

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA



FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Tesi di laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**VALUTAZIONE IN VITRO ED IN VIVO DELLA
FUNZIONALITÀ EMODINAMICA DI PROTESI
VALVOLARI AD IMPIANTO PERCUTANEO**

Relatore: Prof. Francesca Maria Susin

Laureanda: Eleonora Giorgino

ANNO ACCADEMICO 2010/2011

INDICE

INTRODUZIONE.....	5
1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE.....	7
1.1. Il cuore.....	7
1.2. Il ciclo cardiaco.....	9
1.3. La circolazione sanguigna e i vasi sanguigni.....	10
1.4. Le valvole cardiache.....	11
1.4.1. Patologie della valvola aortica.....	13
1.4.1.1. Stenosi aortica.....	13
1.4.1.2. Insufficienza aortica.....	16
2. VALVOLE PROTESICHE D'IMPIANTO.....	19
2.1. Valvole protesiche.....	19
2.1.1. Protesi valvolari meccaniche.....	20
2.1.2. Protesi valvolari biologiche.....	25
2.1.3. Valvole meccaniche e biologiche a confronto.....	28
2.2. Malfunzionamento delle valvole protesiche.....	28
3. DINAMICA DEL FLUSSO EMATICO.....	29
3.1. Introduzione.....	29
3.2. Parametri in presenza di patologie.....	29
3.2.1. Parametri globali in presenza di stenosi valvolare.....	29
3.2.1.1. Quantificazione del TPG_{max}	35
3.2.1.2. La sezione di vena contratta.....	37
3.2.1.3. Calcolo di TPG_{net}	39
3.2.2. Parametri globali in presenza di insufficienza valvolare.....	41
3.2.2.1. Valutazione del rapporto d_{jet}/d_{LV}	42
3.2.2.2. Valutazione di L_{jet}	43
3.2.2.3. Valutazione di $A_{jet,vc}$	43
3.2.2.4. Valutazione di V_r	44

4. VALVOLE PERCUTANEE.....	45
4.1. Generalità.....	45
4.2. Metodologie d'impianto.....	45
4.2.1. Approccio transapicale.....	46
4.2.2. Approccio transfemorale.....	46
4.2.3. Storia delle valvole percutanee.....	47
4.3. Metodologie di utilizzo e di studio in vivo e in vitro.....	49
4.3.1. Sperimentazione.....	49
4.3.1.1. Pulse Duplicator.....	50
4.3.1.2. Ecocardiografia.....	51
4.4. Analisi della letteratura scientifica.....	51
4.4.1. Selezione dei tessuti.....	55
4.4.2. Parametri per misure emodinamiche.....	56
4.4.2.1. Studi condotti sul lavoro transvalvolare.....	57
4.5. Risultati ottenuti e limiti nelle applicazioni.....	58
4.5.1. Risultati ottenuti.....	59
4.5.2. Limiti nelle applicazioni.....	65
 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE.....	 67
 BIBLIOGRAFIA.....	 69

INTRODUZIONE

Lo scopo di questa tesina è quello di presentare una panoramica delle protesi valvolari ad impianto percutaneo, concentrandosi sulla valutazione delle loro funzionalità emodinamiche negli studi in vivo e in vitro.

Nella prima parte si descrive il sito anatomico d'interesse, il cuore, e il funzionamento delle sue valvole, che, in posizione aperta, devono permettere il normale flusso sanguigno, e, in posizione chiusa, ne devono impedire il reflusso. Si riportano, anche, due patologie che possono colpire le valvole, quando non funzionano correttamente: la stenosi, o restringimento, e l'insufficienza, o rigurgito di sangue refluo. Per tali malfunzionamenti valvolari, si è sviluppato il caso della valvola aortica esponendo le cause e gli effetti di queste valvulopatie.

In seguito, si sviluppa la descrizione delle valvole meccaniche e biologiche, facendone un confronto, ed esponendo, per entrambe, vantaggi e svantaggi del loro impiego.

Di seguito, si analizzano i parametri fluidodinamici indicativi della gravità patologica sotto esame e il comportamento del flusso sanguigno.

Infine, si presentano le valvole protesiche cardiache per via percutanea attualmente in uso e in sviluppo. Si possono descrivere, così, gli approcci transfemorale e transapicale e anche i processi evolutivi che hanno portato alla loro realizzazione. Dall'analisi della letteratura scientifica, si pone l'attenzione sullo strumento utilizzato in fase di sperimentazione, quale il Pulse Duplicator, dispositivo che simula l'attività del cuore, e la metodica diagnostica non invasiva di visualizzazione delle strutture cardiache interne, tramite l'ecocardiogramma. Inoltre, si riportano i risultati degli studi condotti per la selezione del tessuto migliore e i parametri fluidodinamici ottenuti con l'impianto percutaneo attraverso catetere, sia in condizioni normali, che in condizioni di bioprotesi degenerata con il reimpianto di una valvola-in-valvola. Per tali studi si riportano i risultati positivi, ma anche i limiti del loro impiego.

In chiusura verranno tratte delle conclusioni sulle tecnologie presentate e le innovazioni che ci si può aspettare di ottenere.

CAPITOLO 1

ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE

1.1 Il cuore

Il cuore è un organo cavo prevalentemente costituito da tessuto muscolare; è posto nella cavità toracica tra lo sterno e la colonna vertebrale [figura 1.1a] ed è il responsabile della circolazione sanguigna. Esso è come una pompa che, attraverso un movimento involontario ritmico, è in grado di creare la pressione sufficiente in modo che tutte le parti dell'organismo ricevano sufficiente sangue.

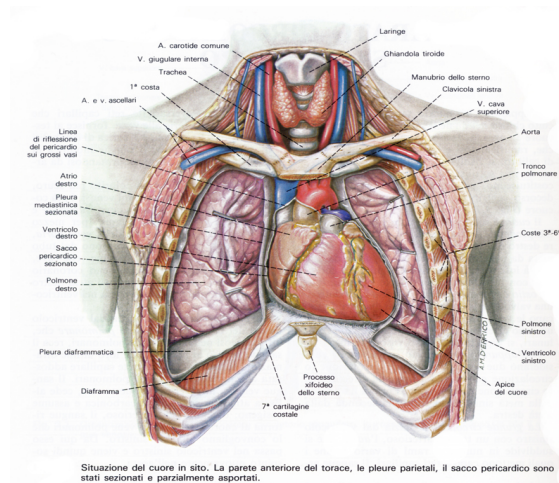


Figura 1.1a: collocazione del cuore all'interno dell'organismo umano

Il sacco fibrosiero che avvolge il cuore e le radici dei grossi vasi è il pericardio. È composto da una membrana esterna (pericardio fibroso) e da una membrana interna chiusa a doppio stato (pericardio sieroso) costituita dai due foglietti parietale e viscerale. Fra i due strati è compreso uno spazio virtuale, la cavità pericardica, contenente una piccola quantità di fluido pericardico. È situato nel mediastino, dietro il corpo dello sterno e delle cartilagini dalla seconda fino alla sesta costa. La sua base è aderente alla superficie superiore del tendine centrale del diaframma. Il pericardio fibroso, rivestito da cellule endoteliali, è fissato alla parete toracica, mentre la parte sierosa aderisce perfettamente al cuore costituendo l'epicardio, strato esterno della parete cardiaca. Esso è un tessuto connettivo contenente capillari sanguigni, capillari linfatici e fibre nervose. La parete del cuore contiene anche altri due strati: lo strato intermedio, il miocardio, costituito da fibre muscolari cardiache e lo strato interno, l'endocardio, costituito da cellule endoteliali che hanno la funzione di favorire lo scorrimento del sangue all'interno del cuore per evitare coaguli.

Il cuore è costituito da due parti, cuore destro e cuore sinistro, mai in comunicazione fin dalla nascita poiché si ha una doppia circolazione: la circolazione polmonare e la circolazione sistemica [figura 1.1b].

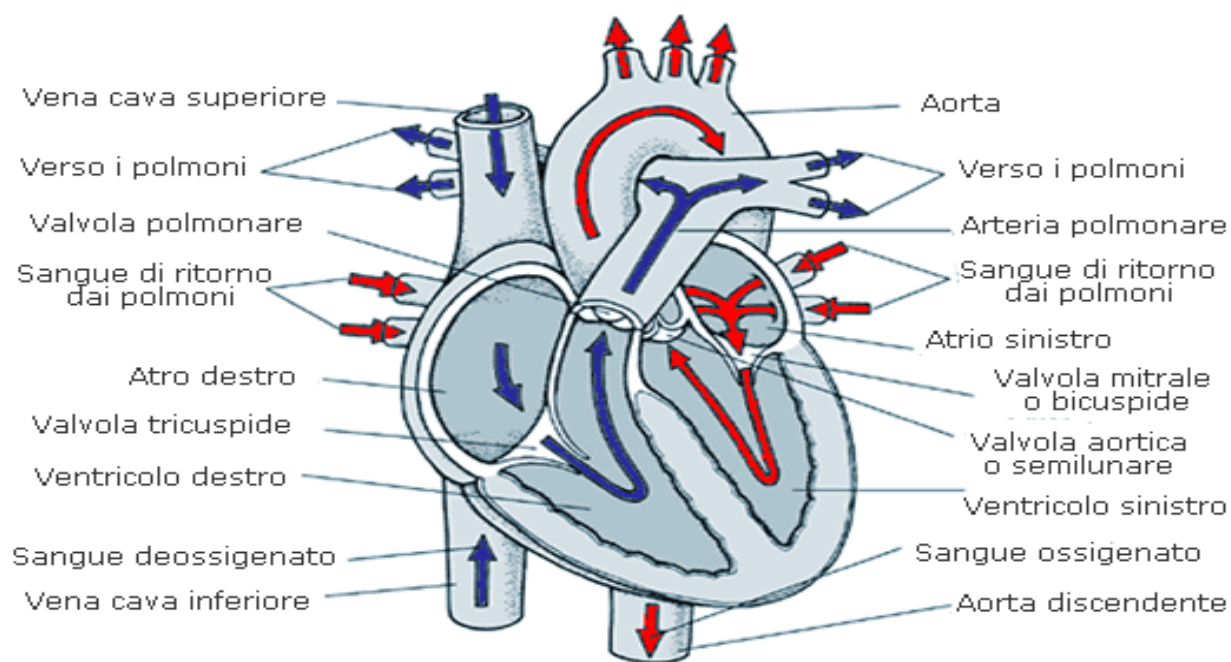


Figura 1.1b: Il distretto cardiaco nelle sue principali componenti. Le frecce indicano il percorso che il sangue fa all'interno del cuore.

La circolazione polmonare è il circuito di vasi che parte dalla parte destra del cuore, il quale pompa sangue deossigenato ai polmoni per poi farlo arrivare alla parte sinistra. La circolazione sistemica, invece, tramite la parte sinistra del cuore, pompa il sangue ossigenato verso i tessuti per riacquisire anidride carbonica e ritornare al cuore destro.

Ciascuna delle due parti del cuore è divisa in atri e ventricoli. La loro funzione è quella di pompare il sangue spingendolo nei due circoli. Gli atri sono collocati nella parte superiore del cuore e sono costituiti da uno strato di tessuto muscolare sottile. I ventricoli sono costituiti da uno spesso strato muscolare, si trovano nella parte inferiore del cuore e sono separati tra loro da un setto, il setto interventricolare. Atri e ventricoli sono separati fra loro dal setto interatriale. Ciascun atrio comunica con il ventricolo corrispondente attraverso le valvole cardiache.

L'atrio destro raccoglie lo sbocco delle due vene cave e del seno coronarico. La vena cava superiore sbocca, priva di valvole, nella parte posteriore della parete superiore dell'atrio (detta volta dell'atrio). La vena cava inferiore, attraverso la valvola di Eustachio, sbocca nella parete inferiore. Il seno coronarico sbocca nell'atrio, attraverso la valvola di Tebesio, facendoci giungere il sangue venoso. La parete settale corrispondente all'atrio destro presenta una depressione chiamata Foro ovale di Botallo. L'ampio orifizio dell'ostio venoso atrio-ventricolare destro, in corrispondenza della parete inferiore dell'atrio è dotato di una valvola detta tricuspide.

Nell'atrio sinistro confluiscono quattro vene polmonari. La valvola bicuspide, o mitralica, si trova nella parte inferiore dell'atrio.

La valvola tricuspidale mette in collegamento atrio destro e ventricolo destro, mentre la valvola mitrale collega atrio sinistro e ventricolo sinistro. La valvola polmonare permette la comunicazione tra ventricolo destro e l'arteria polmonare e la valvola aortica collega il ventricolo sinistro all'aorta. Il compito di tutte le suddette valvole è quello di fare in modo che il sangue proceda in un'unica direzione durante il ciclo cardiaco, impedendo il reflusso.

1.2 Il ciclo cardiaco

La pressione sanguigna rappresenta la manifestazione meccanica della contrazione cardiaca ed è il fattore principale del processo della circolazione sanguigna.

Le valvole cardiache si aprono e si chiudono come le valvole meccaniche, scandendo così le due fasi cardiache, e cioè la fase di rilassamento, la diastole, e la fase di contrazione, la sistole. Nell'alternarsi tra diastole e sistole, il cuore cambia continuamente forma e volume. I due atrii si contraggono simultaneamente e subito dopo, mentre gli atrii sono rilasciati, si contraggono i due ventricoli. Dopo essersi contratti i ventricoli si rilasciano nuovamente e si riempiono di sangue proveniente dagli atrii, i quali contraendosi completano il riempimento ventricolare. Si crea così una sequenza ciclica che determina variazioni di pressioni e volumi nelle camere cardiache e nei vasi. Ogni ciclo cardiaco dura circa 0,7 – 1,0 s e si ripete circa 60 – 80 volte al minuto.

Fondamentalmente il ciclo cardiaco si compone di sei momenti:

1. *Rilasciamento*: l'atrio destro si riempie di sangue venoso mentre quello sinistro di sangue arterioso;
2. *Riempimento*: la pressione sanguigna aumenta negli atrii e le valvole tricuspidale e mitrale si aprono riempiendo i ventricoli;
3. *Diastasi*: atrii e ventricoli si riempiono e il flusso di sangue diminuisce;
4. *Sistole atriale*: gli atrii si contraggono mentre i ventricoli pieni sono distesi;
5. *Sistole ventricolare*: i ventricoli si contraggono e la loro pressione aumenta fino a far chiudere le valvole tricuspidale e mitrale;
6. *Efflusso*: la contrazione ventricolare produce un ulteriore incremento della pressione aprendo così le valvole semilunari (aortica e polmonare); di conseguenza il sangue venoso si dirige all'arteria polmonare e il sangue arterioso all'aorta da cui può raggiungere i tessuti attraverso i vasi sanguigni.

Ad ogni ciclo circa 70 millilitri di sangue vengono espulsi da ciascun ventricolo. Il processo del ciclo cardiaco è riassunto in figura 1.2.

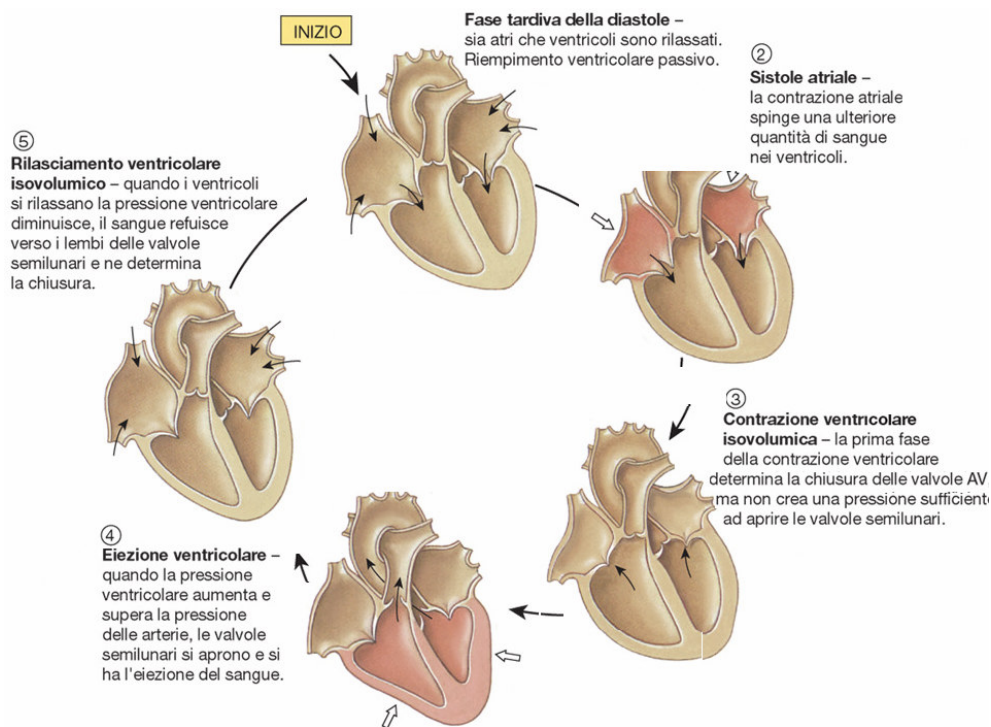


Figura 1.2: ciclo cardiaco

1.3 La circolazione sanguigna e i vasi sanguigni

I vasi sanguigni si dividono in arterie e vene. Le arterie sono canali con parete a multipli strati, più spessa rispetto alle vene, in quanto devono sopportare pressioni elevate. Tali pressioni producono una pulsazione in sincrono con il battito cardiaco. Esse, in periferia, si distribuiscono in diramazioni laterali diminuendo il loro spessore. Analogamente, le vene aumentano di diametro se si avvicinano al cuore e riportano ad esso il sangue dai tessuti.

I capillari sanguigni sono dei vasi di piccolissime dimensioni interposti tra vene e arterie che originano dalle arteriole, provenienti dalle arterie, e proseguono nelle venule, ramificazioni delle vene.

La circolazione sanguigna è definita doppia e completa, ovvero le due metà del cuore funzionano autonomamente; il sangue venoso e quello arterioso non si mescolano mai. La funzione del cuore è quella di aspirare nelle sue cavità (parte destra) il sangue venoso proveniente dai vari distretti del corpo per rimandarlo ai polmoni attraverso l'arteria polmonare. Nei polmoni il sangue si ossigena e ritorna al cuore (parte sinistra) attraverso le vene polmonari. Dal cuore, nuovamente, il sangue ossigenato riprende il suo percorso attraverso l'aorta.

L'afflusso di sangue non ossigenato verso il cuore avviene attraverso il sistema venoso (percorso centripeto), quello ossigenato dal cuore alla periferia attraverso il sistema arterioso (percorso centrifugo). Contrariamente a quanto esposto, l'arteria polmonare conduce sangue venoso non ossigenato al polmone e le vene polmonari trasportano sangue arterioso ossigenato verso il cuore.

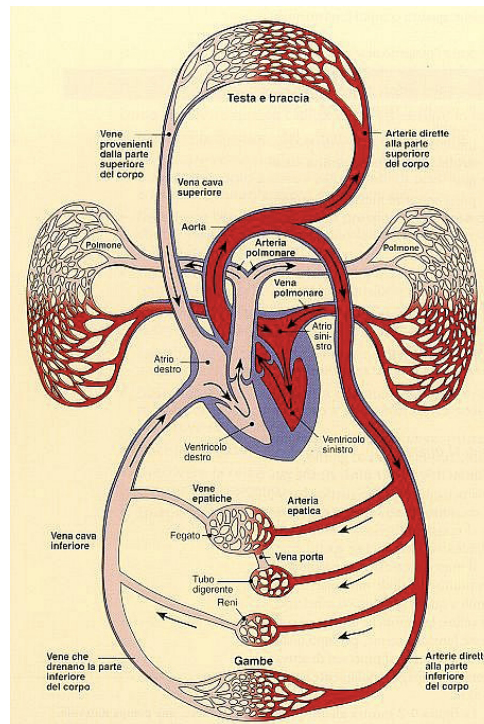


Figura 1.3: Il circolo polmonare comprende il ventricolo sinistro, aorta, arterie, arteriole, capillari, vene, venule, vene cave, atrio destro; il circolo sistemico comprende ventricolo destro, arteria polmonare, arterie, capillari polmonari, vene polmonari, atrio sinistro.

1.4 Le valvole cardiache

Le valvole sono organi costituiti da tessuto connettivo ricoperto da tessuto endoteliale.

