

UN MODELLO DIDATTICO PER LA SIMULAZIONE DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Gabriele Cevenini*, Paolo Barbini*, Maria Rita Massai*, Lorenzo Chiari^

* Istituto di Chirurgia Toracica, Cardiovascolare e Tecnologie Biomediche, Università di Siena

^ Dipartimento di Elettronica, Informatica e Sistemistica, Università di Bologna

Sommario

Viene presentato un modello pulsante del sistema cardiovascolare completo chiuso ad anello, in grado di affrontare e risolvere aspetti riguardanti la simulazione, l'identificazione e il controllo, in ambito didattico e di ricerca. Disponendo di software per la risoluzione delle equazioni differenziali ordinarie non lineari, la sua implementazione risulta relativamente agevole. Ne viene descritta una realizzazione ottenuta mediante un programma interattivo orientato alla simulazione. Esso consente di simulare una vasta gamma di esperimenti, semplicemente cambiando i parametri che descrivono il modello anche durante la simulazione stessa. La validità didattica del simulatore viene dimostrata dai risultati concernenti la circolazione basale stazionaria e dagli effetti che un improvviso aumento della resistenza periferica produce su di essa.

Introduzione

Lo sviluppo di diversi modelli del sistema cardiovascolare nella sua naturale configurazione ad anello chiuso [1-3] ha permesso di mettere a punto un efficace strumento quantitativo per la verifica di ipotesi sullo stato fisiologico e patologico della circolazione. La loro applicazione si è diffusa ulteriormente con l'avvento dei dispositivi di assistenza ventricolare in quanto ha permesso l'evoluzione di criteri quantitativi e la formulazione di procedure pratiche per l'ottimizzazione dell'assistenza [4]. In questo caso occorre connettere al modello del sistema cardiovascolare un secondo modello rappresentante il dispositivo di assistenza ventricolare usato. Inoltre, per saggiare strategie di controllo, si potrebbe eventualmente aggiungere un ulteriore terzo modello.

Ormai da tempo lo sviluppo di svariati linguaggi di simulazione numerica del tipo CSMP, ACSL, CSSL [5] ha reso possibili molte facilitazioni per ridurre lo sforzo di programmazione relativo sia alla formulazione del modello che all'integrazione numerica.

D'altro canto, frequenti richieste di estensione dei sistemi simulati, come ad esempio l'introduzione di dispositivi di assistenza ventricolare, vengono vantaggiosamente soddisfatte attraverso pacchetti per il progetto assistito da calcolatore, nei quali vengono forniti all'utente un'ampia gamma di strumenti di analisi e progetto [6]. In tali pacchetti devono essere infatti definite solo le connessioni tra ingressi e uscite dei vari sottosistemi, alla stregua di uno schema a blocchi, senza modificare descrizioni già sottoposte a verifica. Questa modularità è indubbiamente un vantaggio sia per il progettista, che può costruire gradualmente e razionalmente le componenti del sistema da modellare, sia per l'utente, e in particolar modo per un utente discente, che vi si pone di fronte con l'obiettivo di comprenderne il più rapidamente e chiaramente possibile il funzionamento.

Sono spesso inoltre disponibili sia sofisticate opzioni grafiche per facilitare interventi interattivi sia la facile memorizzazione dei dati simulati per successive elaborazioni quali l'analisi di sensibilità, la riduzione della complessità del modello, la messa a punto di tecniche di identificazione.

La presentazione è organizzata nel modo seguente. Dapprima è data la descrizione del simulatore del sistema cardiovascolare ad anello chiuso comprendente intrinseci meccanismi di adattamento. Successivamente, sono fornite le informazioni basilari per una sua implementazione software usando il programma di simulazione interattiva SIMNON di cui si dirà più estesamente in seguito.

Del simulatore è stata anche sviluppata, con analoghe caratteristiche in termini di prestazioni e di leggibilità, una versione in ambiente MATLAB. Il maggior vantaggio di questo secondo ambiente consiste soprattutto nelle sofisticate e dettagliate opzioni grafiche e computazionali, che consentono di ottenere interfacce-utente molto più accattivanti, sino a giungere (attraverso gli strumenti forniti dalla Graphical User Interface) alla programmazione di vere e proprie maschere di dialogo interattive di alto livello. Attraverso di esse è per esempio possibile cambiare valore ai parametri del modello, avviare le simulazioni e visualizzarne i risultati in real-time. Queste prerogative, adeguatamente sfruttate, rendono l'ambiente MATLAB più idoneo ai fini didattici. Noi qui però, per ragioni di brevità, ci limiteremo agli aspetti legati alla definizione del modello comuni ai vari ambienti e rimandiamo ad una dimostrazione di utilizzo pratico del software per apprezzarne gli aspetti più strettamente legati alla visualizzazione e al dialogo con l'utente.

