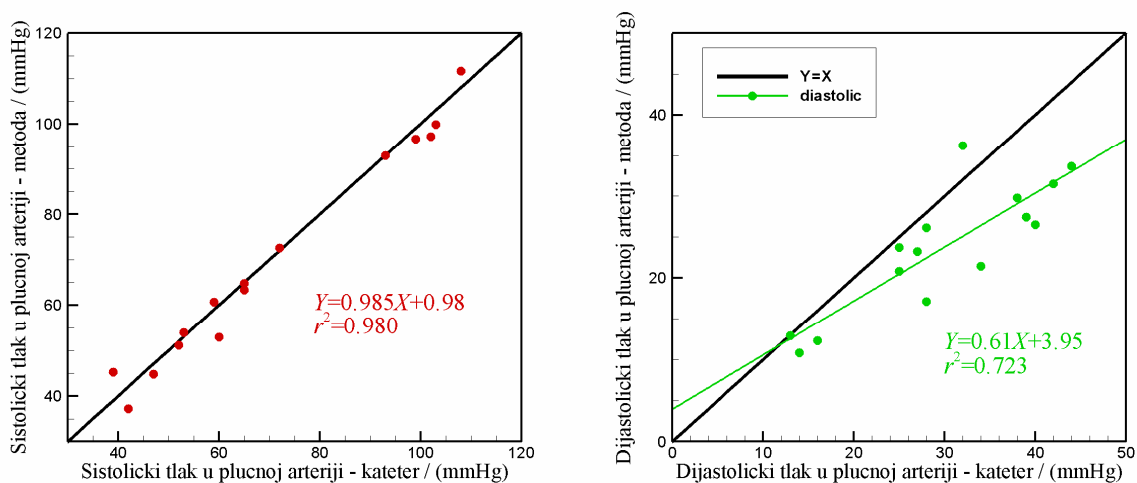
Slika 10. Kritična frekvencija (kod koje je fazni kut ulazne impedancije jednak nuli) – lijevi dijagram i omjer karakteristične impedancije i perifernog plućnog otpora – desni dijagram, prikazani po ispitanicima svrstanim u WHO grupe.

Prema aktualnim smjernicama Europskog kardiološkog društva, plućna hipertenzija je definirana kao stanje u kojem je srednji tlak u plućnoj arteriji dobiven invazivnim mjerenjem (kateterizacijom desnog srca) veći ili jednak 25 mmHg. Stoga je zanimljivo vidjeti točnost određivanja toga tlaka pomoću razvijene metode, i regresijskog pravca kojeg je predložio Chemla (90). Taj regresijski pravac glasi: $p_{PA_m} = 0.61p_{RV_{sys}} + 2$ (sve u mmHg), gdje se sistolički tlak u desnoj klijetci računa kao i u razvijenoj metodi, iz maksimalne brzine kroz trikuspidalni zalistak i procijenjenog tlaka u desnoj pretklijetci. Slika 11. prikazuje dobiveni srednji tlak u plućnoj arteriji pomoću razvijene metode i Chemlinog regresijskog pravca u odnosu na srednji tlak u plućnoj arteriji koji je izmjeren kateterom. Iz dijagrama je jasno da

razvijena metoda daje rezultate za srednji tlak u plućnim arterijama bliže nego metoda temeljena na Chemlinom regresijskom pravcu. Možda je to i bilo za očekivati, budući da predložena metoda koristi mjerenja vezana na samog ispitanika i to iz cijelog ejskijskog vremenskog, umjesto jedne točke i regresijskog pravca.



Slika 11. Korelacija između srednjih tlakova u plućnoj arteriji određenih kateterskim mjerenjima i srednjih tlakova dobivenih razvijenom metodom, odnosno izračunatih iz Chemline regresijske linije.



