

# Capítulo 6

## Conclusiones

El sistema nervioso central (SNC) realiza el control principal del sistema cardiovascular. El sistema nervioso central procesa la información que recibe de varios sensores situados en el sistema cardiovascular y controla este sistema en respuesta a la información recibida. La utilización de técnicas de modelado y simulación permite estudiar y predecir la actuación de estos controladores en los diferentes componentes del sistema cardiovascular. El análisis de la regulación realizada en el sistema cardiovascular por el SNC, y su aplicación a pacientes con afecciones coronarias, puede resultar de gran ayuda en el diagnóstico y elección de la terapia más adecuada.

No existen muchos trabajos y aportaciones previos en el campo del modelado y simulación del sistema nervioso central de control. Los principales modelos desarrollados son obtenidos de las señales del sistema cardiovascular registradas durante experimentación con animales. Unos forman parte del control de un modelo del sistema cardiovascular para la regulación de un parámetro determinado. Otros corresponden a estudios más específicos llevados a cabo para analizar la actuación de algún control en alguna cámara cardíaca. Todos los modelos desarrollados de los controladores del SNC de control ayudan a conocer mejor este complejo sistema, aunque cada uno de ellos está dirigido a diferentes campos de interés.

El trabajo desarrollado en esta tesis se ha orientado principalmente a la identificación, modelado y simulación del SNC de control del sistema cardiovascular, y su aplicación en pacientes con afecciones coronarias. Para alcanzar un mejor conocimiento del SNC de control se estudia el modelo del sistema cardiovascular global, formado por el modelo del sistema hemodinámico y por el modelo de los reguladores del SNC de control que actúan sobre el sistema hemodinámico. Con este fin se han realizado aportaciones en el modelado del sistema hemodinámico y en el modelado del SNC de control, desarrollando dos modelos de este sistema, uno mediante ecuaciones diferenciales y otro mediante modelado paramétrico no lineal, comparándose sus resultados.

La simulación del modelo del sistema cardiovascular global permite predecir las respuestas cardiovasculares cuando los controladores del SNC son activados por aumentos de las presiones intratorácica e intraabdominal, maniobras muy frecuentes en la vida ordinaria de los pacientes. Una de estas respuestas es la relación suministro-demanda de oxígeno del miocardio, que su estudio permite conocer los valores que pueden provocar arritmias letales y en consecuencia la muerte súbita.

A continuación se enumeran más detalladamente las aportaciones de la tesis y las posibles extensiones futuras de este trabajo.

## 6.1 Aportaciones de la tesis

Las principales aportaciones de esta tesis se encuentran en el campo del modelado y simulación del sistema cardiovascular. A continuación se exponen los principales puntos en los que se realiza una contribución original para el mejor conocimiento del control del sistema cardiovascular en pacientes con afecciones coronarias, y de las posibles causas que conllevan un alto riesgo de muerte súbita.

En primer lugar, se realiza el desarrollo e implementación de un modelo del sistema hemodinámico, específico para el análisis de los mecanismos del SNC de control. Dicho modelo está basado en las ecuaciones características de mecánica de

fluidos aplicadas a los vasos sanguíneos. El modelado se realiza mediante ecuaciones diferenciales lineales, planteadas a partir de las ecuaciones de Navier-Stockes, y elementos no lineales.

El modelo del sistema hemodinámico está formado por las cuatro cámaras cardíacas y el sistema arteriovenoso, incluyendo entre otros la circulación pulmonar, coronaria, intestinal, y abdominal. Se consideran las características no lineales debidas a las válvulas venosas, venas colapsables y válvulas cardíacas. Se introducen mejoras en las ecuaciones correspondientes a las válvulas mitral, tricúspide y aórtica. Además, en el modelo se han incorporado los efectos del sistema respiratorio.

El modelo hemodinámico desarrollado es suficientemente detallado para simular variables clínicas de interés con gran fiabilidad. De este modo permite estudiar la incidencia de los aumentos de presión intratorácica e intraabdominal sobre la función cardíaca.