Modello del sistema cardiovascolare

In Fig. 1 è mostrato l'analogo elettrico del modello adottato per il sistema cardiovascolare ad anello chiuso. I circoli sistemico e polmonare sono simili a quelli già proposti da vari autori [4, 8], mentre la funzione di pompa del ventricolo sinistro (L) e destro (R) è ripresa da precedenti studi di autori dello stesso gruppo di ricerca [9].

In accordo a questi studi, ogni ventricolo può essere rappresentato, dopo una linearizzazione della superficie pressione-volume-flusso, da un generatore di pressione isovolumico (U) in serie con una elastanza (E) e una resistenza (R) tempo-varianti. Questi ultimi due elementi, a livello ventricolare, tengono conto della dipendenza della pressione rispettivamente dal volume (V) e dalla variazione nel tempo del volume o flusso (\dot{V}). Durante la diastole ogni ventricolo è stato assunto come una camera ad elastanza costante.

La pressione ventricolare P_v resta perciò così definita:

$$P_v = \begin{cases} U + E(V - V_0) + R\dot{V} & \text{(Sistole)} \\ E_d(V - V_0) & \text{(Diastole)} \end{cases} \quad (1)$$

dove: V_0 è il volume di riferimento attorno al quale è stata fatta la linearizzazione; $U=U_0a(t)$ rappresenta la pressione isovolumica al volume V_0 e dipende dal tempo in proporzione alla funzione di attivazione normalizzata $a(t)$ la quale rappresenta l'effetto meccanico dell'accoppiamento eccitazione-contrazione (U_0 è quindi esattamente il picco di pressione isovolumica al volume V_0); $E=E_d+E_s a(t)$ definisce l'elastanza diastolica più quella sistolica tempo-variante; R è la resistenza dovuta alla viscosità del muscolo cardiaco.

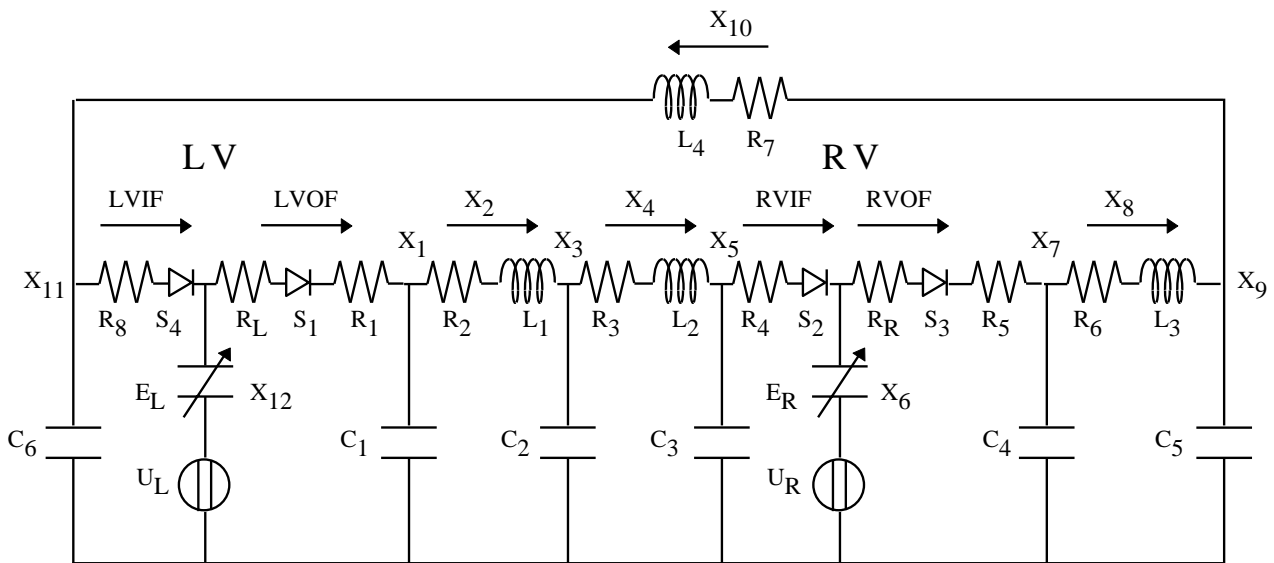


Fig. 1 - Analogo elettrico del modello del sistema cardiovascolare ad anello chiuso.

