



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Tesi di laurea in:

Ingegneria Biomedica

**OCS HEART TRANSMEDICS: APPARECCHIATURA
INNOVATIVA PER IL TRASPORTO DI ORGANI**

Relatore: *Prof. Andrea Bagno*

Laureando: *Lorenzo Papa*

Correlatori: *Prof. Dott. Gino Gerosa*

Dott. Antonio Gambino

Sessione di Novembre

Anno Accademico 2011/2012

INDICE

Abstract	5
Prefazione	7
Capitolo 1. Considerazioni generali sul trapianto di cuore	9
1.1. Storia del trapianto di cuore.....	9
1.1.1. I pionieri italiani.....	9
1.1.2. Risultati in Italia.....	10
1.2. Indicazioni.....	12
1.3. Controindicazioni.....	12
1.4. Caratteristiche del donatore.....	13
1.5. Accertamenti sul donatore ideale.....	14
1.6. Criteri di compatibilità tra ricevente e donatore.....	14
1.7. Come scegliere il ricevente.....	15
1.8. Modalità di protezione dell'organo durante il trasporto.....	15
1.8.1. Trasporto tradizionale.....	16
Capitolo 2. Conservazione del cuore con OCS Heart TransMedics	19
2.1. Azienda TransMedics.....	19
2.2. Utilizzo dell'apparecchiatura TransMedics.....	19
2.3. Conservazione del cuore.....	21
2.3.1. Set cardiaco monouso.....	21
2.3.1.1. Modalità di riposo.....	23
2.3.1.2. Modalità di lavoro.....	23
2.3.2. Set di soluzioni cardiache TransMedics.....	24
2.3.2.1. Soluzione di riempimento TransMedics.....	24
2.3.2.2. Soluzione di mantenimento TransMedics.....	25
2.3.3. Additivi opzionali.....	25
2.3.4. Riempimento del Sistema: informazioni generali.....	25
2.3.4.1. Set per la raccolta di sangue TransMedics.....	26

2.3.5. Collegamento del cuore.....	26
2.3.6. Monitoraggio e intervento.....	27
2.3.7. Trasporto e procedure presso il centro ricevente.....	28
2.3.7.1. Impostazione del sistema in modalità lavoro.....	28
2.3.7.2. Arresto del cuore e preparazione per il trapianto.....	28
2.3.7.3. Spegnimento dell'apparecchiatura.....	28
Capitolo 3. Esperienza di tirocinio presso la sezione di Cardiocirurgia del Policlinico Universitario di Padova.....	31
3.1. Sezione di Cardiocirurgia del Policlinico Universitario di Padova.....	31
3.2. Attività di tirocinio.....	33
3.2.1. Disimballaggio dell'OCS Heart Transmedics.....	33
3.2.2. Collaudo del sistema OCS.....	36
3.2.2.1. Alimentazione elettrica del sistema.....	36
3.2.2.2. Alimentazione del monitor.....	37
3.2.2.3. Bombole del gas.....	37
3.2.2.4. Controllo del coperchio e del pannello anteriore.....	37
3.2.2.5. Scheda dati.....	38
3.2.2.6. Base Mobile.....	39
3.2.2.7. Preparazione e configurazione pre-espanto.....	40
3.2.3. Casistica clinica.....	40
Capitolo 4. Possibili sviluppi e miglioramenti dell'Apparecchiatura OCS Heart TransMedics.....	45
4.1. Sviluppi dell'apparecchiatura OCS TransMedics.....	48
4.1.1. Problematiche da risolvere per gli sviluppi.....	50
Capitolo 5. Conclusioni.....	53
Ringraziamenti.....	55
Bibliografia.....	57

Abstract

Il trapianto di cuore è un intervento chirurgico estremamente complesso: un passo fondamentale per la sua buona riuscita, è il corretto trasporto dell'organo. Attualmente esistono due metodi: il trasporto tradizionale con una borsa frigo rigida contenente ghiaccio, ed il trasporto con l'Organ Care System (OCS) Heart della ditta TransMedics. Questa apparecchiatura è il primo prodotto al mondo, portatile, di perfusione sanguigna che permette un nuovo tipo di approccio al trapianto d'organo, chiamato "trapianto d'organo vivente". Il sistema OCS infatti conserva l'organo ed esegue il monitoraggio delle sue funzioni, subito dopo che il cuore è stato espantato dal donatore. Oltre ad apportare notevoli miglioramenti durante il trasporto rispetto alla tecnica tradizionale, permette di utilizzare organi che precedentemente venivano per forza esclusi.

Nella presente tesi, dopo una descrizione della tecnologia OCS, viene proposto un possibile aggiornamento del sistema con l'inserimento di un filtro per emodialisi, che potrebbe permettere al sistema di mantenere in vita l'organo anche per settimane.

Prefazione

L'organismo umano viene talvolta paragonato ad una macchina. Possiede memoria, un processore (cervello) e l'hardware (l'intero corpo). Come succede alle macchine, però, è possibile che alcuni componenti si danneggino, alcune volte irrimediabilmente, altre volte con la possibilità di sostituirli. A questo scopo, la ricerca è antica e in continua evoluzione e permette di migliorare notevolmente la qualità della vita. *“Da quando la trasfusione del sangue è diventata pratica giornaliera e scientifica e non più un espediente da stregoni, il trapianto di organi umani è diventato a sua volta una concreta possibilità; la prospettiva della utilizzazione chirurgica di parti di un organismo per sopperire alle necessità di un altro ha ossessionato le menti di alcuni dei più brillanti chirurghi del mondo per molti anni, fin dall'inizio de nostro secolo”* [1].

Uno degli obiettivi più interessanti a cui l'uomo è giunto è il trapianto di cuore. In un futuro si spera di poter arrivare a creare organi in vitro o artificiali, in modo da poter garantire al malato la sostituzione immediata senza il rischio di rigetto o altre complicazioni e con una completa ripresa. Nel frattempo, si cerca di migliorare le tecniche attuali tra le quali quella per il trasporto degli organi, in particolare del cuore.

CAPITOLO 1 - CONSIDERAZIONI GENERALI SUL TRAPIANTO DI CUORE

1.1. Storia del trapianto di cuore

La tappa fondamentale nello sviluppo della tecnica del trapianto d'organo avvenne nel 1902 a Chicago dove Alexis Carrel riuscì per primo a sviluppare una tecnica chirurgica di sutura in grado di permettere il collegamento di vasi sanguigni. Nel 1960 i medici statunitensi Richard Lower e Norman Shumway presentarono una tecnica di trapianto di cuore sviluppata grazie ad esperimenti condotti su animali: effettuano così il primo trapianto cardiaco ortotopico nell'animale. Il primo trapianto di cuore al mondo fu eseguito il 3 dicembre 1967 dal chirurgo sudafricano Christiaan Barnard all'ospedale Groote Schuur di Città del Capo, su Louis Washkansky, di 55 anni, che morì 18 giorni dopo. Il cuore apparteneva ad una ragazza di 25 anni, Denise Darvall, deceduta in seguito ad un incidente stradale in cui perse la vita anche la madre. Il 2 gennaio 1968 il professor Barnard eseguì il secondo trapianto cardiaco, sul dentista Philip Bleiberg, che riuscì a vivere con il cuore nuovo per 19 mesi: il cuore trapiantato proveniva dal mulatto Clive Haupt. Nel 1968 iniziò il programma clinico a Stanford per la ricerca sui trapianti di cuore. Nel 1972 si ebbe l'introduzione della biopsia endocardica per la monitorizzazione del rigetto acuto, che era uno dei problemi più frequenti nel periodo post-trapianto: fu parzialmente risolto con l'introduzione della ciclosporina come farmaco anti-rigetto nel 1980.

