



Università degli studi di Torino
Scuola di Dottorato in Scienze della Vita e della Salute
Dottorato in Fisiopatologia Medica

TESI DI DOTTORATO

SVILUPPO E VALIDAZIONE INVASIVA DI UN
MODELLO MATEMATICO PER LA STIMA
DELLE PRESSIONI CENTRALI

Tutor: Prof. Franco Veglio

Candidato: Dr. Francesco Tosello

Anno Accademico 2016-2017

Indice

Introduzione	5
<i>Amplificazione dell'onda pressoria</i>	5
<i>Variabilità dell'amplificazione dell'onda pressoria</i>	7
<i>Effetti brachiali e centrali della terapia antipertensiva</i>	8
<i>Valutazione delle pressioni centrali</i>	8
<i>SphygmoCor</i>	9
<i>Accuratezza delle attuali metodiche di valutazione della pressione centrale</i>	9
<i>Validazione prognostica</i>	10
L'esperienza del Laboratorio di Ecocardiografia del Centro Ipertensione dell'Università di Torino	11
<i>Pressioni centrali e aorta ascendente</i>	13
La collaborazione con il Politecnico di Torino	15
<i>Obiettivo della collaborazione</i>	15
<i>Modello matematico di interazione cuore albero arterioso</i>	15
<i>Ideazione del modello</i>	16
<i>Validazione del modello</i>	17
<i>Validazione del modello semiquantitativa e preliminare in vivo paziente specifica</i> ...	19
<i>Validazione del modello in vivo, confronto con SphygmoCor</i>	22
Studio Mathias	

Obiettivo dello Studio	24
Metodi	24
Analisi Statistica	30
Risultati	31
<i>Popolazione Generale</i>	31
<i>Pressioni stimate dal modello e pressioni invasive</i>	34
<i>Determinanti errore modello nella stima delle pressioni centrali sistolica</i>	37
<i>Determinanti errore modello nella stima delle pressioni centrali diastolica</i>	42
Discussione	47
Conclusione	50
Bibliografia	51

Introduzione

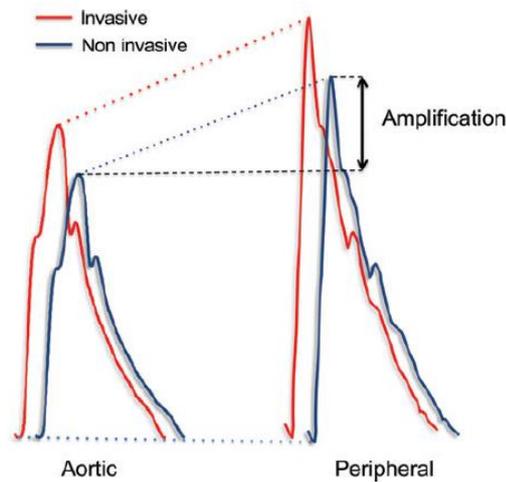
L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio nella popolazione occidentale. Le linee guida internazionali definiscono l'ipertensione arteriosa a partire dalla valutazione dei valori pressori brachiali: storicamente la diffusione dello sfigmomanometria brachiale ha permesso l'implementazione di questa relativamente semplice valutazione come elemento incluso in qualsivoglia valutazione clinica. Questa misura ha inoltre dimostrato validità in senso prognostico in termini di mortalità per eventi cardio e cerebrovascolari. La valutazione della pressione brachiale ci offre delle informazioni descrivendo lo stato emodinamico e la salute dell'albero vascolare a partire da quel determinato punto di vista.

Recenti dati in letteratura [1] portano ad ipotizzare che la valutazione indiretta della pressione a livello centrale aortico possa essere una migliore stima del carico pressorio che viene imposto agli organi nobili come il cuore, il cervello, i reni e il vaso aortico stesso; la valutazione delle pressioni centrali sembrerebbe essere maggiormente correlata allo sviluppo di danno d'organo a questi livelli.

Amplificazione dell'onda pressoria

L'onda pressoria che viene generata ciclicamente dall'eiezione cardiaca subisce delle modificazioni in termini di ampiezza e di velocità lungo il percorso che la porta dall'aorta prossimale alla periferia. Queste modificazioni sono descritte dal concetto di amplificazione dell'onda pressoria: l'onda sfigmica si incrementa in termini di pressione differenziale dall'aorta prossimale ai tratti più periferici [2].

Figura 1 Amplificazione onda pressoria

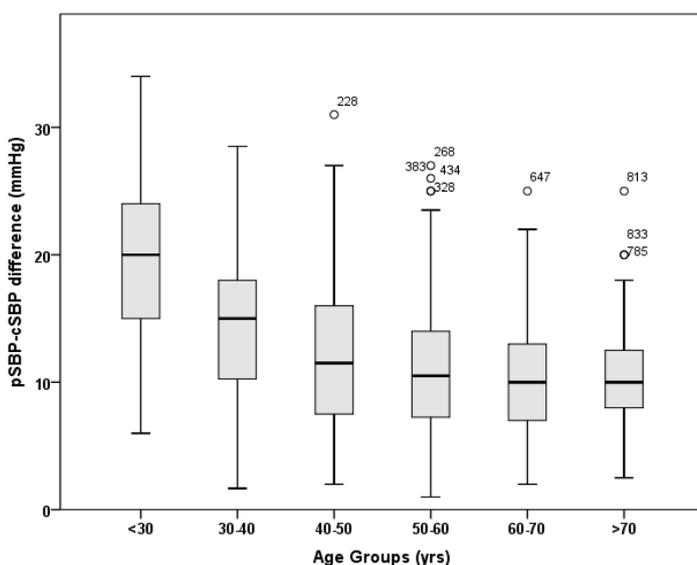


Questo fenomeno è correlato alla modificazione delle caratteristiche elastiche delle pareti arteriose, dalla presenza di biforcazioni e riduzioni di diametro delle arterie tali da generare una riflessione dell'onda pressoria incidente. Si creano delle onde sfimigiche di riflessione che percorrono a ritroso l'albero arterioso. Le onde riflesse si sommano all'onda pressoria incidente tanto più precocemente quanto più ci si trovi vicino ai siti di riflessione, cioè in periferia, determinando un'amplificazione della pressione sistolica a tale livello. L'onda riflessa giunge più tardivamente sino alla aorta ascendente, in condizioni fisiologiche in protodiastole, contribuendo alla perfusione coronarica. In corso di incrementati valori di rigidità dell'albero arterioso, risulta aumentata la velocità con cui l'onda di polso percorre l'albero arterioso in senso anterogrado, viene riflessa a livello periferico e torna a livello centrale: questo fenomeno determina un anticipo dell'arrivo dell'onda pressoria riflessa a livello aortico prossimale in telesistole, con deleterie conseguenze in termini di incremento del postcarico ventricolare sinistro, dello stress sulle pareti aortiche, di riduzione della componente diastolica di perfusione coronarica[2].

Variabilità dell'amplificazione dell'onda pressoria

L'amplificazione dell'onda pressoria presenta un'ampia variabilità interindividuale, tale per cui non è possibile valutare le pressioni centrali a partire da semplici coefficienti matematici applicati alle pressioni brachiali. L'entità dell'amplificazione dipende dalle dimensioni corporee, dal sesso, dalla frequenza cardiaca, dalla rigidità dell'albero arterioso, dalla terapia antipertensiva. A medesimi valori pressori brachiali può quindi corrispondere una discreta gamma di pressioni sistoliche centrali[3].

Figura 2 Differenza tra pressioni centrali e periferiche in una popolazione di 854 soggetti consequenzialmente afferiti al Laboratorio di Ecocardiografia del Centro Ipertensione di Torino



pSBP: peripheral Systolic Blood Pressure;
cSBP: central systolic blood Pressure

Effetti brachiali e centrali della terapia antipertensiva

Un sottostudio del ASCOT, lo studio CAFE'[4], ha dimostrato inoltre come diversi agenti antipertensivi possono avere degli effetti differenziali in termini di riduzione della pressione sistolica a livello aortico, a parità di riduzione della pressione brachiale. In questo studio in particolare l'associazione amlodipina/perindopril riduceva la pressione sistolica aortica in misura maggiore rispetto alla associazione atenololo/tiazidico. Questo studio non aveva però come obiettivo la valutazione dell'impatto di un maggiore controllo dei valori pressori centrali in termini di endpoints. Tali valutazioni rendono interessante la possibilità del valore aggiunto della valutazione della pressione centrale nella gestione dei pazienti ipertesi, in particolare in individui giovani adulti, in cui la differenza tra valori pressori centrali e periferici è maggiore.

Valutazione delle pressioni centrali

Sono stati recentemente implementati numerosi strumenti in grado di fornire una valutazione della pressione sistolica centrale. In generale la stima delle pressioni centrali deriva dall'applicazione di una funzione di trasferimento matematica alla scomposizione in armoniche della forma d'onda sfigmica valutata in periferia in modo non invasivo, tramite tonometria o secondo metodica oscillometrica. La metodica con la maggior validazione in termini prognostici, ma anche più impegnativa dal punto di vista tecnico, è la misura tonometrica della forma dell'onda di polso a livello radiale, valutazione implementata nello SphigmoCor, considerato il gold standard non invasivo della valutazione delle pressioni centrali[2].

SphygmoCor

La forma d'onda pressoria rilevata a livello radiale tramite tonometria ad appianazione viene calibrata con la pressione misurata a livello brachiale, considerando minima l'amplificazione dell'onda pressoria dal braccio al polso. A tale forma d'onda viene applicata una elaborazione matematica, tramite una funzione di trasferimento, tale per cui si ottiene una stima della pressione sistolica centrale.