La dipendenza dal tempo della pressione isovolumica è ben rappresentata dalla funzione $a(t)=[1 - \cos(2\pi t/t_s)]/2$ durante la sistole ($0 \leq t < t_s$) e nulla durante la diastole ($t_s \leq t < t_c$) dove t_s e t_c sono i periodi sistolico e cardiaco [10].

In questa rappresentazione, sono stati considerati i meccanismi di regolazione intrinseci (relativi alla legge di Frank-Starling), per dare al ventricolo la capacità di variare la sua forza di contrazione (ovvero il picco di pressione isovolumica) in funzione del volume di fine diastole.

Nell'analogo elettrico un diodo ideale (S) in serie con una resistenza, modella il comportamento unidirezionale e resistivo lineare delle valvole di ingresso ed uscita. È stata trascurata la funzione pompante degli atri, mentre le loro caratteristiche elastiche si sono incluse nelle complianze venose (C3 e C6).

I circoli sistemico e polmonare sono descritti ciascuno da due reti RLC in cui le induttanze e le resistenze rappresentano le proprietà inerziali e viscosive del flusso ematico, mentre le capacità corrispondono alle proprietà elastiche delle pareti dei vasi. La sezione ad alta pressione arteriosa dei circoli sistemico e polmonare è caratterizzata da modelli a due compartimenti (C1-C2 e C4-C5 rispettivamente), separati dalle corrispondenti sezioni a bassa pressione (C3 e C6) dalle resistenze periferiche sistemica (R3) e polmonare (R7).

Il sistema risultante è pertanto a parametri concentrati, non lineare e non stazionario ed è completamente definito da dodici equazioni differenziali le cui corrispondenti variabili di stato rappresentano variazioni di volume, pressioni compartimentali e flussi intercompartimentali.

I valori dei parametri relativi a una condizione circolatoria normale nell'uomo [8] sono riportati nella sezione PAR di tabella III, dove le unità di misura per la pressione il volume e il tempo sono quelle classiche emodinamiche, vale a dire mmHg, cm^3 e sec, rispettivamente.

Variando opportunamente il valore di uno o più parametri possono facilmente essere simulate innumerevoli altre condizioni circolatorie.

Programma di simulazione

Negli anni recenti è stato sviluppato un ampio numero di pacchetti software per il progetto di sistemi di controllo [6]. Tuttavia solo un numero limitato di essi permette sia la simulazione di sistemi non lineari, sia l'interconnessione fra sottosistemi e il facile scambio di dati tra pacchetti di elaborazione e controllo dei segnali [11].

Quello da noi adottato nel presente lavoro è il SIMNON [12], un programma interattivo per simulare sistemi dinamici la cui versione 2.01, licenziata dalla SSPA Systems nel 1995 per personal computer, è stata sviluppata in ambiente WINDOWS.

Quando si studiano i sistemi continui, come nel nostro caso, il programma di simulazione richiede di porre le equazioni nella classica forma che descrive lo spazio degli stati, ossia $\mathbf{X} = f(\mathbf{X}, \mathbf{U}, t)$, dove \mathbf{X} è il vettore di stato, \mathbf{U} è il vettore di ingresso e t il tempo. La descrizione del sistema è contenuta nel file CIRC (vedi tabella I) dove possiamo distinguere quattro sezioni principali. Dapprima vengono dichiarate le variabili di stato (X), le loro derivate prime (dX) e il tempo (T). Nella seconda sezione vengono calcolate le variabili ausiliarie: il periodo sistolico (T_s), la funzione di attivazione (A), le pressioni isovolumiche (U) sinistra (L) e destra (R), l'elastanza ventricolare (E), la caduta di pressione sui rami contenenti le valvole (Z), lo stato delle valvole (S) e le variabili di uscita assunte essere i flussi di ingresso ad entrambi i ventricoli e di uscita dagli stessi e le pressioni ventricolari.