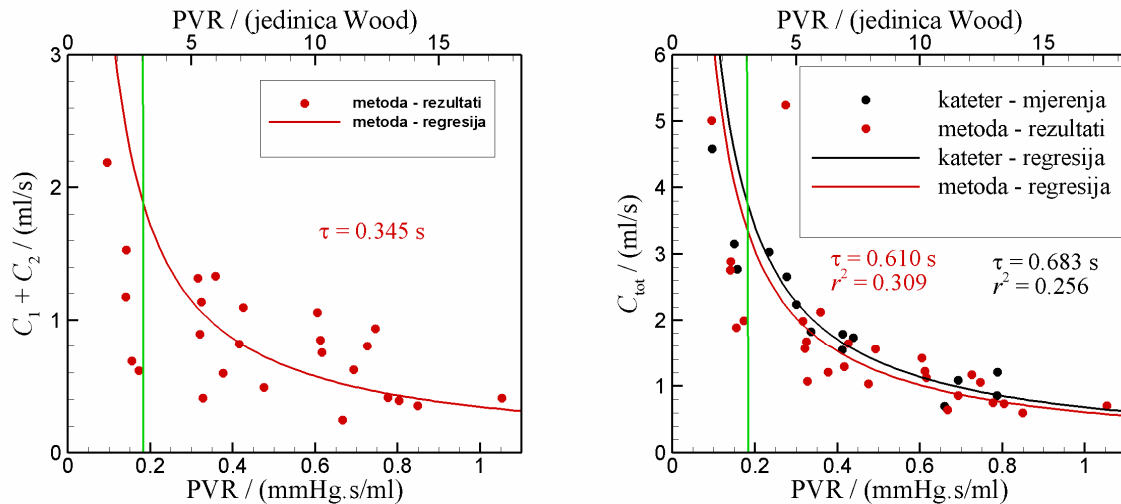
Slika 12. Korelacija između sistoličkih (lijevo) i dijastoličkih tlakova (desno) u plućnoj arteriji određenih kateterskim mjerenjima i onih dobivenih razvijenom metodom.

Slika 12. prikazuje iz metode dobiveni sistolički i dijastolički tlak u plućnoj arteriji, u odnosu na vrijednosti izmjerene kateterom. Kroz dobivene točke je provučen regresijski pravac, čiji su koeficijenti, zajedno s kvadratom koeficijenta korelacije, dani na slici. Za uočiti je da je u slučaju sistoličkog tlaka postignuto vrlo lijepo slaganje, dok je odstupanje dijastoličkog tlaka puno veće. To se može objasniti činjenicom da se sistolički tlak pojavljuje unutar prozora eejkcije i definiran je uglavnom maksimalnom trikuspidalnom regurgitacijskom brzinom, dok se dijastolički tlak pojavljuje na rubu vremenskog prozora, te mala pogreška u procjeni vremena trajanja eejkcije može dovesti do velike pogreške u dijastoličkom tlaku. U budućem istraživanju bi se tome trebalo posvetiti veću pažnju.

U plućnoj hipertenziji, funkcija desnog srca, a ne plućna patologija, je ključna odrednica kvalitete života i preživljavanja. (21). Evolucijski, desno srce nije predviđeno za velika tlačna opterećenja. Doista, otpor strujanju krvi kroz pluća je tako malen da već malo povišeni tlak sistemskih vena stvara dovoljan tlačni gradijent za protok krvi (pod uvjetom uredne dijastoličke funkcije lijeve klijetke). Stoga nam je kvantifikacija tog otpora od presudnog značaja. Najbolji pristup je kroz ulaznu impedanciju plućnog arterijskog stabla u frekvencijskoj domeni, ali ona je teško razumljiva i prihvatljiva za liječnike, tako da su se kliničkoj praksi ustalile neke druge, manje precizne, ali jednostavnije metode (6). Otpor u plućima ima 2 komponente: stacionarnu i pulsatilnu. Stacionarna je pokazatelj plućnog vaskularnog otpora i najbolje se predstavlja kroz srednji tlak plućne arterije, a pulsatilna je određena elasticitetom arterija i predstavljena je kroz popustljivost. Stoga za razumijevanje i procjenu plućnog otpora je najvažnije precizno odrediti srednji tlak u plućnoj arteriji i popustljivost plućnog arterijskog stabla, dok inercija i karakteristična impedancija, nisu postavljeni na jasnom konceptu, i ne igraju značajnu ulogu. U posljednjem desetljeću brojni radovi su pokazali funkcionalnu zavisnost PVR i C i kod zdravih i kod bolesnih. Taj odnos se može aproksimirati kao inverzno hiperbolički, što upućuje na to da je umnožak PVR i C konstantan. Ako je tome doista tako, tada bi mjerenjem PVR po automatizmu imali određen C , poznavajući vrijednost njihovog umnoška (91). To pojednostavljenje modela plućne cirkulacije, svodeći je na samo dva elementa, C i R , oživljava staru ideju WK2 modela(92), za kojeg znamo da nije dovoljno dobar za opisati plućnu cirkulaciju. Umnožak $\tau=R\cdot C$ predstavlja također i vremensku konstantu eksponencijalnog pada plućnog tlaka za vrijeme dijastole, što bi značilo da ako su pretpostavke o njegovoj konstantnoj vrijednosti točne, da bi taj pad trebao biti sličan i kod zdravih i kod bolesnih. τ se najčešće računa uzimajući za C vrijednost C_{tot} dobivenu metodom tlaka pulsa (93-95), a u tom slučaju iz jednostavne analize umnoška