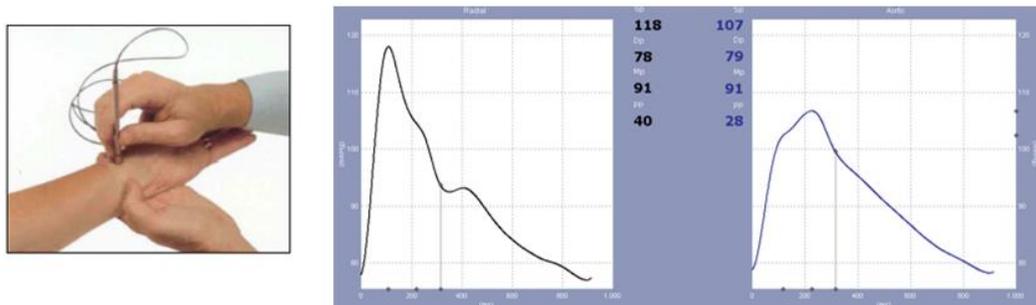


Figura 3 Valutazione forma d'onda radiale (sin e centro) e generazione forma d'onda aortica tramite funzione di trasferimento (dati personali)

Accuratezza degli attuali metodi di valutazione delle pressioni centrali

L'accuratezza dei valori pressori centrali derivati con lo SphygmoCor è argomento discusso in letteratura. La funzione di trasferimento radiale-aortica è stata derivata e validata tramite confronto con misurazioni invasive (cateterismo aortico e radiale) in condizioni emodinamiche basali e in seguito ad infusione di vasodilatatori [5, 6]. La validazione ha incluso una calibrazione della forma d'onda pressoria radiale tramite misura invasiva endovascolare delle pressioni a livello radiale: in ambito

clinico invece le pressioni a livello radiale sono stimate a partire dalla valutazione oscillometrica delle pressioni brachiali (prima fonte di errore), considerandole sostanzialmente identiche alle pressioni radiali (seconda possibile fonte di errore)[7-9]. Inoltre è discussa in letteratura l'applicazione di un'unica funzione di trasferimento generalizzata, non adattata alle differenze in termini di parametri antropometrici tra soggetti.

Validazione prognostica

Nonostante queste incertezze tecniche l'implementazione della valutazione delle pressioni centrali in studi clinici ha dimostrato una migliore associazione con il danno d'organo e con gli eventi cardio e cerebrovascolari rispetto alle pressioni brachiali in diverse coorti di pazienti. Una recente revisione pubblicata sulla rivista "Hypertension" da Roman e Devereux[10] ha evidenziato come in letteratura si stiano assommando le evidenze riguardo una maggiore associazione delle pressioni centrali con il danno d'organo cardiaco e vascolare carotideo rispetto alle pressioni brachiali.

I dati presenti in letteratura, pur sottolineando la necessità di nuovi accorgimenti tecnici per migliorare l'accuratezza della stima delle pressioni centrali per facilitarne l'applicabilità nel singolo paziente, sottolineano come ai fini epidemiologici, su ampie casistiche, si siano raccolte evidenze sul riscontro prognostico correlato a alle pressioni centrali.

L'esperienza del Laboratorio di Ecocardiografia del Centro Ipertensione dell'Università di Torino

La valutazione delle pressioni centrali tramite SphigmoCor è stata implementata nella valutazione dei pazienti ipertesi afferenti al Laboratorio di Ecocardiografia del Centro Ipertensione di Torino a partire dal 2008. Il nostro laboratorio segue in follow up ecocardiografico una coorte di circa 250 soggetti ipertesi, in parte affetti da ectasia dell'aorta ascendente. Questo lavoro ha come obiettivo l'analisi dei determinanti e della velocità di dilatazione del tratto prossimale di aorta toracica.

L'ipotesi principale è che l'ipertensione arteriosa sia uno dei principali fattori determinanti la dilatazione della porzione prossimale dell'aorta toracica, e che il rimodellamento precoce di questo tratto di aorta in corso di ipertensione arteriosa descriva un indice di danno d'organo subclinico

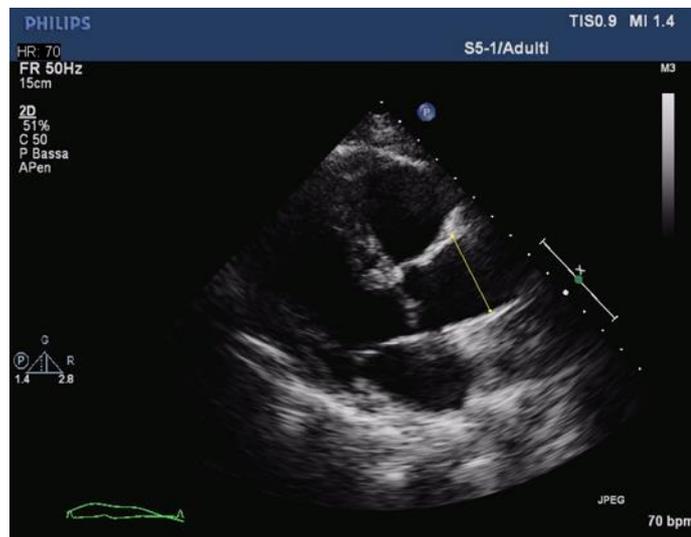
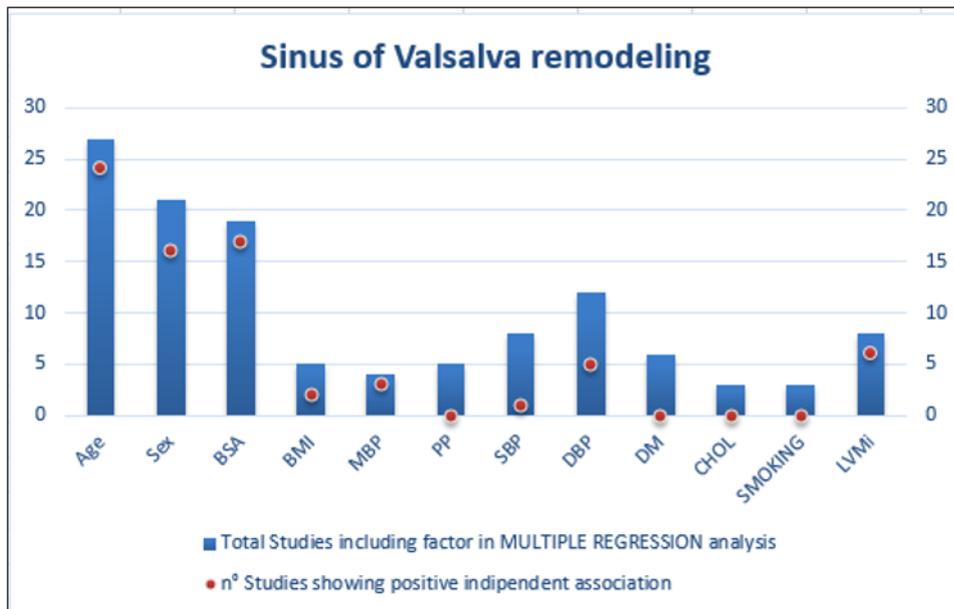


Figura 4 Valutazione ecocardiografica delle dimensioni dell'aorta ascendente

Ipertensione arteriosa e aorta prossimale

Abbiamo recentemente descritto in una revisione sistematica come la letteratura non presenti dati univoci concernenti l'influenza dei valori pressori a livello della aorta prossimale. In particolare a livello della radice aortica le evidenze di un nesso causale sono scarse; la porzione ascendente dell'aorta prossimale sembrerebbe invece maggiormente influenzata dal carico pressorio, e la presenza di ipertensione arteriosa indurrebbe un precoce rimodellamento aortico (0.6-0.78 mm)[11].

Figura 5 Determinanti rimodellamento Seni di Valsalva (modificata da ref[12])



Il nostro gruppo ha inoltre dimostrato come nella coorte di ipertesi valutati presso il nostro centro, le dimensioni aortiche si associno al danno cardiaco in termini di ipertrofia cardiaca e al danno vascolare in termini di irrigidimento aortico, in particolare a livello dell'aorta ascendente[13]. Questi sono segni indiretti dell'influenza dell'ipertensione arteriosa nel determinismo delle dimensioni aortiche.

Pressioni centrali e aorta ascendente

Abbiamo quindi ipotizzato che la valutazione della pressione “locale” aortica potesse essere una migliore stima del carico tensivo trasmesso alle pareti aortiche.

La valutazione dei valori pressori centrali ci ha portati inizialmente a individuare un’influenza dell’emodinamica centrale nel rimodellamento aortico, a differenza dei valori pressori brachiali.

In letteratura un unico studio pubblicato da Redheuil et al[14] ha dimostrato la presenza di un’associazione positiva tra la pressione sistolica valutata a livello centrale e il diametro dell’aorta ascendente in una coorte di soggetti liberi da eventi CV.

In un recente sviluppo del nostro lavoro abbiamo dimostrato come la valutazione delle pressioni centrali sia associata al rimodellamento dell’aorta toracica in analisi univariate e in seguito a correzione per fattori di confondimento come età, sesso e superficie corporea; questa associazione con i valori pressori centrali è evidente in particolare nel sottogruppo di pazienti con età inferiore ai 40 anni, a differenza dei valori pressori brachiali. In particolare in questo sottogruppo di soggetti che si esplicherebbe il maggior valore predittivo incrementale delle pressioni centrali rispetto alle brachiali.

Tabella 1: Valore predittivo incrementale delle pressioni sistolica centrale rispetto alle periferiche per l'individuazione del danno d'organo in analisi di regressione multipla in 854 soggetti ipertesi

			LVM	cPWV	Ascending Aorta
Delta R2 cSBP-pSBP	Pop Generale	Modello base	0.6%	-1.1%	0.7% (pSBP non significativa)
		Modello corretto	-0.1%	-0.6%	0.6% (pSBP non significativa)
	<40 anni	Modello Base	3.6%	4.1%	3.5% (pSBP non significativa)
		Modello Corretto	2.8%	3.9%	2%

LVM: Massa Ventricolare Sinistra; cPWV Pulse Wave Velocity carotido femorale; Modello base: corretto per età, superficie corporea, sesso. Modello Corretto: base+ terapia antipertensiva, terapia con beta bloccante, diabete, dislipidemia, fumo. (*not published data*)

La collaborazione con il Politecnico di Torino

Nel 2011 è nata una collaborazione con il Dipartimento di Ingegneria dell'Ambiente, del Territorio e delle Infrastrutture del Politecnico di Torino, diretto prof L. Ridolfi, tesa a integrare l'attività di indagine medica con la possibilità di creare uno strumento modellistico matematico per lo studio delle interazioni cuore-albero vascolare e delle proprietà della propagazione e riflessione delle onde di pressione e di flusso lungo l'albero arterioso.