Le equazioni differenziali sono state definite nella terza sezione: è abbastanza agevole verificarne la loro corrispondenza con l'analogo elettrico del modello di Fig. 1. La descrizione del sistema termina con la sezione dedicata all'assegnamento dei parametri.

Si può notare come la descrizione del sistema sia molto semplice da introdurre e modificare. Inoltre, non è necessaria alcuna modifica per connettere CIRC ad altri sistemi continui o discreti per simulare, ad esempio, gli effetti di meccanismi di controllo nervoso e/o dispositivi di assistenza ventricolare.

SIMNON riceve informazioni dall'utente attraverso comandi per: la scelta di algoritmi di integrazione numerica, la compilazione, la registrazione di variabili su file per successive elaborazioni, l'inizializzazione delle variabili di stato, la simulazione, la grafica. Inoltre può essere definita a parte una sequenza di comandi di uso frequente ("macro").

TABELLA 1

Descrizione SIMNON del sistema cardiovascolare ad anello chiuso di Fig. 1

CONTINUOUS SYSTEM CIRC

Dichiarazione delle variabili di sistema

State X1 X2 X3 X4 X5 X6 X7 X8 X9 X10 X11 X12
 Der DX1 DX2 DX3 DX4 DX5 DX6 DX7 DX8 DX9 DX10 DX11 DX12
 Time T

Variabili ausiliarie

Ts=.16+.3*Tc
 Tm=mod(T,Tc)
 A=if Tm<Ts then (1-cos(2*PI*Tm/Ts))/2
 else 0
 PI=4*atan(1.)
 UL=ULO*A
 UR=URO*A
 EL=ELD+ELS*A
 ER=ERD+ERS*A
 Z1=UL+X12*EL-X1
 Z2=X5-UR-X6*ER
 Z3=UR+X6*ER-X7

Z4=X11-UL-X12*EL
 S1=IF Z1>0 THEN 1 ELSE 0
 S2=IF Z2>0 THEN 1 ELSE 0
 S3=IF Z3>0 THEN 1 ELSE 0
 S4=IF Z4>0 THEN 1 ELSE 0
 LVOF=Z1*S1/(RL+R1)
 RVIF=Z2*S2/R4
 RVOF=Z3*S3/(RR+R5)
 LVIF=Z4*S4/R8
 LVP=UL+EL*X12-RL*LVOF
 RVP=UR+ER*X6-RR*RVOF

Derivate

DX1=(S1*Z1/(RL+R1)-X2)/C1
 DX2=(X1-R2*X2-X3)/L1
 DX3=(X2-X4)/C2
 DX4=(X3-R3*X4-X5)/L2
 DX5=(X4-S2*Z2/R4)/C3
 DX6=S2*Z2/R4-S3*Z3/(RR+R5)

DX7=(S3*Z3/(RR+R5)-X8)/C4
 DX8=(X7-R6*X8-X9)/L3
 DX9=(X8-X10)/C5
 DX10=(X9-R7*X10-X11)/L4
 DX11=(X10-S4*Z4/R8)/C6
 DX12=S4*Z4/R8-S1*Z1/(R1+RL)

Assegnamento dei parametri

Tc:.8

 C6:46.7
 END

La tabella II mostra la “macro” GOCIRC usata per simulare due cicli consecutivi in condizioni stazionarie. SIMNON dispone di diverse routine per l’integrazione numerica di equazioni differenziali ordinarie fra cui il predittore-correttore di Hamming e Runge-Kutta con o senza aggiustamento automatico del passo d’integrazione. In GOCIRC, col comando Algor RKFIX, è stato scelto il metodo di Runge-Kutta con passo costante. Il successivo comando in tabella II, Syst CIRC, esegue la compilazione del file CIRC. Il comando Store seguito da una sequenza di variabili (pressione aortica X1, pressione venosa-atriale destra X5, flusso in uscita dal ventricolo sinistro LVOF, flusso in ingresso al ventricolo destro RVIF) implica la loro registrazione nel file FCIRC.

Il comando INIT permette di assegnare valori iniziali alle variabili di stato, nel nostro caso valori basali per una circolazione di tipo stazionario. La simulazione inizia col comando SIMU col quale si specificano, nell’ordine, i tempi iniziale, finale e incrementale e il file su cui registrare le variabili definite col comando Store.