Esse si aprono e si chiudono passivamente in base alle differenze di pressione in risposta alle contrazioni ed espansioni del ventricolo: esse si aprono quando la pressione a monte della valvola supera quella a valle e si chiudono quando si presenta un salto di pressione che tende a far refluire il sangue indietro. Infatti, la loro funzione è quella di impedire il reflusso. Le valvole sono composte da più lembi, o cuspidi, che, aderendo l'uno all'altro, ne permettono una chiusura ermetica. Ogni valvola ha tre cuspidi tranne la valvola mitrale che ne ha solo due. In figura 1.4.1 si possono notare le valvole descritte dettagliatamente nel seguito.

La *valvola polmonare* o valvola semilunare polmonare occupa l'orifizio del tronco polmonare in corrispondenza della sua giunzione con il ventricolo destro del cuore e comprende tre cuspidi semilunari: *anteriore*, *destra* e *sinistra*. Essa si apre quando la pressione nel ventricolo destro supera quella presente nell'arteria polmonare e la sua chiusura avviene ad una velocità tale da impedire che il sangue torni nel ventricolo.

La *valvola tricuspid* è una valvola di forma ovale. È la valvola che occupa l'orifizio atrioventricolare destro del cuore, generalmente composta da tre cuspidi triangolari: *anteriore*, *posteriore* e *settale*.

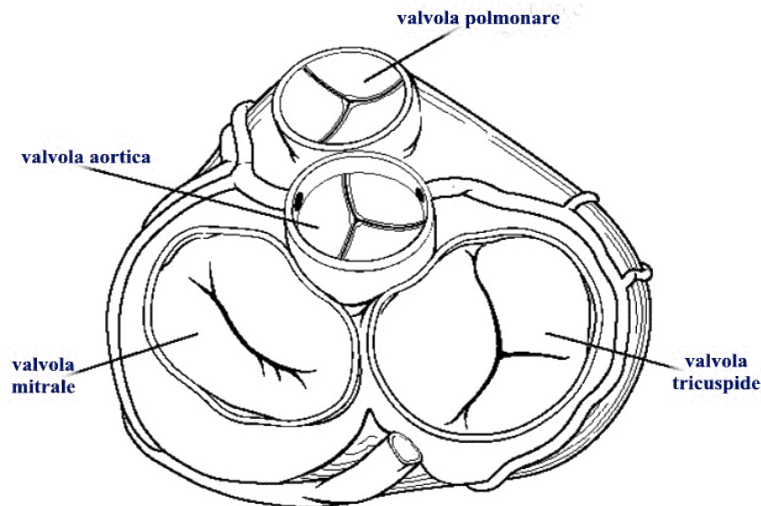


Figura 1.4.1: Disposizione spaziale delle quattro valvole cardiache e le relative cuspidi

La *valvola mitrale* ha una forma leggermente ovale, un diametro di oltre 30 mm e un orifizio di 4-6 cm². Occupa l'orifizio atrioventricolare sinistro del cuore. Ha due cuspidi: una, più grande, posta in avanti e medialmente, che guarda l'orifizio aortico e si chiama *cuspid* *anteriore* o *aortica*; l'altra posta indietro e lateralmente, che si chiama *cuspid* *posteriore*.

La *valvola aortica* o valvola semilunare aortica [figura 1.4.2] ha il diametro di 20 mm e la struttura a nido di rondine. Comprende tre cuspidi rivolte verso l'orifizio dell'aorta del ventricolo sinistro. Le cuspidi, distinte in *destra*, *sinistra* e *posteriore*, hanno un ispessimento di tessuto fibroso, che facilita la completa chiusura della valvola. Quando la pressione nel ventricolo sinistro diventa superiore a quella dell'aorta la valvola si apre e la chiusura deve avvenire velocemente per impedire reflusso di sangue.

La *valvola aortica bicuspid* [figura 1.4.2] è dotata di due cuspidi anziché tre. Si tratta di un'anomalia congenita e colpisce l'1 % della popolazione. Una conseguenza di questa anomalia è la calcificazione e la stenosi aortica in età avanzata.

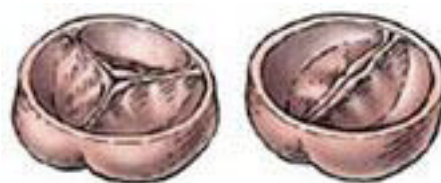


Figura 1.4.2: Valvola aortica tricuspid (sinistra) e valvola aortica bicuspid (destra).

1.4.1 Patologie della valvola aortica

Le valvole cardiache possono essere affette da diverse patologie comportando malfunzionamenti a livello emodinamico. Le valvole che sono comunemente più colpite sono la mitrale, l'aortica e le tricuspidi. In particolare si possono presentare due condizioni patologiche (singole o associate): la **stenosi** e l'**insufficienza**, o rigurgito.

La stenosi è un restringimento di un orifizio valvolare e costituisce un'ostruzione al flusso ematico.

L'insufficienza presenta l'incapacità di una valvola di chiudersi completamente, permettendo al sangue di refluire.

In particolare, approfondiamo le suddette patologie relativamente alla valvola aortica.

La stenosi aortica si presenta in corrispondenza di un restringimento dell'orifizio della valvola aortica, a livello delle cuspidi oppure sopra o sotto di esse, quando la valvola si apre completamente.

L'insufficienza aortica può comparire anche in relazione a stenosi aortica verificando reflusso sanguigno in direzione del ventricolo sinistro.

1.4.1.1 Stenosi aortica

La stenosi aortica è l'ostruzione al passaggio del flusso ematico [figura 1.4.1.1] dal ventricolo sinistro all'aorta ed è una delle principali patologie valvolari, che può essere dovuta a diverse cause tra le quali l'endocardite reumatica¹ quando le commissure valvolari si presentano fuse. A sua volta, la stenosi aortica può dar luogo a vari sintomi tra cui l'ischemia miocardica².

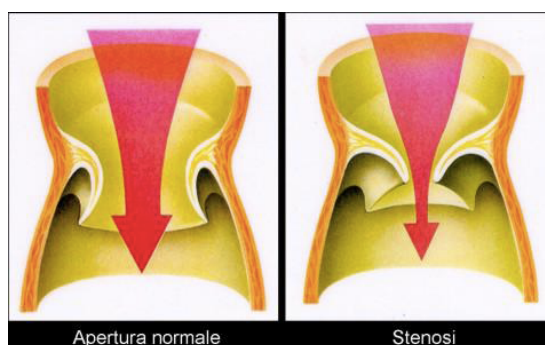


Figura 1.4.1.1: La figura rappresenta la differenza tra una valvola aortica sana (a sinistra) e una valvola affetta da stenosi (a destra).

La stenosi aortica può avvenire a quattro livelli:

- *A livello delle valvole semilunari (stenosi valvolare):* questa forma può essere reumatica, congenita o arteriosclerotica. È la tipologia di stenosi più frequente e ha la conseguenza ad una precoce calcificazione.

¹ Malattia infiammatoria del miocardio che insorge come conseguenza di malattie reumatiche.

² Inadeguato apporto di sangue al cuore.

- *Subito al di sopra delle valvole semilunari aortiche (stenosi sopraortica)*: questa è la forma più rara di stenosi aortica e si presenta sempre congenita. Il restringimento può essere dovuto alla proliferazione dell'intima dell'aorta.
- *Subito al di sotto delle valvole semilunari aortiche (stenosi subaortica fibrosa)*. È di origine congenita e consiste in un ispessimento fibroso verso la fine della camera di eiezione del ventricolo sinistro, a circa 1 cm dalle semilunari aortiche.
- *A livello della camera di efflusso del ventricolo sinistro*: avviene in presenza di una protuberanza muscolare ipertrofica³ al livello di un setto interventricolare.

Di norma, una stenosi aortica importante provoca una diminuzione dell'efficienza del cuore e perciò si rende necessario un intervento chirurgico di riparazione o sostituzione della valvola malata.

La stenosi può essere *reumatica*, *congenita* e *acquisita*.

La *stenosi reumatica*, causata da una infezione da streptococco beta di gruppo B, si forma in seguito ad aderenze e fusioni delle cuspidi valvolari con eventuale calcificazione.

Nel caso di *stenosi congenita*, la valvola, tipicamente bicuspidale, può determinare una grave ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro già dopo i primi anni di vita e durante l'adolescenza, talvolta anche alla nascita. A causa di questa disfunzione, il flusso ematico diventa turbolento e deteriora i lembi valvolari, determinando in seguito fibrosi, rigidità e calcificazione della valvola. Spesso si tratta di una valvola con un'unica cuspidale.

Può verificarsi la diagnosi di valvola bicuspidale quando il soggetto presenta già stenosi aortica.

La valvola aortica bicuspidale può presentare alcuni problemi con il passare del tempo, infatti la valvola può calcificarsi e diventare stenotica. Alla chiusura non completa della valvola, si verifica rigurgito aortico e ciò può richiedere anche un intervento chirurgico.

La *stenosi acquisita* si manifesta con la calcificazione degenerativa della valvola aortica dopo un processo infiammatorio cellulare in presenza di macrofagi e linfociti T e in presenza di lipidi sulla lesione ispessita da collagene ed elastina.

Perché la stenosi sia rilevante è necessario che l'area dell'orifizio d'efflusso sia ridotto a circa un quarto dell'apertura normale. In condizioni normali, l'area della valvola è di 3-4 cm². La stenosi si classifica lieve quando l'area dell'orifizio risulta di 1,5 cm², moderata quando è compresa tra 1 e 1,5 cm² e grave quando è minore di 1 cm².

Tra le comuni cause della stenosi aortica ci sono: febbre reumatica, calcificazione degenerativa e malattie congenite come la valvola aortica bicuspidale.

³ Esagerato aumento del volume di un organo conseguente ad un aumento di volume delle cellule che lo compongono.

Normalmente, la gittata cardiaca a riposo rimane inalterata nei pazienti affetti da stenosi.

I sintomi causati dalla stenosi aortica sono: *crisi sincopali*, *angina pectoris* e *dispnea*.

Le *crisi sincopali* sono perdite di coscienza transitorie dovute a ischemie cerebrali transitorie⁴, in seguito ad una riduzione del flusso ematico. La bassa portata circolatoria è causata dal cedimento del ventricolo sinistro sollecitato oltre le sue capacità con conseguente riduzione della gittata sistolica.

L'*angina pectoris* è una malattia causata da insufficienza di ossigeno che arriva al cuore.

La *dispnea* è un disturbo respiratorio legato all'insufficienza cardiaca (del ventricolo sinistro).

Solo nel 5% dei soggetti affetti da stenosi si registra una morte cardiaca improvvisa.

La stenosi aortica è una patologia che peggiora con il passare del tempo, infatti, se è presente sin da età giovanile, con lo sviluppo il rapporto tra massa corporea e le dimensioni dell'orifizio peggiora. Ne consegue una sempre maggiore incapacità del flusso sanguigno. Salvo casi di restringimento più severo e in assenza di qualsiasi terapia, la stenosi è una cardiopatia tollerata per molti anni se non compaiono altre complicazioni, come l'endocardite batterica⁵.

Quando la stenosi aortica risulta grave, il paziente necessita di un intervento chirurgico. Tra questi, i soggetti giovani possono subire una valvuloplastica con catetere a palloncino, se la valvola è ancora mobile, mentre per i soggetti anziani ad alto rischio, tale sostituzione è considerata un rimedio temporaneo. Inoltre, la sostituzione valvolare non è adatta per i pazienti asintomatici con stenosi aortica grave per evitare la morte improvvisa.

Frequentemente, si riscontra un pallore cutaneo dovuto ad ipertono arteriolare sistemico e si rileva un'ipotensione arteriosa con prevalente riduzione della pressione massima.

L'esame clinico delinea una diagnosi di stenosi aortica e il fonocardiogramma permette la conferma tramite l'analisi dei caratteri dei rumori cardiaci, in genere i soffi, e dei toni.

Per quanto concerne le indagini diagnostiche emodinamiche, si fa riferimento alla registrazione del polso arterioso centrale.

Tramite cateterismo del cuore sinistro, si esegue, per via arteriosa retrograda, la valutazione del gradiente pressorio sistolico ventricolare e spesso si localizza la sede esatta dell'ostacolo (postvalvolare, valvolare, prevalvolare) con l'analisi del *tensiogramma ventricolare* o con la *ventricolografia*.

Attualmente si ricorre ad una correzione chirurgica tendenzialmente a cuore aperto. Il paziente ideale da avviare a questo intervento è quello di età giovanile con stenosi non calcificata e con gradiente tensivo ventricolo-aortico di almeno 40 mm Hg.

Si pratica una *commissurotomia* o, nei casi più gravi, uno *sbrigliamento commissurale* con rimozione dei depositi calcarei o all'*asportazione dei diaframmi* (sopra o sottovalvolari) o all'*applicazione di protesi*.

⁴ Riduzione di flusso sanguigno e ossigeno al cervello.

⁵ Endocardite causata da batteri come stafilococchi.

1.4.1.2 Insufficienza aortica

L'insufficienza aortica, o rigurgito, avviene alla non completa chiusura delle semilunari aortiche e parte del flusso diastolico ritorna nel ventricolo sinistro dopo essere stato espulso nell'aorta. [figura 1.4.1.2].

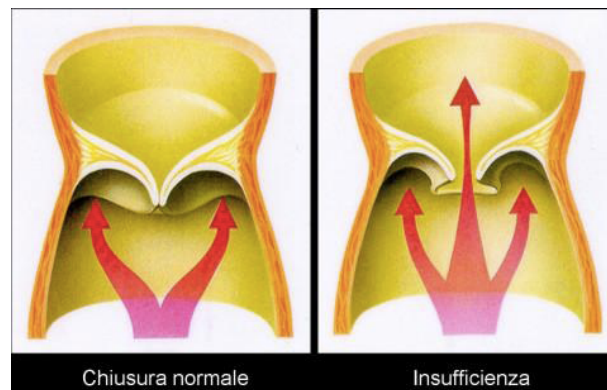


Figura 1.4.1.2: La figura rappresenta la differenza tra la chiusura di una valvola aortica sana (a sinistra) e la chiusura di una valvola aortica affetta da insufficienza (a destra).

L'entità del reflusso dipende dall'ampiezza dell'area valvolare e dalla differenza di pressione tra aorta e ventricolo sinistro durante la diastole. Conseguentemente, la gittata del ventricolo sinistro aumenta e quindi un maggior lavoro da parte del miocardio.

L'insufficienza aortica è causata da varie patologie quali l'endocardite reumatica o batterica e da alterazioni arteriosclerotiche dell'aorta ascendente.

La forma reumatica è quella più diffusa; all'insufficienza è associata anche una stenosi della valvola.

Altre forme di insufficienza possono essere di origine congenita e talvolta l'imperfetta chiusura della valvola può essere dovuta ad una valvola bicuspidale. Inoltre, in rarissimi casi può essere causata da una forma traumatica a livello toracico.

L'insufficienza, se lieve o moderata, è una cardiopatia ben tollerata e consente una conduzione di vita normale senza la necessità di terapie specifiche.

Anche per questa patologia, l'esame con il *fonocardiogramma* fornisce dati utili. Esso rileva un soffio diastolico da reflusso aorto-ventricolare con frequenza molto elevata e un soffio sistolico. Si fa ricorso, inoltre, ad un esame *radiologico* con il rilievo plessimetrico dell'ingrandimento cardiaco lungo l'asse longitudinale e ad un esame *elettrocardiografico* con rilievo d'ipertrofia ventricolare sinistra.

In presenza di grave patologia, il paziente si deve sottoporre ad un intervento di sostituzione valvolare artificiale prima che si verifichi una disfunzione ventricolare sinistra irreversibile. La decisione sull'intervento va presa in base alla classe funzionale clinica proposta dalla New York Heart Association (NYHA) e alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Necessitano di sostituzione valvolare le classi III e IV.

La Classificazione Funzionale NYHA prevede le seguenti classi:

- Classe I – Nessuna limitazione attività fisica
- Classe II – Moderata limitazione attività fisica
- Classe III – Marcata limitazione attività fisica
- Classe IV – Incapacità ad eseguire qualsiasi attività fisica senza sintomatologia

CAPITOLO 2

Valvole protesiche d'impianto

2.1 Valvole protesiche

Le valvole protesiche cardiache (prosthetic heart valve - PHV) vengono utilizzate quando un trattamento farmacologico o di chirurgia ricostruttiva non è sufficiente a trattare valvole native che non funzionano correttamente. Così, attraverso un intervento chirurgico, è possibile sostituire la valvola malata con la nuova valvola funzionante.

Sono però presenti anche fattori di rischio di mortalità come l'avanzare dell'età, il sesso (femminile), la superficie corporea ($< 1.8 \text{ m}^2$), lo stato del ventricolo sinistro, la classe di appartenenza funzionale del NYHA, e la presenza di altre malattie cardiovascolari come la patologia coronarica.

Le valvole protesiche cardiache possono essere suddivise in due tipologie: valvole di tipo meccanico, se realizzate completamente di materiali sintetici, e valvole di tipo biologico, chiamate anche bioprotesi, se costituite di tessuto biologico (porcino, bovino o umano).

Ognuna delle due tipologie presenta vantaggi e svantaggi.

Le valvole meccaniche hanno durata maggiore rispetto a quelle di tipo biologico, ma richiedono una terapia anticoagulante a lungo termine. I vantaggi principali delle bioprotesi valvolari sono dovuti alle ottime caratteristiche emodinamiche e al fatto di non dover ricorrere a terapie anticoagulanti, mentre il principale svantaggio è che esse sono facilmente soggette a deterioramento.

Le valvole meccaniche hanno una durata in media di 20-30 anni e sono perciò più indicate per soggetti giovani o con un'aspettativa di vita superiore a 10 o 15 anni. Le valvole biologiche, invece, sono da preferirsi nei soggetti più anziani oppure nei soggetti non propensi ad affrontare una terapia anticoagulante. Da notare che le valvole biologiche, negli ultimi anni, grazie a progressi tecnologici di produzione, sono diventate più resistenti strutturalmente.

Finora, nel mondo, sono state impiantate milioni di valvole protesiche.

Ad oggi, però, la valvola cardiaca protesica ideale non esiste. Le caratteristiche che essa dovrebbe avere sono:

- essere sterile durante l'impianto e non essere tossica;
- essere chirurgicamente adatta per essere impiantata nel cuore o vicino ad esso;
- essere adatta alla struttura del cuore;
- presentare la minima resistenza al flusso;
- avere il minimo rigurgito alla chiusura della valvola;
- dimostrare resistenza all'usura meccanica e strutturale;

- durare nel tempo (25 anni) e mantenere normale la sua performance funzionale;
- causare il minimo danno ai componenti sanguigni e al tessuto endoteliale della struttura cardiovascolare circostante;
- presentare una bassa probabilità di complicazioni tromboemboliche senza l'uso di anticoagulanti;
- non essere rumorosa;
- essere visibile radiograficamente;
- avere un costo accettabile.

2.1.1 Protesi valvolari meccaniche

Le valvole meccaniche sono composte da tre principali componenti: l'*alloggiamento* (housing), l'*anello di sutura* (sewing ring) e l'*occlusore*. L'alloggiamento è una struttura metallica che consente all'occlusore di muoversi così da regolare il flusso sanguigno. L'anello di sutura è la parte con cui la protesi aderisce al tessuto circostante. L'occlusore è la parte mobile della protesi; esso si apre e si chiude in base alle differenze di pressione.

Il primo uso clinico di protesi valvolare cardiaca avvenne nel 1952 quando il Dr. Charles Hufnagel impiantò una valvola artificiale **caged-ball**, letteralmente “a palla ingabbiata”, per curare l'insufficienza aortica [figura 2.1].



Figura 2.1: valvola di Hufnagel

La gabbia di plexiglas conteneva una palla occludente di polietilene e fu inserita nell'aorta discendente. Il flusso sanguigno fisiologico non avveniva più centralmente ma ai lati della palla, diventando così un flusso periferico come in figura 2.2.

Tale impianto dimostrò che i materiali sintetici potevano essere utilizzati per creare valvole.

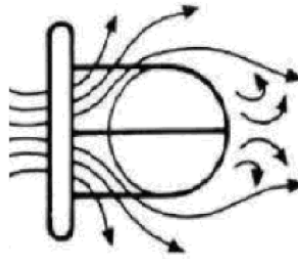


Figura 2.2: schema del flusso ematico attraverso una valvola a palla ingabbiata

Il primo impianto di sostituzione valvolare nella posizione anatomica attuale avvenne nel 1960 con l'avvento del bypass cardiopolmonare.

Da allora, si sono ottenuti buoni risultati nella progettazione valvolare e la valvola artificiale cardiaca come sostituzione è stata un successo.