Obiettivo della collaborazione

Obiettivo di tale collaborazione è stata quindi l'ideazione e validazione di un modello integrato cuore-albero vascolare, che permettesse di indagare la complessità delle reciproche influenze e interazioni tra le caratteristiche dell'eiezione cardiaca e le proprietà dell'albero arterioso. E' stato elaborato e proposto un modello matematico in grado di riprodurre le caratteristiche e la propagazione delle onde di flusso e di pressione lungo l'albero arterioso, date alcune variabili misurate clinicamente.

Modello e valori pressori centrali

In particolare è risultata ai fini clinici interessante la possibilità di ipotizzare uno strumento in grado di stimare i valori pressori a diversi livelli lungo l'albero arterioso e in particolare a livello centrale aortico, senza necessità di funzioni di trasferimento generalizzate e assunzioni necessarie per la calibrazione.

Inoltre in relazione al percorso di ricerca del nostro Laboratorio di Ecocardiografia, risultava particolarmente interessante avere a disposizione uno strumento che permettesse di indagare le reciproche influenze tra valori pressori centrali e geometria aortica, in condizioni di normotensione o di incremento dei valori pressori.

Ideazione del modello

La prima fase della collaborazione ha visto un prevalente impegno modellistico di pertinenza ingegneristica, fase in cui è stato elaborato il modello matematico. Tale modello è definito multiscala dal momento che integra alcuni sottomodelli che descrivono rispettivamente il cuore, la valvola aortica, l'albero arterioso e le resistenze vascolari periferiche. Inoltre tale modello include la descrizione delle proprietà dell'albero vascolare in termini di viscoelasticità e di non linearità della curva stress/strain, senza le assunzioni di elasticità e linearità comuni ad altri modelli in letteratura. Altro elemento di novità di questo lavoro è rappresentato dalla inclusione nella modellizzazione del cuore e della valvola aortica, tenendo in considerazione l'influenza dell'apparato valvolare sull'interazione cuore-albero vascolare. L'attività cardiaca è descritta nel modello come la variazione tempo dipendente dell'elastanza ventricolare.

Modello Matematico multiscala



Figura 6 Componenti il modello matematico multiscala

Validazione del modello

La seconda fase ha cimentato il modello con una validazione *in primis* semi-quantitativa e in seguito con una validazione paziente-specifica.

La fase di validazione del modello, tutt'ora in corso, attribuisce un'importanza particolare al lavoro in ambito scientifico, in relazione al fatto che non sono stati pubblicati altri modelli di interazione cuore-albero vascolare che descrivano l'albero arterioso in termini viscoelastici non lineari e abbiano ottenuto una validazione *in vivo*.

Una preliminare validazione semiquantitativa è stata ottenuta tramite confronto dei risultati ottenuti con il modello settato con condizioni standard (spessore parietale vascolare, coefficienti di viscoelasticità, parametri delle relazioni pressione-flusso derivati da precedenti studi, frequenza cardiaca settata a 75 bpm) con dati presenti in letteratura. Questa valutazione ha permesso di comprendere che il modello descriveva adeguatamente le caratteristiche modificazioni dell'onda di polso lungo l'albero arterioso e la presenza dell'onda dicota [15].

Figura 7 Descrizione tramite modello della curva pressione/volume ventricolare sinistra

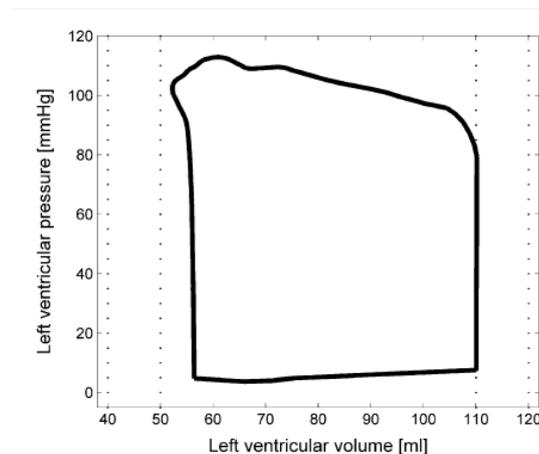


Figura 8 Descrizione tramite modello delle curve di flusso e pressione attraverso la valvola aortica

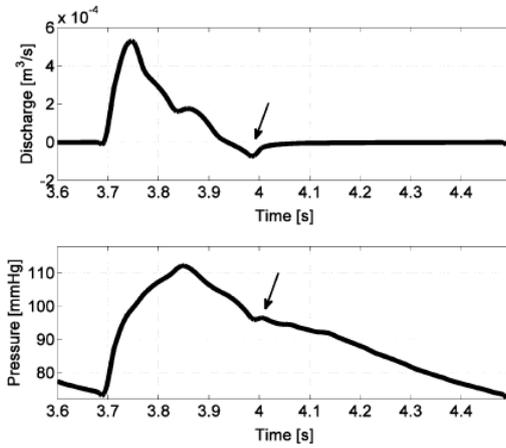
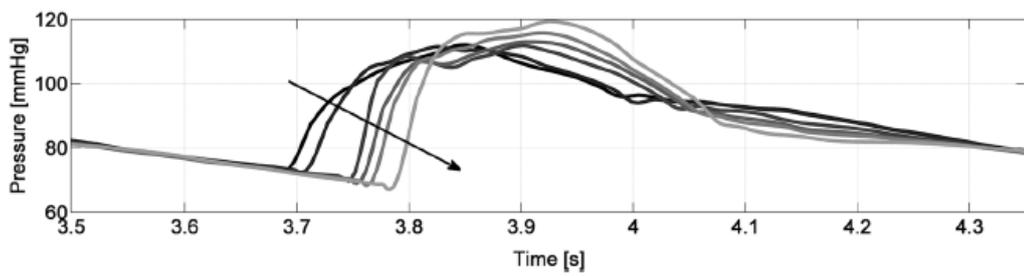


Figura 9 Descrizione tramite modello della propagazione dell'onda pressoria lungo l'albero arterioso



Validazione quantitativa del modello in vivo paziente specifica

Una prima fase di validazione in vivo paziente-specifica, ha comportato l'analisi dei dati di 6 soggetti ben selezionati (sesso maschile; 25 ± 1 anni di età) [15].

La fase clinica è stata approvata dal comitato etico interaziendale della Città della Salute e della Scienza e ciascun soggetto ha fornito consenso informato.

I valori pressori brachiali sono stati misurati a livello brachiale con metodica oscillometrica usando metodica validata (Omron Matsusaka Co., Ltd., Mie, Japan).

Per valutare gli outcomes del modello in differenti distretti arteriosi le forme d'onda pressorie sono state registrate con metodica tonometrica ad applanazione con lo strumento SphigmoCor (AtCorMedical, Sydney, Australia) a livello radiale, brachiale, carotideo, femorale e tibiale posteriore. Sono stati valutati anche i valori di pressione centrale aortica derivati tramite funzione di trasferimento dallo SphigmoCor. Ciascun soggetto è stato sottoposto alla valutazione ecocardiografica con metodica 3D(iE33 system/X3-1 transducer, Philips Healthcare, Best, the Netherlands) per la stima dei volumi cardiaci, dello Stroke Volume, delle velocità di flusso, della frazione di eiezione, dei tempi di eiezione.

Questa preliminare validazione in vivo paziente specifico del modello ha permesso di comprendere che il modello descriveva con scarto percentuale contenuto (5-8% circa) le principali variabili che caratterizzano l'interazione cuore albero arterioso (volumi cardiaci, pressione diastolica e sistolica lungo diversi siti dell'albero arterioso).

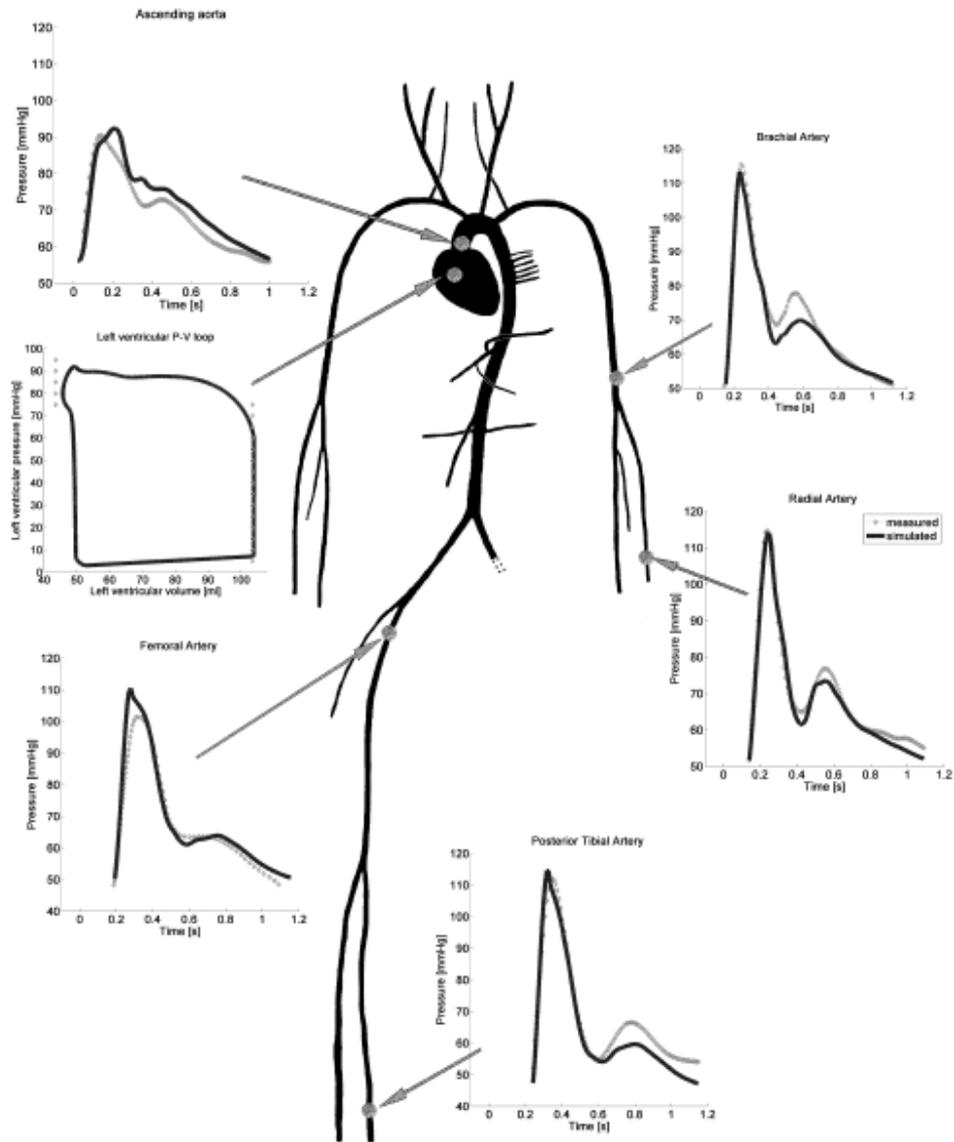
Risultati della validazione in vivo

La valutazione di questi soggetti ha permesso di comprendere come adattare il modello a soggetti che si discostino dall'individuo standard di cui sono riportati i dati in letteratura. Sono stati calcolati dei coefficienti che permettessero di correggere i valori presenti in