Infine la sezione grafica permette di mostrare su schermo una o più variabili durante la simulazione o in tempi successivi, riprendendo i dati registrati su file. La macro GOCIRC, tramite il comando SPLIT, divide lo schermo in due finestre in cui le variabili X1 e X5 sono disegnate usando una scala automatica (ASHOW), sebbene, con altri comandi, sia possibile definire una scala manuale e rappresentare anche più di due variabili sulla stessa o in diverse finestre grafiche.

TABELLA 2	
Sequenza dei comandi generanti i grafici in Fig. 2	
MACRO GOCIRC	
Scelta dell’algoritmo di integrazione - Compilazione - Memorizzazione	
Algor RKFIX Syst CIRC Store X1 X5 LVOF RVIF	
Assegnamento dei valori iniziali - Simulazione e registrazione su file FCIRC	
Init X1 : 71.132 Init X12 : 112.76 Simu 0 1.6 0.002/FCIRC	
Grafica	
Split 2 1 Ashow X1 Ashow X5 END	

Risultati e discussione

In Fig. 2 sono riportati i grafici di due cicli consecutivi, in condizione basale e regime stazionario, delle pressioni aortica (X1) e venosa-atriale destra (X5) e dei flussi in uscita dal ventricolo sinistro (LVOF) e in ingresso al ventricolo destro (RVIF); queste rappresentano le variabili alle porte del quadripolo sistemico.

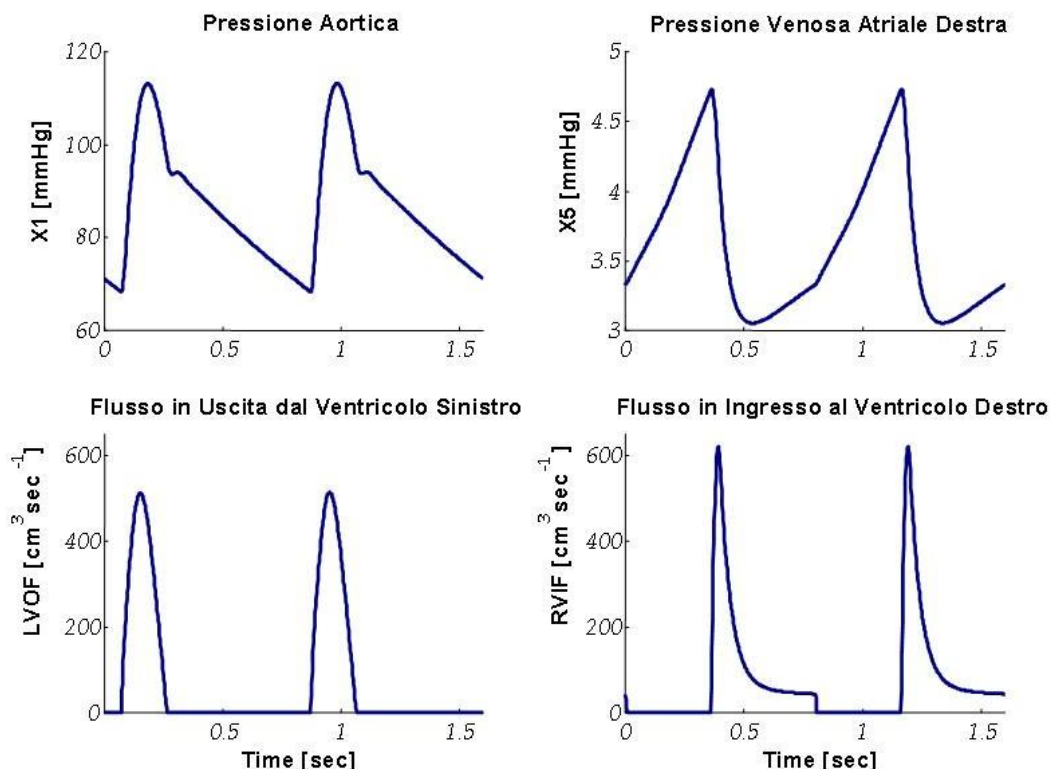


Fig. 2 - Andamento nel tempo di varie grandezze sistemiche in condizioni basali e regime stazionario

Per gli scopi del simulatore gli andamenti sia qualitativo che quantitativo possono essere ritenuti soddisfacenti. In particolare, la forma d'onda della pressione aortica mostra la caratteristica onda appena successiva alla chiusura della valvola aortica, dovuta essenzialmente a effetti inerziali. Nel LVOF non è tuttavia presente alcun riflusso a causa del modello di valvola unidirezionale.