En segundo lugar, se realiza el desarrollo e implementación de un modelo del sistema nervioso central que controla al sistema hemodinámico. Se modelan los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico mediante funciones de transferencia lineales y elementos no lineales. Se presenta un modelo del control de la resistencia coronaria que contiene un elemento no lineal de dos posiciones con histéresis, en serie con un sistema de primer orden. Este controlador corresponde a un grupo *A* de pacientes. Otro modelo identificado contiene un elemento no lineal de dos posiciones con zona muerta e histéresis, en serie con un sistema de primer orden. Este controlador corresponde a un grupo *B* de pacientes. También se desarrollan los controladores de la frecuencia cardíaca, resistencia periférica, contractilidad miocárdica y tono venoso, mediante elementos lineales y no lineales, que incluyen saturaciones, histéresis, retardos, etc.

En tercer lugar, se identifica un modelo paramétrico no lineal NARMAX, del sistema nervioso central que controla el sistema hemodinámico. Este modelado consiste en la expansión funcional de la salida del sistema en términos de las entradas y salidas en instantes de tiempo previos. La expansión funcional se realiza mediante un algoritmo de ortogonalización rápida sin crear explícitamente

funciones ortogonales. Se elabora un método para la determinación de la estructura óptima del modelo no lineal y la selección de los términos lineales más significativos, minimizando una función de error. Se identifican modelos independientes para cada controlador perteneciente al SNC de control, y con estructuras que caracterizan a cada uno de ellos.

En cuarto lugar, se realiza el ensamblaje del modelo del sistema hemodinámico con el modelo de ecuaciones diferenciales del SNC de control, y con el modelo NARMAX del SNC de control. Se realiza la validación de cada uno de los modelos del sistema cardiovascular desarrollados, con la consiguiente estimación paramétrica particularizada para cada paciente. Se desarrolla una metodología específica para llevar a cabo esta estimación paramétrica.

En quinto lugar, se desarrolla un estudio comparativo entre los dos modelos propuestos del sistema nervioso central que controla el sistema cardiovascular, en cuanto a las características de la estimación paramétrica, tiempo de ejecución de las simulaciones, y función de error entre los resultados obtenidos por simulación y los datos clínicos. Estos datos experimentales han sido obtenidos en el Servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, correspondientes a un grupo de pacientes con afecciones coronarias y un grupo sin afecciones.

En sexto lugar, se presenta la explotación del modelo. El modelo permite el cálculo del área presión-volumen del ventrículo izquierdo, que presenta una buena correlación con la demanda de oxígeno del miocardio, difícil de medir directamente con la instrumentación actual de cateterismo. Se estudia la predicción de la relación suministro-demanda de oxígeno del miocárdico cuando el sistema se perturba con diferentes morfologías de las señales de presión intratorácica e intraabdominal. Los resultados obtenidos dan respuesta a la controversia existente sobre si resulta beneficioso o no realizar una maniobra de Valsalva en pacientes con lesiones coronarias. Para los pacientes con controlador *A* de la resistencia coronaria resulta perjudicial realizar maniobras de amplitud 50% mayor, o duración 50% mayor, a la maniobra de referencia, pues en la fase IV de la MV resulta un aporte de oxígeno insuficiente con relación a la demanda por parte del miocardio, pudiendo ser el inicio

de un proceso que conduce a la muerte súbita. Sin embargo para los pacientes con controlador  $B$  resulta beneficioso la realización de todas las maniobras consideradas, pues tanto en la fase II como en la IV se obtienen valores  $RSD/RSD_0$  superiores a la unidad.

Como conclusión se puede afirmar que los resultados de este estudio tienen una importante aplicación en la prevención de la muerte súbita de origen cardíaco.

## 6.2 Extensiones Futuras

El trabajo que se presenta en esta tesis en modo alguno ha pretendido ser un tema cerrado. El comportamiento del sistema cardiovascular y en particular los determinantes cardiovasculares de la muerte súbita dependen de múltiples factores, cuyos estudios complementarios permitirán mejoras en el diagnóstico de las enfermedades cardíacas.

Como extensiones futuras del trabajo realizado pueden considerarse la incorporación de algunos aspectos fisiológicos del corazón, que favorecerían un estudio más profundo de su funcionamiento y una mejor comprensión de la evolución del flujo sanguíneo coronario y la demanda de oxígeno miocárdico. Sin embargo este planteamiento conlleva disponer de registros clínicos de un mayor número de variables cardíacas, lo cual sólo es posible obtenerlas de experimentos con animales, por el alto riesgo que supone obtenerlas en pacientes hospitalizados.