letteratura per le differenze evidenziate rispetto ai valori misurati, in termini di dimensioni geometriche dei vasi arteriosi, delle velocità dell'onda di polso, della frequenza cardiaca, del tempo di contrazione ventricolare, della pressione media atriale sinistra, delle resistenze periferiche totali.

Queste analisi hanno permesso di evidenziare un buon fitting tra i dati previsti dal modello e quelli misurati sui soggetti, con errori concernenti i valori di pressione media e sistolica sempre inferiori al 7% e all'8% rispettivamente; ancora migliore è risultata la stima dei parametri cardiaci (Volumi, Stroke Volume, Frazione di Eiezione).

Figura 10 Sintesi dati derivati dall'applicazione del modello matematico nel processo di validazione paziente-specifica



Linee scure: valori misurati Linee Chiare: valori generati dal modello matematico

Validazione in vivo stima pressione centrale su popolazione di 51 soggetti, confronto con SphygmoCor

La prosecuzione della validazione in vivo è stata specificatamente strutturata per valutare l'adeguatezza della stima in cieco delle pressioni aortiche centrali da parte del modello matematico.

Obiettivo specifico della validazione in vivo è stato il confronto in cieco dei dati reali misurati in modo non invasivo sui pazienti con i dati ottenuti tramite il modello matematico a partire da un gruppo di variabili emodinamiche e cardiache note (volumi cardiaci, tempi di eiezione e preeiezione cardiaca, pressioni brachiali, forma dell'onda periferica).

E' stato considerato come parametro di confronto la stima delle pressioni centrali che è derivata dalla funzione di trasferimento implementata nello SphygmoCor, perché, nonostante i caveat discussi, è considerata la stima non invasiva più attendibile per la valutazione delle pressioni centrali, nonché l'unico strumento che ha ricevuto l'approvazione FDA.

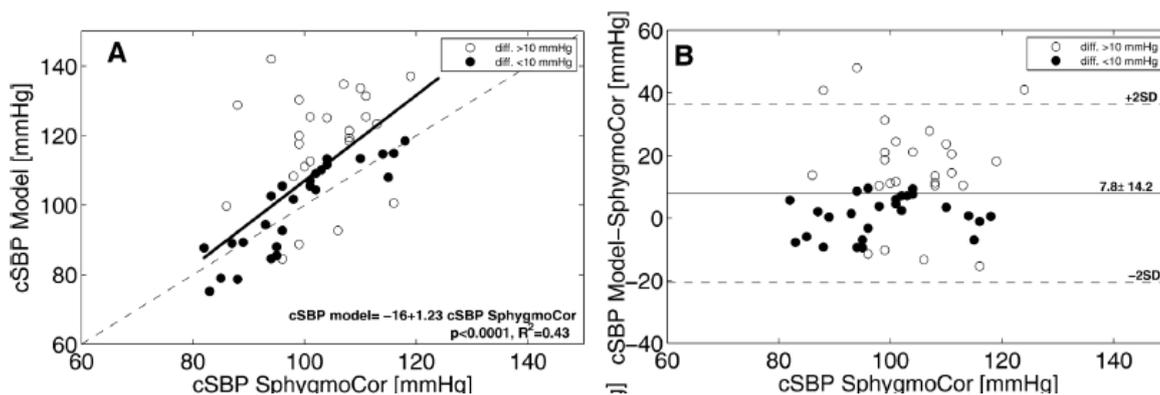
Questa fase dello studio ha incluso l'analisi di 51 soggetti selezionati con le medesime caratteristiche del precedente gruppo (sesso maschile, 25 ± 1 anno), per valutare con adeguata potenza su una popolazione più ampia l'accuratezza delle informazioni derivate dall'implementazione del modello matematico in modo blind.

La valutazione delle pressioni centrali è avvenuta in modo contemporaneo alla valutazione delle volumetrie cardiache in modo tale da eliminare il fattore confondente della variazione della frequenza cardiaca e delle condizioni emodinamiche tra le due valutazioni.

In questa coorte di soggetti i valori di pressione sistolica centrale sono risultati essere ben correlati ai valori derivati dallo sphygmocor con tonometria radiale (coefficiente di correlazione di pearson $r=0.65$ $p<0.001$) con una sovrastima di 7.8 mmhg (IC95% -2.2;14). La pressione diastolica veniva sottostimata dal modello (-3.2 mmHg (IC95% -7.5;1.6)) con una buona correlazione tra i dati (r Pearson 0.84 $p<0.001$).

Figura 11: Correlazione tra modello e Sphygmocor (da ref [15])

	Model	Sphygmocor	P	Model—Sphygmocor
cSBP (mmHg)	109±18.6	101.2±9.9	0.0003	7.8±14.3
cDBP (mmHg)	64.9±12.3	68.1±9.1	0.004	-3.2±7.7
cPP (mmHg)	44.1±10.5	33.2±5.4	<0.0001	10.9±12.5



Il modello ha quindi dimostrato una sufficiente accuratezza nella stima dei parametri emodinamici centrali oltre che una buona correlazione con le pressioni stimate dallo Sphygmocor. Ulteriori dati dalla letteratura hanno indotto ad un cauto ottimismo: una metanalisi di Cheng [16] ha dimostrato come lo Sphygmocor rispetto alla valutazione invasiva sottostimi di circa 8 mmHg il reale valore della pressione sistolica centrale. L'ipotesi di lavoro è che la sovrastima del modello rispetto allo Sphygmocor rilevata nella coorte di validazione non sia in realtà che una congrua correzione dell'errore determinato dallo sphygmocor rispetto alla valutazione invasiva.

I dati raccolti risultano validi solo per una popolazione analoga a quella su cui è stato testato il modello, composto da soggetti giovani, sani e di sesso maschile, a causa del criterio di selezione a priori. La scelta restrittiva di questa sottopopolazione è stata fatta perché disponiamo per questa coorte di soggetti di dati di letteratura su parametri vascolari necessari per la costruzione del modello. I risultati desunti dal modello non

risultano quindi automaticamente generalizzabili a soggetti di sesso femminile, con un più ampio range di età, e in corso di patologia.

Studio Mathias

E' nato così il progetto Mathias (**M**athematical Model for the **A**rterial **T**ree **H**aemodynamic non-**I**nvasive **A**SSessment), mirato a una validazione invasiva dei valori di pressione centrale derivati dal modello matematico.

Obiettivo dello studio

Scopo dello studio è stato il confronto dei valori di pressione centrale sistolica e diastolica stimati dal modello matematico MATHIAS con i valori di pressione misurati in modo invasivo a livello della aorta ascendente.

Metodi

Sono stati reclutati pazienti consecutivamente indirizzati per motivi clinici indipendenti dal presente studio (sospetta coronaropatia), al Laboratorio di Emodinamica della SC Cardiologia Universitaria (prof. Gaita) dell'AOU "Città della Salute", sede Molinette di Torino. I pazienti sono stati sottoposti a studio emodinamico invasivo. I partecipanti allo studio hanno fornito consenso informato allo studio.

Sono stati implementati i seguenti criteri di esclusione:

Criteri di esclusione clinici:

-evidenza o sospetto clinico di sindromi genetiche associate a dilatazione della radice aortica

(Sindrome di Marfan, Sindrome di Turner, Sindrome da aneurismi dell'aorta toracica familiare),

- pregresso intervento cardiocirurgico di posizionamento di protesi valvolare aortica,
- bicuspidia aortica,
- rifiuto all'esecuzione dell'esame,
- rifiuto informato a fornire il consenso all'inclusione nello studio.

Criteri di esclusione metodologici:

- Differenza massima di pressione brachiale tra braccio destro e sinistro > 10 mmHg
- Scarsa qualità delle misure tonometriche radiali (operator index < 85%)
- BMI > 35, soglia per Obesità di II grado
- Fibrillazione atriale durante l'esame;
- Differenza di pressione media tra valutazione non invasiva e invasiva > 15 mmHg;
- Valori di cfPWV >95° percentile (15 m/s);

Ai fini dell'ottimizzazione delle performance del modello sono stati inoltre valutati ulteriori possibili fattori di confondimento:

- differenza di tempo tra misura invasiva e stima non invasiva della pressione centrale
- differenza di frequenza cardiaca tra la misura non invasiva e lo studio invasivo
- presenza/assenza di sindrome coronarica acuta;
- somministrazione di farmaci durante la procedura;
- presenza di valvulopatie;

Questi ultimi possibili fattori di confondimento sono stati valutati in analisi univariate e multivariate come potenziali predittori di errore del modello, ma non hanno evidenziato

una influenza significativa sui risultati finali, per cui nell'ottica di rendere la popolazione inclusa nelle attuali analisi più ampia possibile non sono stati utilizzati come criteri di esclusione finali.