L'andamento della pressione venosa-atriale destra (RVAP) mostra un rapido aumento dopo la chiusura della valvola atrio-ventricolare. Appena dopo l'apertura di questa valvola, la pressione subisce una rapida caduta per poi ricrescere lentamente. Purtroppo, l'aver considerato l'atrio puramente passivo circa la compliance venosa, non permette di enfatizzare la tipica onda dovuta alla contrazione atriale che si presenta alla fine della diastole.

Inoltre, anche i valori numerici di flussi e pressioni sono tipici di una condizione circolatoria normale. Per esempio, la pressione aortica assume un minimo a circa 70 mmHg e un massimo appena al di sotto di 115 mmHg. Analogamente, la RVAP varia da 3 a 5 mmHg. Il flusso aortico raggiunge il suo massimo pari a circa 500 cm³/s durante la sistole, mentre il massimo del flusso

d'ingresso al ventricolo destro supera di poco i $600 \text{ cm}^3/\text{s}$. Infine, il volume per battito è di circa 60 cm^3 corrispondente a una frazione di eiezione del 40%.

La tabella III mostra gli effetti di un comando DISP alla fine della simulazione riportando i valori correnti ed iniziali di tutte le variabili di stato (STATE ed INIT), delle derivate (DER), dei parametri (PAR) e delle variabili (VAR). La sezione PAR fornisce direttamente i valori dei parametri impiegati per simulare una condizione normale. Si può notare come al tempo di simulazione $T = 1.6 \text{ s}$ sta iniziando il terzo ciclo ($T_m = 0$). Un confronto fra stati iniziali e correnti mostra come sia stata raggiunta una condizione di regime stazionario. Le valvole di uscita sono chiuse (S1 e S2 sono uguali a zero), mentre le valvole di ingresso sono aperte (S2 e S4 valgono 1) in accordo col segno del corrispondente salto di pressione (Z1, Z3, Z2 e Z4). Le elastanze sinistra e destra (EL ed ER) sono ai loro valori diastolici, mentre le pressioni isovolumiche sono nulle in quanto è ancora nulla la funzione di attivazione A.

La Fig. 3 mostra il transitorio seguente un raddoppio improvviso della resistenza periferica sistemica alla fine della diastole del secondo ciclo. Il risultato è stato ottenuto cambiando il parametro R3 usando il comando PAR R3:2 (il valore basale è R3:1) e continuando la simulazione. Per raggiungere il nuovo regime stazionario si sono resi necessari approssimativamente dieci cicli. Esso è caratterizzato da una più alta pressione media arteriosa, da una più bassa pressione atriale e da una diminuzione della pulsatilità delle pressioni. L'ultimo effetto è in realtà meno marcato dei precedenti. Per esempio, la pressione aortica media aumenta di circa il 36% contro una diminuzione del 25% nella pulsatilità pressoria (differenza tra pressioni sistolica e diastolica). La Fig. 3 fa vedere anche gli effetti prodotti dalla variazione della resistenza periferica sulla forma d'onda pressoria. Si può notare ad esempio come il primo ciclo transitorio di pressione aortica presenti un leggero aumento del suo valore massimo e un più marcato aumento del suo minimo. Ciò è dovuto al fatto che la fase diastolica, puramente passiva, è fortemente influenzata da variazioni di resistenza che determinano la costante di tempo del decadimento (si vedano le variazioni nella pendenza diastolica). D'altronde, durante la fase diastolica, le variazioni di resistenza sono avvertite solo quando hanno prodotto modifiche nella pressione influenzanti la funzione di pompa del cuore.

In presenza di variazioni della resistenza periferica, il meccanismo di regolazione intrinseca, chiamato comunemente "autoregolazione eterometrica", gioca un ruolo importante nel bilanciare le uscite delle parti destra e sinistra. Infatti, un aumento di pressione aortica causa una corrispondente diminuzione nel volume di sangue eiettato dal ventricolo sinistro ("stroke volume") e, di conseguenza, una diminuzione della pressione atriale destra (si veda Fig. 3). A sua volta, questa riduzione di pressione di riempimento, in accordo al meccanismo detto di Frank-Starling, provoca una diminuzione del volume eiettato a destra (di circa il 25%) e ciò bilancia quello sinistro.