Por otra parte resultaría de gran interés la utilización de este modelo del sistema cardiovascular identificado, y la metodología de estimación paramétrica descrita, para estudiar la influencia de las evoluciones de la presión intratorácica e intraabdominal sobre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio en pacientes con marcapasos y pacientes con el corazón denervado tras el trasplante cardíaco. Ello permitiría contribuir al estudio del comportamiento fisiológico de los controladores del sistema nervioso central sobre el corazón denervado. La colaboración con el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau permitirá disponer de registros, obtenidos en

el laboratorio de cateterismo, de pacientes con el corazón trasplantado.

El software de simulación puede ser una herramienta valiosa para la enseñanza asistida por computador de la fisiología cardiovascular, tanto para el funcionamiento del sistema nervioso central de control como para el sistema hemodinámico. En esta línea sería conveniente incorporar modelos farmacocinéticos que permitan el análisis del efecto de diferentes fármacos sobre el funcionamiento del sistema cardiovascular.

Por último, otra extensión futura de la tesis se sitúa en la línea de aplicar la metodología elaborada, para la determinación de la estructura óptima de modelos NARMAX, al modelado de la señal ECG. Será de gran utilidad tanto para el diagnóstico automático de arritmias, como a la compresión de datos electrocardiográficos.

## Referencias

- Ashikawa K., Kanatsuka H., Suzuki T., Taskishima T. (1986), "Phasic blood flow velocity pattern in epimyocardial microvessels in the beating canine left ventricle", Cir. Res., vol. 59, pp. 704-712.**
- Augé J.M. (1990), "El flujo coronario y su relación con los requerimientos miocárdicos de oxígeno durante la maniobra de Valsalva", Tesis doctoral, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona.**
- Barnea O., Jaron D. (1990), "A new method for the estimation of the left ventricular pressure-volume area", IEEE Trans. on Biom. Eng., vol. 37, no. 1, pp. 109-111.**
- Benchimol A., Wang T.F., Desser K.B., Gartlan J.L. (1972), "The Valsalva maneuver and coronary arterial blood flow velocity", Ann. Intern. Med., vol. 77, pp 357-360.**
- Beneken J.E., Rideout V.C. (1968), "The use of multiple models in cardiovascular system studies: Transport and perturbation methods", IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME-15, no. 4, pp. 281-289.**
- Berant M., Gassner S. (1969), "The Valsalva maneuver and unexplained sudden death in asthma", Clin. Pediatr., vol. 8, pp. 732-734.**

- Beyar R., Sideman S.** (1986), "Left ventricular mechanics related to the local distribution of oxygen demand throughout the wall", *Cir. Res.*, vol. 58, no. 1, pp. 664-667.
- Beyar R., Sideman S.** (1987), "Time-dependent coronary blood flow distribution in left ventricular wall", *Am. J. Physiol.*, vol. 21, no. 252, pp. H417-H433.
- Billings S.A., Leontaritis I.J.** (1982), "Parameter estimation techniques for nonlinear systems", 6th IFAC Symp. Ident. Sys. Param. Est. Washington, D.C., pp. 427-432.
- Billings S.A., Voon W.S.F.** (1984), "Least squares parameter estimation algorithm for nonlinear systems", *Int. J. Sys. Sci.*, vol. 15, pp. 601-615.
- Billings S.A., Voon W.S.F.** (1986), "A prediction-error and stepwise-regression estimation algorithm for non-linear system", vol. 44, no. 3, pp. 803-822.
- Birta L.G.** (1984), "Optimization in simulation studies", en *Simulation and model-based methodologies: an integrative view*, Oren T.I., Zeigler B.P., Elzas M.S. (eds.), Nato ASI series.
- Blum E.K.** (1972), "Numerical analysis and computation", Addison Wesley (ed.), Reading, Mass.
- Broyden C.G.** (1967), "Quasi-Newton methods and their application to function minimization", *Math. of Comp.*, vol. 21, pp. 368-381.
- Brunken R., Mardelkern M., Phelops M.E., Shelbert L.R.** (1986), "Regional perfusion gluco-metabolism and wall motion in patients with chronic electrance diographic Q wave infarctions: evidence for persistance of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography", *Circulation*, vol. 73, pp. 951-962.
- Burattini R., Borgdorff P., Gross D.R., Baiocco B., Westerhof N.** (1991), " Systemic autoregulation counteracts the carotid baroreflex", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 38, no. 1, pp. 48-55.