Nonostante siano trascorsi 35 anni e siano state progettate più di 50 valvole artificiali, non tutti i problemi associati alle valvole protesiche sono stati eliminati.

I problemi più seri sono rappresentati da:

- trombosi e tromboembolia;
- emorragia anticoagulante correlata;
- sovracrescita dei tessuti;
- infezione;
- perdite paravalvolari a causa dei processi di guarigione;
- fallimento della valvola a causa della fatica del materiale o modificazioni chimiche.

L'uso della valvola **caged-ball**, ovvero "a palla ingabbiata", nell'aorta toracica discendente è diventato antiquato con lo sviluppo nel 1960 di quella che oggi è definita come la valvola **Starr-Edwards ball-and-cage** [figura 2.3].

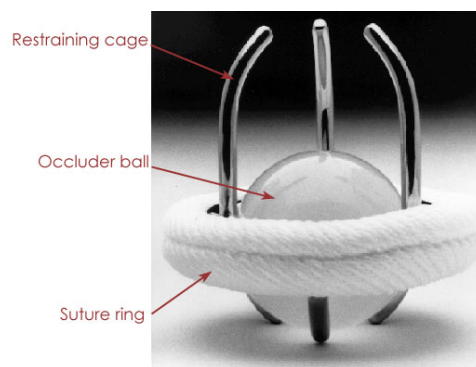


Figura 2.3: protesi valvolare Ball and cage

Essa fu progettata per essere inserita nel posto della valvola nativa malata asportata e la dimensione della palla della valvola fu ridimensionata.

Questa forma di sostituzione valvolare intracardiaca fu usata nella posizione mitralica e per

sostituzioni aortiche.

Dal 1962, la valvola Starr-Edwards ha subito molte modifiche per migliorare le sue prestazioni.

I cambiamenti si sono concentrati prevalentemente sui materiali e le tecniche di costruzione e non hanno alterato il concetto complessivo della progettazione della valvola.

Sono state introdotte altre valvole a palla ingabbiata con qualche differenza strutturale, in particolare, la valvola **Smeloff-Cutter** e la protesi **Magovern**. Nella valvola Smeloff-Cutter, la palla è leggermente più piccola dell'orifizio. Una gabbia mantiene la palla nella posizione chiusa. Un piccolo spazio attorno alla palla assicura un facile passaggio del flusso. Questo spazio provoca un reflusso modesto, che sembra, ma non è dimostrato, essere benefico nel prevenire la formazione di trombi. La valvola Magovern, non più in uso, era composta da una forma standard "ball-and-cage", che includeva due file di denti meccanici che si incastravano attorno all'orifizio dell'anello. Tuttavia questa valvola non è stata più utilizzata poiché assumeva una posizione errata nell'anello calcificato.

Esempi di progetti a "disco ingabbiato" sono, poi, le protesi **Kay-Shiley** e **Beall**, che furono introdotte rispettivamente nel 1965 e nel 1967. Queste valvole furono usate solo nella posizione atrio-ventricolare, ma, poiché non hanno buone caratteristiche emodinamiche, sono raramente utilizzate.

Tra le valvole meccaniche ci sono anche la valvola **tilting-disc** e la valvola **bileaflet**, di gran lunga migliori di quella a "disco ingabbiato".

La valvola tilting-disc, composta da un unico disco oscillante di materiale polimerico, fu introdotta sempre negli anni '60.

Nel 1964 iniziò l'introduzione delle valvole single tilting-disc (a singolo disco oscillante), ma fu nel 1970 con le valvole **Bjork-Shiley** e **Lillehei-Kaster** che si misero a punto i primi modelli che sarebbero stati poi utilizzati su larga scala con disco mobile libero [figura 2.4].

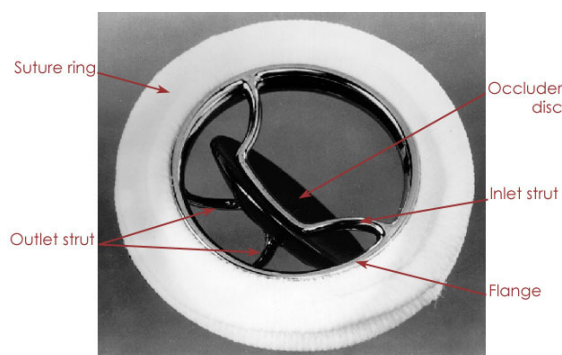


Figura 2.4: valvola tilting-disc

Nell'originale valvola Bjork-Shiley, l'angolo oscillante è di 60° per il modello aortico e 50° per il modello mitralico [figura 2.5a]. La valvola Lillehei-Kaster [figura 2.7B] ha un angolo di oscillazione più grande di 80°, ma, nella posizione chiusa, è inclinato di 18° gradi rispetto al piano dell'orifizio valvolare. L'innovazione principale introdotta nel modello tilting-disc fu la riduzione della distorsione

del flusso ematico rispetto al precedente modello caged-ball: la pressione sanguigna fa ruotare un occlusore circolare che consente al sangue di fluire con maggiore regolarità [figura 2.6].

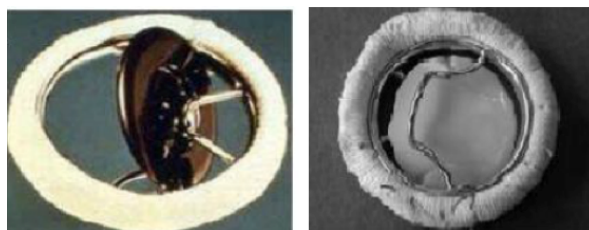


Figura 2.5: a sinistra valvola Bjorg–Shiley; a destra deformazione dell’occlusore in Delrin

Da notare che questa valvola presenta uno spessore minore rispetto alla caged-ball e ciò la rende adatta al posizionamento, anche in siti anatomici più ristretti, senza il rischio che i tessuti vengano danneggiati.

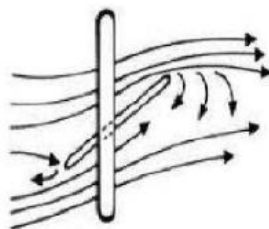


Figura 2.6: ricostruzione del flusso ematico per la valvola a modello tilting-disc

Nei primi modelli di protesi *single tilting-disc* l’occlusore era composto da un materiale, il Delrin®, biocompatibile, a basso rischio trombogenico [figura 2.5b]. Il Delrin® è stato sostituito da carbonio pirolitico, il materiale tuttora più utilizzato nelle protesi meccaniche tilting-disc per il suo basso coefficiente d’attrito, particolarmente resistente all’usura e perciò con durata maggiore.

Nel 1977 vennero introdotte le prime valvole **Medtronic-Hall** [figura 2.7.A], caratterizzate da un occlusore incernierato centralmente e da un housing in titanio ricoperto da carbonio pirolitico, con un angolo di apertura di 70° per le protesi mitrali e di 75° per quelle aortiche. Questa struttura non solo contiene il disco, ma controlla anche il suo angolo di apertura e gli permette di muoversi verso il basso; questo movimento migliora la velocità del flusso tra l’orifizio dell’anello e il bordo del disco. L’anello e la struttura sono lavorati da un singolo pezzo di titanio conferendo ad essi più solidità.

L’evoluzione del modello Lillehei–Kaster portò alla creazione nel 1984 del modello **Omniscience**, in carbonio pirolitico [figura 2.7C].



Figura 2.7: A) modello Medtronic-Hall; B) modello Lillehei-Kaster; C) modello Omniscience.

Nel 1977 la St. Jude Medical introdusse sul mercato il primo modello di valvola *bileaflet* [figura 2.8], che risulta attualmente la valvola meccanica più impiantata al mondo. Essa è costituita da due semidischi che si aprono e si chiudono in base alla pressione sanguigna. Fungono da occlusori che, interferendo solo in minor misura con il flusso sanguigno, lo rendono molto più simile a quello fisiologico rispetto ai modelli precedenti. Talvolta, si verifica un lieve rigurgito a valvola chiusa, peraltro necessario per assicurare maggiore pulizia in corrispondenza delle cerniere ed evitare la formazione di trombi. Ha eccellenti proprietà emodinamiche tra cui la centralità del flusso [figura 2.9], la riduzione del salto pressorio transvalvolare, la riduzione di flusso retrogrado. Ha lunga durata ed è biocompatibile poichè realizzata con carbonio pirolitico.



Figura 2.8: valvola bileaflet

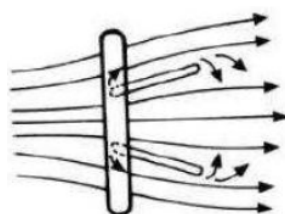


Figura 2.9: ricostruzione del flusso ematico attraverso una valvola bileaflet

Le valvole *bileaflet* più famose sono:

- **St. Jude Medical Regent:** più grande dell'originale St. Jude Medical così da poter permettere un maggiore flusso ed anche un maggior rafforzamento strutturale dell'alloggiamento; quest'ultima caratteristica permette una riduzione dello spessore e un aumento dell'area dell'orifizio disponibile per il flusso;
- **Sorin Bicarbon:** commercializzata dalla Sorin Biomedica Italiana; la curvatura dei due lembi della valvola riduce la perdita di pressione causata dal piccolo orifizio centrale del progetto originale della valvola bileaflet; i perni di questa valvola sono costituiti da due superfici

sferiche con diversi raggi di curvatura. Questa caratteristica può ridurre l'usura perché i lembi ruotano in tutto l'alloggiamento invece di scorrere contro esso;

- **ATS Open Pivot:** inverte il tradizionale meccanismo del perno, esponendolo al flusso. Questa esposizione ad un flusso ad alta velocità può così rimuovere le proteine e le cellule depositate sulla superficie del perno che porterebbe alla formazione di trombi;
- **On-X:** è la valvola più recente introdotta negli Stati Uniti. Tra le caratteristiche innovative di questa valvola ci sono: lo stretto rapporto tra lunghezza e diametro rispetto a quelle delle valvole cardiache originarie e un meccanismo che permette ai lembi di aprirsi con un angolo di 90° rispetto al corpo della valvola. Queste due caratteristiche si traducono in un miglioramento del flusso emodinamico. La seconda può tradursi in una distribuzione uniforme delle sollecitazioni durante la chiusura della valvola.



Figura 2.10: Le valvole bileaflets da sinistra verso destra: St. Jude Medical Regent, Sorin Bicarbon, ATS Open Pivot e On-X.

La maggior parte delle sostituzioni di valvole oggi viene realizzata con valvole meccaniche e la più utilizzata è la bileaflet (80% circa).

2.1.2 Protesi valvolari biologiche

Un passo in avanti nello sviluppo di sostituti delle valvole cardiache è stato l'uso delle valvole biologiche. Le valvole sono costituite da tre lembi valvolari capaci di deformarsi per cambiamenti di pressione. Esse possono essere *omologhe*, *autologhe* o *eterologhe*:

- Le *omologhe* sono valvole umane aortiche ricavate da cadaveri; esse vengono sterilizzate e successivamente impiantate al posto della valvola malata. Il primo utilizzo di valvole omologhe, chiamato *omograft*, venne eseguito da Ross nel 1962 e i risultati ottenuti furono soddisfacenti. Questo tipo di trapianto è ottimale sia dal punto di vista strutturale che funzionale. In posizione aperta, queste valvole permettono un flusso centrale e presentano capacità di reagire a sollecitazioni deformative in base al sito anatomico circostante. Un problema, però, è rappresentato dal fatto che questi tessuti non sono più viventi e quindi sono privi di attività di rigenerazione cellulare e ciò le rende più vulnerabili a lungo termine. Sono

anche disponibili in quantità limitate.

- Le *autologhe* sono ricavate dal tessuto dello stesso paziente. Questo primo approccio fu seguito da Ross nel 1967, effettuando un trapianto di valvola polmonare del paziente nella posizione della valvola aortica. Nello stesso anno Senning riportò i risultati del trapianto aortico utilizzando come materiale la fascia lata autologa, una vasta membrana che avvolge i muscoli della coscia, prelevata dal paziente stesso, e nel 1969 tale studio venne pubblicato da Ionescu e Ross. Successivamente vennero espressi dubbi su questo tipo di approccio a causa dell'inadeguata risposta meccanica del tessuto quando è soggetto a stress a lungo termine all'interno del cuore.
- Le *eterologhe* sono composte da tessuto animale trattato con sostanze chimiche particolari per impedire una risposta antigenica e per non degradare le caratteristiche meccaniche del tessuto. Inizialmente si utilizzò la formaldeide per arrestare l'autolisi ma si riscontrò una maggiore rigidità del tessuto dopo il trattamento. Vennero, poi, trattate in gluteraldeide, che rallenta i processi degenerativi. Nella gluteraldeide è presente il collagene, capace di conferire più flessibilità e di ridurre l'antigenicità dei tessuti trapiantati, e ciò permise l'impianto nel cuore senza reazioni immunogeniche. Le protesi biologiche possono essere applicate su un supporto (stent) [figura 2.11].



Figura 2.11: valvole biologiche stented



Figura 2.12: valvole biologiche stentless

La calcificazione dei lembi, dopo l'impianto, porta all'insufficienza valvolare e si manifesta più frequentemente nei più giovani.

Per ridurre il problema della calcificazione, sono stati condotti degli studi *in vivo* sull'alfa amminoacido oleico e sul trattamento di etanolo nei tessuti con gluteraldeide per il fissaggio delle valvole biologiche. Tali studi sono stati approvati dalla FDA⁶.

⁶ Food and Drug Administration: ente governativo americano che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici.

Nel 1969 Kaiser e alcuni suoi collaboratori realizzarono il primo trapianto di sostituzione valvolare utilizzando una valvola aortica porcina trattata in glutaraldeide e montata su supporto rigido.

L'anno successivo Hancock sostituì l'anello valvolare rigido con uno parzialmente flessibile e la valvola venne commercializzata sotto il nome di **Hancock Porcine Xenograft**. Un'altra valvola introdotta fu la **bioprotesi Carpenter-Edwards** nel 1976. Aveva supporto completamente flessibile per una compatibilità funzionale maggiore.

Il passo successivo fu determinato dalla valvola **pericardica Ionescu-Shiley**, realizzata con pericardio di vitello, che consentiva un adattamento migliore alla variabilità dimensionale tra un paziente e l'altro, ma era soggetta a cedimento strutturale per cui il suo uso venne sospeso pochi anni dopo.

La valvola pericardica Carpentier-Edwards [figura 2.13] consiste in tre pezzi di pericardio montato completamente all'interno di uno stent metallico in grado di ridurre l'usura tra pericardio e materiale di supporto.

Infine, la valvola **Medtronic Mosaic**, approvata nel 2000, è derivata dalla bioprotesi porcina Hancock II. Essa possiede un anello di sutura capace di sigillare la valvola nell'anello valvolare migliorando il flusso emodinamico e possiede, inoltre, una tecnica di fissaggio a pressione zero capace di prevenire il fissaggio in uno stato di precompressione migliorandone la durata.

L'innovazione più importante, però, è rappresentata dall'introduzione della valvola senza stent, chiamata *stentless*, fissando i lembi della valvola alla radice aortica tramite l'anello valvolare protesico. Si notò, infatti, che uno stent può presentare un'ostruzione al flusso ematico. [figura 2.12].



Figura 2.13: valvola porcina Carpentier-Edwards

Da osservare, peraltro, la glutaraldeide può causare seri problemi, in particolare:

- citotossicità;
- risposta infiammatoria;
- calcificazione.

2.1.3 Valvole meccaniche e biologiche a confronto

Il vantaggio principale delle valvole meccaniche è la durabilità illimitata nel tempo. Raramente sono difettose. Le valvole meccaniche attuali sono fabbricate con vari materiali, quali il carbonio pirolitico e il titanio. Lo svantaggio principale, invece, è rappresentato dal bisogno continuo di una terapia per prevenire trombosi e complicazioni tromboemboliche. La terapia anticoagulante, però, può portare a problemi emorragici ed in ogni caso richiederebbe un monitoraggio continuo del paziente.

Questo tipo di sostituzione valvolare è indicata per pazienti non anziani compatibili alla terapia anticoagulante e pazienti con una protesi meccanica già impiantata.

Il vantaggio principale delle valvole biologiche è rappresentato da una minore incidenza di complicazioni tromboemboliche rispetto alle valvole meccaniche. È prevista una terapia anticoagulante, non però a lungo termine, ma solo per tre-sei mesi a seconda del tipo di protesi. Lo svantaggio principale è dovuto alla fatica del materiale, all'usura dei suoi lembi e alla loro calcificazione.

Le valvole biologiche deteriorano comunque piuttosto lentamente (durata 10 – 15 anni) e il monitoraggio di tale processo avviene con metodi non invasivi come, ad esempio, l'ecocardiogramma. Pertanto, l'impianto biologico è indicato per pazienti anziani.

2.2 Malfunzionamento delle valvole protesiche

Le valvole biologiche falliscono tipicamente dopo 10 – 15 anni dall'impianto e devono essere sostituite nuovamente.

Le valvole meccaniche sono trombogeniche e quindi il loro utilizzo richiede una terapia anticoagulante a lungo termine.

Sulla base di queste caratteristiche, le valvole meccaniche sono da preferirsi per pazienti giovani o con un'aspettativa di vita superiore a 10-15 anni, mentre quelle biologiche per pazienti anziani o con un'aspettativa di vita inferiore o che non possono affrontare una terapia anticoagulante.

CAPITOLO 3

Dinamica del flusso ematico

3.1 Introduzione

Nessuna valvola protesica cardiaca è in grado di riprodurre perfettamente il comportamento di una valvola cardiaca nativa. Pertanto, è necessario condurre delle prove in vitro, in fase di produzione, per valutarne la performance emodinamica. Verranno, perciò, descritti ed elencati i parametri indicativi della gravità patologica della stenosi, dell'insufficienza e dell'andamento del flusso sanguigno per la presenza di complicazioni tromboemboliche successive all'impianto di protesi valvolari.

3.2 Parametri in presenza di patologie

3.2.1 Parametri in presenza di stenosi valvolare

La stenosi valvolare, come già detto, comporta un restringimento all'apertura massima della valvola cardiaca. In essa si presenta un orifizio più piccolo e non circolare [figura 3.1] e l'andamento del flusso sanguigno è diverso da quello fisiologico.

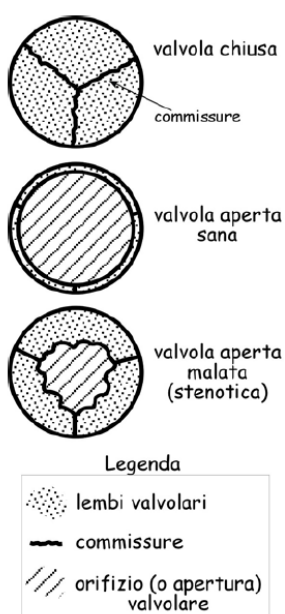


Figura 3.1

Il modello concettuale al quale possiamo fare riferimento per inquadrare il sistema è rappresentabile in figura 3.2 con un distretto valvolare circolare di diametro D e con restringimento localizzato, che rappresenta la stenosi, di diametro d . Il diametro passa, così, da D a d .