C_{tot} i R , definiranih jednadžbama (1.11) i (1.12) slijedi da je τ obrnuto razmjeran s HR. Nedavne studije su pokazale da je produkt RC između 0.5 i 0.7 sekundi kod zdravih i bolesnih. No, ima i studija koje pokazuju da različite grupe PH imaju tendenciju značajnih odstupanja RC vrijednosti. Npr. u postkapilarnoj PH (WHO II klasifikacija), RC umnožak je bio između 0.25 i 0.53 (96). Skraćeni RC umnožak je izmjereno u zdravoj populaciji (0.16-0.39 s), u odnosu na povišeni RC u bolesnika s PAH (0.21-0.83 s) (92, 97). Ta zapažanja ipak daju naslutiti da je ideja o RC produktu kao konstanti bila privid. Većina studija objavljenih u posljednje vrijeme daju koeficijent varijacije RC produkta od 30% unutar uzorka, što je neprihvatljivo za tvrdnju o njegovoj konstantnoj vrijednosti. Kod visokih PVR, C padne na svoje najniže vrijednosti, te svako daljnje povećanje PVR-a će rezultirati u povećanju RC umnoška (98). Nesumnjivo da postoji inverzno hiperbolički odnos između C i PVR, ali je isto tako jasno da je nazočna velika raspršenost podataka koja onemogućava izračun C iz takve relacije. Slika 13. prikazuje dijagram popustljivosti u odnosu na plućni vaskularni otpor, kakav se često nalazi u literaturi. Lijevi dijagram na ordinati prikazuje zbroj dvaju popustljivosti iz WK5 modela, a desni dijagram izračunati C_{tot} iz kateterskih mjerenja (crne točkice) i dobivenih rezultata (crvene točkice). Svaka točka označuje jednog ispitanika, a kroz točke je povučena hiperbola oblika $C_{\text{tot}} \cdot \text{PVR} = \tau$, gdje je τ vremenska konstanta (crna linija se odnosi na mjerenja, a crvena na rezultate iz razvijene metode). Na dijagramima je također dana vrijednost te vremenske konstante i kvadrat koeficijenta korelacije. Vidljivo je da su vrijednosti vremenske konstante u intervalima koji se deklariraju u literaturi, a zanimljivo je da je koeficijent korelacije za podatke iz metode čak veći od onoga za mjerene podatke. U tablici 5. je također za svakog ispitanika izračunata vrijednost te vremenske konstante iz čega je jasno da to nije konstanta. Vertikalne zelene linije na tim dijagramima označuju plućni vaskularni otpor od 3 Woodove jedinice, kao granice između zdravih ispitanika i onih s PH. Jasno je da je interes kliničara imati što jednostavnije definiran parametar, a koji objašnjava puno toga. Čini se da sve definicije popustljivosti koje se temelje na WK2 modelu, nisu u stanju objasniti ponašanje plućne cirkulacije. Najnovija istraživanja (98) ukazuju na činjenicu da mjerenja popustljivosti različitim metodama daju vrlo različite vrijednosti. Njihov pokušaj da kroz mjerenja kontinuiranog protoka odrede C , pokazuju da je dobivena vrijednost puno veća nego ona određena u pulsatilnom protoku. Kao zaključak izražavaju sumnju da se popustljivost može tako definirati. Lijevi dijagram na slici 13. pokazuje rezultate za zbroj C_1+C_2 dobiven iz WK5 modela. Uočava se da je ta popustljivost puno niža od vrijednosti C_{tot} definirane kao omjer V_{stroke} i pulsnoг tlaka. To je i bilo za očekivati, budući je poznato da

različiti matematički modeli rezultiraju različitom popustljivošću. Poznato je da WK3 i viskoelastični WK3 model daju isti oblik ulazne impedancije, ali uz različite vrijednosti C . Jednako tako vrijednosti C_1+C_2 nema smisla uspoređivati s C_{tot} . Očito nam treba bolja definicija parametra koji bi odražavao popustljivost plućnih arterija.