I pazienti inclusi in questo studio sono stati sottoposti ad ecocardiografia transtoracica eseguita da un operatore esperto utilizzando una macchina Philips iE33 (Andover).

Valutazione ecocardiografica

Lo studio ecocardiografico è stato eseguito con un apparecchio Philips IE33 con l'acquisizione di immagini statiche ed in movimento con tecnologia monodimensionale (M-mode), bidimensionale (2D) e color Doppler. L'esame è stato condotto da diversi operatori esperti accreditati EAE (European Association of Echocardiography). I pazienti sono stati esaminati in decubito laterale sinistro tramite le finestre parasternale, apicale, sottocostale e giugulare, in accordo con le indicazioni della American Society of Echocardiography.

I parametri ecocardiografici sono stati indicizzati ove necessario per la superficie corporea (BSA Body Surface Area). La BSA è stata calcolata secondo la formula di Du Bois & Du Bois:

$$BSA (m^2) = 0.007214 \times \text{altezza (m)}^{0.725} \times \text{peso (kg)}^{0.425}.$$

Valutazione dimensioni ventricolo sinistro

La valutazione del ventricolo sinistro è stata effettuata tramite la finestra parasternale asse lungo su immagini bidimensionali: sono stati misurati, mediante la tecnica "leading edge to leading edge," il diametro telediastolico (LV_IDd), il diametro telesistolico (LV_IDS), la parete antero-settale (LV_ASd) e la parete infero-laterale (LV_ILd). La geometria del

ventricolo sinistro è stata definita attraverso la valutazione dello spessore parietale relativo (RWT=Relative Wall Thickness= $2 \times LV_ILd / LV_IDd$).

I volumi sono stati calcolati utilizzando il metodo di Simpson, tracciando il bordo endocardico in diastole ed in sistole in finestra apicale 4-camere e 2-camere.

La frazione di eiezione è stata stimata come il rapporto tra lo stroke volume ed il volume telediastolico:

FE (%) = stroke volume / volume telediastolico

(stroke volume = volume telediastolico - volume telesistolico).

Carotido-femoral PWV

La cfPWV è stata misurata tramite il sistema SphygmoCor (Atcor Medical, Sydney, Australia).

È stato utilizzato il metodo della velocità “foot to foot”: sulla base della forma d’onda pressoria rilevata attraverso la tonometria transcutanea a livello dell’arteria carotide e dell’arteria femorale si è valutata la distanza temporale che intercorre tra i piedi (“feet”) delle due onde, essendo il “piede” il punto più basso dell’onda alla fine della diastole. Lo SphygmoCor System permette di rilevare la forma d’onda pulsatoria dai due differenti siti in maniera sequenziale e di calcolare il tempo di transito usando una registrazione simultanea ECG. La forma d’onda è stata registrata tramite un singolo tonometro ad appianazione dal sito prossimale ed in sequenza dal sito distale in un breve lasso di tempo, in modo tale che variazioni nella frequenza o nel tempo di sistole isovolumetrica non abbiano avuto effetto sul tempo di transito.

La distanza percorsa dall’onda pulsatoria è stata approssimata alla distanza spaziale tra i due siti di rilevamento, misurabile sulla superficie cutanea moltiplicata per fattore 0.8, come da indicazioni delle linee guida.

Conoscendo la distanza percorsa ed il tempo di percorrenza si è ricavata la velocità dell'onda pulsatoria.

Indici emodinamici centrali

Le variabili emodinamiche centrali sono state indagate per mezzo dello SphygmoCor, tramite il sistema dell'analisi non invasiva dell'onda pressoria aortica (PWA = Pulse Wave Analysis), che ha permesso di derivare la forma d'onda pressoria dell'aorta ascendente a partire dalla registrazione dell'onda pressoria radiale, tramite validate funzioni di trasferimento.

L'analisi dell'onda di polso si è articolata in diverse fasi: la registrazione dell'onda a livello radiale tramite tonometri ad appianazione, la sua calibrazione con i valori pressori brachiali, la generazione dell'onda pressoria aortica tramite la funzione di trasferimento.

Durante la registrazione, l'arteria radiale del paziente è stata appiattita dalla pressione dell'operatore tra il sensore e l'osso radiale: la registrazione è stata considerata di buona qualità se le onde registrate di battito in battito erano uniformi, isomorfe, della massima ampiezza possibile, e se l'indice di qualità dell'esame, che tiene conto dell'uniformità delle varie onde registrate nei diversi battiti, era superiore all'80%, come consigliato dalla casa costruttrice.

La calibrazione dell'onda pressoria è stata effettuata tramite misurazione dei valori pressori brachiali, considerando costanti lungo tutto l'albero vascolare la pressione diastolica e la media.

Per la generazione dell'onda è stata utilizzata la validata equazione di trasferimento adottata dal sistema SphygmoCor (Atcor Medical, Sydney, Australia).

L'augmentation index è stato definito come la differenza tra il secondo e il primo picco sistolico dell'onda pressoria centrale o periferica, corrispondenti rispettivamente all'onda riflessa e all'onda incidente, espressa come percentuale della pressione pulsatoria:

$$AIx = (\Delta P/PP) \times 100$$

La differenza tra il primo e il secondo picco (ΔP) è stata inoltre definita augmentation pressure.

La pressione pulsatoria centrale (cPP) è stata calcolata come la differenza tra le pressioni sistolica e diastolica centrali stimate.

Cateterismo aortico

In sala di emodinamica i pazienti sono stati sottoposti alla misurazione invasiva, tramite catetere fluid-filled, dopo adeguata procedura di settaggio dello zero, della pressione arteriosa sistolica aortica invasiva (aoSBP), diastolica invasiva (aoDBP).

Contemporaneamente è stata valutata la pressione brachiale con metodica oscillometrica sul braccio controlaterale.

In particolare, non è stata eseguita alcuna procedura diagnostica o terapeutica aggiuntiva rispetto al normale iter assistenziale. Non è stato somministrato in nessun caso alcun farmaco aggiuntivo o di terapia sperimentale. Lo studio non è stato sponsorizzato da alcuna compagnia farmaceutica o comunque dotata di interessi economici sull'argomento.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale (Comitato Etico Interaziendale A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - A.O. Ordine Mauriziano - A.S.L. TO1 - CEI/330) e tutti i pazienti hanno fornito un consenso informato scritto per partecipare a questo studio.

I dati necessari per il setting paziente-specifico del modello (sesso, età, altezza, peso, pressione arteriosa brachiale, frequenza cardiaca, volumi telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro, carotid-femoral Pulse Wave Velocity (cfPWV)) sono stati forniti tramite database Xcel ai colleghi del Politecnico di Torino, che in cieco rispetto ai valori di pressione arteriosa invasiva misurata hanno fornito il valore di pressione centrale derivato dal modello.

2.3 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS (Statistical Package for the Social Sciences,

SPSS), version2 20 per Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Le statistiche descrittive sono riportate come media \pm deviazione standard (SD) per variabili continue, frequenze e percentuali per le variabili categoriche. La distribuzione normale è stata verificata con un test di Shapiro-Wilkinson.

Un test t di Student a due code per variabili è stata eseguita per determinare una eventuale differenza significativa tra medie con una soglia di $p < 0.05$. Il coefficiente di Pearson è stato calcolato per determinare la correlazione tra misure pressorie invasive e non invasive. L'analisi di Bland-Altman ha permesso la valutazione della dispersione dell'errore nella stima delle pressioni aortiche invasive derivato dal modello.

La regressione lineare multipla è stata utilizzata per evidenziare variabili continue associate all'errore di stima del modello. Sono stati riportati i valori di coefficiente beta standardizzato e l' R^2 del modello di regressione. E' stato inoltre implementato un modello di regressione stepwise per valutare quali fossero i principali determinanti della discrepanza tra valori invasivi e modello.

Risultati

Abbiamo incluso nello studio 64 soggetti (65% sesso maschile) indirizzati al laboratorio di emodinamica della Cardiologia Universitaria dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ospedale Molinette. Le caratteristiche generali della popolazione sono descritte nella tabella 2.

In accordo con la selezione dei pazienti, indirizzati allo studio emodinamico e coronarografico nel sospetto di coronaropatia, la nostra popolazione ha evidenziato un'elevata prevalenza di fattori di rischio coronarico (tab 3). L'età media dei soggetti inclusi nello studio era di 67.1 ± 10 anni; i pazienti inclusi risultavano mediamente in sovrappeso (71% sovrappeso/obesi), con una prevalenza di DM2 del 25%, di ipertensione arteriosa del 85%; il 54% dei soggetti era inoltre fumatore.

Tabella 2 Caratteristiche generali della popolazione

Età (anni)	67.1 ± 10
Altezza (cm)	166.5 ± 9.9
Peso (Kg)	74.3 ± 12
BMI (kg/m^2)	$26,7 \pm 2.6$
Men n (%)	42 (65.3)

BMI: Body Mass Index

Tabella 3 Comorbidità

CAD (dato anamnestico)	34 (53)
STEMI/NSTEMI	14 (21.9)
Ipertensione arteriosa	51 (85)
Diabete Mellito	16 (25)
Dislipidemia	42 (65)
Fumo	35 (54.7)
Sovrappeso/Obesità	46 (71.9)
Coronarie sane	17 (26.6)
Anamnesi di FA	6 (9.4)
Pace maker	2 (3.1)
Valvulopatia moderata/severa	10 (15.6)

CAD: coronary artery disease; STEMI/NSTEMI: ST elevation/NON ST elevation Myocardial Infarction; FA Fibrillazione atriale;

In accordo con l'ampia prevalenza di ipertensione arteriosa i soggetti inclusi nello studio risultavano avere valori pressori brachiali sisto diastolici in un range di ipertensione arteriosa di grado I PAS/PAD_brachiale $146 \pm 17 / 80 \pm 10$ mmHg , con una pressione arteriosa media di 102.4 ± 11 mmHg e una pressione pulsatoria di 65.6 ± 14 mmHg. Il 95% dei soggetti (n=61) era in terapia antipertensiva attiva (tab 4).