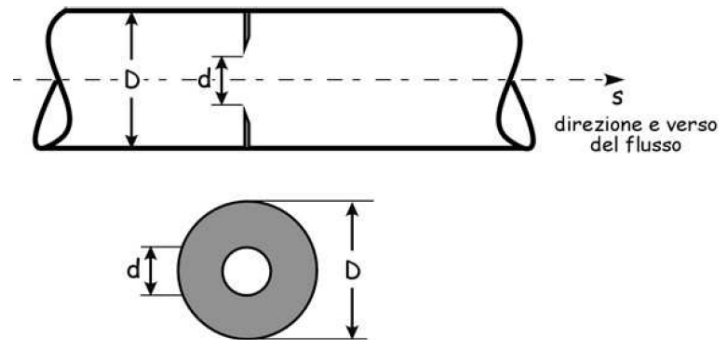
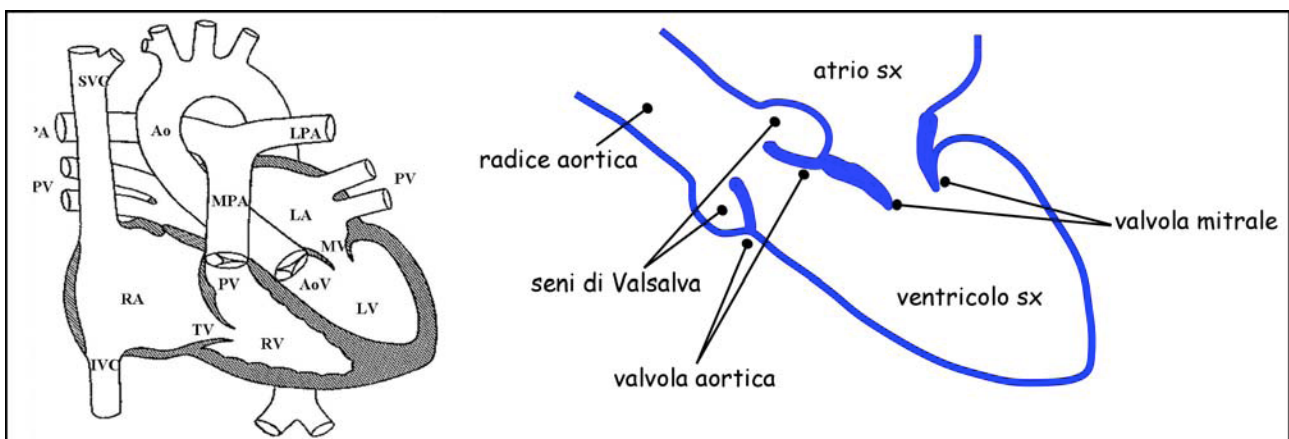


Figura 3.2: Modello fluidodinamico ideale con restringimento localizzato

Assumiamo che la corrente sia monodimensionale (o lineare): il moto del fluido avviene prevalentemente in una direzione rettilinea, la velocità in ogni sezione della corrente è parallela all'asse della corrente stessa e la pressione è distribuita idrostaticamente.

In figura 3.2 è rappresentato il modello ideale che coglie solo alcuni aspetti fondamentali (il restringimento) e ne semplifica altri. Infatti, in presenza di stenosi aortica, il tratto a monte della valvola aortica è assimilabile ad un tratto di condotto circolare solo in prima approssimazione e i seni di Valsalva (i tre rigonfiamenti subito a valle della valvola, in figura 3.3) non compaiono nel modello ideale.



SEZIONE SCHEMATICA DEL CUORE
E VASI CHE VI ARRIVANO/PARTONO

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA
DI PARTE DEL CUORE SINISTRO

Figura 3.3

Il comportamento della corrente è rappresentato in figura 3.4. Il flusso sanguigno deve attraversare una sezione di dimensioni minori rispetto alla sezione di monte. La corrente di monte inizia pertanto a restringersi gradualmente fino ad assumere le dimensioni dell'orifizio.

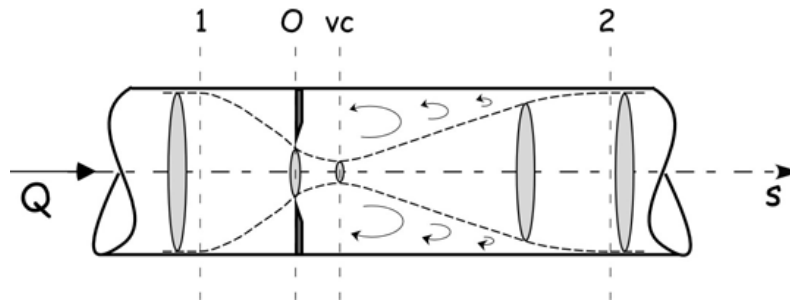


Figura 3.4: comportamento della corrente in presenza di un restringimento localizzato

La contrazione della corrente continua per un certo tratto a valle, fino a raggiungere il restringimento massimo in corrispondenza della sezione di vena contratta (vc), dove la corrente presenta area minima. Da questa sezione la corrente inizia a comportarsi come un getto sommerso, ovvero si allarga gradualmente fino ad occupare l'intera sezione in corrispondenza della sezione 2. La lunghezza del tratto vc-2 è detta lunghezza di riattacco. Lungo il tratto vc-2 sono inoltre presenti dei vortici adiacenti al getto.

Dall'equazione di continuità per un tronco di corrente:

$$\frac{\partial \rho Q}{\partial s} + \frac{\partial \rho A}{\partial t} = 0 \quad (1)$$

dove ρ è la densità di fluido, Q è la portata fluida volumetrica, A è l'area della sezione trasversale, s è la coordinata lungo l'asse della corrente e t è il tempo, si possono desumere le conseguenze di un restringimento sulla cinematica della corrente.

Ipotesizzando che il fluido sia incompressibile ($\rho = \text{cost}(s,t)$) e che il condotto sia indeformabile

($A = \text{cost}(t)$), l'equazione di continuità si riduce a:

$$Q = AV = \text{cost}(s) \quad (2)$$

Poiché la velocità media V è data da $V = \frac{Q}{A}$, si nota che la corrente, nel tratto 1-0-vc, accelera sempre di più e presenta la velocità maggiore in corrispondenza della vena contratta, mentre nel tratto vc-2 la corrente decelera fino ad avere la velocità nella sezione 2 uguale alla velocità a monte dell'orifizio.

In figura 3.5 è anche rappresentato l'andamento della velocità lungo il tronco di corrente.

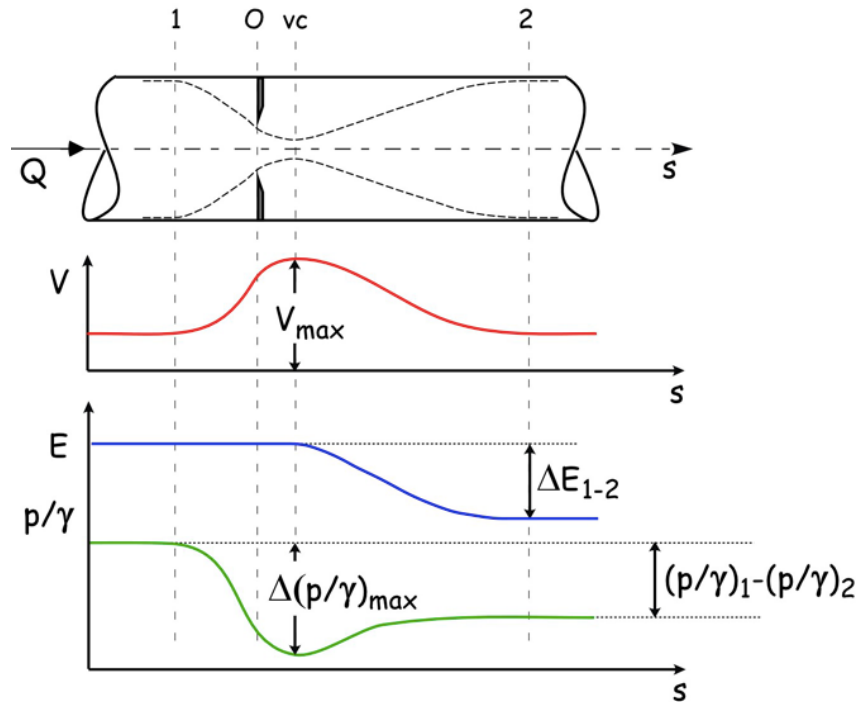


Figura 3.5: tronco di corrente con relativo andamento della velocità, dell'energia e della pressione in corrispondenza di ogni sezione

Utilizzando l'equazione del bilancio dell'energia si può poi ricavare l'andamento dell'energia e della pressione lungo il getto di corrente applicandola tra la sezione 1 e una generica sezione s :

$$E_1 - E_s = \left(\frac{p_1}{\gamma} + h_1 + \alpha \frac{V_1^2}{2g} \right) - \left(\frac{p_s}{\gamma} + h_s + \alpha \frac{V_s^2}{2g} \right) = \frac{\beta}{g} \int_1^s \frac{\partial V}{\partial t} + \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad (3)$$

dove α e β sono coefficienti correttivi che tengono conto dello scostamento tra velocità puntuale e quella media, g è l'accelerazione di gravità, h la quota geodetica, p la pressione statica e γ il peso specifico del fluido.

Ipotezzando che:

- le differenze di quote geodetiche siano trascurabili ($h_1 = h_s$);
- $\partial V / \partial t = 0$ a cui corrispondono i tre casi:
 1. il moto è stazionario;
 2. si fa riferimento all'istante in cui la velocità è massima;
 3. il moto è quasi stazionario, cioè istante per istante consideriamo un moto vario come se fosse stazionario, e si trascurano gli effetti dell'accelerazione temporale.
- si trascura il contributo delle dissipazioni continue perché proporzionali alla lunghezza del tratto 1- s e detta lunghezza è modesta;
- vengono considerate le dissipazioni localizzate.

Da queste premesse consegue che l'energia lungo il getto di corrente è data da:

$$E_s = E_1 \text{ per } s \in (1, vc) \quad (4a)$$

$$E_s = E_1 - \Delta E_{1 \rightarrow s} \text{ per } s \in (vc, 2) \quad (4b)$$

Sempre dall'equazione di bilancio si ottengono le relazioni per la pressione:

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) \text{ per } s \in (1, vc) \quad (5a)$$

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) - \Delta E_{1 \rightarrow s} \text{ per } s \in (vc, 2) \quad (5b)$$

Le rappresentazioni dell'energia e della pressione sono riportate in figura 3.5.

Nel tratto 1-vc la velocità aumenta fino ad assumere il massimo valore in corrispondenza della sezione di vena contratta, dove si presenta la minima pressione e anche il massimo salto di pressione rispetto alla pressione nella sezione 1.

Sempre nel tratto 1-vc l'energia rimane costante e la diminuzione di pressione è dovuta alla conversione da energia di pressione ad energia cinetica.

Nel tratto vc-2 si ha un aumento di pressione poiché la velocità diminuisce. Tuttavia la pressione nella sezione 2 non uguaglia quella in 1 per la presenza di fenomeni energetici dissipativi, provocati a loro volta dai vortici che si generano subito a valle della sezione di vena contratta.

Questa differenza di pressione tra sezione 1 e 2 è definita come:

$$\Delta \left(\frac{p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{p_1}{\gamma} - \frac{p_2}{\gamma} = TPG_{net} \quad (6)$$

dove TPG_{net} (trasvalvular pressure gradient) è il gradiente di pressione trasvalvolare netto tra le sezioni 1 e 2.

Il gradiente di pressione transvalvolare massimo si ha tra la sezione 1 e la sezione di vena contratta:

$$\Delta \left(\frac{p}{\gamma} \right)_{max} = \frac{p_1}{\gamma} - \frac{p_{vc}}{\gamma} = TPG_{max} \quad (7)$$

Si è scelto di associare le grandezze legate alla vena contratta al termine EOA (Effective Orifice Area), ovvero l'area della sezione di vena contratta.

In ambito clinico si è ritenuto per lungo tempo, erroneamente, che l'aspetto emodinamico più grave della stenosi fosse rappresentato dal massimo salto di pressione $\Delta(p/\gamma)_{max}$, o TPG_{max} .

Si può facilmente mostrare l'inadeguatezza di tale idea ragionando come segue.

Si faccia l'ipotesi che la configurazione geometrica della stenosi sia come in figura 3.6, cioè essa assuma la geometria della corrente, in particolare a valle le pareti presentino la medesima configurazione del getto transtenotico. A valle dell'orifizio ristretto, allora, la corrente è aderente alle pareti e perciò non si manifestano vortici né le relative dissipazioni di energia.

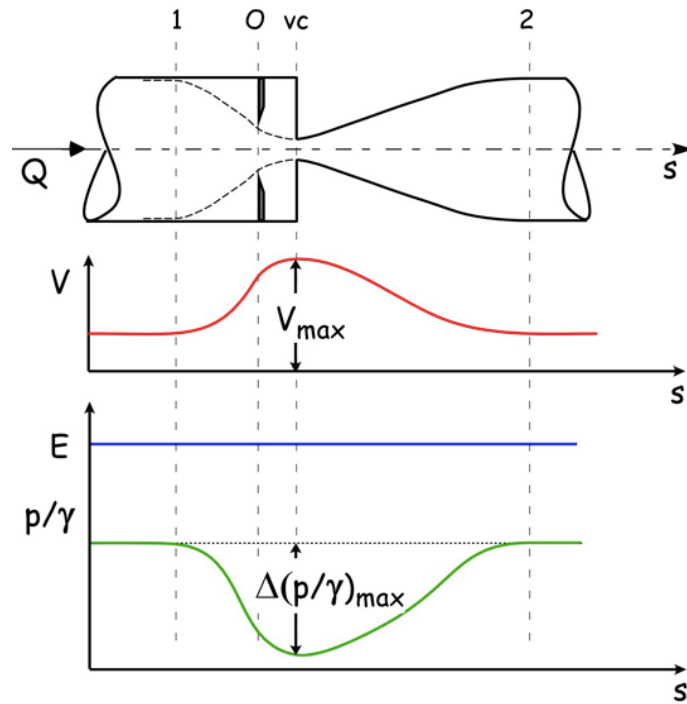


Figura 3.6: andamento dell'energia e della pressione in assenza di vortici

L'andamento della velocità lungo il getto non cambia invece, ovviamente, rispetto al grafico di figura 3.5.

La pressione nel tratto vc-2 viene però ora completamente recuperata, ottenendosi $p_2/\gamma = p_1/\gamma$ come se non ci fosse l'ostruzione stenotica.

La dissipazione dell'energia $\Delta E_{1 \rightarrow 2}$ causa un lavoro maggiore da parte del cuore, dimostrato con riferimento al circuito chiuso della rete vascolare sistemica.

L'equazione di bilancio nel circuito chiuso è:

$$H_p = \Delta E_{circuito} + \Delta E_R \quad (8)$$

dove H_p è l'energia fornita al cuore, come in questo caso l'energia di pressione sistolica prodotta dal ventricolo sinistro, $\Delta E_{circuito}$ è la dissipazione di energia che si verifica lungo il circuito, anche in assenza di una stenosi, e provocata dalla resistenza delle arteriole al flusso ematico, e ΔE_R è la dissipazione dovuta alla stenosi.

Entrambi i termini al secondo membro possono essere espressi in modo proporzionale al quadrato della portata:

$$H_p = (\kappa_{circuito} + \kappa_R) Q^2 \quad (9)$$

Se $\kappa_R \neq 0$, il cuore deve fornire un'energia H_p maggiore di quella richiesta in assenza di κ_R per far circolare una portata Q indispensabile per il suo benessere fisiologico. Per questo, il ventricolo subisce

delle modifiche strutturali che permettono una pressione sistolica maggiore e portano all'ispessimento delle pareti e all'ipertrofia concentrica.

3.2.1.1 Quantificazione del TPG_{max}

Il massimo salto di pressione $\Delta(p/\gamma)_{max}$ è indicativo di una trasformazione di energia della corrente da pressoria a cinetica.

Spesso questo parametro viene, erroneamente, considerato indicativo nella misurazione della gravità patologica.

Il massimo salto di pressione è definito come differenza di pressione tra la sezione 1 e quella di vena contratta: $\Delta(p/\gamma)_{max} = (p/\gamma)_1 - (p/\gamma)_{vc}$. Pertanto è sufficiente misurare la pressione nelle due sezioni di interesse e calcolare la differenza tra le due misurazioni. Siccome l'individuazione della precisa posizione della vena contratta è difficoltosa, si presenta la possibilità di errore nella misurazione del parametro in questione.

Se si considera la valvola aortica, la pressione nella sezione 1 è quella del ventricolo sinistro, mentre quella della vena contratta viene misurata subito a valle dell'orifizio valvolare.

Per questo tipo di misurazioni, vengono utilizzati dei cateteri inseriti all'interno dei vasi e collegati esternamente a sensori di pressione. La misura nei due siti può essere effettuata in contemporanea, utilizzando un accesso da catetere differenziale oppure con doppio accesso.

Questa procedura, misurazione *in vivo*, permette una quantificazione affidabile del salto di pressione, ma è invasiva.

Mediante Ecocardiografia Doppler, procedura non invasiva, si sono ottenute stime di $\Delta(p/\gamma)_{max}$.

Applicando l'equazione di Bernoulli tra la sezione 1 e vc si ottiene:

$$\Delta\left(\frac{p}{\gamma}\right)_{max} = \frac{p_1}{\gamma} - \frac{p_{vc}}{\gamma} = \left(\alpha \frac{V_{vc}^2 - V_1^2}{2g}\right) \quad (10a)$$

Ipotizzando che sia $\alpha=1$ (nel caso in cui la velocità sia uniforme) si può esprimere come:

$$\Delta\left(\frac{p}{\gamma}\right)_{max} = \frac{V_{vc}^2}{2g} \quad (10b)$$

Viene poi espressa in mm Hg:

$$\Delta\left(\frac{p}{\gamma}\right)_{max} = 4V_{vc}^2 \quad (10c)$$

Questa ultima espressione viene chiamata Equazione di Bernoulli semplificata.

La figura 3.7 riporta i risultati di una ricerca sperimentale condotta da L.-G. Durand et al. nel gennaio 1999 eseguita *in vitro* anche con lo scopo di confrontare le misure del salto di pressione transvalvolare massimo ottenute da catetere e le stime ottenute con metodica Doppler. Sono riportati i risultati relativi al valore di picco di $\Delta(p/\gamma)_{max}$ quando il moto è pulsatile per due diversi modelli di protesi valvolare biologica.

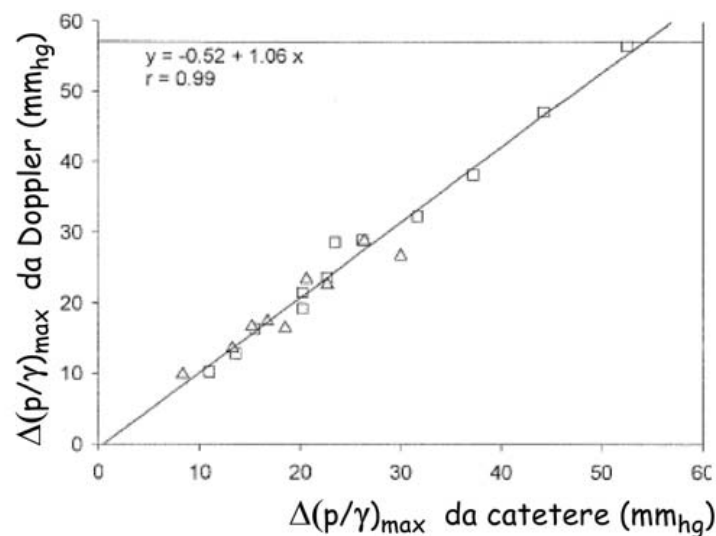


Figura3.7

L'indagine è stata effettuata in un modello che simula il distretto ventricolo sx – valvola aortica – radice aortica in condizioni ottimali.

Si può così notare che la stima da Doppler è evidentemente attendibile.

In vivo si possono presentare risultati non sempre concordanti poiché i risultati ottenuti tramite misura da catetere sono differenti da quelli conseguenti dalla stima Doppler. Altre cause delle eventuali differenze tra i risultati *in vivo* delle suddette metodologie possono essere:

- l'effettiva geometria della stenosi;
- l'effettivo posizionamento del catetere nella sezione di vena contratta;
- l'invasività del catetere che costituisce un ostacolo alla corrente alterandone le caratteristiche;
- l'allineamento del fascio Doppler alla direzione della velocità del getto;
- la possibile non contemporaneità delle misure da Doppler e da catetere;
- le semplificazioni introdotte nella scrittura dell'equazione (5a).

La figura 3.8 evidenzia le differenze tra i valori di picco di $\Delta(p/\gamma)_{\max}$ ottenuti con le due metodiche di uno studio *in vivo*, condotto da Yamashita e coll. nel febbraio 2005, per una valvola aortica resa stenotica in esemplari di maiale.

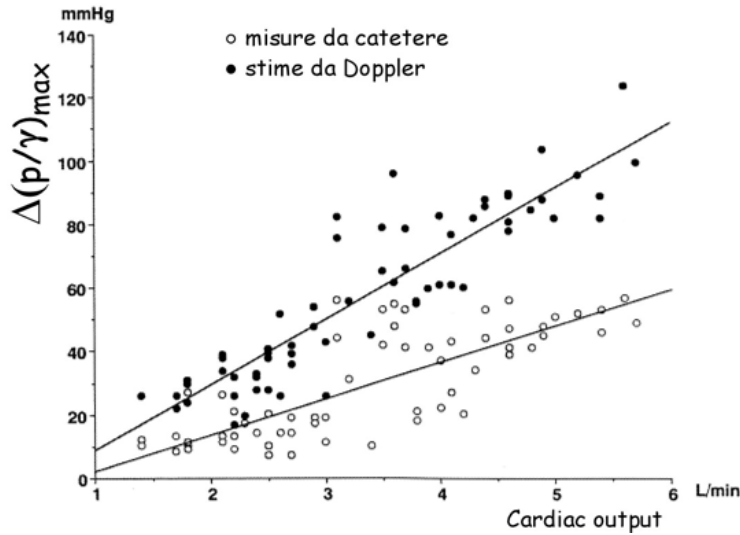


Figura 3.8

3.2.1.2 La sezione di vena contratta

Per la quantificazione della severità di una stenosi valvolare viene utilizzato un altro parametro: la sezione di vena contratta, ovvero l'area del getto nella sezione stessa, più propriamente chiamata *Effective Orifice Area (EOA)*.