Slika 13. Relacija između PVR i popustljivosti C za rezultate metode i kateterskih mjerenja. Krivulje označuju relaciju $C = \tau / PVR$, a točkice rezultate mjerenja/metode. Lijevi dijagram se odnosi na zbroj dvaju popustljivosti dobivenih iz metode, a desni dijagram se odnosi na C_{tot} koji se računa pomoću metode tlaka pulsa.

Na kraju, interesantno je zapaziti da prihvaćeni WK5 model pokazuje incizuru u profilu tlaka plućne arterije usprkos činjenici da nema negativne brzine na plućnom zalistku na kraju sistole niti smo ugradili model zatvaranja plućnog zalistka. U našem WK5 modelu, incizura je posljedica otpora zida plućne stijenke, tj. parametra η . Istraživanja o tome su u tijeku.

Ograničenja metode

Bitan preduvjet za razvijenu metodu je postojanje regurgitacije kroz trikuspidalni zalistak, koja se mora moći kvalitetno snimiti kontinuiranim doplerom. Površina regurgitacijskog mlaza je vrlo malena, tako da kvalitetan signal ne može biti snimljen u slučaju izražene transverzalne translacije regurgitacijskog otvora. Nadalje, ekscentričan regurgitacijski mlaz može davati lažno niske brzine, time i izračunate tlakove. Uz to, dobar signal transpulmonalnog protoka na nivou plućnog zalistka je potreban. Potrebno je reći da negativna brzina krvi kroz plućni zalistak na kraju ejekcijske faze ne može biti mjerena doplerski iako mi znamo da takav protok postoji.

Glavni nedostatak ove metode je potreba za procjenom tlaka desnog atrija i tlaka plućnih vena jer je netočna procjena ovih tlakova glavni izvor greške. Uz to, mi možemo procijeniti samo srednju vrijednost ovih tlakova, što može uzrokovati iskrivljenje krivulje tlaka desne klijetke kada su prisutne velike oscilacije tlaka desnog atrija.

Poželjno je da je pacijent u sinusnom ritmu. Pacijenti s atrijskom fibrilacijom nisu isključeni kao kandidati za ovu metodu, ali na njima se treba uzeti veći broj uzoraka svih doplerskih pretraga u svrhu izračuna osrednjenih vrijednosti.

Ispravno mjerenje promjera LVOT na razini insercije aortnih listića je od velike važnosti, jer svaka relativna pogreška u mjerenju udvostručuje pogrešku u izračunatom minutnom volumenu.

Što se tiče ulazne impedancije plućne arterije dobivene ovom metodom, nemamo se na što referirati zbog nemogućnosti da se istovremeno invazivno snime signali tlaka i protoka na istom mjestu, u korijenu plućne arterije.

7. Zaključak

Dobiveni rezultati potvrđuju postavljene hipoteze. Predložena je neinvazivna metoda za identifikaciju parametara Windkessel modela s pet parametara, svaki s jasnim fiziološkim značenjem. Ova metoda daje dublje razumijevanje funkcije plućne cirkulacije nego Swan-Ganz kateterizacija, jer metoda ne daje samo informacije o srednjem arterijskom tlaku i plućnom vaskularnom otporu, nego i o karakterističnoj impedanciji (otpor stijenke plućne arterije), popustljivosti i inerciji u plućnoj cirkulaciji. Zbog toga, ova metoda ima potencijal za analizu i usporedbu između različitih tipova plućne hipertenzije u smislu ovih parametara modela. U razmatranim slučajevima, plućni vaskularni otpor, sistolički i srednji plućni tlak (ali ne i dijastolički) dobiveni ovom metodom su u odličnom slaganju sa kateterskim mjerenjima. Čak je srednji tlak dobiven ovom metodom u boljem slaganju s kateterskim mjerenjima, nego tlak izračunat iz Chemline regresije. Analiza osjetljivosti pokazuje da točnost srednjeg plućnog arterijskog tlaka uglavnom ovisi o točnosti procjene tlaka desnog atrija. Od svih parametara modela, plućni vaskularni otpor je najmanje osjetljiv parametar u odnosu na precijenjenost ili podcijenjenost ulaznih parametara.

Na osnovi pokazane točnosti rezultata dobivenih predloženom metodom, može se preporučiti kao alternativa kateterizaciji za procjenu plućne hipertenzije; međutim, potrebne su mnoge studije na velikom broju pacijenata s različitim tipovima plućne hipertenzije prije nego se donese konačna odluka o tom pitanju.