Tabella 4 Valori pressori brachiali

PAS_brachiale (mmHg)	146.2±17
PAD_brachiale (mmHg)	80.5 ± 10
PAM_brachiale (mmHg)	102.4 ± 11
PP_brachiale (mmHg)	65.6 ±14

PAS: Pressione arteriosa sistolica; PAD pressione arteriosa diastolica;

PAM pressione arteriosa Media; PP: pressione pulsatoria

I pazienti sono stati sottoposti a valutazione ecocardiografica e misura della pulse wave velocity carotido femorale, variabili input del modello, dati presentati nella tabella 5.

La distanza temporale tra la valutazione della cfPWV e la valutazione aortica invasiva è stata di 38 ± 27 minuti, mentre l'ecocardiografia transtoracica è stata eseguita a circa 51 ± 9 minuti dalla valutazione invasiva. La differenza di pressione arteriosa media tra la valutazione non invasiva e l'invasiva è risultata essere piuttosto contenuta (1.76 ± 7 mmHg) in relazione alla presenza del criterio di esclusione $\Delta PAM > 15$ mmHg, introdotto per ovviare alla differenza temporale non modificabile tra la valutazione non invasiva e invasiva descritta. La differenza di frequenza cardiaca tra la valutazione ecocardiografica e la valutazione invasiva è stata inoltre in media di 4.2 ± 8.7 bpm.

Tabella 5 Variabili input del modello

Frequenza Cardiaca (bpm)	62.1 ±11
Volume telesistolico (mL)	48.2 ±26
Volume telediastolico (mL)	103.3 ± 37
Stroke Volume (mL)	55.1 ±18
Frazione di eiezione (%)	54.8 ±10
C-F Pulse Wave velocity (m/s)	9.08 ±1.7

C-F PWV= carotid femoral pulse wave velocity

Pressioni stimale dal modello e pressioni invasive

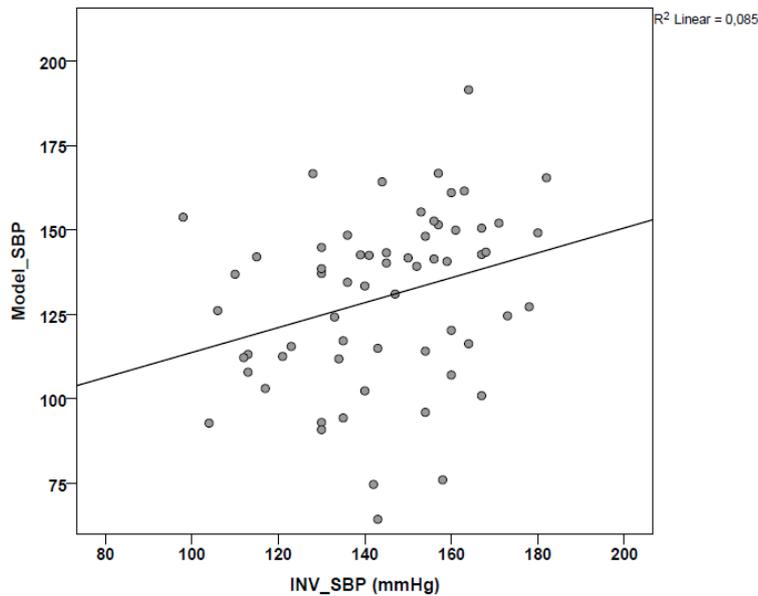
Il modello ha stimato pressioni aortiche sisto-diastoliche di 129.9±25 /69.3±18.6 mmHg mentre le corrispondenti valori di pressione aortica invasiva sono risultati essere 144.3±20.4/78.2±12 mmHg. (tab 6). I valori di pressione sistolica stimata dal modello e i valori invasivi sono risultati essere significativamente correlati, seppur con un coefficiente r di Pearson di 0.29 (p = 0.02 Figura 12). I valori di pressione diastolica hanno evidenziato una forza di correlazione più robusta con un r di Pearson di 0.5 (p<0.001; figura 13). L'errore medio nella stima delle pressioni sistolica centrale è risultato di 14.1±27 mmHg mentre l'errore medio nella stima della pressione diastolica è risultato di 8.3±16.2 mmHg.

6 Valori pressori aortici invasivi e stimati dal modello

aoSBP (mmHg)	144.3±20
aoDBP (mmHg)	78.2±12
modSBP (mmHg)	129.9±25.6
modDBP (mmHg)	69.3±18
Model error (systolic) (mmHg)	14.1±27
Model error (diastolic) (mmHg)	8.3±16

aoSBP= pressione aortica sistolica invasiva; *aoDBP*= pressione aortica diastolica invasiva; *modSBP*=
pressione aortica stimata dal modello; *modDBP*=*pressione diastolica aortica stimata dal modello*;

Figura 12 Scatter plot e retta di regressione dei valori pressori sistolici invasivi e derivati dal modello



INV_SBP: valore di pressione sistolica aortica invasiva, modelSBP: valore di pressione sistolica aortica derivato dal modello matematico

Figura 13 Scatter plot e retta di regressione valori pressori diastolici invasivi e derivati dal modello

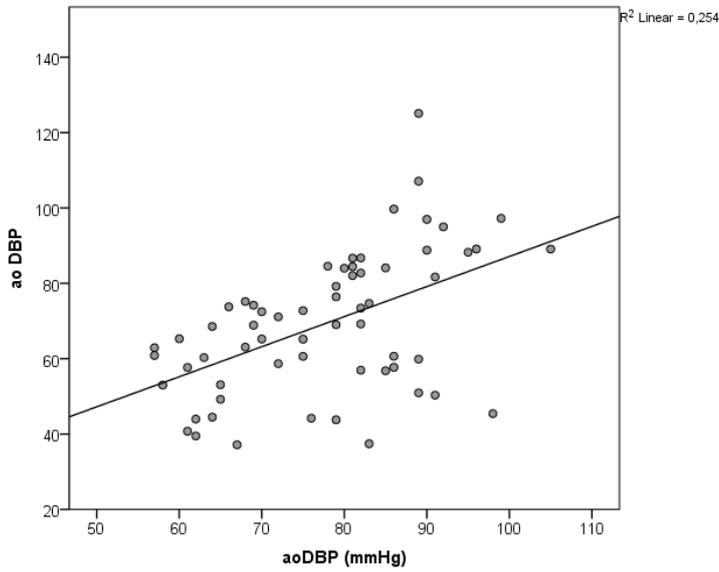
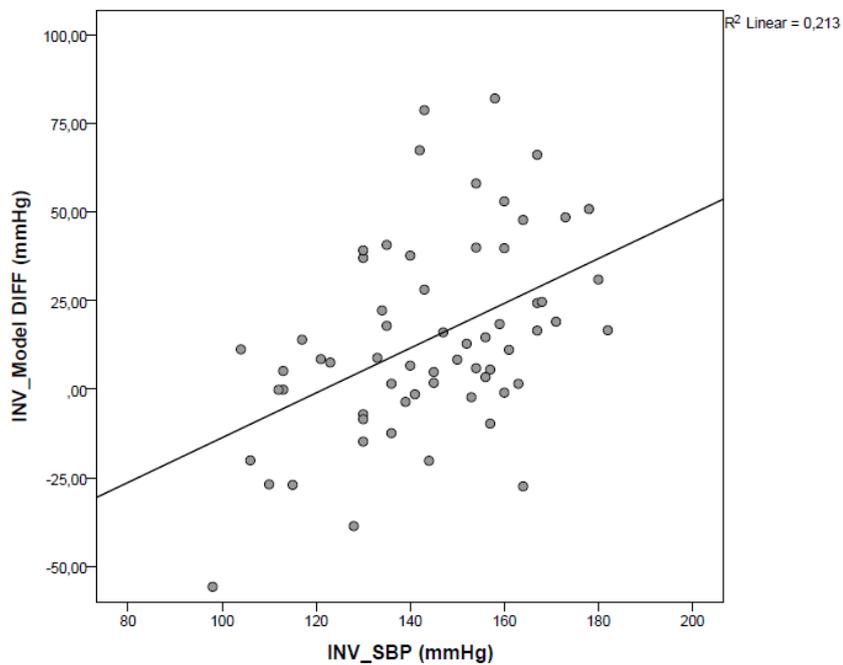
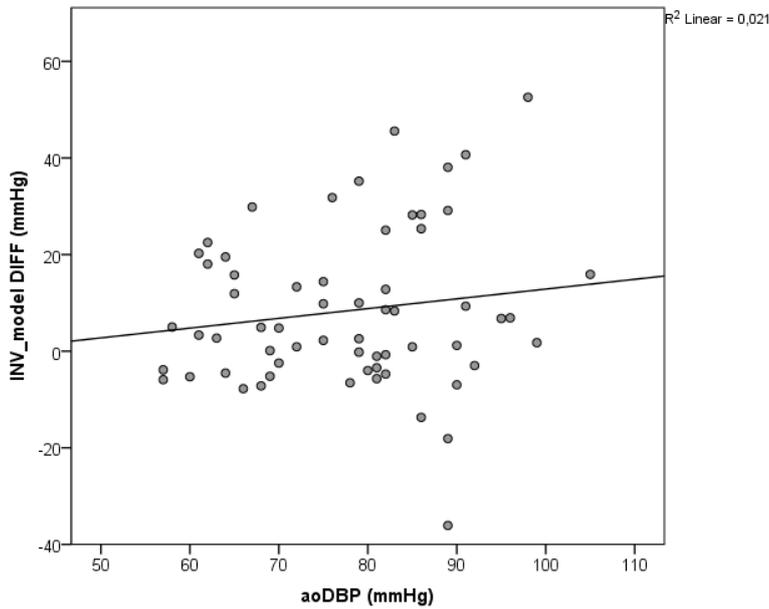


Figura 14 Bland Altman valori pressori sistolici



INV_SBP: valore di pressione aortica invasive; INV_Model DIFF: differenza tra valore invasivo e derivato dal modello

Figura 15 Bland Altman valori pressori diastolici



INV_DBP: valore di pressione aortica invasive; INV_Model DIFF: differenza tra valore invasivo e derivato dal modello

Determinanti errore del modello nella stima della pressione sistolica

Nell'ambito delle analisi per determinare i fattori correlati all'errore della stima del modello sono state eseguite delle analisi di correlazione con tutte le variabili input del modello e procedurali potenzialmente associate all'errore; i fattori che rilevavano una correlazione significativa oppure un trend (sino a $p=0.15$) sono in seguito stati inseriti nel modello di regressione multipla (tabelle 7-9).