L'EOA può essere calcolato tramite due metodi:

1. mediante Eco-Doppler: metodo che utilizza l'equazione di continuità applicata alle sezioni 1 e vc nell'istante generico nell'ipotesi di fluido incomprimibile e condotto indeformabile:

$$EOA * V_{EOA} = A_1 * V_1 \quad (11a)$$

E nel periodo di eiezione diventa:

$$\overline{EOA * V_{EOA}} = \overline{A_1 * V_1} = A_1 * \overline{V_1} \quad (11b)$$

L'ultima relazione è dovuta all'indeformabilità del condotto, cioè l'area A_1 può considerarsi costante nel tempo. Ipotizzando che anche EOA sia indipendente dal tempo, si ha per l'area della sezione di vena contratta:

$$EOA = A_1 \overline{V_1} / \overline{V_{EOA}} \quad (12)$$

dove A_1 è l'area del tratto terminale di efflusso dal ventricolo sinistro, $\overline{V_{EOA}}$ e $\overline{V_1}$ sono le velocità medie della corrente nell'EOA e nella sezione di monte 1 nel periodo di eiezione, calcolate mediando le curve di velocità misurate con Doppler.

2. mediante cateterismo:

dal legame tra velocità e portata si ha:

$$\Delta \left(\frac{p}{\gamma} \right)_{max} = \frac{Q^2}{2g EOA^2} \quad (13)$$

e si ottiene

$$EOA = \frac{Q}{\sqrt{2g} \sqrt{\Delta \left(\frac{p}{\gamma} \right)_{max}}} \cong \frac{1}{\sqrt{2g}} \frac{\overline{Q}}{\sqrt{\Delta \left(\frac{p}{\gamma} \right)_{max}}} = \frac{1}{50} \frac{\overline{Q}}{\sqrt{\Delta \left(\frac{p}{\gamma} \right)_{max}}} \quad (14)$$

La prima relazione deriva dall'indipendenza di EOA dal tempo e le medie sono relative al periodo di eiezione sistolica.

La seconda relazione dell'equazione (14) è nota come *formula di Gorlin*. In essa è presente un coefficiente di 1/50 necessario per esprimere EOA in cm², avendo la portata espressa in ml/s e il salto di pressione in mm Hg.

Numerosi studi, effettuati sia in vivo che in vitro confrontando i risultati del calcolo di EOA mediante le due tecniche, hanno evidenziato differenze anche significative tra le stime di EOA ottenute con i due metodi descritti. In particolare il metodo basato su eco-Doppler fornisce valori di EOA minori di quelli forniti dalla formula di Gorlin. Ciò non è trascurabile, poichè il valore dell'EOA viene utilizzato per stimare la gravità della stenosi valvolare.

L'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC–AHA), come già visto, fornisce infatti linee guida sulle quali si basa la classificazione della gravità della patologia stenotica, definendola:

- LIEVE per $EOA > 1.5 \text{ cm}^2$;
- MODERATA per $1 \text{ cm}^2 < EOA < 1.5 \text{ cm}^2$;
- GRAVE per $EOA < 1 \text{ cm}^2$.

Inoltre, al parametro EOA è legato il coefficiente di contrazione dato dal rapporto:

$$C_c = \frac{EOA}{A_o} \quad (15)$$

dove A_o è l'area dell'orifizio valvolare, denominata **GOA** (Geometrical Orifice Area).

3.2.1.3 Calcolo di TPG_{net}

Dall'equazione (3), con le ipotesi che $h \approx \text{cost}(s)$ e, $\partial V/\partial t = 0$, e con l'uguaglianza $V_1 = V_2$, si ha:

$$E_1 - E_2 = \frac{p_1 - p_2}{\gamma} = \Delta E_{1 \rightarrow 2} \quad (16)$$

Da quest'ultima equazione si nota che con tali ipotesi il salto di energia coincide con il salto di pressione netto $(\Delta p/\gamma)_{net} = (p_1 - p_2)/\gamma = TPG_{net}$ e dipende solamente dalle dissipazioni di energia localizzate.

La dissipazione di energia dell'intero condotto equivale alla dissipazione di energia nel tratto vc-2:

$$\Delta E_{1 \rightarrow 2} = \Delta E_{vc \rightarrow 2} = \frac{p_{vc} - p_2}{\gamma} + \alpha \frac{V_{vc}^2 - V_2^2}{2g} \quad (17)$$

Lo scopo è ricavare un'espressione in cui $\Delta E_{1 \rightarrow 2}$ dipenda solo dalla velocità applicando il teorema di conservazione della quantità di moto al volume di controllo in figura 3.9 nella direzione s .

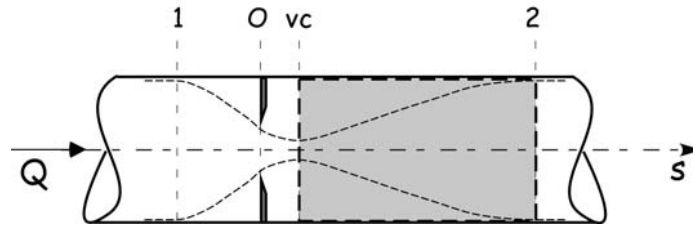


Figura 3.9

Ipotizzando $\partial V/\partial t = 0$ si ha:

$$(p_{vc} - p_2)A_2 + \rho Q(V_{vc} - V_2) = 0 \quad (18)$$

e quindi

$$\frac{p_{vc} - p_2}{\gamma} = \frac{Q(V_2 - V_{vc})}{gA_2} = \frac{V_2(V_2 - V_{vc})}{g} \quad (19)$$

Sostituendo la (19) nella (17) e assumendo $\alpha=1$ si ottiene:

$$\Delta E_{1 \rightarrow 2} = \Delta E_{vc \rightarrow 2} = \frac{V_2(V_2 - V_{vc})}{g} + \frac{V_{vc}^2 - V_2^2}{2g} = \frac{(V_{vc} - V_2)^2}{2g} \quad (20)$$

Dalle equazioni (16) e (20) e tenendo conto dell'equazione di continuità, si ha:

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto} = \frac{(V_{vc} - V_2)^2}{2g} = \frac{Q^2}{2g} \frac{1}{EOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2}\right)^2 \quad (21)$$

L'equazione (21) mostra che il salto di pressione netto attraverso la valvola stenotica dipende dalla portata transvalvolare Q , dall'area di vena contratta EOA e dall'area A_2 della sezione del tratto a valle della valvola. Si osservi che l'equazione (21) consente di calcolare $(\Delta p/\gamma)_{net}$ mediante *Eco-Doppler*, cioè a partire dalla misura di velocità e aree.

La misura diretta mediante *cateterismo* fa invece uso della definizione:

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto} = \frac{p_1}{\gamma} - \frac{p_2}{\gamma} \quad (22)$$

Si noti ora che all'energia dissipata è legato un altro parametro, l'energy loss coefficient ($E_L C_O$), definito *energy loss concept* come nell'articolo scientifico di Garcia e altri dalla formula:

$$E_L C_O = EOA \frac{A_2}{A_2 - EOA} \quad (23)$$

Tale grandezza è un'area e può essere sostituita ad EOA per rappresentare la severità della stenosi valvolare, dal momento che l' $E_L C_O$ racchiude nella sua definizione l'aspetto fisico fondamentale della patologia stenotica, ovvero il salto di pressione transvalvolare netto.

Tenendo conto della (23), l'equazione (21) può essere riscritta come:

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto} = \frac{Q^2}{2g(E_L C_O)^2} \quad (24)$$

Si conclude che le equazioni (21) e (23) per la stima del salto di pressione transvalvolare netto (ovvero l'Energy Loss Coefficient) forniscono informazioni in funzione di quantità misurabili per via ecocardiografica (non invasive).

3.2.2 Parametri in presenza di insufficienza valvolare

Una valvola cardiaca si definisce insufficiente quando i suoi lembi non si chiudono completamente, causando un reflusso ematico.

Nel caso particolare di valvola in posizione aortica, il ventricolo sinistro viene riempito in diastole sia dal flusso fisiologico proveniente dall'atrio sinistro che dal flusso di rigurgito. Si ha quindi un sovraccarico di volume ventricolare tanto maggiore quanto più importante è l'insufficienza valvolare. Ne consegue che il ventricolo si dilata, poiché riceve un maggior afflusso ematico, provocando anche l'allungamento dei sarcomeri o fibre muscolari cardiache.

Per aumentare la portata ematica, il cuore è costretto ad una forza maggiore, esplicitata attraverso una maggiore pressione p_v del ventricolo. L'equazione

$$\bar{Q} = \frac{\bar{p}_{LV} - \bar{p}_{RA}}{R_p} = \frac{\bar{p}_{LV}}{R_p} \quad (25)$$

mette in relazione la portata media $\bar{Q}$, la pressione media in uscita dal ventricolo sinistro ($\bar{p}_{LV}$) e la pressione media con cui il flusso arriva nell'atrio destro ($\bar{p}_{AR} \cong 0$) e la resistenza periferica R_p .

La conseguenza patologica dell'insufficienza della valvola aortica è proprio rappresentata dall'incremento del lavoro esercitato dal cuore. In uscita dal ventricolo sinistro si può ritenere che l'energia della corrente sia solo di natura pressoria, e dunque la potenza espressa dal cuore vale:

$$P = Q p_{LV} \quad (26)$$

Lo schema fluidodinamico di riferimento per una valvola aortica incompetente è ancora una volta quello di una corrente che attraversa un orifizio ristretto. Inizialmente si ha un getto accelerato nel tratto dalla radice aortica fino alla sezione di vena contratta per poi decelerare nel tratto successivo con l'espansione nel ventricolo sinistro [figura 3.10].

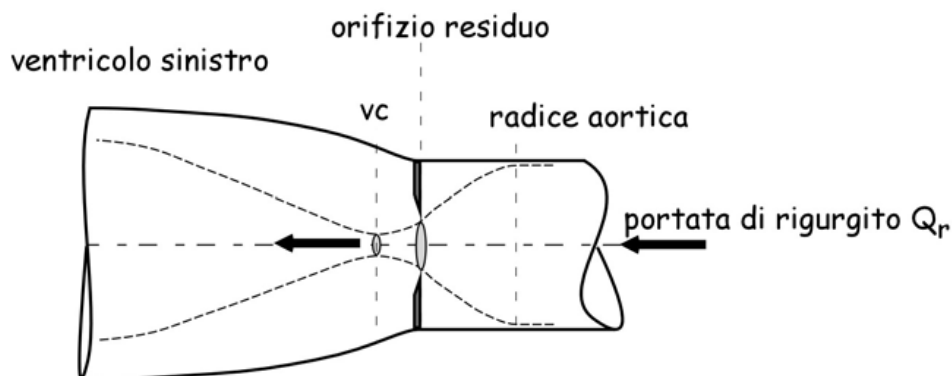


Figura 3.10

All'aumentare della severità della patologia vi è un aumento sia dell'area dell'orifizio valvolare residuo A_{or} che della portata di rigurgito Q_r .

Si può allora affermare che si verifica anche l'aumento dell'area trasversale A_{jet} e della lunghezza L_{jet} del getto all'interno del ventricolo. Infatti, la relazione tra l'area trasversale del getto e l'area dell'orifizio è descritta dall'equazione:

$$A_{jet,vc} = c_c A_{or} \quad (27)$$

cioè, immaginando di assumere costante il coefficiente di contrazione c_c , si ha un legame lineare tra le due aree.

La lunghezza del getto dipende poi dalla spinta dinamica del getto, e si può dunque scrivere:

$$L_{jet} \propto Q_r \quad (28)$$

Per la stima dell'incompetenza vengono quindi utilizzate le grandezze A_{jet} e L_{jet} che vengono quantificate mediante diverse metodologie strumentali:

- indagini ecografiche bidimensionali: si ottengono informazioni relative al distretto anatomico d'interesse. Fa ricorso alla *cinefluoroscopia*, esame che prevede la registrazione filmata utilizzando il *fluoroscopio*. Questo apparecchio è provvisto di uno schermo fluorescente che assorbe i raggi X producendo un'immagine, successivamente proiettata sul monitor, al passaggio dei raggi X attraverso l'oggetto di studio.
- indagini Doppler.

Questo ultimo tipo di indagine può essere affrontato con le metodologie:

- Doppler continuo o pulsato: per la misura dell'andamento della velocità V_{jet} nel tempo in una sezione del distretto anatomico esaminato;
- color-Doppler: consente la visualizzazione del campo di velocità istantaneo nel getto per mezzo di una scala di colori.

3.2.2.1 Valutazione del rapporto d_{jet}/d_{LV}

Dal rapporto tra la misura della dimensione trasversale d_{jet} del getto in prossimità della valvola tramite color-Doppler e la misura della dimensione trasversale d_{LV} del ventricolo sinistro tramite ecografia si può stimare la gravità della patologia. Si fa riferimento alla seguente suddivisione:

- $d_{jet}/d_{LV} < 0.25$ rigurgito aortico lieve;
- $0.25 < d_{jet}/d_{LV} < 0.65$ rigurgito aortico moderato;
- $d_{jet}/d_{LV} > 0.65$ rigurgito aortico severo.

Queste stime dipendono dalla geometria dell'orifizio del rigurgito; infatti, in presenza di un orifizio di forma ellittica o quando il getto è eccentrico, i rapporti risultanti sottostimano la gravità della patologia.

3.2.2.2 Valutazione di L_{jet}

Tramite color-Doppler viene anche visualizzato il getto all'interno del ventricolo sinistro per stabilire la gravità dell'incompetenza della valvola aortica così suddivisa:

- LIEVE quando il getto di rigurgito è visualizzato in un'area subito a valle delle cuspidi aortiche;
- MODERATA quando il getto si estende fino all'apice del ventricolo;
- RILEVANTE quando il flusso di rigurgito raggiunge la valvola mitrale.

In figura 3.11 si può osservare il getto retrogrado di qualsiasi gravità ed eccentrico può colpire la valvola mitrale.

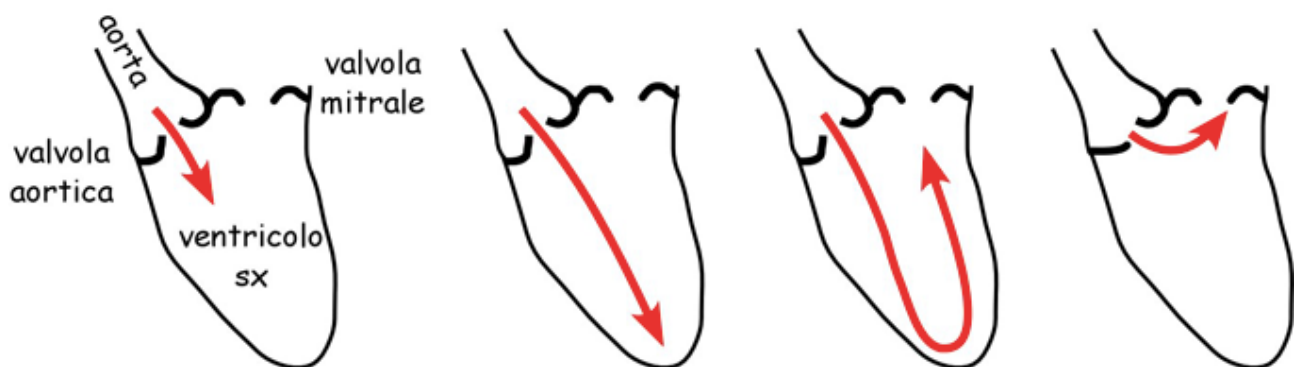


Figura 3.11

3.2.2.3 Valutazione di $A_{jet,vc}$

Tramite indagini in vivo e in vitro si è notato che anche l'area del getto nella sezione di vena contratta può essere utilizzato come parametro indicativo per la quantificazione della severità di insufficienza valvolare, e che essa ha una buona affidabilità.

Le linee guida dell'ACC-AHA che hanno classificato la gravità della patologia per la valvola aortica forniscono:

- Rigurgito LIEVE per $A_{jet,vc} < 0.10 \text{ cm}^2$;
- Rigurgito MODERATO per $0.10 \text{ cm}^2 < A_{jet,vc} < 0.30 \text{ cm}^2$;
- Rigurgito SEVERO per $A_{jet,vc} > 0.30 \text{ cm}^2$.

3.2.2.4 Valutazione di V_r

Altro parametro utile per stabilire la gravità della patologia è il volume di rigurgito V_r .

L'ACC-AHA ha delineato delle suddivisioni anche per questo parametro, cioè:

- Rigurgito LIEVE per $V_r < 30$ ml/battito;
- Rigurgito MODERATO per $30 \text{ ml/battito} < V_r < 60 \text{ ml/battito}$;
- Rigurgito SEVERO per $V_r > 60$ ml/battito.

In condizioni fisiologiche, durante la sistole, il volume eiettato in un singolo battito è di 60-80 ml.

CAPITOLO 4

Valvole percutanee

4.1 Generalità

In questo capitolo verranno descritti i diversi tipi di protesi valvolari attualmente in uso o in fase di sviluppo, gli studi clinici condotti su di esse, i fattori che possono avere impatto clinico e i risultati ottenuti dopo la loro sostituzione.

Definiamo sostituzione TAV o TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) l'inserimento di una valvola cardiaca protesica attraverso un catetere inserito o attraverso un grosso vaso sanguigno (vena o arteria), oppure attraverso l'apice del cuore tramite un'incisione nella parete toracica.

4.2 Metodologie d'impianto

Così come aumenta la percentuale di popolazione in età avanzata, aumenta anche la prevalenza di malattie degenerative della valvola cardiaca; in particolare la stenosi calcificata, presente per il 4.6% negli adulti di età superiore ai 75 anni, e il rigurgito mitralico degenerativo.

La sostituzione di valvole cardiache con chirurgia a cuore aperto può migliorare lo stato e la qualità della vita per i pazienti affetti da grave malattia valvolare ma, nei casi di pazienti a più alto rischio che non potrebbero sopportare l'intervento tradizionale, si può ricorrere a procedure alternative meno invasive.

Con la sostituzione percutanea della valvola cardiaca si procede all'inserimento di una valvola cardiaca artificiale utilizzando un catetere. Questa nuova procedura interventistica, oltre che essere meno invasiva dell'intervento a cuore aperto, è anche più veloce.

La decisione di sostituire la valvola aortica è basata in gran parte dalla presenza o assenza di sintomi che, se presenti, possono portare a morte improvvisa, o con una media di sopravvivenza di 2-3 anni.

L'operazione più comune di valvola cardiaca è la sostituzione della valvola aortica (**AVR**), effettuata maggiormente negli anziani. In presenza di grave stenosi aortica sintomatica, l'AVR è l'unico trattamento efficace che migliora i sintomi, lo stato funzionale e fa sopravvivere.

L'AVR è inoltre consigliato per quei pazienti portatori di severa stenosi asintomatica e per i pazienti con bypass coronarico (**CABG**) in fase lieve o moderata.

Come già detto, i rischi dipendono dall'età, dal sesso, dallo stato funzionale, dai fattori cardiaci, ma anche dalla comorbidità⁷ medica.

⁷ presenza contemporanea di più patologie

Il secondo motivo più comune per la sostituzione chirurgica è rappresentato dall'insufficienza della valvola mitrale dovuta a degenerazione mixomatosa⁸ e cardiopatia ischemica nei più anziani.

La sostituzione percutanea **TAV** della valvola cardiaca è una procedura in cui una valvola è su un catetere inserita senza la rimozione della valvola nativa malata. I vantaggi di tale sostituzione includono i tempi di recupero ridotto e il basso rischio chirurgico. Gli svantaggi sono rappresentati da un maggiore rischio di "migrazione" della valvola poiché essa non è suturata al suo posto, alle complicanze dovute al catetere e alla durata delle valvole ad oggi del tutto incerta.

4.2.1 Approccio transfemorale

Il primo approccio utilizzato con le valvole percutanee è stato quello transfemorale [Figura 4.1 a].