1.1.1. I pionieri italiani

Il 14 novembre 2010 si è festeggiato a Padova il 25° anniversario del primo intervento di trapianto di cuore effettuato in Italia, eseguito dall'equipe del professor Vincenzo Gallucci. Il paziente ricevente fu Ilario Lazzari, di Mestre, scomparso poi nel 1992. Il donatore fu un ragazzo di 18 anni. Il giorno successivo al primo trapianto fatto a Padova, l'equipe del professor Mario Viganò al Policlinico San Matteo di Pavia eseguì il trapianto del cuore di un ragazzo di 14 anni sul ventenne Gianmarco Taricco, dalla provincia di Cuneo. Il terzo trapianto fu eseguito a Bergamo, dall'equipe del professor Lucio Parenzan il 23 novembre 1985, su Roberto Failoni di 48 anni che ricevette il cuore da una ragazza di 19 anni. Il ricevente morì poi nel 1998. Nello stesso giorno furono eseguiti in Italia altri due trapianti cardiaci: a Udine, dall'equipe del professor Angelo Meriggi che lo eseguì sul quarantottenne Valentino Rigo, deceduto poi il 7 febbraio 1986, e a Milano, dove il professor Alessandro Pellegrini lo eseguì sul quarantasettenne milanese Luigi Savaris.

1.1.2. Risultati in Italia

I dati relativi all'attività di trapianto di cuore svolta nel periodo 2000-2008 confermano l'eccellente qualità degli interventi eseguiti in Italia e l'efficienza di tutti i Centri [2]. Ad esempio, dal confronto con i registri internazionali risulta che l'Italia, nel periodo citato, ha raggiunto mediamente l'83,7% nella sopravvivenza dell'organo ad un anno dal trapianto e l'84,2% nella sopravvivenza ad un anno del paziente (Grafico 1.1, Tabelle 1.1-1.2).

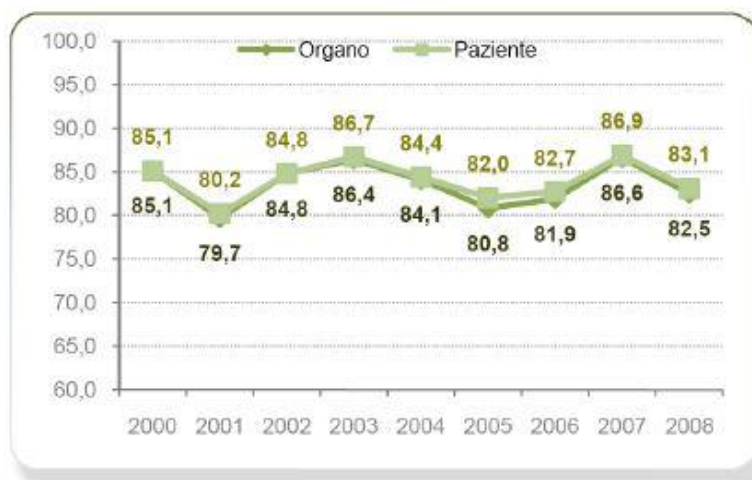


Grafico 1.1 - Sopravvivenza negli adulti di organo e paziente ad un anno.

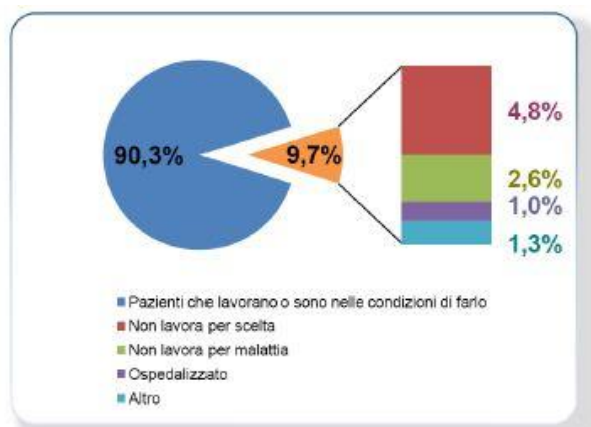
Italia ^o	83,7
UK [*]	
UNOS ^{**}	87,1
CTS ^{***}	82

Italia ^o	84,2
UK [*]	83
UNOS ^{**}	87,7
CTS ^{***}	82,5

* UK Transplant primo trapianto, adulti 2005-2008 - Il dato della sopravvivenza organo non è disponibile
 ** 2000-08 Adulto+Pediatrico
 ** U.S.A. Primo trapianto 1997-2004
 *** Collaborative Transplant Study Europe 1997-2007

Tabelle 1.1 e 1.2 – Confronto con le casistiche internazionali.

Si riporta nel Grafico 1.2 una statistica sulle condizioni di vita dei pazienti trapiantati. Per avere un quadro complessivo della situazione, di seguito si riporta la Tabella 1.3 che mette in evidenza, a parità di rischio e di casistica dei pazienti, l'efficienza di ciascun Centro Trapianti in Italia.



(5) Informazione disponibile per il 62 % del campione dei trapianti (adulti) 2000-08

Grafico 1.2 - Condizioni di vita sociale dei pazienti trapiantati.

Centro Trapianti	N° trapianti adulti 2000-08 N° casi ##	Casistica Media Nazionale 2000-08 Sopravvivenza Adulti ##	
		Paziente 1 anno (%)	Organo 1 anno (%)
BA - AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO	10	81,3	81,2
BG - OSPEDALI RIUNITI	238	81,3	81,2
BO - S.ORSOLA-MALPIGHI	300	90,6	90,5
CA - AZ. OSP. G.BROTZU	68	73,5	73,5
CH - OSPEDALE SAN CAMILLO DE' LELLIS	33	60,4	60,4
CT - AZ.OSP. V.EMANUELE FERRAROTTO ###	56	77,7 ###	77,7 ###
MI - OSPEDALE CA' GRANDA-NIGUARDA	279	81,7	81,7
NA - AZ. OSP. MONALDI	285	83,0	82,2
PA - ISMETT	51	75,6	75,6
PA - OSP. CIV. BENFRATELLI ###	0		
PD - AZIENDA OSPEDALIERA	183	86,8	86,6
PV - OSP. POL. S. MATTEO	349	79,6	79,2
RM - AZ. OSP. S.CAMILLO-FORLANINI	101	61,2	61,2
RM - OSPEDALE PEDIATRICO B.GESU'	19	69,1	69,0
SI - OSPEDALI RIUNITI (POL. LE SCOTTE)	153	76,3	75,9
TO - AZ. OSP.S.GIOVANNI BATTISTA	193	78,9	78,9
TO - OSPEDALE INFANTILE R. MARGHERITA	0		
UD - AZ. OSP. S.MARIA DELLA MISERICORDIA	214	84,6	83,7
VR - AZ. OSP. DI VERONA	168	84,5	83,8
ITALIA	2700	85,4	85,3

* I dati sull'attività non sono relativi ai Trapianti effettivamente eseguiti ma alle schede di follow-up di cui si abbia tracciabilità nel Sistema Informativo Trapianti (SIT)

** Centri che hanno una percentuale di aggiornamento del follow up inferiore all'80% e i cui valori delle sopravvivenze sono dunque da considerarsi poco attendibili

Tabella 1.3 - Risultati della valutazione della qualità del trapianto di cuore nel 2000-2008.

1.2. Indicazioni

L'operazione di trapianto di cuore non è affatto facile: si tratta di un intervento difficile e soprattutto rischioso. Proprio per questo, prima di decidere se e quando effettuare il trapianto, bisogna prendere in considerazione più elementi sia di ordine etico sia di ordine clinico: non è consigliabile infatti operare pazienti con patologie ancora non molto gravi, ma allo stesso tempo non bisogna prolungare più di tanto l'attesa rischiando così di incorrere in danni di vario carattere come scompenso cardiaco, o alterazioni renali o polmonari di tipo irreversibile. Di seguito si riportano i parametri che vanno valutati prima di decidere se effettuare il trapianto [3]:

- *Indicazioni cliniche*: sono rappresentate dai parametri che indicano la presenza di cardiomiopatie scompensate allo stadio terminale che comportano una scadente qualità di vita e una risposta non corretta alla terapia medica e chirurgica;
- *Indicazioni patologiche*: sono rappresentate dalle malattie cardiache che compromettono irreversibilmente la funzionalità muscolare ventricolare e quindi la possibilità del cuore di contrarsi. Tra queste:
 - cardiomiopatie primitive (dilatativa, restrittiva o ipertrofica aritmogena);
 - cardiomiopatie secondarie (ischemia, malattie valvolari con coinvolgimento della funzionalità contrattile, tumori senza metastasi);
 - cardiomiopatie congenite complesse (caratterizzate da ipertrofia e fenomeni disritmici).
- *Indicazioni emodinamiche*: sono rappresentate dai parametri emodinamici presenti nel paziente ricevente, senza che sia in atto una cura farmacologica emodinamica. Un parametro molto importante è la resistenza vascolare polmonare (RVP) in quanto, se il paziente ricevente presenta elevata RVP, il ventricolo destro non riesce a pompare in maniera corretta e sufficiente il sangue nella circolazione polmonare.