8. Kratki sadržaj disertacije

Pouzdana neinvazivna metoda za procjenu plućne cirkulacije bi bila od velike važnosti u prognozi, dijagnozi i liječenju plućne hipertenzije. U ovoj disertaciji je predložen jedan takav model, koji je utemeljen na identifikaciji parametara pet-elementnog Windkessel modela plućne cirkulacije. On traži slijedeće ulazne varijable: srčanu frekvenciju, udarni volumen, profile trikuspidalne regurgitacijske brzine i brzine kroz plućni zalistak, dobivenih doplerskom metodom, te procjene tlaka desnog atrija i plućnih vena. Udarni volumen se računa kao umnožak površine LVOT i integrala vremenski promjenjive brzine krvi. Postupak identifikacije parametara modela je zasnovan na minimizaciji RMSE (root mean square error) između tlaka u korijenu plućne arterije izračunatog iz profila brzina (pomoću Bernulijeve jednadžbe primijenjene za vrijeme faze ejskcije krvi) i tlaka iz Windkessel modela za isti vremenski prozor. Izlaz iz modela je izračunata ulazna impedancija plućne arterije (parametri modela: plućni vaskularni otpor, proksimalna i distalna popustljivost plućne arterije, koeficijent inercije i karakteristična impedancija), te profil tlaka plućne arterije za vrijeme cijelog srčanog takta. Metoda je primijenjena na 27 ispitanika s različitim tipovima plućne hipertenzije, a na većini je izvršena i Swan-Ganz kateterizacija desnog srca. Dobiveni rezultati pokazuju da pet-elementni Windkessel model rekonstruira glavne karakteristike ulazne impedancije plućne arterije vrlo dobro. Njezin modul pokazuje minimum tamo gdje fazni kut mijenja svoj predznak. Srednji tlak u plućnoj arteriji dobiven ovom metodom je u boljem slaganju sa srednjim tlakom dobivenim iz invazivnih mjerenja, nego srednji tlakovi izračunati Chemlinom regresijom. Analiza osjetljivosti pokazuje da je srednji plućni arterijski tlak prilično neosjetljiv na blage precijenjenosti i podcijenjenosti svih ulaznih parametara izuzev tlaka desnog atrija. Budući da predložena metoda daje potpuniju sliku plućne cirkulacije nego sama kateterizacija, čini se da može poslužiti u kliničkoj praksi kao dobra zamjena za kateterizaciju.

9. Kratki sadržaj i naslov doktorskog rada na engleskom jeziku

Noninvasive method for parameter identification of the mathematical model of pulmonary circulation

We propose a reliable noninvasive method for the parameter identification of the five-element Windkessel model of pulmonary circulation. The model parameter identification procedure is based on minimization of the root mean square error between the pulmonary artery root pressure calculated from the Doppler velocity profiles and the pressure from the Windkessel model during the same period. The output from the model contains the calculated pulmonary artery input impedance and the model parameters: pulmonary vascular resistance, two compliances, inertance, and characteristic impedance. The results show that the five-element Windkessel model reconstructs the main features of the pulmonary artery input impedance very well. The pulmonary vascular resistance, the systolic, diastolic and mean pulmonary artery pressures are in good agreement with the values obtained invasively from the catheterization. Mean pressures obtained by our method are in a better agreement with the mean pressures from the catheterization than mean pressures calculated from Chemla equation. Sensitivity analysis shows that the mean pulmonary pressure is insensitive to slight overestimation/ underestimation of all input parameters, except for the right atrium pressure. The proposed method can serve in clinical practice as a good substitute for catheterization.

Fabijan Lulić, 2018.

10. Popis literature

1. Milnor WR. Hemodynamics. 2. izd. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
2. Wilkinson JL. Haemodynamic calculations in the catheter laboratory. *Heart* 2001;85(1):113–20.
3. Peacock AJ, Naeije R, Rubin LJ. Pulmonary circulation: diseases and their treatment. 4. izd. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2016.
4. Fung YC, Sobin SS. Pulmonary alveolar blood flow. *Circ Res* 1972;30(4):470-90.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL i sur. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67–119.
6. Grant BJ, Lieber BB. Clinical significance of pulmonary arterial input impedance. *Eur Respir J* 1996;9(11):2196–9.
7. Milnor WR. Arterial impedance as ventricular afterload. *Circ Res* 1975;36(5):565–70.
8. Milnor WR, Conti CR, Lewis KB, O'Rourke MF. Pulmonary arterial pulse wave velocity and impedance in man. *Circ Res* 1969;25(6):637–49.
9. Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, McGoon MD. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(8):1045–50.
10. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S i sur. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(3):286–95.
11. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM i sur. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59(6):662–8.
12. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. Echocardiographic determination of mean pulmonary artery pressure. *Am J Cardiol* 2003;92(11):1373–6.
13. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):1021–7.