La tecnica per vena femorale, detta anche anterograda poiché segue lo stesso verso del flusso sanguigno, avviene tramite l'introduzione di un catetere nella vena attraverso l'inguine. Il catetere viene sospinto fino all'atrio destro, poi nel setto atriale e nella valvola mitrale e raggiunge ,così , la valvola aortica. Con questo metodo può verificarsi il rischio che il catetere venga posizionato non precisamente nel setto atriale causando un rigurgito mitralico.

L'approccio per vena femorale è stato sostituito con l'approccio per arteria femorale, detto retrogrado perché il catetere viene mosso nel verso opposto al flusso di sangue; esso permette un percorso più semplice poiché il catetere raggiunge la valvola aortica direttamente intraprendendo la via delle arterie femorali attraverso l'inguine.

Il limite di tale approccio è rappresentato dal grande diametro del catetere, dalla tortuosità del percorso e dall'arteriosclerosi dell'aorta presente in molti pazienti affetti da stenosi aortica.

L'accesso transfemorale, in alcuni casi, è difficoltoso o impossibile a causa di malattie dei vasi sanguigni; porterebbe in tal caso a lesioni vascolari talvolta mortali.

4.2.2 Approccio transapicale

L'approccio transapicale è una metodologia di sostituzione sviluppata recentemente per quei pazienti in cui non può essere eseguito l'approccio transfemorale retrogrado. È eseguito, con anestesia generale, praticando la *toracotomia*⁹ sinistra e conseguente incisione del ventricolo sinistro [Figura 4.1 b]. Il dispositivo viene introdotto in un'arteria nella zona ascellare. Questo metodo risulta, pertanto, non adatto a quei pazienti affetti da disfunzioni respiratorie o ventricolari.

Al termine della procedura, il ventricolo viene suturato e il paziente viene monitorato fino a quando non si riscontra una stabilità emodinamica.

⁸ presenza di tumori benigni che si riscontrano più frequentemente nell'atrio cardiaco sinistro piuttosto che destro, generalmente legato al setto interatriale, e i sintomi sono simili a quelli di una stenosi mitrale.

⁹ Resezione di un segmento di costa

Tale tecnica risulta più sicura di quella transfemorale per la facilità di collocazione del dispositivo nel sito d'interesse, ed anche più veloce data la minore distanza tra l'arteria succlavia e l'annulus aortico.

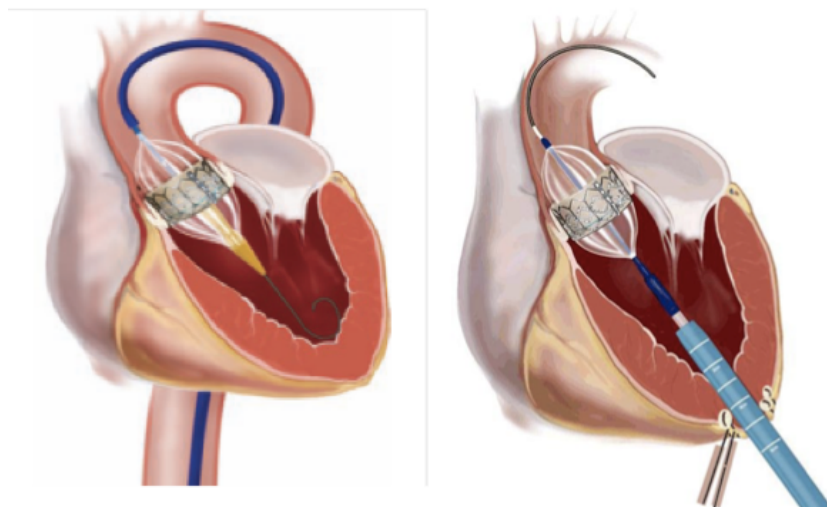


Figura 4.1: a) a sinistra approccio transfemorale; b) a destra approccio transapicale

4.2.3 Storia delle valvole percutanee

Il primo impianto di valvola cardiaca artificiale risale al 1952, quando Hufnagel eseguì la prima sostituzione di questa valvola in un paziente con grave insufficienza aortica riducendola e migliorandone la funzione emodinamica.

Questa tecnica, usata in una piccola serie di operazioni, risultò soddisfacente in alcuni dei pazienti.

Dopo l'avvento del primo impianto subcoronarico da parte di Harken, nel 1960, con lo sviluppo di circolazione extracorporea, l'impianto di valvole protesiche cardiache avvenne a cuore aperto.

Successivamente, la cardiologia interventistica ha introdotto l'impianto percutaneo di molti dispositivi cardiaci per il sollievo temporaneo. Il primo di questi è stato descritto da Davies nel 1965 e prevedeva l'impianto di una valvola a forma di cono sulla punta di un catetere per il sollievo temporaneo di insufficienza aortica e fu testato in cani. Il catetere fu inserito con approccio transfemorale retrogrado nell'aorta discendente e la valvola montata su di esso si piegò durante il flusso anterogrado di sangue.

Nel 1971, Moulopoulos descrisse tre diverse valvole aortiche montate su cateteri per l'inserimento nell'aorta ascendente. I dispositivi furono testati *in vitro* in un sistema di circolazione simulato e *in vivo* in un cane. La valvola di poliuretano a forma di ombrello, lunga 2-3 cm e larga 1-2 cm, fu montata sulla punta di un catetere di poliuretano. L'ombrello era stato progettato per avere un diametro, quando aperto, più grande di quello dell'aorta e la sua completa apertura avveniva durante la diastole; durante la sistole, invece, il flusso di andata chiudeva l'ombrello. I due sistemi a palloncino avevano una forma sferica di diametro 1 cm realizzati in poliuretano e legati alla fine di un catetere di polietilene lungo 40 cm. I palloncini si gonfiavano durante la diastole e si sgonfiavano durante la sistole. Una volta gonfiato,

il palloncino occludeva l'aorta evitando il reflusso diastolico mentre, quando sgonfio, esso si piegava permettendo un libero flusso sistolico.

Nel 1977 anche Boretos e Poirier descrissero una valvola, a forma di cono con una larga base circolare che indicava la direzione del ventricolo sinistro, montata sulla punta di un catetere per il sollievo temporaneo di insufficienza aortica. Essa permetteva un flusso centrale attraverso il cono durante la sistole, mentre si chiudeva durante la diastole.

Matsubara, nel 1992, presentò un catetere a palloncino con valvole di controllo per il rilievo di insufficienza aortica testato sui cani. Il palloncino in lattice, montato alla fine del catetere, come i precedenti modelli, occludeva l'aorta gonfiandosi.

In 30 anni di progettazione e sperimentazione delle valvole montate su catetere per l'inserimento a breve termine nell'aorta si sono ottenuti enormi progressi sperimentali, ma queste non vennero mai usate clinicamente poichè nessuna di esse era adatta all'impianto permanente.

Nel febbraio 1989, Anderson ideò una nuova valvola percutanea cardiaca per impianto permanente [Figura 4.2]. Andersen, quindi, definì tre requisiti per la nuova tecnologia: l'impianto doveva avvenire sul torace chiuso, con cuore che batte e a cuore chiuso. Inoltre, nessun catetere doveva essere lasciato all'interno del cuore o dei vasi dopo l'impianto della valvola.

Il primo impianto con questo nuovo trattamento avvenne l'1 maggio 1989 nell'aorta discendente toracica di un maiale [Figura 4.3]. Si trattava di montare una valvola cardiaca biologica pieghevole all'interno di uno stent metallico costituito da due fili di acciaio chirurgico. Venne introdotto lo stent con palloncino espandibile tramite la tecnica del catetere transluminale¹⁰ senza usare toracotomia o circolazione extracorporea.

Così, la valvola non trattata fu testata *in vitro* in un espianto di aorta di maiale e si osservò che era indicata solo per un uso a breve termine (ore).



Figura 4.2: stent di Andersen

¹⁰ tecnica di dilatazione di un'arteria tramite introduzione di un catetere all'interno del vaso munito di palloncino ad una sua estremità.

Poi, nel 2000, Bonhoeffer eseguì il primo impianto di sostituzione percutanea con valvola ricavata da una vena giugulare bovina e montata su uno stent di platino-iridio, poi inserito nella posizione polmonare per raggiungere il ventricolo stenotico destro. Dopo questo importantissimo risultato, nel 2002, Cribier eseguì la prima implantologia aortica utilizzando una valvola stent a palloncino espandibile simile a quella progettata da Andersen.



Figura 4.3: la prima valvola stenotica impiantata l'1 maggio 1989

L'utilizzo di *stent a palloncini* e *stent autoespandibili* è diventato un trattamento di routine in Europa negli ultimi 2-3 anni praticando tale modalità già su diverse migliaia di pazienti.

Inizialmente, l'implantologia era effettuata con metodo transfemorale, ma, successivamente, si è sviluppata una tecnica migliore di impianto di catetere con approccio aortico transapicale soprattutto per quei pazienti con restringimento delle arterie femorali.

4.3 Metodologie di utilizzo e di studio in vivo e in vitro

In questa sezione saranno presentati gli strumenti utilizzati in fase di acquisizione dei dati e i fondamenti teorici impiegati per l'elaborazione dei medesimi dati. In particolare, verranno descritti il **Pulse Duplicator** e la strumentazione necessaria per l'acquisizione dei segnali.

4.3.1 Sperimentazione

Gli studi che verranno esposti nel seguito hanno fatto ricorso a due approcci metodologici: *in vivo* e *in vitro*. L'approccio *in vivo* studia i fenomeni biologici negli organismi viventi, mentre l'approccio *in vitro* solo parti di organismi in sistemi artificiali.

4.3.1.1 Pulse duplicator

Il *Pulse Duplicator* [Figura 4.4], o duplicatore d'impulsi, è un dispositivo che consente la valutazione *in vitro* delle prestazioni emodinamiche di sostituzioni valvolari cardiache e permette di ricavare i parametri funzionali della valvola in termini di carico per il cuore.



Figura 4.4: Sheffield *Pulse Duplicator*

Questo sistema simula il flusso pulsatile cardiaco [Figura 4.5] per testare *in vitro* le protesi valvolari cardiache, sia meccaniche che biologiche, secondo la Normativa Europea UNI EN ISO 5840. Tale Normativa prevede una valutazione, tramite linee guida, della prestazione idrodinamica per la quale tutti i test devono essere effettuati, scegliendo una dimensione di riferimento in ogni classe dimensionale di appartenenza delle diverse protesi valvolari.

La struttura comprende un modello della parte sinistra del cuore, una pompa, e un computer. Quest'ultimo è addetto al controllo della pompa e alla rilevazione dei dati di pressione e di flusso attraverso una serie di sensori. Il sistema riproduce il cuore solo da un punto di vista funzionale. Nel dispositivo viene immesso un fluido composto al 36% di volume da soluzione di glicerina, disciolta in soluzione fisiologica, utilizzato come fluido analogico di sangue poiché ne imita la viscosità a 37 ° C.

I parametri di ingresso del duplicatore d'impulsi, oltre a dover rispettare la normativa ISO 5840, seguono anche le norme FDA per il test valvole cardiache: la frequenza cardiaca deve essere di 70 battiti al minuto, la sistole deve durare per il 35% del periodo del ciclo, le pressioni medie atriali e aortiche devono essere rispettivamente di 10 e 100 mm Hg, e la gittata cardiaca deve essere 5L al minuto. Questi parametri emodinamici si mantengono costanti per tutto lo studio. La pressione viene misurata in diverse posizioni: atrio sinistro, ventricolo sinistro, a sinistra del tratto di efflusso ventricolare e nell'aorta ascendente con trasduttori estensimetrici di pressione. Un flussometro elettromagnetico è utilizzato per misurare la portata nella valvola aortica e il volume di rigurgito determinando flussi nel corso della sistole e diastole.

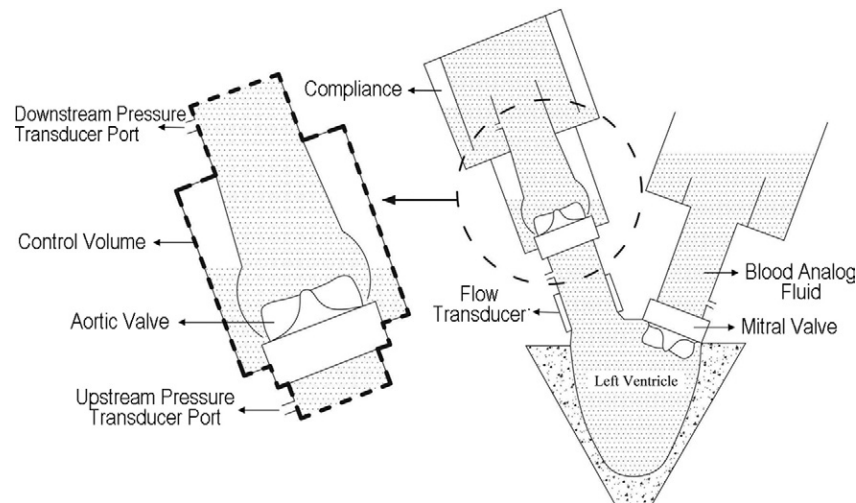


Figura 4.5: Schema di Pulse Duplicator “in verticale” (ViVitro Systems Inc.)

4.3.1.2 Ecocardiografia

L'ecocardiografia è una metodica diagnostica non invasiva che consiste nella registrazione d'immagini che permettono la visualizzazione di strutture cardiache interne. L'ecocardiogramma si esegue, solitamente, con un trasduttore posto sulla parete toracica, oppure, un trasduttore molto più piccolo può essere posizionato su un catetere intravascolare per la valutazione anatomica e della performance emodinamica all'interno dei vasi.

L'*ecocardiografia 2-D (bidimensionale)* è la tecnica ecocardiografica più utilizzata. Attraverso l'emissione di ultrasuoni e la loro riflessione si ottengono immagini cardiache in tempo reale.

Un'altra tecnica ecocardiografica è l'*ecocardiografia Doppler spettrale* nella quale si utilizzano gli ultrasuoni per rilevare la velocità, la direzione e il flusso nel sistema cardiovascolare. L'*ecocardiografia color-Doppler* utilizza la tecnica Doppler e bidimensionale a colori per indicare la direzione del flusso. Esistono anche altri approcci ecocardiografici meno utilizzati, come l'ecocardiografia M-mode, l'ecocardiografia con mezzo di contrasto e l'ecocardiografia da stress.

4.4 Analisi della letteratura scientifica

Gli studi clinici attualmente disponibili in merito alle PHV ad impianto percutaneo riguardano tre modelli protesici: la valvola con palloncino espandibile **Cribier-Edwards** (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, California), la valvola **Edwards-Sapiens** (Edwards Lifesciences Inc.) e la valvola autoespandibile **CoreValve** (CoreValve, Irvine, California).

Le TAV sono state create in base alla valvola Edwards SAPIENS, attualmente oggetto di studi randomizzati e controllati del processo PARTNER (Placement of AoRTic traNscathetER -

Posizionamento di transcattere aortico) negli Stati Uniti e con Marchio CE approvato in Europa.

La valvola biologica con palloncino espandibile **Edwards SAPIENS**, mostrata in figura 4.9, era inizialmente costituita da tre lembi di pericardio equino (Cribier-Edwards), successivamente sostituito con tessuto bovino, montato all'interno di uno stent tubolare, scanalato e in acciaio inox. Il dispositivo, con una guaina 22F o 24F, era introdotto, inizialmente, con approccio transsetale¹¹, ma comportava alcuni problemi, mentre l'approccio transfemorale retrogrado garantiva un sicuro rilascio dello stent nella giusta posizione. Sebbene quest'ultimo metodo fosse quello più facile, non ottenne successo per la comparsa di complicanze tra cui l'insufficienza mitralica, e le aritmie atriali e ventricolari.

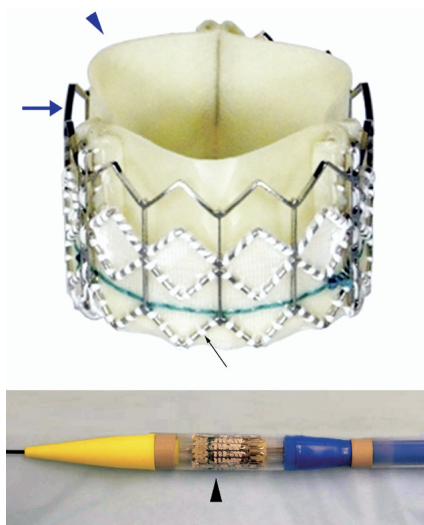


Figura 4.9: in alto, volantini di pericardio bovino suturato su uno stent in acciaio inox; in basso, protesi percutanea montata su catetere e crimpata

La PHV autoespandibile **CoreValve** [Figura 4.10] è composta da tre foglietti di tessuto pericardico, inizialmente bovino e attualmente suino, montato e suturato in uno stent autoespandibile di nitinolo¹². Il telaio dello stent è di 50 mm per cui si estende dal ventricolo sinistro fino all'aorta, consentendo il corretto orientamento e ancoraggio della valvola che non interferisce con l'ostio coronarico. La sua parte d'ingresso inferiore ha un'elevata forza radiale per respingere i lembi aortici calcificati; la parte centrale è ridotta per non ostacolare le arterie coronarie; la parte superiore fissa lo stent nell'aorta ascendente per garantire la stabilità longitudinale.

¹¹ Cateterismo con incisione in un setto interatriale del cuore

¹² lega di nichel e titanio

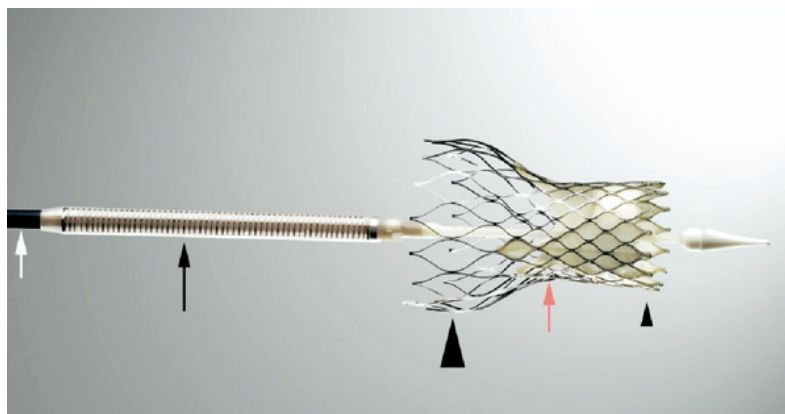


Figura 4.10

I dispositivi di prima generazione richiedevano guaine di 25F; successivamente, i dispositivi, incorporati al tessuto pericardico suino, erano costretti in 21F e ora in guaine 18F. Questa PHV viene effettuata con accesso transfemorale retrogrado e il dispositivo ha il vantaggio di essere posizionato facilmente, senza che esso si sposti riducendo la possibilità di embolia della valvola e di occlusione coronarica. D'altra parte, però, esso non può essere utilizzato in aorte discendenti dilatate e, inoltre, deve mantenere l'inclinazione durante il posizionamento.

Nell'uomo sono già state testate diverse PHV aortiche, riassunte in tabella 4.1.

Dispositivo	Società	Meccanismo	Materiale della valvola	Materiale dello stent	FIM (Primo impianto nell'uomo)	Prove cliniche
Sapiens	Edwards	Pallone espandibile	Pericardio	Acciaio	2002	Si
CoreValve	CoreValve	Auto-espandibile	Pericardio	Nitinol	2004	Si
Panigua	Endoluminal Technologies Research	Pallone espandibile e auto-espandibile	Pericardio	Acciaio e nitinol	2003	No
Enable	ATS (3-F)	Auto-espandibile	Pericardio	Nitinol	2005	No
AorTx	Hansen Medical	Auto-espandibile	Pericardio	Nitinol	2006	No
Direct Flow	Direct Flow Medical	Polimero iniettato	Pericardio	Polimero	2006	No
Lotus	Sandra Medical	Auto-espandibile	Pericardio	Nitinol	2007	No
Perceval	Sorin Group	Auto-espandibile	Pericardio	Nitinol	2007	No
JenaValve	JenaValve Technology	Auto-espandibile	Pericardio	Nitinol	2007	No

Tabella 4.1

Un altro sistema valvolare autoespandibile progettato per impianto transfemorale o transapicale della valvola aortica è il **JenaClip™** (JenaValve, Monaco di Baviera, Germania)[Figura 4.11]. Il sistema valvolare JenaClip™ è un dispositivo in fase di sviluppo con un innovativo meccanismo di fissazione.