1.3. Controindicazioni

Importanti sono le controindicazioni al trapianto: si distinguono controindicazioni assolute e controindicazioni relative [3]:

- *Controindicazioni assolute*: aumentano il rischio, già elevato, dell'operazione, o a priori pregiudicano il risultato dell'intervento. Tra queste:
 - infezioni sistemiche in fase attiva: non devono essere presenti infezioni potenzialmente dannose per il paziente ricevente (p.es., HIV);

- diabete insulino-dipendente scompensato: è possibile accettare un cuore da un donatore con questa patologia a patto che non siano presenti complicanze;
 - tumori maligni negli ultimi 5 anni;
 - presenza di malattie gravi che interessano l'organismo nella sua totalità;
 - RVP aumentata (vedi paragrafo 1.2);
 - presenza di una inadeguata terapia farmacologica al momento del decesso.
- *Controindicazioni relative:* sono controindicazioni che bisogna valutare singolarmente, distinguendo un paziente dall'altro.
- età: viene preso come limite un'età di 65 anni;
 - infarto polmonare recente (ultime 6 settimane);
 - patologie dell'apparato digerente: in caso di ulcera peptica il trapianto è possibile ma solo dopo trattamento farmacologico;
 - insufficienza renale (se è una patologia di tipo primario, si può ricorrere al doppio trapianto cuore-rene; se è secondaria a bassa portata per scompenso cardiaco, non c'è controindicazione al trapianto ed occorre effettuare dialisi intraoperatoria e postoperatoria);
 - insufficienza epatica (se consiste in una epatopatia cronica irreversibile primaria non infettiva, bisogna effettuare un doppio trapianto; se è secondaria non vi è controindicazione al trapianto);
 - alcolismo e/o tossicodipendenza;
 - malattia e instabilità mentali non dovute all'attesa del trapianto;
 - ipertensione arteriosa.

1.4. Caratteristiche del donatore

Prima di spiegare le caratteristiche che deve avere un donatore, va specificato che l'espianto può avvenire solo se il paziente (o chi ne fa le veci), prima di morire ha dato il consenso all'espianto totale o parziale degli organi.

Il paziente donatore deve essere un soggetto di età inferiore ai 40 anni (l'età ideale è tra 16 e 30 anni), sano, senza fattori di rischio cardiovascolari, con elettrocardiogramma normale e preferibilmente deceduto per trauma cranico puro. Una condizione ideale è quella di un cuore del donatore di taglia inferiore rispetto al ricevente, specie nei riceventi che abbiamo ipertensione polmonare: per questo è preferibile un donatore donna a ricevente maschio. Prima di espiantare il cuore dal donatore deve essere dichiarato morto cerebralmente

(elettroencefalogramma piatto per almeno 12 ore). Inoltre bisogna fare in modo che l'arresto cardiaco del paziente donatore non superi i 15 minuti.

1.5. Accertamenti sul donatore ideale

Gli accertamenti da fare sul donatore sono molti, e vanno fatti in maniera molto scrupolosa. I principali sono [3]:

- elettrocardiogramma ed ecocardiogramma per valutare la corretta funzionalità cardiaca;
- RX torace (assenza di grossolani difetti vascolari);
- coronarografia con età maggiore di 50 anni;
- test di laboratorio per valutare la corretta funzionalità emodinamica e l'eventuale presenza di patologie legate al sangue;
- test enzimatici;
- test per valutare la forza di contrazione del cuore;
- ispezione cardiaca diretta per valutare la presenza o meno di anomalie anatomiche, soprattutto a carico delle coronarie;
- palpazione: non devono essere presenti lesioni coronariche;
- esofagogastroduodenoscopia ed ecografia dell'addome.

A causa dello scarso numero di cuori disponibili per il trapianto, recentemente è stata data la possibilità di utilizzare alcune categorie di donatori (che presentano epatite di tipo B ed epatite di tipo C) in riceventi affetti dalla stessa patologia o immunizzati contro di essa. Inoltre molte volte il donatore di cuore è un donatore multiorgano: l'estrazione degli organi deve essere eseguita in un ordine ben preciso per evitare di compromettere gli altri.

1.6. Criteri di compatibilità tra ricevente e donatore

Di fondamentale importanza è la valutazione della compatibilità tra il paziente donatore e il paziente ricevente. Vanno valutati diversi criteri, tra cui i più importanti sono [3]:

- criterio delle fasce d'età;
- assenza di linfotossicità donatore-specifica;
- compatibilità delle dimensioni dell'organo (la massima differenza di dimensione accettabile è più o meno 20%);
- affinità del sistema ABO.

1.7. Come scegliere il ricevente

L'assegnazione degli organi prelevati è fatta secondo criteri di compatibilità elencati nel paragrafo 1.6, urgenza clinica e, a parità di condizioni, per il tempo di permanenza in lista d'attesa e compatibilità di dimensioni donatore-ricevente.

I criteri di assegnazione sono stabiliti dai Centri di Riferimento Interregionali per i Trapianti che raggruppano ognuno varie regioni italiane. Questi centri hanno a disposizione le liste di attesa di tutti i centri di trapianto regionali. Il programma sulla quale si svolge l'attività dei Centri per il trapianto si basa su vari punti [4]:

- individuazione di tutti i potenziali donatori e segnalazione al centro di competenza;
- effettuazione delle indagini immunologiche pre-trapianto;
- assegnazione degli organi in base alle liste di attesa;
- organizzazione del prelievo, del trasporto e del trapianto;
- individuazione e formazione dei Coordinatori dei Trapianti.

1.8. Modalità di protezione dell'organo durante il trasporto

Il Centro Nazionale per i Trapianti è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità con sede a Roma e svolge tutte le attività necessarie per assicurare il coordinamento operativo e gestionale nazionale delle attività di prelievo e di trapianto di organi e tessuti. In particolare, il centro Nazionale cura, attraverso la rete telematica, la gestione delle liste d'attesa, derivanti dai dati trasmessi dai Centri Regionali o Interregionali, secondo modalità tali da assicurare la disponibilità dei dati 24 ore su 24.

Gli organi, una volta prelevati, richiedono procedure particolari per la loro conservazione in vista del trapianto. Il tempo massimo di conservazione all'esterno del corpo varia da organo ad organo e dipende dal liquido di conservazione e dalla temperatura. Essi possono essere trasportati in un comune frigo portatile contenente ghiaccio (trasporto tradizionale), oppure attraverso apparecchiature di ultima generazione che permettono l'allungamento dei tempi di trasporto (come ad esempio OCS Heart TransMedics).

Il motivo che spinge la ricerca ad investire molto per migliorare i metodi di protezione degli organi rispetto al trasporto tradizionale è legato in particolare alla possibilità di ridurre il rischio di ischemia fredda. Con ischemia viene intesa quella particolare condizione per cui l'apporto di sangue agli organi interni del corpo umano è ridotto o assente; il mancato afflusso della quantità necessaria di sangue a organi e tessuti causa un danno irreversibile e una perdita di funzionalità. Si vedrà in seguito che questo rischio si riduce notevolmente con l'uso

dell'OCS in quanto si ha la possibilità di tenere l'organo in condizioni molto simili a quelle fisiologiche. Si confrontano ora le due metodologie.