- Cellier F.E.** (1982), "Progress in modelling and simulation", Cellier F.E. (ed.), Academic Press.
- Cellier F.E.** (1991), "Continuous system modelling", Cellier F.E. (ed.), Springer-Verlag.
- Coleman T.G.** (1985), "Mathematical analysis of cardiovascular function", IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME-32, no. 4, pp. 289-283.
- Chilian W.M., Eastham C.L.** (1986), "Microvascular distribution of coronary vascular resistance in beating left ventricle", Am. J. Physiol., vol. 20, pp. 117-122.
- Chon K.H., Holstein-Rathlou N.H., Marsh D.J., Marmarelis V.Z.** (1991), "Nonlinear analysis of tubuloglomerular feedback", Ann. Int. Conf. of the IEEE in Med. and Biol. Soc., vol. 13, no. 5, pp. 2252-2253.
- Ellenbogen K.A., Mohanty P.K., Szentpetery S., Thames M.** (1989), "Arterial baroreflex abnormalities in heart failure. Reversal after orthotopic cardiac transplantation", Circulation, vol. 79, pp. 51-58.
- Emerson R.C., Korenberg M.J., Citron M.C.** (1990), "Cortical computation of motion energy: location on the squarer", Ann. Int. Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc., vol. 12, no. 4, pp. 1882-1983.
- Eykhoff P.** (1974), "System identification", Eykhoff P. (ed.), John Wiley and Sons.
- Farré J.R.** (1982), "Aportación a la simulación híbrida del sistema cardiovascular", Tesis Doctoral, E.T.S. Enginyers Industrials, Univesitat Politècnica de Catalunya.
- French A.S., Korenberg M.J.** (1990), "Analysis of a nonlinear cascade model for sensory encoding by modification of ion channels", Ann. Int. Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc., vol. 12, no. 1, pp. 0025-0026.

- Goldstein Y., Beyar R., Sideman S.** (1988), "Influence of pleural pressure variations on cardiovascular system dynamics: a model study", *Med.&Biol. Eng.&Comput.*, vol. 26, pp. 251-259.
- Guasch A., Huber R.** (1985), "Towards a specification of the structure for CSSL", 11th IMACS World Congress.
- Guyton A.C.** (1986), "Textbook of medical physiology", eds. W.B. Sanders company.
- Hung G., Brillinger D.R., Stark L.** (1979), "Interpretation of kernels II", *Math. Biosci.*, vol. 47, pp. 159-187.
- Hyndman B.W.** (1972), "A digital computer simulation of the human cardiovascular system", *Inform. J.*, vol. 10, no. 1, pp. 8-35.
- Igarashi Y., Suga H.** (1986), "Assessment of slope of end-systolic pressure-volume line of in-situ dog hearts", *Amer J. Physiol.*, vol. 250, pp. H685-H692.
- Ingles M.** (1985), "What every engineer should know about computer modelling and simulation", Marcel Dekker.
- Intyre K.M., Vita J.A., Lambrew C.T., Freeman J., Loscalzo J.** (1992), "A noninvasive method of predicting pulmonary - capillary wedge pressure", *N. Englan. J. Med.*, vol. 327, pp. 1715-1720.
- Jaron D., Moore T.W., Bai J.** (1988), "Cardiovascular responses to acceleration stress: A computer simulation", *Proc. of IEEE*, no. 76, vol. 6, pp. 700-707.
- Karplus W.J.** (1983), "The spectrum of mathematical models", *Perspectives in Computing*, vol. 3, no. 2, pp. 4-13.
- Katona P.G., Barnet O., Jackson W. D.** (1967), "Computer simulation of the blood pressure control of the heart period", in *Baroreceptors and hypertension*, P. Kezdi (ed.), Pergamon, Oxford, pp 191-199.