Lo stent, realizzato in nitinolo e contenente una valvola di tessuto pericardico, ha una lunghezza complessiva di 34 mm e la sua caratteristica principale è quella di facilitare la fissazione retrograda nel sito. Qualora non si raggiungesse la posizione esatta, il dispositivo può essere riposizionato.

La punta del catetere è a forma di cono e copre completamente lo stent per evitare lesioni endocardiche durante l'introduzione.

L'impianto sperimentale di questa valvola è stato eseguito ex vivo, in campioni di radice aortica di 15 pecore, valutando sia ecocardiograficamente che invasivamente il suo comportamento emodinamico.

In questo modo si è potuto registrare il suo gradiente di pressione e la dimensione della radice aortica, precedentemente misurata con dilatatori di Hegar. Questi dilatatori sono costituiti da aste cilindriche metalliche ricurve e progressivamente più grandi di mezzo millimetro per il diametro mano a mano che aumenta la sua lunghezza di mezzo millimetro. Essi vengono introdotti nella cavità per misurarne la dimensione fino a 30 mm.

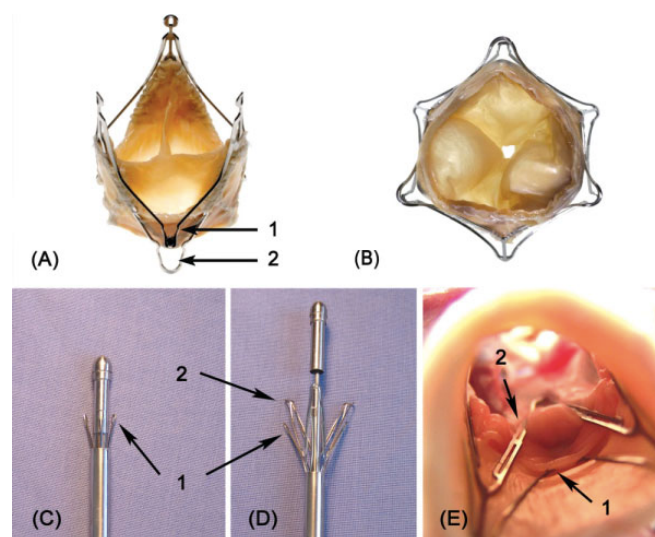


Figura 4.11: (A,B) stent autoespandibile JenaClip™ in nitinolo montato con una valvola biologica; (C,D) impianto con rilascio graduale dello stent; (E) fissazione dello stent in radice aortica

Nell'80% degli esperimenti su animali, il rilascio dello stent è stato principalmente un successo mentre, nel rimanente 20%, si è riscontrato un rigurgito e il 13% ha riportato casi di fibrillazione ventricolare a causa dello spostamento dell'elemento in ostio coronarico.

JenaClip rappresenta un metodo efficace di fissaggio che, senza ostruzione di flusso, permette il posizionamento esatto.

Con i dispositivi approvati fino ad oggi, si è cercato di ottenere una valvola il cui ancoraggio si mantenga nella corretta posizione e che, in caso di spostamento, abbia la possibilità di essere reimpiantata. Come già visto nei tre sistemi illustrati, la valvola aortica nativa viene lasciata in sede e compressa con la forza radiale tra lo stent e la superficie interna della radice aortica.

Anche se un anello calcificato può effettivamente migliorare il fissaggio dello stent valvolare, la distribuzione asimmetrica della calcificazione potrebbe anche aumentare il rischio di dispersione paravalvolare e la disfunzione della valvola.

4.4.1 Selezione dei tessuti

Un passo essenziale, affinché la sostituzione aortica abbia successo, è la scelta del migliore tessuto valvolare. Tale tessuto, idealmente, dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche:

1. essere pieghevole, tale da poter essere ridotto, insieme con lo stent, ad un diametro abbastanza piccolo per l'introduzione in un'arteria periferica o una vena;
2. essere ancorato allo stent;
3. possedere sufficiente coaptazione dei lembi, in modo che rimanga competente quando viene espanso;
4. offrire il più basso gradiente transvalvolare;
5. non ostruire il flusso coronarico;
6. essere durevole se destinato ad essere utilizzato nei pazienti giovani.

Quindi, è stato condotto uno studio *in vitro* da Flecher et al. nel 2008 su tre diverse valvole biologiche suine (aortiche, polmonari e pericardiche), montate all'interno dello stesso stent endovascolare. Per ognuna delle tre tipologie, sono state utilizzate dieci valvole, trattate con gluteraldeide allo 0,6% per 10 minuti e risciacquate con cloruro di sodio allo 0,9%. Dopo la preparazione, sono state suture all'interno di uno stent di cobalto-nichel lungo 32 mm e di diametro 23 mm.

Le cuspidi rimosse, sono state asportate con una valvuloplastica percutanea e poste in una radice di lattice, che è stata fusa nell'aorta di una pecora.

Le radici sono state testate, successivamente, in un *duplicatore di impulsi* ad una velocità di 60 battiti al minuto, con una pressione aortica sistolica di 130 mm Hg, una pressione diastolica di 40 mm Hg e una gittata di 3,5 litri al minuto. Tramite ecocardiografia Doppler si sono registrati i parametri emodinamici, riportati nella tabella 4.2.

	Gradiente netto (mm Hg) $\pm$ DS	Gradiente massimo (mm Hg) $\pm$ DS	EOA (cm²) $\pm$ DS
Valvola aortica	13.00 $\pm$ 3.26	19.82 $\pm$ 4.65	1.93 $\pm$ 0.33
Valvola pericardica	10.95 $\pm$ 2.20	17.60 $\pm$ 2.82	2.40 $\pm$ 0.51
Valvola polmonare	13.69 $\pm$ 3.64	24.63 $\pm$ 9.12	2.14 $\pm$ 0.30

Tabella 4.2: dati comparativi delle tre valvole

La valvola pericardica, rappresentata in figura 4.12, si è rivelata migliore sotto ogni aspetto. Infatti, ha presentato il più piccolo gradiente massimo ed un valore maggiore di EOA rispetto alle altre due. Tuttavia, nello studio delle valvole pericardiche, quattro su dieci di esse hanno ottenuto un rigurgito centrale dovuto alla distorsione dell'impianto.

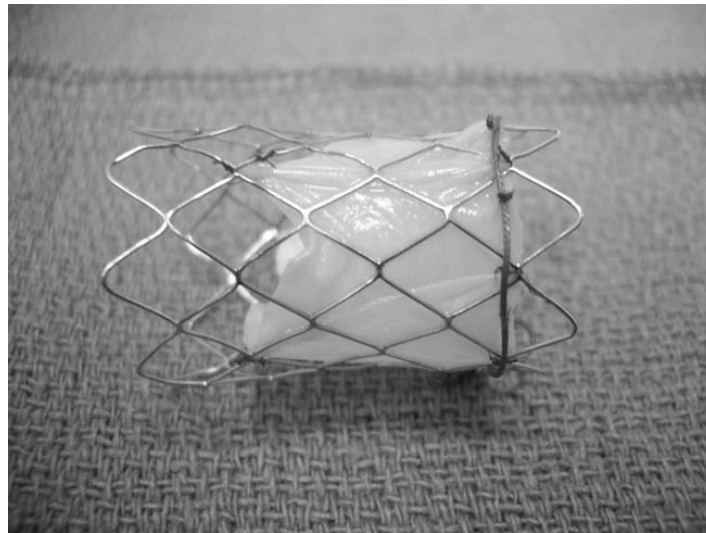


Figura 4.12: Valvola pericardica tubolare e stent cilindrico completamente espanso

4.4.2 Parametri per misurazione emodinamica

Come visto nel capitolo 3, di seguito vengono riportati i parametri utilizzati per valutare l'emodinamica negli studi condotti da Azadani et al.:

- *Gradiente di pressione netto*: differenza di pressione tra due sezioni; viene misurata nell'atrio sinistro, nel ventricolo sinistro, nel tratto uscente dal ventricolo sinistro e nell'aorta ascendente con trasduttori di pressione;
- *EOA*: essa è calcolata con l'equazione di Gorlin;
- *Volume di rigurgito o frazione di rigurgito*: definito dalla differenza tra il volume aortico retrogrado ed il volume di eiezione sistolica;
- *Lavoro transvalvolare*: si calcola durante la fase di eiezione, di chiusura e della diastole, usando

l'analisi del volume di controllo, basata sul principio di conservazione dell'energia. Esso è stato valutato mediante la differenza di energia di flusso entrante e uscente nel volume di controllo nel corso di un ciclo cardiaco. Si calcola separatamente integrando la portata istantanea (Q_{valve}) attraverso la valvola e il gradiente di pressione istantaneo (ΔP), nel corso di ogni periodo di tempo:

$$\Phi_{eiezione} = \int_{t_0}^{t_1} Q_{valve} \Delta P dt ,$$

$$\Phi_{fase\ di\ chiusura} = \int_{t_1}^{t_2} Q_{valve} \Delta P dt ,$$

$$\Phi_{diastole} = \int_{t_2}^{t_3} Q_{valve} \Delta P dt$$

dove t_0 è il tempo d'inizio del flusso in avanti attraverso la valvola, t_1 è l'istante finale della fase di eiezione attraverso la valvola, il t_2 è l'istante in cui la valvola si chiude, e t_3 è l'istante finale di un ciclo cardiaco. Il lavoro totale è dato dalla somma dei lavori nelle tre fasi.

4.4.2.1 Studi condotti sul lavoro transvalvolare

L'impianto transcatetere della valvola aortica (**TAV** o **TAVI**) è un intervento clinico di sostituzione valvolare, adatto per tutti quei pazienti con grave stenosi aortica sintomatica ad alto rischio d'intervento a cuore aperto. Le protesi valvolari biologiche possono degenerare perciò si può ricorrere ad un ulteriore impianto all'interno di esse. Tale metodica rappresenta il concetto di *valvola-in-valvola*. La valutazione della qualità della valvola aortica protesica si basa su performance emodinamica e, dopo l'impianto TAV, la protesi può superare le prestazioni della valvola nativa malata. Tuttavia, un fenomeno che si manifesta spesso con l'impianto TAV è la perdita paravalvolare. Inoltre, dopo l'impianto TAV, si è notato che la perdita paravalvolare può anche avere notevoli conseguenze cliniche a lungo termine, infatti perdite importanti possono scatenare emolisi, promuovere l'endocardite ed eventualmente portare a disfunzione ventricolare.

Pertanto, si sono studiate le differenze tra le perdite valvolari nel corso di sostituzione chirurgica AVR e nel caso dell'impianto TAV. Tali studi sono stati condotti da Azadani et al. nel 2009.

L'impianto TAV *in vitro*, all'interno di protesi in normali condizioni, quantifica la perdita paravalvolare. Se introdotto nella bioprotesi 23 mm Perimount (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), l'impianto TAV 23 mm fornisce gradienti di pressione e valori di EOA significativi, paragonabili a quelle standard Perimount 23 mm con sostituzione valvolare chirurgica.

In tale studio, il lavoro compiuto dalle bioprotesi 19, 21, e 23 mm Carpentier–Edwards si è ottenuto, *in vitro*, all'interno di un *duplicatore di impulsi*.

Di particolare interesse, ai fini della valutazione della performance emodinamica di una TAV, è il caso in cui la protesi percutanea venga inserita non in una valvola nativa, ma in una protesi biologica precedentemente impiantata e degenerata (tipicamente per calcificazione).

Diversamente dalle valvole native che consentono il corretto accomodamento della TAV, le protesi biologiche rigide potrebbero impedire il corretto posizionamento dello stent TAV, così da non riuscire ad alleviare completamente la severa stenosi.

In uno studio successivo, nel 2010, condotto sempre da Azadani et al., sono state esaminate dodici TAV, progettate per imitare la valvola SAPIENS 23 mm, ed impiantate all'interno delle bioprotesi degenerate Carpentier–Edwards PERIMOUNT 19, 21, e 23 mm. L'emodinamica dell'impianto valvola-in-valvola, dopo l'impianto TAV nella bioprotesi degenerata, è stato misurato in protesi degenerate utilizzando un *duplicatore di impulsi*, prima dell'impianto. La degenerazione della protesi è stata simulata utilizzando *BioGlue*¹³, capace di irrigidire i lembi valvolari, provocando la calcificazione. Per rendere la valvola ancora più stenotica, volendo raggiungere un gradiente di pressione di 50 mm Hg, si è utilizzata la *glutaraldeide*.

Si voleva stabilire se le protesi biologiche di piccole dimensioni avessero impatto negativo sull'emodinamica, con conseguente disallineamento dimensionale transcateretere-bioprotesi.

Il test, ripetuto per oltre dieci cicli cardiaci consecutivi, ha fornito i parametri di studio sulla bioprotesi Carpentier–Edwards, sia in condizioni normali, che di degenerazione, per ognuna delle dimensioni delle valvole.

Dai risultati così ottenuti, è stato condotto, infine, un confronto tra le misure relative alle protesi degenerate e quelle valvola-in-valvola.

4.5 Risultati ottenuti e limiti nelle applicazioni

Quando l'operazione chirurgica è esclusa per gravi comorbidità, si fa ricorso ad una sostituzione alternativa e meno invasiva, come la sostituzione percutanea della valvola aortica (PAVR). Dal 2002, anno del primo successo di PAVR umano, le valvole cardiache percutanee (PHV) hanno già subito diverse modifiche, rispetto ai dispositivi di prima generazione.

Come affermato da Chiam, i risultati devono essere valutati da due prospettive: gli esiti obiettivi dopo l'impianto PHV e la componente soggettiva della “qualità della vita” (QOL).

I **risultati oggettivi** si suddividono in 3 categorie:

- Risultato periprocedurale: comprende i risultati in ambiente ospedaliero, fino a 30 giorni. La

¹³ Adesivo chirurgico bicomponente costituito da albumina bovina purificata (BSA).

mortalità e tutti i principali eventi avversi cardiovascolari, cerebrali e vascolari dovrebbero essere registrati e confrontati. Devono essere classificati anche eventi avversi, come il guasto del dispositivo e le complicanze correlate ad esso, quali infezioni, emolisi e trombocitopenia. Inoltre, bisogna prestare particolare attenzione alla giusta corrispondenza tra protesi e paziente.

- Risultati a breve termine (fino a 1 anno): rilevati a partire da 30 giorni dopo l'intervento, fino ad un anno. Viene rilevata la posizione della PHV e vengono valutati i parametri emodinamici, che riflettono le prestazioni della PHV, tramite ecocardiografia o più accuratamente con *angiografia tomografica computerizzata*.
- Risultati a lungo termine (oltre 1 anno): di maggior interesse per i soggetti a basso rischio e la cui durata di sopravvivenza assume maggiore importanza. Non è possibile prevedere la durabilità o la stabilità delle PHV per il continuo movimento meccanico del cuore e per il rimodellamento del tessuto circostante. Questo problema è ridotto nel caso delle PHV autoespandibili, grazie alla loro capacità di adattarsi geometricamente se la conformazione e la struttura dei tessuti circostanti cambia nel tempo.

I **risultati soggettivi** sono quelli che si focalizzano soprattutto sulla qualità della vita. L'obiettivo primario di qualsiasi terapia è quello di far sentire meglio i pazienti. Anche se più soggettiva, la qualità della vita può essere più importante per il paziente rispetto agli indici oggettivi di mortalità e morbidità, ma ciò vale solo nel caso in cui l'obiettivo sia quello di migliorare i sintomi. Solitamente, si tende ad assumere un legame tra le misurazioni fisiologiche e lo stato funzionale e del benessere del paziente, ma spesso si rivelano ingannevoli.

4.5.1 Risultati ottenuti

Come mostrato in figura 4.13, nello studio di Azadani et al. del 2009, la protesi biologica 23 mm, in condizioni normali, ha avuto meno dissipazione energetica durante la fase di eiezione rispetto alle bioprotesi 19 mm e 21 mm.

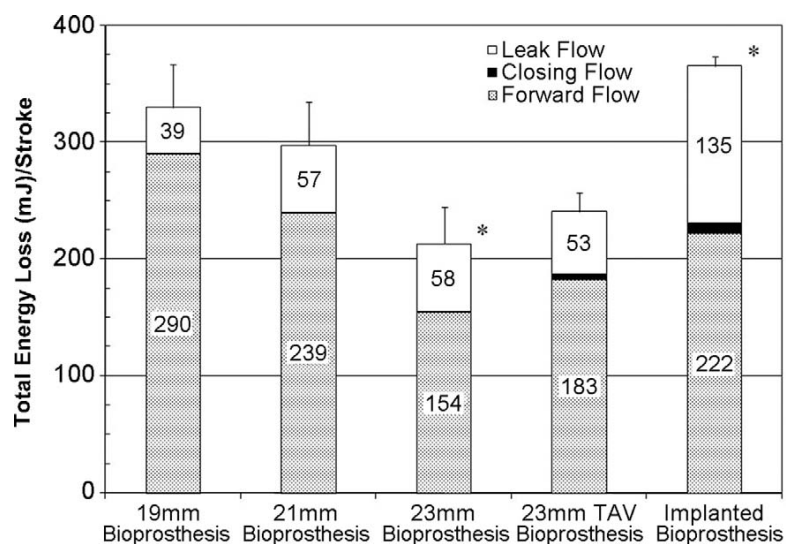


Figura 4.13: Perdita di energia totale di tre bioprotesi Carpentier-Edwards Perimount e la TAV, prima e dopo l'impianto all'interno della bioprotesi 23 mm.

Nella Tabella 4.3 sono riportati i valori della dissipazione energetica ottenuti nello studio qui riportato.

Tipo di bioprotesi	Fase di eiezione (mJ)	Fase di chiusura (mJ)	Fase diastolica (mJ)
19 mm	289.75 ± 29.74	1.25 ± 1.50	39.25 ± 7.04
21 mm	239.20 ± 28.28	1.00 ± 1.22	57.20 ± 16.53
23 mm	154.25 ± 17.04	1.00 ± 0.00	58.25 ± 14.80
TAV 23 mm prima dell'impianto	182.67 ± 13.05	5.00 ± 1.00	53.33 ± 16.50
TAV 23 mm dopo l'impianto	222.33 ± 16.17	8.67 ± 1.53	134.62 ± 16.86

Tabella 4.3

Nella Tabella 4.4, sono riportati i valori di gradiente di pressione netto, della EOA e della frazione di rigurgito. In essa si può notare che la bioprotesi 23 mm ha riportato un volume di rigurgito maggiore rispetto a quelli delle bioprotesi 19 e 21 mm.

	Gradiente di pressione netto (mm Hg)	EOA (cm²)	Frazione di rigurgito (%)
Bioprotesi 19 mm	16.2 ± 2.2	1.3 ± 0.1	6.1 ± 1.0
Bioprotesi 21 mm	11.8 ± 1.9	1.5 ± 0.2	8.2 ± 2.0
Bioprotesi 23 mm	5.9 ± 0.9	2.1 ± 0.2	8.4 ± 1.8
TAV 23 mm	6.8 ± 1.0	2.0 ± 0.1	10.6 ± 1.4
TAVI	8.3 ± 1.2	1.8 ± 0.2	19.1 ± 0.9

Tabella 4.4

Proprio per il maggior volume di rigurgito, la bioprotesi 23 mm ha mostrato un lavoro durante la fase diastolica rispetto alle bioprotesi da 19mm e 21mm.

Il lavoro compiuto durante la fase diastolica è risultato modesto rispetto a quello misurato durante l'eiezione e durante la fase diastolica per tutte le configurazioni.

Nel complesso, la protesi 23mm ha dimostrato il minimo lavoro compiuto durante l'intero ciclo cardiaco rispetto alle altre due protesi, che sono risultate equivalenti sotto questo punto di vista.

La TAV 23 mm testata prima dell'impianto della valvola-in-valvola ha una dissipazione energetica comparabile con la protesi 23 mm [Figura 4.13].

Tuttavia, dopo l'impianto TAV all'interno della bioprotesi 23 mm ("Implanted bioprosthesis" di figura 4.13), si è verificata un notevole sovraccarico di lavoro, maggiore sia al preimpianto che alla bioprotesi 23 mm. Inoltre, il lavoro cardiaco in fase di chiusura e diastolico è stato superiore a quello della protesi normale 23 mm a causa di grandi perdite paravalvolari.

Sulla base di tale lavoro compiuto, l'impianto TAV 23 mm all'interno di una bioprotesi 23 mm è risultato equivalente al reimpianto di una bioprotesi 19 mm da sola e, inoltre, maggiore del 71% rispetto al lavoro totale della bioprotesi 23 mm.