1.8.1. Trasporto tradizionale

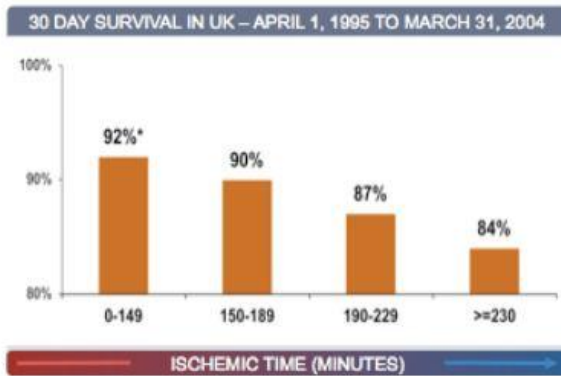
Con questa tecnica, il trasporto dell'organo da trapiantare non può durare più di 4-5 ore (dal clampaggio dell'aorta ascendente)[3]. L'organo va raffreddato con ghiaccio ed immerso in una sostanza cardioplegica, ipotermica e iperpotassica che permette l'arresto del battito cardiaco. Appena viene prelevato dal paziente donatore, è posto in un sacchetto sterile con ringer acetato a 4 °C (usato per correggere stati acidotici lievi e moderati ma non gravi). Successivamente questo sacchetto viene posto dentro ad un altro sacchetto identico, poi dentro ad un ulteriore sacchetto sterile di fisiologica a 4°C ed infine all'interno di una borsa frigo rigida con ghiaccio che permette di mantenere la temperatura dell'organo tra i 4°C e i 10°C (Figura 1.1).



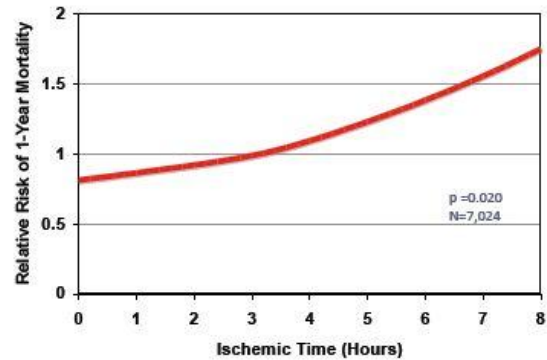
Figura 1.1 – Trasporto dell'organo con ghiaccio.

Questa tecnica permette di preservare in maniera ottimale l'organo, proteggendolo dal rischio di ischemie (che aumenta gradualmente con il passare del tempo, Grafico 1.3 [5,6]) e minimizzando il rischio di infezione.

Every additional minute of ischemic time increases 30-day mortality¹



Every additional minute of ischemic time increases risk of 1-year mortality²



1. Hussey JC et al., Ischemia Time in Cardiac Transplantation: A UK National Study. *Journal of Heart and Lung Transplantation* Volume 25, Number 2S. Abstracts S115.2006
 2. Taylor DO et al., Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 23rd Official Adult Heart Transplantation Report-2006. *J heart Lung transplant* 2006;25:869.
- * Temporary mechanical support

Grafico 1.3 – Rischio di ischemia in funzione del tempo.

Sull'organo da trapiantare si eseguono tutti i controlli necessari per affrontare il rischio di trasmissione di malattie dal donatore al ricevente quali malattie infettive e/o tumori.

CAPITOLO 2 - CONSERVAZIONE DEL CUORE CON OCS HEART TRANSMEDICS

Lo scritto che segue è quasi integralmente preso dalla documentazione TransMedics [7]; questo perché si tratta di istruzioni altamente specifiche che vanno eseguite in maniera appropriata.

2.1. Azienda TransMedics

La TransMedics, con sede ad Andover (Massachusetts), è un'azienda produttrice di dispositivi medici fondata nel 1998 con l'obiettivo di migliorare le tecnologie più recenti ed efficaci per il trapianto di organi (Figura 2.1). Lo scopo della TransMedics è quello di permettere a tutti quei pazienti che hanno qualche insufficienza d'organo la possibilità di avere le migliori cure e tecnologie per il trapianto. L'Organ Care System (OCS) è progettato per poter fornire al paziente un organo sano e nelle migliori condizioni. Le nuove tecnologie proposte dalla TransMedics assumono un ruolo importante nel contribuire ad aumentare l'utilizzo di organi che prima venivano scartati a causa di vari fattori tra cui, ad esempio, la distanza tra donatore e ricevente.



Figura 2.1 – Sede dell’Azienda TransMedics.

2.2. Utilizzo dell’apparecchiatura TransMedics

Una soluzione possibile, considerata una nuova frontiera del trasporto di organi, è di poter mantenere l’organo “vivo durante il trasporto” in maniera tale da allungare il tempo in cui l’organo può essere trasportato e di conseguenza permettere il trasporto anche a centinaia (addirittura migliaia) di chilometri di distanza. L’azienda TransMedics lo ha reso possibile per

vari organi tra i quali polmoni e cuore. In questa sede si intende presentare solo l'attrezzatura dedicata al trasporto del cuore.

L'apparecchiatura OCS Heart della TransMedics è il primo prodotto al mondo, portatile, di perfusione sanguigna che permette un nuovo tipo di trapianto d'organo, chiamato trapianto d'organo vivente. L'OCS conserva l'organo ed esegue il monitoraggio delle sue funzioni, subito dopo che il cuore è stato espantato dal donatore. Questo processo viene effettuato durante il trasporto e, la valutazione, presso il Centro ricevente, fino a quando l'organo viene scollegato dal sistema per il trapianto (Figura 2.2).



Figura 2.2 - Organ Care System (OCS) TransMedics.

Tramite il monitor, gli operatori sono in grado di monitorare importanti parametri fisiologici e del sistema e possono intervenire secondo le necessità regolando o le impostazioni del monitor, oppure utilizzando comandi manuali e raccordi presenti sull'apparecchiatura.

Il sistema mantiene la vitalità dell'organo creando un ambiente controllato che simula condizioni fisiologiche quanto più simili a quelle normali, effettuando una continua perfusione dell'organo donato con sangue ossigenato riscaldato addizionato di soluzione di mantenimento e soluzione di riempimento TransMedics brevettate. Il sistema quindi riscalda, mantiene l'umidità e protegge l'organo dalla contaminazione; consente inoltre una completa valutazione funzionale, biochimica e metabolica dell'organo stesso. Il sangue è raccolto dal donatore dell'organo: viene filtrato con il set per la raccolta del sangue TransMedics e fatto poi scorrere continuamente in un circuito chiuso con le soluzioni brevettate TransMedics.

Questa apparecchiatura è stata progettata quindi per:

- aumentare il tempo durante il quale un organo può essere mantenuto al di fuori del corpo in una condizione adatta per il trapianto, riducendo le lesioni di tipo ischemico (nei trial clinici effettuati a Boston si è visto che il cuore può essere conservato senza gravi complicanze fino a 48 ore);

- fornire ai chirurghi l'opportunità di valutare la funzione dell'organo al di fuori del corpo;
- permettere la rianimazione dell'organo e, potenzialmente, migliorare la funzione dopo la rimozione dal donatore.

Un vantaggio molto importante inoltre è che il sistema può consentire l'utilizzo di organi che sono attualmente non utilizzati a causa delle limitazioni del metodo di conservazione già esistenti (trasportati in un comune frigo portatile), dando al chirurgo il tempo di preparare il cuore espantato, ottimizzando la sua funzione ed eseguendo una valutazione completa prima del trapianto.

L'OCS offre potenzialmente notevoli benefici sia per i pazienti sia per i medici tra cui i più importanti sono:

- fornitura estesa di organi;
- ridotto costo totale del trattamento.

2.3. Conservazione del cuore

Durante l'uso dell'OCS, tutte le fasi che implicano l'apertura del telo sterile o del coperchio interno della camera per il cuore, la preparazione e il collegamento delle soluzioni da utilizzare nel circuito, la raccolta e la filtrazione del sangue e il suo trasferimento nel serbatoio, l'esecuzione di iniezioni nel circuito o il prelievo di campioni di liquido dal circuito, devono essere eseguite con una tecnica asettica; è richiesto inoltre l'uso di abbigliamento chirurgico e la stretta osservanza delle normali procedure da sala operatoria all'interno di un'area sterile.

Le attività di routine, quali l'installazione e la rimozione delle batterie dell'OCS (sono presenti 3 batterie), l'installazione e la rimozione della bombola del gas, l'installazione e la rimozione del monitor, l'installazione e la rimozione della sonda, e tutte le altre attività che coinvolgono componenti non monouso dell'OCS o componenti non monouso fuori dal campo chirurgico, invece, non richiedono l'adozione di tecniche asettiche.