- Kheir N.A.** (1988), "System modelling and computer simulation", Marcel Dekker.
- Korenberg M.J.** (1973), "Identification of nonlinear differential systems", Proc. Joint Automatic Control Conf., pp. 597-603.
- Korenberg M.J., French A.S., Voo S.K.L.** (1988), "White-noise analysis of nonlinear behavior in an insect sensory neuron: kernel and cascade approaches", Biol. Cybern, vol. 58, pp. 313-320.
- Korenberg M.J.** (1989), "A robust orthogonal algorithm for system identification and time-series analysis", Bio. Cybern., vol. 60, pp. 267-276.
- Labovitz A.J., Dincer B., Mudd G., Aher V.T., Kennedy H.L.** (1985), "The effects of Valsalva maneuver on global and segmental left ventricular function in presence and absence of coronary artery disease", Am. Heart J., vol. 109, pp. 259-264.
- Leaning M.S., Pullen H. E., Carson E. R., Finkelstein L.** (1983), "Modelling a complex biological system: the human cardiovascular system", Trans. Inst. Meas. Control, vol. 5, pp. 71-86.
- Leontaritis I.J., Billings S.A.** (1985), "Input-Output parametric models for nonlinear systems; Part I - Deterministic Nonlinear Systems; Part II - Stochastic Nonlinear Systems", Int. J. Control, vol. 41, pp. 303-359.
- Ljung L.** (1987), "System identification", Ljung L. (ed), Prentice-Hall.
- Marcus M.L., Wilson R.F., White R.F., White C.W.** (1987), "Methods of measurement of myocardial blood flow in patients: a critical review", Circulation, vol. 76, pp. 245-253.
- Marmarelis V.Z.** (1979), "Error analysis and optimal estimation procedures in identification of nonlinear Volterra systems", Automatica, vol. 15, pp. 161-174.

- Marmarelis V.Z.** (1991), "A nonlinear model of the distal neurons in the retina", Ann. Int. Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc., vol. 13, no. 5, pp. 2256-2257.
- Martin J.F., Schneider A.M., Mandel J.E., Prutow R.J., Smith N.T.** (1986), "A new cardiovascular model for real-time applications", Transactions of soc. comp. simul., vol. 3, no. 1, pp. 31-65.
- McIlroy M.B., Hardgrave V.K., Targett R.C.** (1990), "A model of the pulmonary arterial bed in adults and infants", Computers and Biomedical Research, no. 23, pp. 130-138.
- Moore T.W., Jaron D.** (1991), "Cardiovascular model for studying circulatory impairment under acceleration", IEEE Eng. in Med. and Biol., vol. 10, no. 1, pp. 37-40.
- Nag Library** (1987), "Minimizing or maximizing a function", NAGLIB: 1449/1417: MKG, vol. E04.
- Nelder J.A., Mead R.** (1965), "A Simplex method for function minimization", Comp. J., vol. 7, pp. 308-313.
- Palatini P., Pessina A.C.** (1987), "Valsalva's maneuver for evaluating the integrity of baroreceptor reflex arc", Arch. Intern. Med., vol. 147, pp. 614-615.
- Pepine C.J., Wiener L.** (1979), "Effects of the Valsalva maneuver on myocardial ischemia in patients with coronary artery disease", Circulation, vol. 59, no. 6, pp. 1304-1311.
- Peterson L.H.** (1964), "Vessel wall stress-strain relationship", en Pulsatile Blood Flow, E.O. Attinger (eds.), New York, McGraw-Hill, pp.263-274.
- Powel M.J.D.** (1970), "A survey of numerical methods for unconstrained optimization", SIAM Review, vol. 12.