14. Errill EW. Rheology of blood. *Physiol Rev* 1969;49(4):863–88.
15. Munson BR, Young DF, Okiishi TH. *Fundamentals of fluid mechanics*. 2. izd. New York: Wiley; 1994.
16. Womersley JR. The mathematical analysis of the arterial circulation in a state of oscillatory motion. 1957, Wright Air Dev. Center, Tech Report WADC-TR-56-614.
17. Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC, Hierck BP. The development of the heart and microcirculation: role of shear stress. *Med Biol Eng Comput* 2008;46(5):479–484.
18. Segers P, Brimiouille S, Stergiopoulos N i sur. Pulmonary arterial compliance in dogs and pigs: the three-element windkessel model revisited. *Am J Physiol* 1999;277(2 Dio 2):H725–31.
19. Muthurangu V, Atkinson D, Sermesant M i sur. Measurement of total pulmonary arterial compliance using invasive pressure monitoring and MR flow quantification during MR-guided cardiac catheterization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(3):H1301–6.
20. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM i sur. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343–9.
21. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM i sur. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62Suppl 25:D22–33.
22. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2014;23(134):476–87.
23. Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. The arterial load in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;19(117):197-203.
24. Saouti N, Westerhof N, Helderma F i sur. Right ventricular oscillatory power is a constant fraction of total power irrespective of pulmonary artery pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(10):1315–20.
25. Saouti N, Westerhof N, Helderma F i sur. RC time constant of single lung equals that of both lungs together: a study in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297(6):H2154-60.
26. Douwes JM, Roofthoof MT, Bartelds B, Talsma MD, Hillege HL, Berger RM. Pulsatile haemodynamic parameters are predictors of survival in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168(2):1370–7.
27. Dragu R, Rispler S, Habib M i sur. Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015;17(1):74–80.

28. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J i sur. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(2):252–60.
29. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):799–803.
30. Laskey WK, Parker HG, Ferrari VA, Kussmaul WG, Noordergraaf A. Estimation of total systemic arterial compliance in humans. *J Appl Physiol* 1990;69(1):112–9.
31. Liu Z, Brin KP, Yin FC. Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods. *Am J Physiol* 1986;251(3 Dio 2):H588–600.
32. Yin FCP, Liu Z. Arterial compliance – physiological viewpoint. U: Westerhof N, Gross DR, ur. *Vascular dynamics: physiological perspectives*. NATO ASI series (Series A: life, sciences). Boston: Springer; 1989.
33. Yin FCP, Liu Z, Brin KP. Estimation of arterial compliance. U: Yin FCP, ur. *Ventricular/vascular coupling: clinical, physiological, and engineering aspects*. New York: Springer; 1987.
34. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M i sur. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest* 2014;145(5):1064–1070.
35. Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, Hill NS, Roberts KE. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3(6):467–474.
36. Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJ. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech* 1984;17(6):425–35.
37. Stergiopoulos N, Meister JJ, Westerhof N. Evaluation of methods for estimation of total arterial compliance. *Am J Physiol* 1995;268(4 Dio 2):H1540–8.
38. Tan W, Madhavan K, Hunter KS, Park D, Stenmark KR. Vascular stiffening in pulmonary hypertension: cause or consequence? (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014;4(4):560–80.
39. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ i sur. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008;29(13):1688–95.
40. Randall OS, van den Bos GC, Westerhof N. Systemic compliance: does it play a role in the genesis of essential hypertension?. *Cardiovasc Res* 1984;18(8):455–62.