2.3.1. Set cardiaco monouso (CDS)

Il CDS contiene tutti i componenti e i meccanismi che vengono direttamente a contatto con il sangue o con il cuore durante la conservazione dell'organo. L'intero CDS è stato sterilizzato con ossido di etilene (ETO): il set può essere utilizzato una sola volta. Il CDS contiene il modulo di perfusione-cuore (Figura 2.3), composto da una camera per il cuore a cui sono collegate le linee di flusso, un serbatoio per le soluzioni che vengono fatte circolare

continuamente e per il sangue, la cupola per il collegamento con la pompa di circolazione (non monouso), un dispositivo di controllo del flusso per selezionare la circolazione in modalità di lavoro o di riposo, un comando di post-carico, un ossigenatore, un riscaldatore di sangue, raccordi di spurgo, di campionamento e iniezione accessibili dall'operatore, un morsetto per linea PA (arteria polmonare), una scheda di circuito, sonde per pressione e temperatura integrate, un telo sterile ed elettrodi ECG/defibrillatore. Oltre al modulo di perfusione-cuore, con il CDS vengono inviati (sterili) tutti i connettori, le linee e gli altri strumenti necessari per il collegamento del cuore e per l'uso durante la sessione di conservazione.

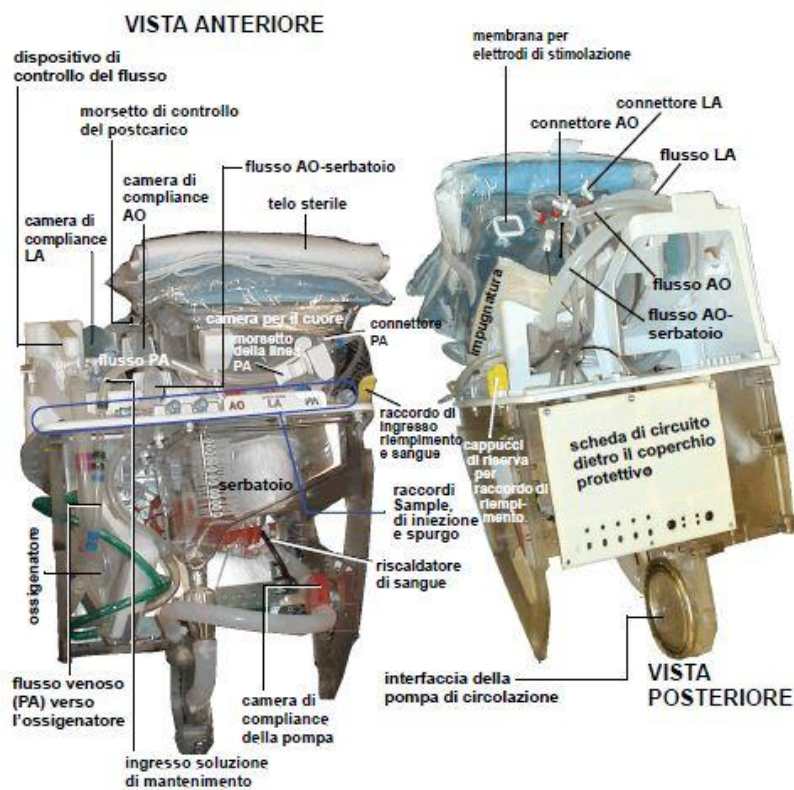


Figura 2.3 – Modulo monouso di perfusione-cuore.

È previsto inoltre che alcuni dispositivi di utilizzo comune siano disponibili presso i centri di ricovero del donatore e del ricevente.

Durante l'uso del CDS, il modulo di perfusione-cuore è impostato sulla modalità di riposo (R) o di lavoro (W). La circolazione sanguigna segue un percorso diverso in ognuna delle due modalità.

2.3.1.1. Modalità di riposo

Il dispositivo di controllo del flusso impostato su **R** mantiene il cuore in uno stato di piena perfusione, senza richiedere il carico di lavoro fisiologico della gittata cardiaca. In modalità di riposo, la pompa di circolazione pompa il sangue addizionato con soluzioni brevettate TransMedics dal serbatoio, attraverso un riscaldatore di sangue. Il sangue caldo e ossigenato è diretto verso l'aorta in modo retrogrado per alimentare le coronarie. Il sangue deossigenato defluisce dal seno coronarico nell'atrio destro, fluisce nel ventricolo destro ed esce dall'arteria polmonare. Il sangue fluisce attraverso l'ossigenatore, viene ossigenato e ritorna al serbatoio. Nella Figura 2.4 è illustrata la modalità di riposo.

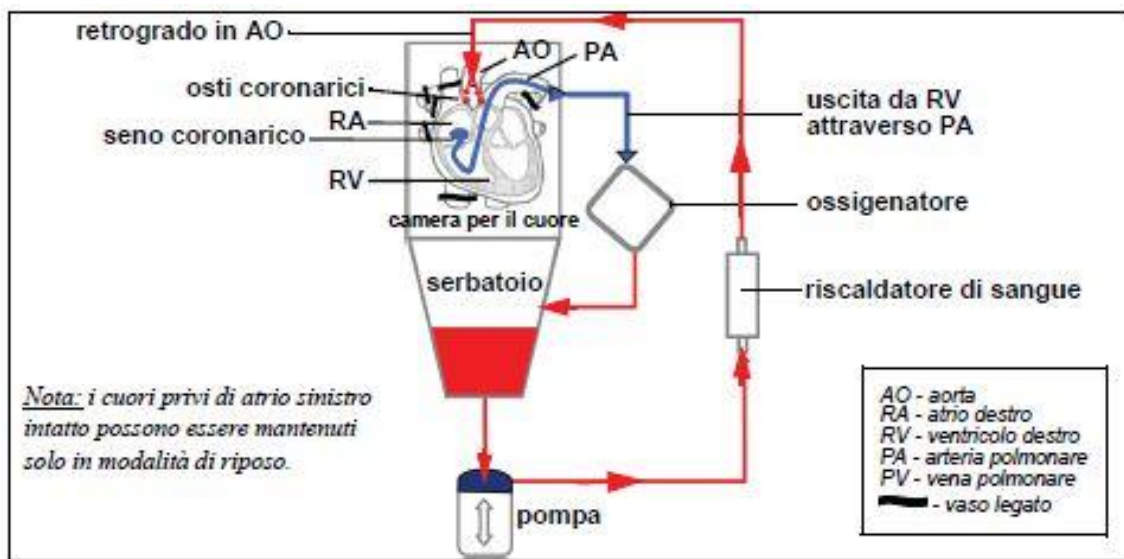


Figura 2.4 – Modalità di riposo dell'OCS.

2.3.1.2. Modalità di lavoro

Il dispositivo di controllo del flusso impostato su **W** simula la circolazione fisiologica umana normale. In modalità di lavoro, il sangue riscaldato e ossigenato, addizionato con le soluzioni TransMedics brevettate, entra nell'atrio sinistro attraverso la vena polmonare. Dall'atrio sinistro il sangue passa attraverso la valvola mitralica nel ventricolo sinistro, dove viene espulso nell'aorta. Mentre il sangue passa attraverso l'aorta, le arterie coronariche ricevono sangue attraverso gli osti coronarici. Il sangue che esce dall'aorta rientra nel serbatoio tramite una linea aortica di ritorno. Un morsetto regolabile posto sulla linea aortica di ritorno consente all'operatore di aumentare la resistenza al flusso aortico in uscita, simulando la resistenza vascolare sistemica e consentendo di regolare il flusso coronarico. Il sangue deossigenato proveniente dalle arterie coronariche entra successivamente nell'atrio destro e

passa attraverso la valvola tricuspide nel ventricolo destro. Il sangue viene poi espulso attraverso l'arteria polmonare nell'ossigenatore, dove riceve ossigeno prima di essere inviato di nuovo nel serbatoio. Nella Figura 2.5 è illustrata la modalità di lavoro.