TABELLA 3

Comando DISP : visualizzazione dei valori correnti, delle derivate, delle variabili ausiliarie e dei parametri

CONTINUOUS SYSTEM CIRC

TIME:	T	1.6000				
STATE:	X1	71.112	X2	8.8880	X3	70.516
	X4	67.337	X5	3.3285	X6	105.52
	X7	13.417	X8	0.78636	X9	13.393
	X10	23.836	X11	11.294	X12	112.76
INIT:	X1	71.132	X2	8.8900	X3	70.537
	X4	67.359	X5	3.3268	X6	105.46
	X7	13.416	X8	0.78612	X9	13.392
	X10	23.830	X11	11.295	X12	112.76
DER:	DX1	-40.400	DX2	-5.4654	DX3	-40.033
	DX4	-41.318	DX5	1.1952	DX6	43.433
	DX7	-8.7373	DX8	-3.4281	DX9	-8.6330
	DX10	-102.67	DX11	0.40652	DX12	4.8520
PAR:	Tc	0.80000	PI	3.1416	ULO	50.000
	URO	24.000	ELD	0.10000	ELS	1.3750
	ERD	3.00000E-02	ERS	0.32880	RL	8.00000E-02
	R1	3.75100E-03	R4	3.75100E-03	RR	1.75000E-02
	R5	3.75100E-03	R8	3.75100E-03	C1	0.22000
	R2	6.75000E-02	L1	8.25000E-04	C2	1.4600
	R3	1.0000	L2	3.60000E-03	C3	20.000
	C4	9.00000E-02	R6	3.37600E-02	L3	7.50000E-04
	C5	2.6700	R7	0.10130	L4	3.08000E-03
	C6	46.700				
VAR:	Ts	0.40000	Tm	0.00000E+00	A	0.00000E+00
	UL	0.00000E+00	UR	0.00000E+00	EL	0.10000
	ER	3.00000E-02	Z1	-59.836	Z2	0.16292
	Z3	-10.251	Z4	1.81999E-02	S1	0.00000E+00
	S2	1.0000	S3	0.00000E+00	S4	1.0000
	LVOF	0.00000E+00	RVIF	43.433	RVOF	0.00000E+00
	LVIF	4.8520	PLV	11.276	PRV	3.1655