Tabella 7 Analisi di correlazione per errore nella stima della pressione sistolica

	<i>r</i> Pearson	<i>p</i>
Età	0.35	0.005
Altezza	-0.28	0.025
Peso	-0.31	0.014
BMI	-0.18	0.16
BSA	-0.32	0.011

BMI: Body Mass Index; BSA Body surface area

Tabella 8 Analisi di correlazione per errore nella stima della pressione sistolica

	<i>r</i> Pearson	<i>p</i>
PAS_brachiale	0.34	0.005
PAD_brachiale	-0.26	0.039
PAM_brachiale	0.01	0.93
PP_brachiale	0.61	<0.001

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD pressione arteriosa diastolica; PAM pressione arteriosa media; PP: pressione pulsatoria

Tabella 9 Analisi di correlazione per errore nella stima della pressione sistolica

	<i>r Pearson</i>	<i>p</i>
cfPWV	0.05	0.69
Volume telediastolico	-0.5	<0.001
Volume telesistolico	-0.5	<0.001
Stroke Volume	-0.31	<0.001
Frazione d'eiezione	0.33	0.009

cfPWV: Pulse Wave velocity carotido femorale;

Netta la differenza tra la media di errore riscontrata nei soggetti di sesso maschile e femminile: la media della differenza tra modello e misura invasive è risultata di 6.5 ± 25 mmHg negli uomini e di 30 ± 25 mmHg nelle donne, con una differenza media di 23.5 mmHg (tab 10).

Tabella 10 Confronto errore medio uomini/donne

Test t di Student	Diff media mmhg	p
Errore uomini/donne	23.51	0.001

I fattori che in analisi univariata hanno dimostrato un'associazione con l'errore del modello sono stati in seguito cimentati in un modello di regressione multipla con accesso delle variabili indipendenti in blocco e in seguito con modalità stepwise (tab 11 e 12).

Tabella 11 Analisi di regressione multipla con accesso in blocco delle variabili

Variabile dipendente: Errore modello per pressione sistolica R² 0.57 ANOVA p<0.001

<i>variabile</i>	<i>beta</i>	<i>P</i>
Età	0.25	0.008
BMI	-0.17	0.056
Sex (M=1)	-0.16	0.084
Volume telediastolico	-0.36	P<0.0001
Pressione sistolica brachiale	0.33	0.001
Differenza di pressione media tra valutazione invasiva e non invasiva	0.36	0.001

BMI: body mass index; sex: genere;

L'analisi di regressione ridimensiona l'effetto della variabile genere sulla differenza tra pressione sistolica stimata e misurata, rendendo l'effetto del sesso borderline come significatività (p=0.08), descrivendo un trend verso un maggior errore nel sesso femminile. Prevale l'effetto di altre variabili, alcune procedurali (differenza di pressione media tra il momento della valutazione non invasiva e quella invasiva), altre legate a variabili input del modello come età (p=0.008), BMI (p=0.056), pressione sistolica brachiale (p=0.001), e volume telediastolico ventricolare sinistro (p=0.001). A parità delle altre variabili si incrementerebbe l'errore nei pazienti più anziani e con BMI inferiore. La pressione sistolica influenza l'entità dell'errore della stima della pressione sistolica aortica, confermando il dato desunto dall'analisi del grafico di Bland-Altman. Nell'analisi di regressione multipla stepwise viene inoltre evidenziato l'associazione del volume

telediastolico con l'errore del modello: in tale indagine tale variabile risulta essere il principale determinante della discrepanza tra modello e misura invasiva: a minori valori di volume telediastolico si associano maggiori valori di errore nella stima della pressione sistolica. Si sottolinea come il modello ottenuto spieghi il 57% della varianza dell'errore del modello (R^2 0.57): tale dato, per un modello che indaga un sistema biologico, risulta essere ben informativo, in quanto sembra focalizzare alcuni tra i principali determinanti della discrepanza tra modello e misura invasiva. Sono inoltre state eseguite le analisi di collinearità tra le variabili introdotte nel modello senza rilevare anomalie potenzialmente invalidanti il modello di regressione (VIF compresi tra 1.03 e 1.17).

Tabella 12 Analisi di regressione multipla con approccio stepwise

Variabile dipendente: Errore modello per pressione sistolica

Variabile	R^2 incrementale
1) Volume telediastolico	0.19
2) Età	0.36 (+0.17)
3) Delta PAM	0.42 (+0.06)
4) Pressione sistolica brachiale	0.52 (+0.1)
5) BMI	0.55 (+0.03)

BMI: body mass index; sex: genere;

Determinanti errore del modello nella stima della pressione diastolica

Per quanto concerne l'errore nella stima della pressione diastolica è stato seguito il medesimo percorso d'indagine utilizzato per la pressione sistolica.

Le analisi di correlazione hanno rilevato un'associazione dell'errore nella stima della pressione diastolica con l'età, il sesso femminile, alcuni parametri antropometrici (non il BMI), la cfPWV, la pressione diastolica brachiale non invasiva.

Tabella 13 *Analisi di correlazione per errore nella stima della pressione diastolica*

	<i>r Pearson</i>	<i>p</i>
Età	0.39	0.002
Altezza	-0.44	<0.001
Peso	-0.28	0.02
BMI	-0.04	0.75
BSA	-0.36	0.004

BMI: Body Mass Index; BSA Body surface area

Tabella 14 Analisi di correlazione per errore nella stima della pressione diastolica

	<i>r</i> Pearson	<i>p</i>
PAS_brachiale	-0.043	0.74
PAD_brachiale	-0.28	0.02
PAM_brachiale	-0.2	0.11
PP_brachiale	0.16	0.21

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD pressione arteriosa diastolica; PAM pressione arteriosa media; PP: pressione pulsatoria

Tabella 15 Analisi di correlazione per errore nella stima della pressione diastolica

	<i>r</i> Pearson	<i>p</i>
cfPWV	0.53	<0.001
Volume telediastolico	-0.1	0.44
Volume telesistolico	-0.16	0.2
Stroke Volume	-0.037	0.78
Frazione d'eiezione	0.19	0.13

cfPWV: Pulse Wave velocity carotido femorale;

Si è confermata anche per la pressione diastolica una differenza significativa tra la media di errore riscontrata nei soggetti di sesso maschile e femminile: la media della differenza

tra modello e misura invasive è risultata di 5.03 ± 15 mmHg negli uomini e di 15.3 ± 16 mmHg nelle donne, con una differenza media di 10.2 mmHg ($p=0.02$).

Tabella 16 Confronto errore medio uomini/donne

Test t di Student	Diff media mmhg	p
Errore uomini/donne	10.2	0.02

I fattori che in analisi univariata hanno dimostrato un'associazione con l'errore del modello sono stati in seguito cimentati in un modello di regressione multipla con accesso delle variabili indipendenti in blocco e in seguito con modalità stepwise. Si è forzata l'introduzione del BMI nel modello di regressione come indice antropometrico in quanto variabile input del modello matematico (l'introduzione di peso e altezza come variabili separate non modificava in modo significativo l'esito del modello, ridimensionava la robustezza dell'associazione del sesso femminile con l'errore, mantenendo un trend: beta standardizzato -0.21 $p=0.06$; l'introduzione della BSA nel modello manteneva invariati i risultati).

Tabella 17 Analisi di regressione multipla con accesso in blocco delle variabili

Variabile dipendente: Errore modello per pressione diastolica R² 0.61 ANOVA

p<0.001

variabile	beta	P
Età	0.06	0.45
BMI	0.09	0.32
Sex (M=1)	-0.3	0.001
cfPWV	0.47	<0.0001
Pressione diastolica brachiale	-0.11	0.22
Differenza di pressione media tra valutazione invasiva e non invasiva	0.48	0.001

BMI: body mass index; sex: genere;

L'analisi di regressione multipla evidenzia un significativo errore del modello nei soggetti di sesso femminile (10 mmHg di errore in più rispetto agli uomini); anche l'introduzione di peso e altezza come variabili separate nel modello non correggeva l'errore descritto nelle pazienti di sesso femminile, descrivendo un trend verso un maggior errore nel sesso femminile (p=0.06). L'implementazione della BSA nel modello inoltre conduceva agli stessi risultati ottenuti con il BMI. Permane anche per l'errore nella stima della pressione diastolica l'effetto di una variabile "procedurale" come la differenza di pressione media tra il momento della valutazione non invasiva e quella invasiva. Per quanto riguarda l'errore diastolico non si evidenzia un effetto significativo della pressione diastolica e dell'età. Tra le altre variabili input del modello resta significativa solamente la cfPWV (p=0.001).

L'importanza della cfPWV viene sottolineato anche dalla analisi di regressione stepwise: la velocità dell'onda di polso risulta essere il principale determinante della discrepanza tra modello e misura invasiva: a maggiori valori di rigidità arteriosa si associano maggiori valori di errore nella stima della pressione diastolica. Il modello ottenuto, in parallelismo con il modello elaborato per la pressione sistolica, spiega una buona parte della varianza dell'errore, circa il 61% (R^2 0.615): Le analisi di collinearità tra le variabili introdotte nel modello non hanno rilevato incompatibilità dei predittori con i presupposti del modello di regressione (VIF compresi tra 1.05 e 1.26).