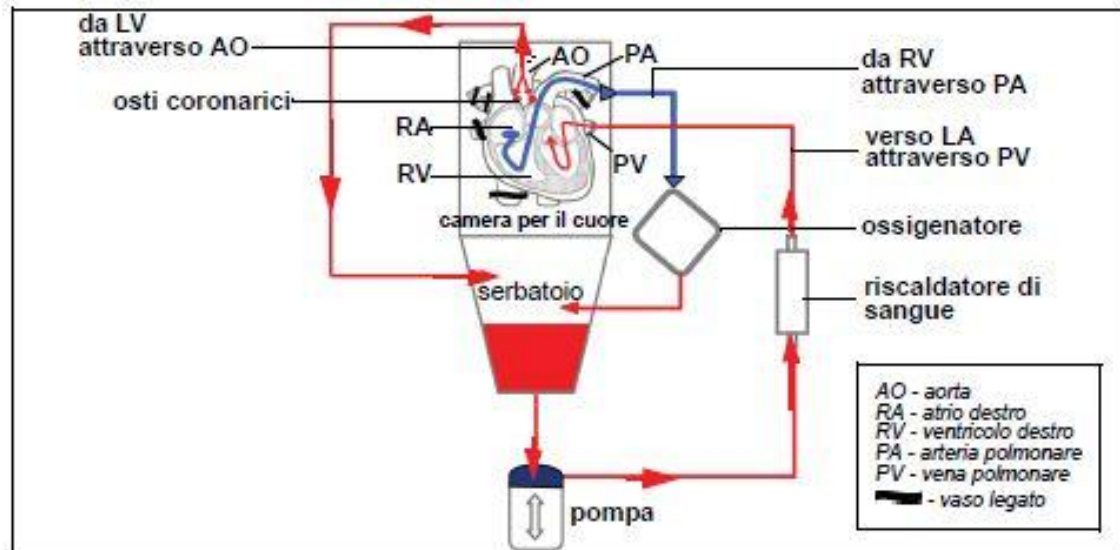


Figura 2.5 – Modalità di lavoro dell'OCS.

2.3.2. *Set di soluzioni cardiache TransMedics*

La confezione del set di soluzioni cardiache TransMedics contiene le soluzioni sterili TransMedics brevettate. La soluzione di riempimento e la soluzione di mantenimento TransMedics sono confezionate insieme in una sacca a 3 scomparti (Figura 2.6). La soluzione di riempimento è fornita in una sacca staccabile a scomparto unico che deve essere rimossa prima della preparazione e dell'uso. La soluzione di mantenimento si trova nei due scomparti rimanenti, che devono essere miscelati prima dell'uso. Prima dell'uso ad entrambe le soluzioni vengono iniettati speciali additivi. Il set contiene inoltre una linea rapida per la somministrazione della soluzione di riempimento e quattro linee di infusione (tre corte e una lunga).

2.3.2.1. *Soluzione di riempimento TransMedics*

La soluzione di riempimento viene fatta circolare attraverso il modulo di perfusione-cuore insieme al sangue prima della connessione del cuore, e successivamente viene fatta circolare continuamente con il sangue e la soluzione di mantenimento infusa durante la conservazione del cuore. La soluzione di riempimento contribuisce a ridurre al minimo la possibilità che si verifichino reazioni infiammatorie.

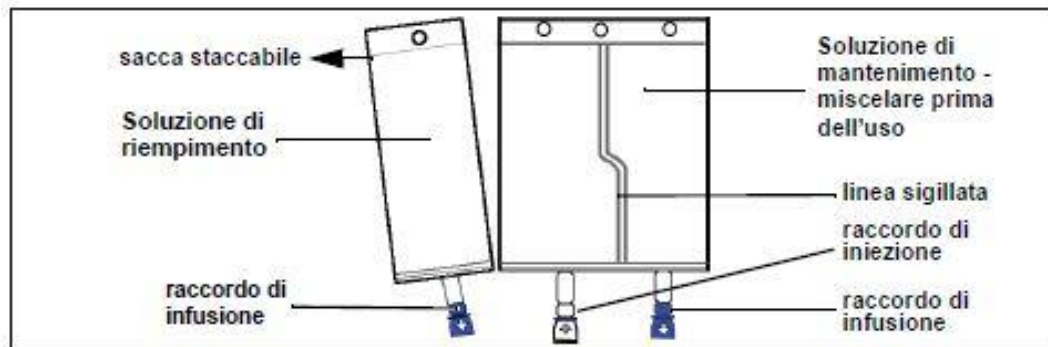


Figura 2.6 – Confezione di soluzioni TransMedics.

2.3.2.2. *Soluzione di mantenimento TransMedics*

La soluzione di mantenimento TransMedics è una soluzione brevettata, sterilizzata, ottimizzata per conservare e mantenere il cuore durante il trasporto. Durante la perfusione del cuore, questa soluzione è combinata con sangue ossigenato e viene fatta circolare attraverso il sistema TransMedics. L'infusione comincia durante il riempimento con la soluzione di riempimento e il sangue del donatore. I componenti della soluzione di mantenimento si trovano in due scomparti separati e devono essere miscelati immediatamente prima dell'uso. Combinando i due scomparti si ottengono 1000 ml di soluzione.

2.3.3. *Additivi opzionali*

Durante il recupero dell'organo, inoltre, sta a discrezione del medico tenere a disposizione additivi opzionali da aggiungere alle soluzioni TransMedics come ad esempio vasodilatatori opportuni.

2.3.4. *Riempimento del Sistema: informazioni generali*

Dopo aver installato il modulo di perfusione-cuore e le sonde, si è pronti per impostare il sistema in modalità di funzionamento e riempire il circuito. Il riempimento prevede le seguenti operazioni:

- aggiunta della soluzione di riempimento al serbatoio;
- raccolta e aggiunta del sangue al serbatoio;
- messa in funzione del sistema per sbollarlo: nel circuito vengono fatte circolare il sangue e le soluzioni brevettate TransMedics e vengono eliminate le bolle d'aria eventualmente presenti nell'apparecchiatura;
- verifica che le linee siano intatte;
- programmazione e avvio dell'infusione della soluzione di mantenimento.

2.3.4.1. Set per la raccolta di sangue TransMedics

Il set brevettato per la raccolta del sangue TransMedics (Figura 2.7) serve per raccogliere il sangue del donatore e, successivamente, per farlo passare attraverso un filtro per leucociti nel serbatoio del modulo di perfusione-cuore. Il set sterilizzato contiene:

- una linea per la raccolta di sangue con una sacca da 2000 ml, con tubo e morsetto;
- una cannula venosa per la raccolta di sangue da un sito venoso;
- un riduttore aortico collega una cannula aortica da 9,5 mm fornita dall'operatore alla linea aortica da 6,4 mm ;
- una linea per il filtro per leucociti.

Il sangue viene fatto defluire nella sacca della linea per la raccolta. La linea per la raccolta del sangue viene poi staccata dalla cannula e collegata alla linea del filtro, che viene successivamente collegata al raccordo di riempimento del modulo di perfusione-cuore. La gravità fa defluire il sangue dalla sacca della linea per la raccolta del sangue attraverso il filtro per leucociti e nel serbatoio del modulo di perfusione-cuore.

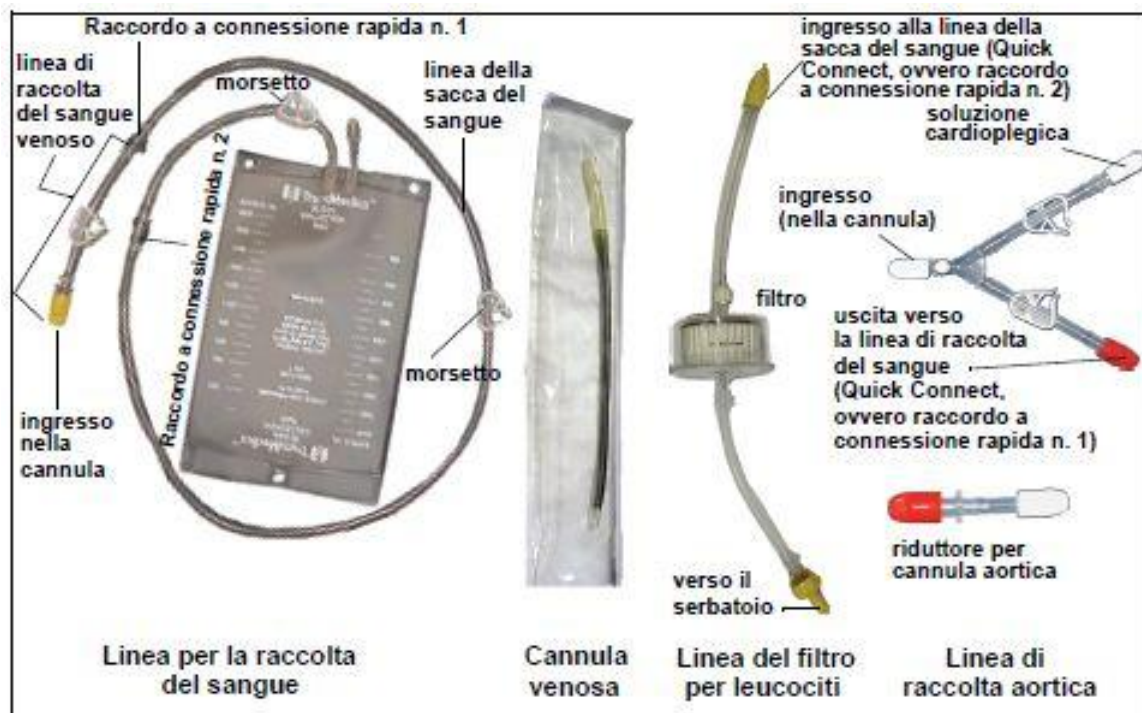


Figura 2.7 – Set per la raccolta del sangue TransMedics.