Nella figura 4.14 sono riportate le percentuali di lavoro durante l'eiezione, di chiusura e diastolica per le varie protesi. Nelle protesi 19, 21 e 23 mm solo il 12%, 20% e il 28% della dissipazione energetica è attribuibile all'insufficienza aortica. Nella bioprotesi TAV 23 mm, il 24% di tale dissipazione è stato provocato dal rigurgito aortico e, dopo l'impianto, il 39% si è verificato durante la fase diastolica, causata da lievi perdite paravalvolari.

Nell'impianto valvola-in-valvola si è rilevato un maggior volume di rigurgito della protesi 23 mm da sola e tale volume è principalmente paravalvolare.

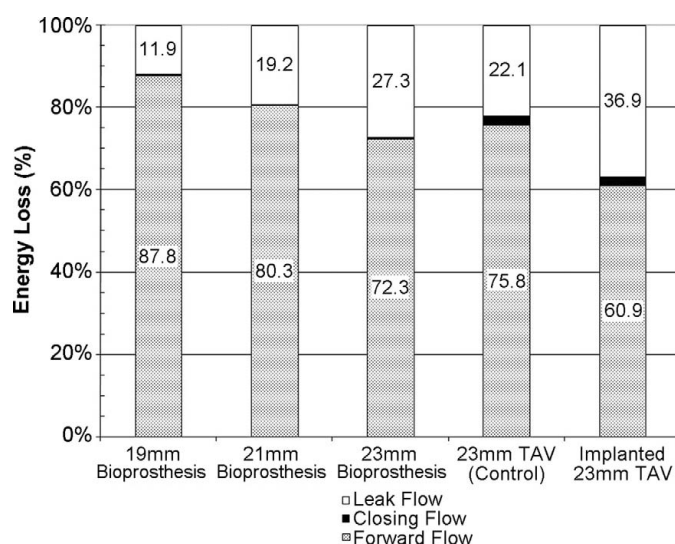


Figura 4.14

Nel caso dello studio condotto da Azadani et al. nel 2010 de, si erano impiantate valvole transcateretere Edwards SAPIENS 23 mm all'interno delle bioprotesi degenerate Carpentier-Edwards PERIMOUNT 19, 21 e 23 mm.

I risultati dello studio dell'impianto *valvola-in-valvola* interessano i seguenti parametri emodinamici:

1. GRADIENTE DI PRESSIONE TRANSVALVOLARE NETTO

Le dodici TAV realizzate in laboratorio hanno mostrato un'emodinamica simile alle valvole Edwards SAPIENS con un gradiente di pressione netto dopo l'impianto di 7.7 ± 2.5 mm Hg.

La bioprotesi con degenerazione ha raggiunto il gradiente di pressione medio desiderato, dimostrando un'eccellente emodinamica nel caso di una TAV 23 mm all'interno della protesi 23 mm. Nelle protesi degenerate 23 mm e 21 mm, dopo l'impianto TAVI 23 mm si è osservata una riduzione del gradiente di pressione, mentre, nella bioprotesi 19 mm, il gradiente di pressione non è cambiato significativamente. Le stesse protesi sono state confrontate anche con l'emodinamica della bioprotesi Carpentier-Edwards PERIMOUNT di dimensioni equivalenti. Si è notato che la bioprotesi TAVI 23 mm non ha un gradiente di pressione significativamente diverso da una normale bioprotesi PERIMOUNT 23 mm. Il gradiente di pressione all'interno di una TAVI 21 mm è decisamente superiore a quello di una normale bioprotesi PERIMOUNT 21 mm così come l'impianto valvola-in-valvola non ha migliorato nemmeno l'emodinamica della bioprotesi degenerata 19 mm. Per ogni confronto delle valvole-in-valvole è stata usata l'interpretazione percentile, che rappresenta la percentuale con cui il gradiente transvalvolare netto dell'impianto TAV supera il gradiente netto di una normale valvola. Nel caso dell'impianto TAV nella bioprotesi 19 mm, la media percentile è del 98%

come si può osservare in tabella Tabella 4.5.

	Bioprotesi degenerata (media$\pm$S.D)	Valvola in valvola (media$\pm$S.D)	Bioprotesi normale (media$\pm$S.D)	Interpretazione percentile (%)
19 mm	57.1 $\pm$ 4.3	46.5 $\pm$ 9.3	16.2 $\pm$ 2.2	> 98
21 mm	52.3 $\pm$ 7.0	19.5 $\pm$ 5.0	12.4 $\pm$ 2.0	97
23 mm	50.9 $\pm$ 4.7	9.1 $\pm$ 4.1	5.5 $\pm$ 0.8	88

Tabella 4.5: gradiente di pressione transvalvolare netto (mm Hg) prima e dopo TAVI rispetto alla bioprotesi normale

2. EOA

Prima dell'impianto TAV 23 mm, l'area dell'orifizio efficace era di 2.18 ± 0.32 cm². L'area di orifizio efficace è aumentata significativamente dopo l'impianto valvola-in-valvola nella valvola degenerata 23 mm e 21 mm, ma nella bioprotesi degenerata 19 mm non si è notato nessun cambiamento. Nella tabella 4.6 sono riportati i risultati sullo studio sull'EOA.

	Bioprotesi degenerata (media$\pm$S.D)	Valvola in valvola (media$\pm$S.D)	Bioprotesi normale (media$\pm$S.D)	Interpretazione percentile (%)
19 mm	0.75 $\pm$ 0.17	0.76 $\pm$ 0.09	1.28 $\pm$ 0.10	> 98
21 mm	0.72 $\pm$ 0.04	1.17 $\pm$ 0.14	1.49 $\pm$ 0.13	> 98
23 mm	0.65 $\pm$ 0.06	1.81 $\pm$ 0.48	2.20 $\pm$ 0.15	86

Tabella 4.6: area dell'orifizio efficace (cm²) prima e dopo TAVI rispetto alla normale bioprotesi

3. FRAZIONE DI RIGURGITO

La frazione di rigurgito del TAV 23 mm è risultata essere superiore a quella della valvola PERIMOUNT 23 mm. Dopo l'impianto TAVI, la frazione di rigurgito è aumentata nelle bioprotesi degenerate 19, 21 e 23 mm, come si può vedere nella tabella 4.7. Il lavoro è stato sia paravalvolare che centrale, ma quello intravalvolare è stato più pronunciato dopo l'impianto TAVI nelle bioprotesi 19 e 21 mm. La frazione di rigurgito valvola-in-valvola è stata superiore a quella delle bioprotesi normali in tutte e tre le dimensioni. Dopo l'impianto, il volume di rigurgito è risultato aumentato in tutte le dimensioni.

	Bioprotesi degenerata (media$\pm$S.D)	Valvola in valvola (media$\pm$S.D)	Bioprotesi normale (media$\pm$S.D)	Interpretazione percentile (%)
19 mm	4.0 $\pm$ 1.5	20.8 $\pm$ 4.2	6.1 $\pm$ 1.0	> 98
21 mm	4.6 $\pm$ 1.8	19.0 $\pm$ 3.8	8.0 $\pm$ 1.8	> 98
23 mm	8.4 $\pm$ 2.0	19.0 $\pm$ 1.5	8.2 $\pm$ 1.6	> 98

Tabella 4.7: frazione di rigurgito (%) prima e dopo TAVI rispetto alla bioprotesi normale

4. LAVORO

La TAV 23 mm ha compiuto un lavoro di 233.5 ± 47.61 mJ, non significativamente diverso da quello compiuto in una protesi biologica normale PERIMOUNT. Dopo l'impianto TAVI 23 mm, il lavoro compiuto era diminuito, ma era ancora maggiore di quello della valvola normale e paragonabile ad una protesi normale 21 mm. In figura 4.15 si possono notare, inoltre, altri risultati ottenuti dallo studio. L'impianto TAV di una protesi biologica degenerata 21 mm aveva ridotto il lavoro totale compiuto e l'impianto valvola-in-valvola ha ottenuto valori maggiori. Con ecocardiografia bidimensionale si sono notate perdite paravalvolari nelle protesi 23 mm molto probabilmente a causa della mancanza di fattori di coagulazione nel circuito *in vitro*. Nelle bioprotesi 19 e 21 mm si sono osservate perdite paravalvolari e intravalvolari, dovute principalmente all'incompleta coaptazione dei lembi.

	Bioprotesi degenerata (media$\pm$S.D)	Valvola in valvola (media$\pm$S.D)	Bioprotesi normale (media$\pm$S.D)	Interpretazione percentile (%)
19 mm	839.3 $\pm$ 49.3	960.5 $\pm$ 158.1	330.0 $\pm$ 37.0	> 98
21 mm	785.5 $\pm$ 128.2	477.8 $\pm$ 123.2	306.3 $\pm$ 32.6	97
23 mm	870.3 $\pm$ 157.4	307.8 $\pm$ 87.3	209.0 $\pm$ 28.8	93

Tabella 4.8: perdita di energia totale mJ/stroke prima e dopo TAVI rispetto alla normale bioprotesi

Tale studio ha dimostrato che, con l'impianto TAV, la valvola era costretta all'interno dello stent così da impedire la sua piena espansione. Si sono ottenuti ottimi risultati in quanto la bioprotesi degenerata ha raggiunto il gradiente di pressione desiderato (50 mm Hg) e si è notata la superiorità dell'impianto TAV della bioprotesi 23 mm in quanto ha ottenuto risultati migliori per il gradiente di pressione netto per l'EOA. Dopo l'impianto il sovraccarico di lavoro è diminuito rispetto alla bioprotesi degenerata, ma risultava comunque superiore ad un semplice impianto di bioprotesi in condizioni normali.

L'impianto TAV di bioprotesi 23 mm in bioprotesi degenerate di dimensioni più piccole (19 e 21 mm) ha impedito la completa espansione della valvola protesica impiantata successivamente, provocando un aumento di tessuto e comportando ulteriori problemi emodinamici aggravando la stenosi.

Si può concludere affermando che l'impianto valvola-in-valvola può potenzialmente migliorare le prestazioni emodinamiche solo nel caso in cui le dimensioni delle due bioprotesi siano equivalenti.

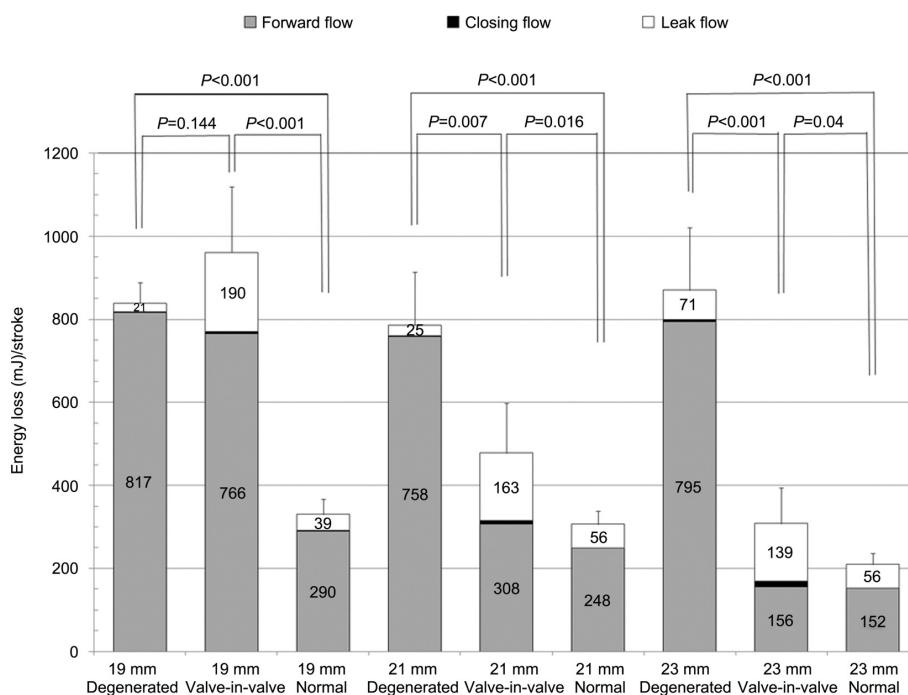


Figura 4.15

4.5.2 Limiti nelle applicazioni

Il limite principale degli studi condotti sull'impianto TAV è rappresentato dall'incapacità di imitare la valvola Edwards SAPIENS per il volume di rigurgito, risultato leggermente superiore poiché il fluido analogico, riprodotto il sangue, non aveva proprietà di coagulazione *in vitro*. Nel caso dello studio dell'impianto nelle bioprotesi in condizioni normali, si è presentato il limite di sviluppare e usare tale impianto all'interno di radici aortiche native stenotiche, impedendo, così, la possibilità di poter predire la perdita di energia prevista. Nonostante, lo studio avesse fornito un ambiente coerente e riproducibile, si è notata l'importanza delle dissipazioni energetiche sull'emodinamica della valvola dopo l'impianto, comportando, di conseguenza, un lavoro ventricolare maggiore.

L'impianto TAV nelle bioprotesi degenerate è stato limitato dall'incapacità di sviluppare e usare le poche protesi biologiche degenerate espantate disponibili con gradiente di pressione transvalvolare costante per il confronto. Tale impianto, inoltre, può essere più difficoltoso per la non perfetta posizione della valvola-in-valvola, per la calcificazione dei lembi valvolari e per la deformazione dello stent.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La selezione della valvola di sostituzione comporta miglioramenti per vari aspetti, quali la durata, la resistenza alla trombosi, la prestazione emodinamica, le complicazioni, la necessità di anticoagulazione, la terapia di fissaggio e gli effetti sui risultati come lo stato funzionale e la mortalità.

Attualmente, le protesi più impiantate sono valvole biologiche pericardiche, migliori per la loro maggiore capacità di deformarsi, maggiore area dell'orifizio efficace e un minor pericolo di ostruzione coronarica rispetto allo studio di tessuto prelevato dalla valvola aortica e polmonare.

Per quei pazienti con severa stenosi aortica ad elevato rischio o proibitivo intervento chirurgico, si è sviluppato un trattamento alternativo denominato TAV. Dopo il suo impianto, però, si verifica una perdita paravalvolare (lieve o modesta) che, in parte, determina una perdita di energia tale da imporre un carico di lavoro più alto nel ventricolo sinistro rispetto alla sostituzione valvolare chirurgica di dimensione equivalente. Le prestazioni della protesi valvolare, oltre che basarsi sulla dissipazione energetica, si valutano anche con i gradienti di pressione e le aree dell'orifizio efficace durante la sistole.

Tuttavia, le valvole biologiche possono degenerare con il tempo ed eventualmente fallire. Poiché un'altra operazione di sostituzione può essere troppo rischiosa per i pazienti più anziani o ad alto rischio chirurgico, si ricorre ad una procedura meno invasiva "valvola-in-valvola", che prevede l'impianto di una valvola pericardica transcateretere all'interno di una bioprotesi degenerata. In particolare, dallo studio delle bioprotesi degenerate Carpentier-Edwards, l'impianto TAV, all'interno di una bioprotesi di dimensioni 23 mm, ha ottenuto gradienti di pressione minori, aree degli orifizi efficaci maggiori, ma ha comportato un lavoro a livello valvolare maggiore rispetto alla sostituzione chirurgica di bioprotesi PERIMOUNT di dimensioni equivalenti. Per l'impianto TAV di dimensioni 19 e 21 mm, si sono ottenuti gradienti di pressione e un lavoro maggiore rispetto alla sostituzione valvolare chirurgica PERIMOUNT di dimensioni equivalenti, osservando anche un rigurgito intravalvolare. L'impianto TAV, all'interno di protesi di tre dimensioni (19, 21 e 23 mm), ha imposto un carico di lavoro maggiore al ventricolo sinistro rispetto alla risostituzione valvolare chirurgica. Comunque, l'emodinamica dell'impianto TAV delle dimensioni 19 e 21 mm può essere migliorata impiantando tali valvole in valvole degenerate di dimensioni equivalenti.

Gli approcci percutanei, transapicale e transfemorale, sono i metodi più recenti e migliori per il trattamento di stenosi aortica ad alto rischio e si può presumere che questa procedura sarà destinata anche a pazienti più giovani e a minor rischio, al fine di fornire risultati a lungo termine.

Concludendo, nel prossimo futuro, l'evoluzione tecnologica potrà offrire nuovi progetti valvolari, migliorando le prestazioni tramite l'utilizzo di procedure meno invasive e comportando un minor rischio di lesioni vascolari e cardiache.

BIBLIOGRAFIA

1. M. Midrio. *Compendio di fisiologia umana*. PICCIN, 2009, pp 193-199, 215-219.
2. *Churchill's Medical Dictionary*. 1^a Edizione Italiana. Centro Scientifico Editore, 1994, pp 124, 592, 636, 726, 733, 767, 972, 958, 1203, 2055-2056.
3. Giovanni Delfino, Eudes Lanciotti, Gianfranco Liguri e Massimo Stefani, *DIZIONARIO ENCICLOPEDICO DI SCIENZE BIOLOGICHE E MEDICHE-Biologia e Medicina*, Zanichelli, 1° Edizione, 1990, pp 262-3, 344-5, 1290-1.
4. U. Teodori. *Trattato di patologia medica 2*. S.E.U., 1975, pp 1614-32.
5. Krishnan B. Chandran, Ajit P. Yoganathan, Stanley E. Rittgers. *BIOFLUID MECHANICS – The Human Circulation*. Taylor & Francis Group, 2007, capitolo 8, pp 278-313.
6. F. M. Susin. *Appunti del corso di Fluidodinamica per la Bioingegneria*. Corso di Bioingegneria, UNIPD, 2009/2010.
7. L.-G. Durand et al. *A new flow mode1 for prosthetic heart valves*. J Heart Valve Dis. Vol. 8. No. 1 January 1999
8. D. Garcia et al. *Assessment of aortic valve stenosis severity: a new index based on the energy loss concept*. Circulation, 22, 2000, pp. 765-770.
9. Yamashita e coll. *Overestimation of catheter gradient by Doppler measurement*, Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Japanese, febbraio 2005.
10. S. Benetti, *Valutazione in vitro della funzionalità emodinamica di protesi valvolari cardiache: prescrizioni normative e metodologie adottate nella ricerca scientifica*, Tesi di laurea triennale in Ingegneria Biomedica, UNIPD, 2009-2010.
11. John W. Williams, Remy Coeytaux, Andrew Wang, Donald D. Glower, *Percutaneous Heart Valve Replacement*, Effective Health Care Program, Technical Brief Number 2, Duke Evidence-based Practice Center, Agosto 2010.

12. Henning Rud Andersen, *History of Percutaneous Aortic Valve Prosthesis*, Hertz 34(5): 343-346, 2009.
13. Ali N. Azadani, Nicolas Jaussaud, Peter B. Matthews, Liang Ge, T. Sloane Guy, Timothy A. M. Chuter, Elaine E. Tseng, *Energy Loss Due to Paravalvular Leak With Transcatheter Aortic Valve Implantation*, The Society of Thoracic Surgeons, 2009; 88: 1857-1863.
14. Ali Azadani, Nicolas Jaussaud, Peter B. Matthews, Liang Ge, Timothy A. M. Chuter, Elaine E. Tseng, *Transcatheter aortic valves inadequately relieve stenosis in small degenerated bioprostheses*, Interactive Cardiovascular and Thoracic surgery, ottobre 2009.
15. Paul T. L. Chiam, Carlos E. Ruiz, *Percutaneous Transcatheter Aortic Valve Implantation: Assessing Result, Judging Outcomes, and Planning Trials – The Interventionalist Perspective*. Jacc: Cardiovascular Interventions, Vol. 1, N° 4, 2008: 341-50.
16. Erwan M. Flecher, John W. Curry, Thomas M. Joudinaud, Hashim Saber, Janie MacNett, Amy Ahlin, Patricia A. Weber, Carlos M. G. Duran, *In Vitro Study of Percutaneous Aortic Valve Replacement: Selection of a Tissue Valve*, J Card Surg, 2008; 23: 234-238.
17. Alexander Lauter, Markus Ferrari, Alexander Petri, Stephan M. Ensminger, Jan F. Gummert, Younes Boudjemline, Harald Schubert, Julia Schumm, Khosro Hekmat, Markus Schlosser, Hans R. Figulla, *Experimental Evaluation of the JenaClip Transcatheter Aortic Valve*, Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2009; 74: 514–519.
18. Enrico Ferrari, Ludwig Karl von Segesser, *Transcatheter aortic valve implantation (TAVI)- State of the art techniques and future perspectives*, SMW-The European Journal of Medical Sciences, 1 dicembre 2010, pag 11.