41. Quick CM, Berger DS, Noordergraaf A. Apparent arterial compliance. *Am J Physiol* 1998; 274(4 dio 2): H1393–403.
42. Syed R, Reeves JT, Welsh D, i sur. The relationship between the components of pulmonary artery pressure remains constant under all conditions in both health and disease. *Chest* 2008; 133(3): 633–639.
43. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N i sur. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132(6):1906–12.
44. Dupont M, Mullens W, Skouri HN i sur. Prognostic role of pulmonary arterial capacitance in advanced heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5(6):778–85.
45. Miller WL, Grill DE and Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1(4): 290–299.
46. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput* 2009;47(2):131–41.
47. Westerhof N, Elzinga G, Sipkema P. An artificial system for pumping hearts. *J Appl Physiol* 1971;31(5):776–81.
48. Hamilton WF, Remington JW. The measurement of the stroke volume from the pressure pulse. *Am J Physiol* 1947;148(1):14–24.
49. Chemla D, Hébert JL, Coirault C i sur. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol* 1998;274(2 Dio 2):H500–5.
50. Randall OS, Esler MD, Calfee RV, Bulloch GF, Maisel AS, Culp B. Arterial compliance in hypertension. *Aust N Z J Med* 1976;6Suppl 2:49–59.
51. Stergiopoulos N, Meister JJ, Westerhof N. Simple and accurate way for estimating total and segmental arterial compliance: the pulse pressure method. *Ann Biomed Eng* 1994;22(4):392–7.
52. Toorop GP, Westerhof N, Elzinga G. Beat-to-beat estimation of peripheral resistance and arterial compliance during pressure transients. *Am J Physiol* 1987;252(6 Dio 2):H1275–83.
53. Segers P, Stergiopoulos N, Westerhof N. Quantification of the contribution of cardiac and arterial remodeling to hypertension. *Hypertension* 2000;36(5):760–5.
54. Peterson LH, Jensen RE, Parnell J. Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* 2018;8(3):622–639.
55. Fung YC. *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*. 2. izd. New York: Springer-Verlag; 1993.

56. Love AEH. A Treatise on the mathematical theory of elasticity. 4. izd. Cambridge: Cambridge University Press; 2013
57. Ioannou CV, Morel DR, Katsamouris AN i sur. Left ventricular hypertrophy induced by reduced aortic compliance. *J Vasc Res* 2009;46(5):417–25.
58. Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM. Snapshots of hemodynamics: an aid for clinical research and graduate education. 2. izd. New York: Springer US; 2010.
59. Bossone E, D’Andrea A, D’Alto M i sur. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(1):1-14.
60. Stergiopoulos N, Meister JJ, Westerhof N. Scatter in input impedance spectrum may result from the elastic nonlinearity of the arterial wall. *Am J Physiol* 1995;269(4 Dio 2):H1490–5.
61. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980;62(1):105–16.
62. Weinberg CE, Hertzberg JR, Ivy DD i sur. Extraction of pulmonary vascular compliance, pulmonary vascular resistance, and right ventricular work from single-pressure and Doppler flow measurements in children with pulmonary hypertension: a new method for evaluating reactivity: in vitro and clinical studies. *Circulation* 2004;110(17):2609–17.
63. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990;70(2):247–77.
64. Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol* 1986;250(6 Dio 2):R1021–7.
65. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in the isolated canine left ventricle. *Circ Res* 1985;56(4):586–95.
66. Kjørstad KE, Korvald C, Myrnes T. Pressure-volume-based single-beat estimations cannot predict left ventricular contractility in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(5):H1739–50.
67. Elzinga G, Westerhof N. Matching between ventricle and arterial load. An evolutionary process. *Circ Res* 1991;68(6):1495–500.
68. Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *Am J Physiol* 1999;276(1 Dio 2):H81–8.
69. Sipkema P, Westerhof N. Effective length of the arterial system. *Ann Biomed Eng* 1975;3(3):296–307.
70. Westerhof BE, van den Wijngaard JP, Murgu JP, Westerhof N. Location of a reflection site is elusive: consequences for the calculation of aortic pulse wave velocity. *Hypertension* 2008;52(3):478–83.