- Rice J.R.** (1966), "A theory of condition", *SIAM J. Numer. Anal.*, vol. 3, pp. 287-310.
- Rugh W.J.** (1981), "Nonlinear system theory: the Volterra-Wiener approach", Johns Hopkins Univ. Press., Baltimore.
- Sagawa K.** (1973), "Advances in biomedical engineering", vol. 3, ed. J.H.V. Brown, J.F. Dickson, A.P. Academic.
- Sagawa K., Maughan L., Suga H., Sunagawa K.** (1988), "Cardiac contraction and the pressure-volume relationship", Oxford University Press.
- Sanders J.S., Marck A.L., Ferguson D.W.** (1989), "Importance of arrive baroreflex in regulation of sympathetic responses during hypotension. Evidence from sympathetic nerve recordings in humans", *Circulation*, vol 79, pp. 83-92.
- Schetzen M.** (1980), "The Volterra and Wiener theories of nonlinear systems", Wiley (ed.), New York.
- Shimada K., Kitazumi T., Ogura H., Sadakane N., Ozawa T.** (1986), "Effects of age and blood pressure on the cardiovascular response to the Valsalva maneuver", *JAGS*, vol. 34, pp. 431-434.
- Snyder M.F., Rideout V.C.** (1969), "Computer simulation studies of the venous circulation", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 16, pp. 325-334.
- Stewart J.H., Gray H.H., Cawin A.J.** (1989), "Measurement of coronary sinus flow by thermodilution: observations on the effect of respiratory and a review of the potencial sources of error", *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, vol. 17, pp. 207-211.
- Sud V.K., Srinivasan R.S., Charles J.B., Bung M.V.** (1992), "Mathematical modelling of flow distribution in the human cardiovascular system", *Med. & Biol. Eng. & Comp.*, vol. 30, pp. 311-316.

- Suga H., Sagawa K.** (1974), "Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle", *Cir. Res.*, vol. 35, pp. 117-126.
- Suga H., Hisano R., Goto Y., Yamada O., Igarashi Y.** (1983), "Effect of positive inotropic agents on the relation between oxygen consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricle", *Circ. Res.*, vol. 53, pp. 306-318.
- Ursino M.** (1990), "Computer analysis of the main parameters extrapolated from the human intracranial basal artery blood flow", *Comp. and Biom. Res.*, vol. 23, pp. 542-559.
- Valsalva A.M.** (1704), "De aure humana tractatus", Bologna, Pisari.
- Vallverdú M., Augé J.M., Crexells C., Caminal P.** (1989), "Computer aided analysis of the coronary flow controller", *Proc. V Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering*, pp. 224-225.
- Vallverdú M., Korenberg M.J., Caminal P.** (1991a), "Model identification of the neural control of the cardiovascular system using narmax models", *Proc. 18th Annual International Conference in Computers in Cardiology*, IEEE Computer Society, pp. 585-588.
- Vallverdú M., Korenberg M.J., Caminal P.** (1991b), "A narmax model of the neural control of the cardiovascular system", *Proc. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 13, no. 5, pp. 2319-2320.
- Vallverdú M., Augé J.M., Caminal P.** (1991c), "Parametric modelling of central nervous system control using armax and narmax models", *Proc. IV International Symposium on Biomedical Engineering*, pp. 405-406.
- Vallverdú M., Korenberg M.J., Caminal P.** (1992), "Identificación de un modelo del control nervioso del sistema cardiovascular utilizando modelos

narmax", *Porc. XII Reunión Anual de la Agrupación Española de Bioingeniería*, pp. 47-48.

**Vallverdú M., Crexells C., Caminal P. (1993)**, "Cardiovascular responses to intrathoracic pressure variations in coronary disease patients: a computer simulation", *Technical and Health Care, European society for engineering and medicine*, (aceptado, pendiente publicación).

**Volterra V. (1930)**, "Theory of functions and of integral and integro-differential equations", *Dover Publications, New York*.

**Watanabe A., Stark L. (1975)**, "Kernel method for nonlinear analysis: identification of a biological control system", *Math. Biosci.*, vol. 27, pp. 99-108.

**Webster J.G. (1992)**, "Measurement of flow and volume of blood", *Webster (ed.), Medical Instrumentation application and design, Houghton Mifflin Co.*

**Wiener N. (1958)**, "Nonlinear problems in random theory", *The Technology Press MIT and Wiley, New York*.

**Ying S., Chiaramida S. (1992)**, "Simulation of hemodynamics and regulatory mechanisms in the cardiovascular system based on a nonlinear and time-varying model", *Simulation*, vol. 59, pp. 28-36.