2.3.5. Collegamento del cuore

Mentre si trova ancora nella cavità del donatore, il cuore è irrorato con soluzione cardioplegica fredda e raffreddato a circa 4 °C, seguendo le procedure standard del team

adatto all'espianto. Il cuore espantato viene poi collocato in un contenitore di soluzione cardioplegica. Queste procedure mantengono l'arresto cardiaco e proteggono il cuore da danni ischemici durante la fase precedente il completo collegamento del cuore al sistema TransMedics (Figura 2.8). A seguito dell'espianto, un team di medici, dopo aver attivato e riempito la macchina, posizionerà il cuore, all'interno della camera protettiva; successivamente vengono collegate le cannule e rubinetti all'organo, e attraverso il defibrillatore interno si fa ripartire il cuore. Dopo che il cuore si è stabilizzato, il chirurgo deciderà se far lavorare la macchina in modalità di riposo o di lavoro.

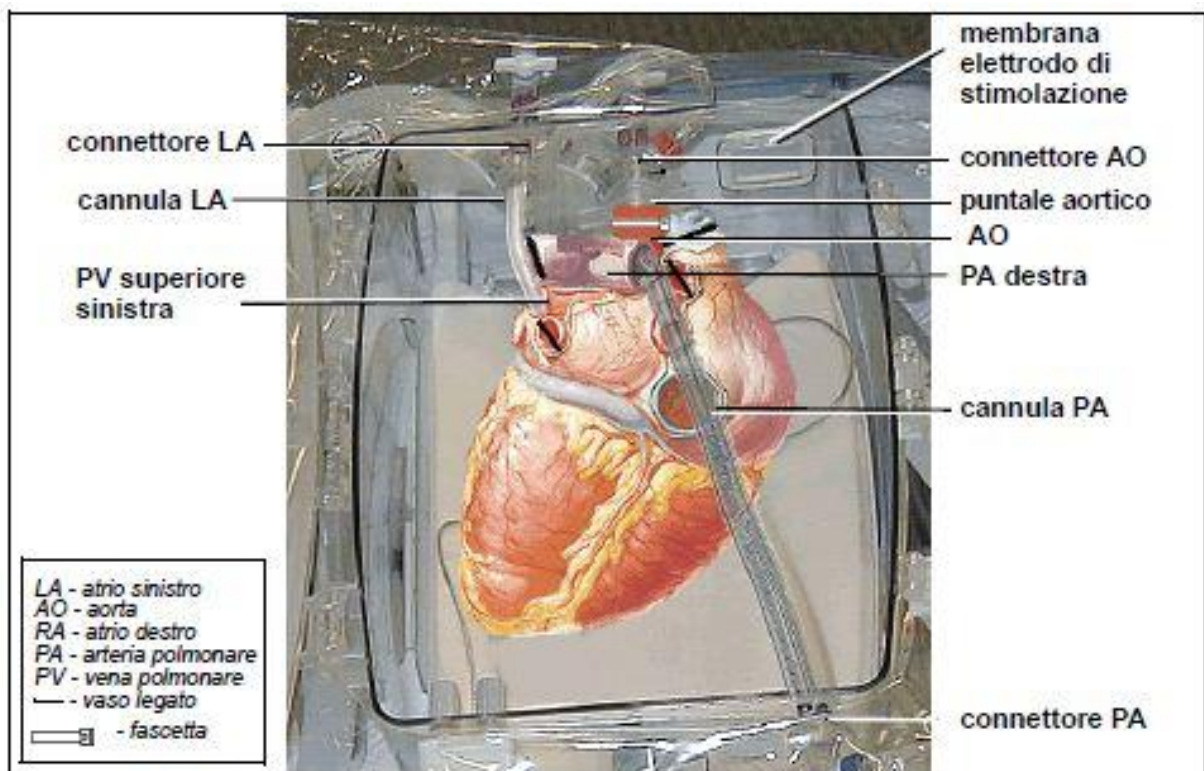


Figura 2.8 – Cuore collegato all'apparecchiatura OCS.

2.3.6. Monitoraggio e intervento

Una volta che il cuore è stato collegato con l'apparecchiatura OCS, inizia la fase di monitoraggio, ovvero quella in cui bisogna controllare tutte le attività dell'organo a partire dall'attività elettrica, che poi regola l'attività pulsatile. Questo controllo viene effettuato attraverso elettrodi posizionati su una membrana che consente di far passare i fili di stimolazione nel cuore. Sono disponibili inoltre numerosi comandi manuali e raccordi per gli interventi che possono rendersi necessari durante il monitoraggio del cuore, nelle varie fasi di

conservazione. Inoltre sono inseriti altri strumenti di monitoraggio come l'elettrocardiografo e l'ecocardiografo. Tutti i parametri rilevati vengono mostrati al medico attraverso il monitor.

2.3.7. Trasporto e procedure presso il centro ricevente

TransMedics consiglia di mantenere il cuore in modalità di riposo a circa 34 °C e di stabilizzarlo prima del trasporto. Dopo aver trasportato il cuore al centro ricevente e aver preparato il paziente a ricevere l'organo, si effettuano le operazioni per la preparazione del cuore al trapianto e per lo spegnimento della macchina.

2.3.7.1. Impostazione del sistema in modalità lavoro

Al Centro ricevente, se il cuore presenta l'atrio sinistro intatto e consente di inserire la cannula o se la cannula è già stata inserita, è possibile passare alla modalità di lavoro, qualora il chirurgo desideri esaminare il cuore in diverse condizioni di carico.

2.3.7.2. Arresto del cuore e preparazione per il trapianto

Una volta espantato il cuore del ricevente, il cuore del donatore, ora collegato al sistema TransMedics, viene arrestato con soluzione cardioplegica fredda e scollegato dal sistema. Il set di somministrazione della soluzione cardioplegica TransMedics (Figura 2.9) serve a facilitare questo processo.



Figura 2.9 – Set di somministrazione della soluzione cardioplegica.

2.3.7.3. Spegnimento dell'apparecchiatura

Dopo aver scollegato il cuore dal sistema, un gruppo di cardiocirurghi si occuperà del trapianto vero e proprio. Importante è però che la procedura di spegnimento

dell'apparecchiatura segua un ben preciso protocollo indicato sulla documentazione TransMedics fornita al momento dell'acquisto.

CAPITOLO 3 – ESPERIENZA DI TIROCINIO PRESSO LA SEZIONE DI CARDIOCHIRURGIA DEL POLICLINICO UNIVERSITARIO DI PADOVA

3.1. Sezione di Cardiocirurgia del Policlinico Universitario di Padova

L'attività di tirocinio si è svolta presso la sezione di Cardiocirurgia del Policlinico Universitario di Padova (Centro Vincenzo Gallucci, in onore del celebre cardiocirurgo) [8]. L'Unità Operativa di Cardiocirurgia assicura il trattamento in regime di degenza ordinaria in condizioni di elezione, emergenza, urgenza di pazienti affetti da patologia cardiovascolare insorta acutamente o presente cronicamente e suscettibile di trattamento chirurgico. Tale ricovero è preceduto dal completo inquadramento diagnostico del paziente a carico dei reparti afferenti all'Unità Operativa (cardiologia, medicine interne), all'interno dell'azienda ospedaliera di Padova e non.