71. Sipkema P, Westerhof N, Randall OS. The arterial system characterised in the time domain. *Cardiovasc Res* 1980;14(5):270–9.
72. Van Huis GA, Sipkema P, Westerhof N. Coronary input impedance during cardiac cycle as determined by impulse response method. *Am J Physiol* 1987;253(2 Dio 2):H317–24.
73. Westerhof N, Elzinga G. Normalized input impedance and arterial decay time over heart period are independent of animal size. *Am J Physiol* 1991;261(1 Dio 2):R126–33.
74. O'Rourke MF. Pulsatile arterial haemodynamics in hypertension. *Aust N Z J Med* 1976;6Suppl 2:40–8.
75. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6. izd. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2011.
76. Li JK. Time domain resolution of forward and reflected waves in the aorta. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;33(8):783–5.
77. Westerhof BE, Guelen I, Westerhof N, Karemaker JM, Avolio A. Quantification of wave reflection in the human aorta from pressure alone: a proof of principle. *Hypertension* 2006;48(4):595–601.
78. Noble MI. The diastolic viscous properties of cat papillary muscle. *Circ Res* 1977;40(3):288–92.
79. Fung YC. Elasticity of soft tissues in simple elongation. *Am J Physiol* 1967;213(6),1532–44.
80. Noble MI. The contribution of blood momentum to left ventricular ejection in the dog. *Circ Res* 1968;23(5):663–70.
81. Taylor MG. Wave transmission through an assembly of randomly branching elastic tubes. *Biophys J* 1966;6(6):697–716.
82. Campbell KB, Burattini R, Bell DL, Kirkpatrick RD, Knowlen GG. Time-domain formulation of asymmetric T-tube model of arterial system. *Am J Physiol* 1990;258(6 Dio 2):H1761–74.
83. Kussmaul WG, Noordergraaf A, Laskey WK. Right ventricular-pulmonary arterial interactions. *Ann Biomed Eng* 1992;20(1):63-80.
84. Toy SM, Melbin J, Noordergraaf A. Reduced models of arterial systems. *IEEE Trans Biomed Eng* 1985;32(2):174-6.
85. Noordergraaf A. Circulatory system dynamics. 1. izd. New York: Academic Press; 1979.
86. Rudsky LG, Lai WW, Afilalo J i sur. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by

the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685-713.

87. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H i sur. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(15):1937-1948.

88. O'Rourke MF. Vascular impedance in studies of arterial and cardiac function. *Physiol Rev* 1982;62(2):570-623.

89. Murgo JP, Westerhof N. Input impedance of the pulmonary arterial system in normal man. Effects of respiration and comparison to systemic impedance. *Circ Res* 1984;54(6):666-73.

90. Chemla D, Castelain V, Humbert M, i sur. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004; 126: 1313-1317.

91. Kind T, Faes TJ, Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. Proportional relations between systolic, diastolic and mean pulmonary artery pressure are explained by vascular properties. *Cardiovasc Eng Technol* 2011;2(1):15-23.

92. Reuben SR. Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. *Circ Res* 1971;29(1):40-50.

93. Pagnamenta A, Vanderpool R, Brimiouille S, Naeije R. Proximal pulmonary arterial obstruction decreases the time constant of the pulmonary circulation and increases right ventricular afterload. *J Appl Physiol* (1985) 2013;114(11):1586-92.

94. MacKenzie Ross RV, Toshner MR, Soon E, Naeije R, Pepke-Zaba J. Decreased time constant of the pulmonary circulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305(2):H259-64.

95. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE i sur. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2013;6(5):953-63.

96. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC i sur. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012;125(2):289-97.

97. Tedford RJ. Determinants of right ventricular afterload (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014;4(2):211-219.

98. Eynden FV, Bove T, Chirade ML i sur. Measuring pulmonary arterial compliance: mission impossible? Insights from a novel in vivo continuous-flow based experimental model. *Pulmonary Circulation* 2018; 8(2): 1-12.

11. Kratka biografija

Rođen sam u Dubrovniku 5. travnja 1960. godine, gdje sam završio 6 razreda osnovne škole. Tada se obitelj seli u Zagreb, gdje završavam osnovnu školu i IV gimnaziju. Diplomirao sam na Medicinskom fakultetu u Zagrebu u travnju, 1984. Radio sam godinu dana u Domovima zdravlja na otoku Visu i Ludbregu. Do 2012. godine, uz prekide zbog specijalizacije i znanstvenog i stručnog usavršavanja, sam radio u Poliklinici Osiguranje Zagreb, Nemetova 2, od završene specijalizacije na funkciji voditelja službe za kardiovaskularne bolesti. Od 1989. do 1993. specijalizacija iz interne medicine i kardiologije na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila, KBC Rebro. 1993. ECFMG certification (nostrifikacija diplome za SAD). 1993-1994 poslijediplomski studij iz kardiovaskularnih bolesti. 1997-1999. research fellow na Mayo klinici. 1999. proveo sam 6 mjeseci kod prof. Manciae, u Monzi, kao research fellow Evropskog kardiološkog društva. Od 2012. radim na KPBJordanovac. Moj uži klinički i znanstveni interes je neinvazivna kardiologija, plućna hipertenzija, ehokardiografija, hemodinamika, bioinženjering. Aktivno se služim engleskim jezikom. Oženjen sam i imam dvoje djece.