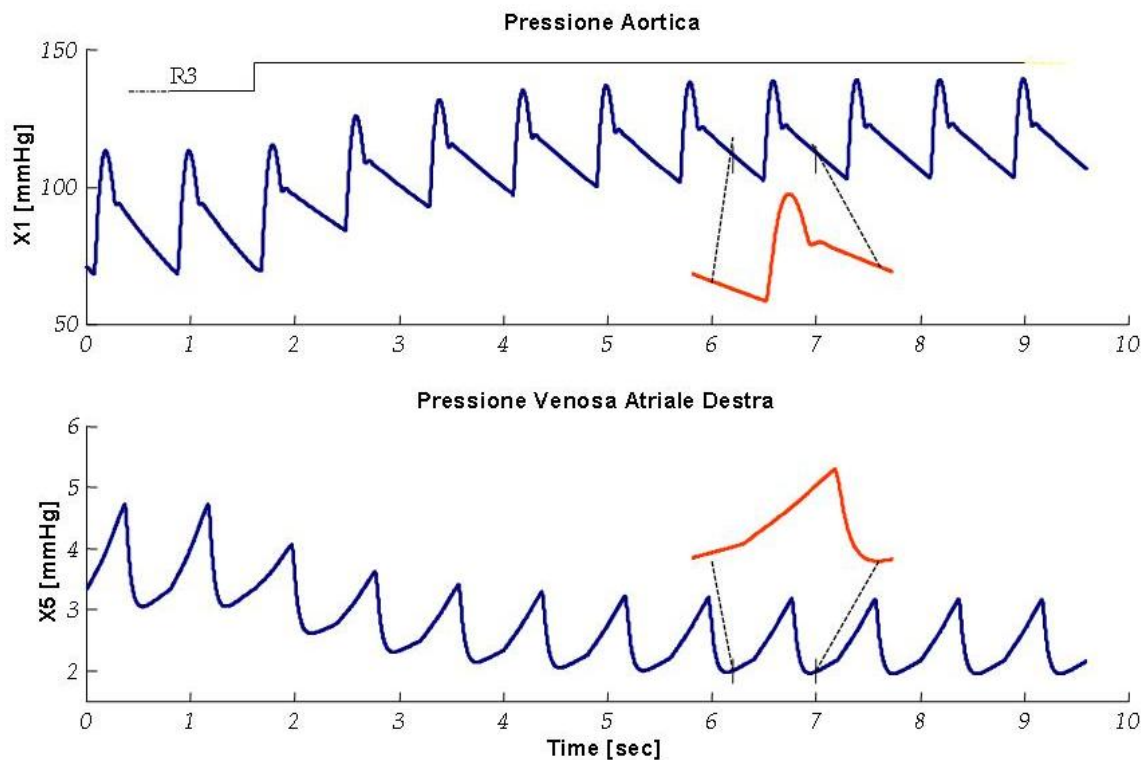


Fig. 3 - Transitorio dopo un improvviso raddoppio della resistenza periferica rispetto al valore basale.

I principali vantaggi derivanti dall'uso di un pacchetto software per la simulazione a scopo didattico del sistema cardiovascolare, possono essere sinteticamente espressi nel modo seguente: (i) veloce e facile implementazione delle procedure; (ii) semplice riadattabilità delle descrizioni del sistema; (iii) controllo estensivo sugli errori; (iv) facilitazioni sulla grafica e sulla registrazione dei risultati su supporti di memoria di massa; (v) interazione semplice ed intuitiva fra programma ed utente.

La comprensione della meccanica del sistema cardiovascolare, particolarmente complessa e talvolta complicata ulteriormente dalla presenza di dispositivi esterni di ausilio alla circolazione, trae grandi vantaggi dall'uso di validi modelli di simulazione al computer, specialmente laddove si rende indispensabile valutare gli effetti prodotti da rilevanti eventi patologici senza ricorrere alla sperimentazione su cavie.

Bibliografia

- [1] Pater L., Van den Berg J.W., *An electrical analogue of the entire human circulatory system*, Med. Electr. Biol Eng, vol. 2, pp. 161-166, 1964.
- [2] Beneken J.E.W., De Wit R., *A physical approach to hemodynamic aspects of the human cardiovascular system*, in Physical Bases of Circulatory Transport, E.B. Reeve and A.C. Guyton (Eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 1-46, 1967.
- [3] Milnor W.R., *Hemodynamics*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1982.
- [4] McInnis B.C., Guo Z.W., Lu P.C., Wang, J.C., *Adaptive Control of Left Ventricular Bypass Assist Devices*, IEEE Trans Autom Control, vol. 30, pp. 322-329, 1985.
- [5] Korn G.A., Wait J.V., *Digital Continuous-system Simulation*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1978.
- [6] Jamshidi M., Herget C.J., *Computer-aided Control Systems Engineering*, North-Holland, Amsterdam, The Netherlands, 1985.
- [7] *MATLAB and SIMULINK Reference Guides*, the MathWorks, Inc, 1992.
- [8] Reul H., Minamitami H., Runge J., *A hydraulic analog of the systemic and pulmonary circulation for testing artificial hearts*, Proc. ESAO, vol. II, pp. 120-127, 1975.
- [9] Avanzolini G., Barbini P., Cappello A., Cevese A., *Time-varying mechanical properties of the left ventricle - A computer simulation*, IEEE Trans Biomed Eng, vol. 32, pp. 756-763, 1985.
- [10] Sunagawa K., Yamada A., Senda Y., Kikuchi Y., Nakamura M., Shibahara T., Nose, Y., *Estimation of the hydromotive source pressure from ejecting beats of the left ventricle*, IEEE Trans. Biomed Eng, vol. 27, pp. 299-305, 1980.
- [11] Spang H.A., *Experience and future needs in computer-aided control design*, IEEE Control Syst Mag, vol. 5, pp. 18-21, 1985.
- [12] Astrom K.J., Wittenmark B., *Computer-Controlled Systems: Theory and Design*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.J., pp. 408-420, 1984.