Tabella 18 Analisi di regressione multipla con approccio stepwise

Variabile dipendente: Errore modello per pressione sistolica

Variabile	R ² incrementale
1) cfPWV	0.24
2) Delta PAM	0.51 (+0.27)
3) Sex	0.61 (+0.1)

cfPWV carotid femoral Pulse Wave velocity; delta PAM: differenza pressione arteriosa media tra la valutazione invasiva e non invasive;; sex: genere;

Discussione

A nostra conoscenza questo lavoro presenta l'originalità di essere il primo tentativo di validazione invasiva di un modello matematico di interazione cuore-albero arterioso per la stima dei parametri emodinamici centrali presente in letteratura. Altri modelli matematici di propagazione dell'onda pressoria lungo l'albero arterioso hanno previsto una validazione semiquantitativa confrontando l'output del modello con valori di riferimento desunti dalla letteratura, ma non sono descritte validazioni invasive. Il modello utilizzato in questo studio rappresenta inoltre uno sforzo di precisione nella scelta di riprodurre l'albero arterioso secondo un approccio multiscala, che modellasse separatamente e facesse interagire cuore, valvola aortica, aorta e diramazioni, resistenze periferiche; inoltre l'albero arterioso è stato modellato secondo le sue caratteristiche viscoelastiche non lineari, con necessità di risoluzione di procedimenti matematici complessi per descrivere adeguatamente la propagazione dell'onda pressoria dal momento dell'eiezione cardiaca alla periferia. Non esistono in letteratura altri lavori che abbiano tentato di validare invasivamente un modello di albero arterioso che tenesse conto delle proprietà viscoelastiche non lineari dell'albero arterioso. Queste fonti di originalità e complessità devono essere tenute in considerazione quando si valutano i risultati preliminari di questo studio.

Per quel che concerne la stima delle pressioni centrali abbiamo evidenziato una modesta correlazione tra i valori stimati dal modello e i valori invasivi di pressione sistolica (r Pearson=0.29), mentre la pressione diastolica risultava essere associata con maggiore forza alla pressione endovascolare aortica (r Pearson=0.5). L'errore medio nella stima della pressione sistolica è risultato essere rilevante (14 mmHg); si è evidenziata inoltre una dispersione dell'errore piuttosto ampia (deviazione standard 27 mmHg). L'errore medio nella stima della pressione diastolica è risultato essere più contenuto (8 mmHg) con una dispersione minore in senso assoluto, ma non relativo (DS 16 mmHg).

Esistono dei fattori procedurali e intrinseci al modello che potrebbero spiegare le fonti di tale errore: abbiamo infatti proceduto all'analisi dei determinanti della discrepanza tra modello e valore invasivo misurato, riuscendo con i dati disponibili a spiegare circa il 50-60% della variabilità dell'errore. Questo dato è da un certo punto di vista utile a evidenziare quali possono essere i punti che necessitano di ulteriore miglioramento nello sviluppo di questo modello.

Esistono fattori procedurali comuni all'errore nella stima della pressione sistolica e diastolica: la differenza di pressione media brachiale tra valutazione invasiva e non invasiva è una variabile che sintetizza la difficoltà a ottimizzare la distanza temporale intercorrente tra l'acquisizione dei dati ecocardiografici e vascolari e la valutazione invasiva endovascolare. Modificazioni anche lievi di frequenza cardiaca e regime emodinamico tra la valutazione non invasiva e la valutazione in sala di emodinamica, oltre che fattori non ponderabili, possono aver influenzato i nostri dati. Questo resta un fattore potenzialmente modificabile in teoria, ma di difficile ottimizzazione nella gestione della sala di emodinamica, che deve per necessità dare la precedenza alla cura della problematica clinica del paziente su cui si sta operando. Una maggiore integrazione e organizzazione del lavoro di ricerca e clinico potrebbe apportare dei miglioramenti nella raccolta dei dati sul versante procedurale.

Altri fattori paiono più strettamente connessi e intrinseci al modello. Da un lato pare evidenziarsi un difetto di adattamento all'invecchiamento e di scaling secondo determinate caratteristiche antropometriche, essendo il BMI e l'età significativamente associati all'errore nella stima della pressione sistolica. Inoltre appare evidente, in particolare per quanto concerne l'errore nella stima della pressione diastolica, l'importanza di una migliore correzione per il genere femminile: l'errore medio nelle donne era maggiore di 23 mmHg per la pressione sistolica e di 10 mmHg per la pressione diastolica. Questo dato potrebbe essere correlato al processo iniziale di validazione del modello matematico, che ha incluso

una validazione in confronto con lo Sphigmocor su una casistica di 51 soggetti di 25 anni di sesso maschile: l'adattamento del modello a questa coorte di soggetti non implica automaticamente, come evidente, un buon adattamento a qualsiasi altra categoria di soggetti più anziani o di sesso femminile. I coefficienti utilizzati per descrivere l'invecchiamento o la differenza di genere potrebbero essere da ottimizzare, anche se tali dati invasivi e anatomici sono scarsi in letteratura: non si tratta infatti di descrivere un invecchiamento del sistema vascolare e cardiaco fisiologico o parafisiologico, ma di introdurre dei potenziali confondenti in relazione all'elevata prevalenza di comorbidità riscontrata nella nostra popolazione (diabete, dislipidemia, fumo, coronaropatia, ipertensione arteriosa).

I fattori antropometrici non spiegano però da soli la difficoltà di adattamento del modello: l'errore nella stima della pressione sistolica era determinato dal volume telediastolico ventricolare indipendentemente dal BMI. Il processo di riproduzione della unità cardiaca nel contesto del modello multiscala, potrebbe essere da ottimizzare, tenendo in considerazione l'effetto di volumi di dimensioni più contenute, volumi che corrispondono ai maggiori errori nel computo della pressione aortica sistolica. La cfPWV è risultata, analogamente al volume telediastolico per la pressione sistolica, il maggior determinante dell'errore nella stima della pressione diastolica, nonostante un criterio di esclusione avesse evitato l'influenza di valori anormalmente elevati di rigidità arteriosa. Questi dati nel complesso indicano la necessità di migliorare la stima dell'elastanza ventricolare nei soggetti con dimensioni più piccole dei ventricoli per migliorare la stima della pressione sistolica aortica; emerge inoltre uno spunto circa l'ottimizzazione della descrizione dell'elastanza vascolare in particolare nei soggetti con maggiore rigidità dell'albero arterioso.

Conclusioni

In questo studio abbiamo cimentato per la prima volta in letteratura un modello matematico di interazione cuore albero vascolare con una validazione invasiva. E' emersa una correlazione significativa tra i valori stimati dal modello e il valore invasivo di pressione sistolica e diastolica, ma la discrepanza in termini assoluti tra le due variabili non permette al momento attuale di implementare il modello matematico nella pratica clinica per la stima di tale parametro. Abbiamo individuato alcuni determinanti di tale errore assoluto, dati che potranno essere utili per un 'ottimizzazione successiva del modello matematico in termini di adattamento ai fenomeni di invecchiamento vascolare e di scaling antropometrico.

E' motivo di soddisfazione valutare il percorso di interscambio e crescita effettuato con i colleghi del Politecnico di Torino: abbiamo cercato di semplificare interazioni che sono di per sé in un ambito di elevata complessità con l'obiettivo ambizioso di descrivere fenomeni che sono influenzati da variabili non costanti e in continuo adattamento come le fluttuazioni della pressione arteriosa, frequenza cardiaca, contrattilità cardiaca. L'ottimizzazione del modello tramite i dati desunti dalle attuali analisi potrebbe in futuro fornire uno strumento utile per la stima dell'emodinamica centrale e delle variabili che governano le proprietà elastiche dell'albero arterioso in termini di elastanza totale dell'albero arterioso, di resistenze periferiche, di impedenza caratteristica all'eiezione ventricolare. Tale approccio olistico alla valutazione delle proprietà elastiche dell'albero arterioso potrebbe fornire spunti per un approccio fisiopatologico alla gestione clinica di alcune condizioni associate ad un invecchiamento vascolare precoce come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'insufficienza renale.

Bibliografia

1. Agabiti-Rosei, E., et al., *Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 154-60.
2. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. Eur Heart J, 2006. **27**(21): p. 2588-605.
3. Sharman, J.E. and S. Laurent, *Central blood pressure in the management of hypertension: soon reaching the goal?* J Hum Hypertens. **27**(7): p. 405-11.
4. Williams, B., et al., *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study*. Circulation, 2006. **113**(9): p. 1213-25.
5. Chen, C.H., et al., *Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function*. Circulation, 1997. **95**(7): p. 1827-36.
6. Pauca, A.L., M.F. O'Rourke, and N.D. Kon, *Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform*. Hypertension, 2001. **38**(4): p. 932-7.
7. Hope, S.A., I.T. Meredith, and J.D. Cameron, *Arterial transfer functions and the reconstruction of central aortic waveforms: myths, controversies and misconceptions*. J Hypertens, 2008. **26**(1): p. 4-7.
8. Hope, S.A., I.T. Meredith, and J.D. Cameron, *Effect of non-invasive calibration of radial waveforms on error in transfer-function-derived central aortic waveform characteristics*. Clin Sci (Lond), 2004. **107**(2): p. 205-11.
9. Khoshdel, A.R., *Time to end a doubt: is pulse wave analysis a valid measure for central arterial blood pressure and arterial stiffness?* J Hypertens, 2007. **25**(3): p. 724-5.
10. Roman, M.J. and R.B. Devereux, *Association of central and peripheral blood pressures with intermediate cardiovascular phenotypes*. Hypertension. **63**(6): p. 1148-53.
11. Turkbey, E.B., et al., *Determinants and normal values of ascending aortic diameter by age, gender, and race/ethnicity in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. J Magn Reson Imaging. **39**(2): p. 360-8.
12. Tosello, F., et al., *Out of proportion proximal aortic remodeling: A subclinical marker of early vascular ageing? A systematic review*. Int J Cardiol, 2016. **223**: p. 999-1006.
13. Milan, A., et al., *Ascending aortic dilatation, arterial stiffness and cardiac organ damage in essential hypertension*. J Hypertens. **31**(1): p. 109-16.
14. Redheuil, A., et al., *Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans*. Hypertension. **55**(2): p. 319-26.
15. Guala, A., et al., *Modelling and subject-specific validation of the heart-arterial tree system*. Ann Biomed Eng, 2015. **43**(1): p. 222-37.
16. Cheng, H.M., et al., *Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: a systematic review and meta-analysis*. Int J Cardiol, 2013. **167**(5): p. 1867-76.