Il ricovero è generalmente preceduto dalla valutazione da parte del personale medico di ruolo per la conferma dell'indicazione chirurgica e del timing della procedura e, fatte salve le richieste urgenti, segue l'ordine stabilito dalla lista d'attesa presente presso l'Unità Operativa di Cardiocirurgia e controllata da personale medico di ruolo sulla base di criteri temporali di ingresso e clinici di gravità dei casi presenti.

Le richieste urgenti di consulenza seguite o meno da intervento urgente vengono espletate in orario di servizio dal medico di ruolo deputato o, qualora questi sia impegnato, dal chirurgo reperibile con disponibilità 24h su 24h.

Il paziente post-operato viene ricoverato presso la Terapia Intensiva e qui sosta per il tempo necessario al raggiungimento delle adeguate condizioni cliniche. Successivamente i pazienti vengono ritrasferiti presso la sezione Degenze per il completamento del ricovero e l'esecuzione degli accertamenti finalizzati alla dimissione a domicilio o al trasferimento presso altri reparti per la prosecuzione delle cure e/o la riabilitazione. Presso la sezione Degenze vengono fornite consulenza ed eventuale intervento di supporto psicologico e psicoterapeutico per pazienti sottoposti ad intervento in fase pre e post-operatoria.

Presso l'Unità Operativa di Cardiocirurgia vengono eseguiti routinariamente interventi di:

- bypass aortocoronarico con o senza il supporto delle tecniche di circolazione extracorporea e con tecniche mininvasive quando possibile. In funzione delle indicazioni chirurgiche vengono utilizzati condotti arteriosi tra i quali le arterie mammarie, le arterie radiali e i condotti venosi.

- riparazione valvolare soprattutto nella patologia mitralica;
- sostituzione valvolare (con l'ausilio di un'ampia gamma di protesi biologiche, meccaniche e di derivazione umana);

- chirurgia delle aritmie (anche con l'utilizzo di tecniche robotizzate mininvasive);
- riparazione di aneurismi dell'aorta toracica;
- interventi di trapianto cardiaco e di trapianto combinato cuore e polmoni;
- interventi di impianto di assistenze meccaniche al circolo (cuori artificiali);
- chirurgia dello scompenso cardiaco cronico nelle miocardiopatie (plastiche mitraliche, ventricoloplastiche).

I punti di eccellenza della sezione di cardiocirurgia di Padova sono:

- chirurgia coronarica;
- chirurgia valvolare ripartiva;
- chirurgia della radice aortica;
- chirurgia conservativa e radicale dello scompenso cardiaco;
- assistenze meccaniche al circolo (cuori artificiali);
- chirurgia con tecniche robotizzate.

In particolare l'attività di tirocinio è stata eseguita presso la Sezione Trapianti: presso tale sezione si svolgono i ricoveri pre e post-operatori dei pazienti in valutazione per trapianto cardiaco o dei pazienti che necessitano di apparecchiature di assistenza meccanica al circolo. Vengono inoltre ricoverati presso tale struttura i pazienti cardiotrapiantati affetti da complicanze del trapianto o gravi patologie intercorrenti. Presso la sezione trapianti inoltre viene fornita assistenza psicologica pre e post-trapianto seguendo le linee di indirizzo del Gruppo di Lavoro Italiano per gli Aspetti Psicologico – Psichiatriche dei Trapianti d'Organo, raccomandate dal Coordinamento nazionale e regionale trapianti di organo.

Il responsabile del reparto è il Prof. Gino Gerosa che, con la sua equipe, svolge un'attività che rende il centro tra i primi in Europa per il trapianto di cuore.



Figura 3.1 – Policlinico Universitario di Padova.

3.2. Attività di tirocinio

La maggior parte dell'attività di tirocinio è stata dedicata allo studio della documentazione fornita dalla TransMedics, per comprendere le potenzialità della macchina e capirne il funzionamento. Sono stati utili i colloqui con i cardiocirurghi e i tecnici perfusionisti della sezione di cardiocirurgia che hanno avuto la possibilità di effettuare un periodo di training a Boston sull'utilizzo dell'OCS. Grazie al loro aiuto, durante l'attività di tirocinio si è potuto studiare lo strumento fino ai minimi particolari, smontandolo pezzo per pezzo. Si è visto che lo strumento, pur essendo il più innovativo nel mercato per il trasporto degli organi, è composto da parti abbastanza semplici a livello tecnologico. TransMedics è riuscita ad applicare un approccio di alto livello scientifico/medico (si pensi al fatto che l'organo riesce a “vivere” all'esterno di un corpo umano per circa 48 ore senza complicazioni), grazie a soluzioni tecnologiche piuttosto comuni.

3.2.1. Disimballaggio dell'OCS Heart TransMedics

Quando la macchina viene spedita dalla casa madre, all'acquirente arrivano 2 set di strumenti.

Il primo comprende tutte le parti non monouso, ovvero:

- Organ Care System (Figura 3.2): comprende monitor, batterie con carica batterie, cavi e connettori;
- defibrillatore portatile e borsa per il trasporto delle soluzioni (Figura 3.3);
- Istat-Analyzer (Figura 3.4) : strumento utilizzato per la lettura di parametri clinici (p.es., lattati);
- pompa di infusione Alaris con connettori (Figura 3.5).



Figura 3.2 – Organ Care System TransMedics.



Figura 3.3 - Defibrillatore portatile e borsa per il trasporto.



Figura 3.4 - Istat-Analyzer.

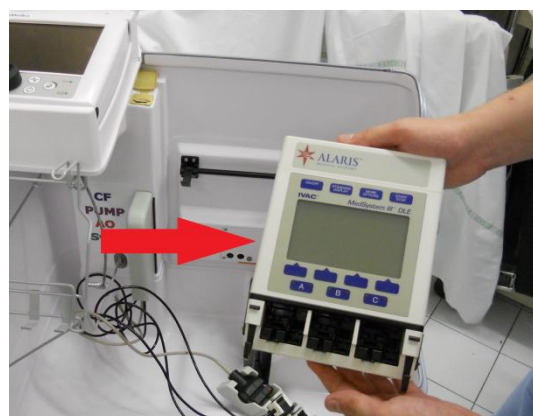


Figura 3.5 – Pompa di infusione Alaris.

Il secondo set è formato invece da tutti i componenti monouso (si ricorda che il costo di ogni singolo set monouso è di circa 30000 euro). Ogni componente monouso è sterilizzato e confezionato singolarmente. Di seguito si riportano i componenti più importanti:

- modulo di perfusione cardiaca (Figura 3.6);
- set di soluzione di riempimento e di mantenimento brevettate TransMedics (Figura 3.7);
- bombola del gas (Figura 3.8): contiene ossigeno puro.

Il set monouso viene spedito direttamente dalla ditta TransMedics con la documentazione adatta per l'uso nella quale sono spiegate:

- le norme di sicurezza da osservare durante l'uso e le precauzioni da prendere;
- le istruzioni dettagliate per l'uso;
- le norme per la disconnessione ed eliminazione del prodotto.



Figura 3.6 – Modulo di perfusione cardiaca.



Figura 3.7 - Set di soluzione di mantenimento e di priming.



Figura 3.8 – Bombola di ossigeno in dotazione.

3.2.2. Collaudo del sistema OCS

Come nel caso della conservazione del cuore, le fasi di collaudo per l'OCS Heart TransMedics vengono eseguite secondo istruzioni assai specifiche; proprio per questo lo scritto che segue è preso quasi interamente dalla documentazione Transmedics [7].

Prima di ogni utilizzo dell'apparecchiatura e prima dell'installazione del modulo di perfusione, vanno effettuate le operazioni che portano ad una corretta configurazione dell'OCS. Questo procedimento si articola in varie fasi, che permettono di ottenere le massime prestazioni dello strumento.

3.2.2.1. *Alimentazione elettrica del sistema*

L'OCS viene alimentato tramite un collegamento alla rete elettrica di qualità accettabile oppure, se è scollegato dall'alimentazione esterna, viene alimentato tramite le batterie OCS. La TransMedics raccomanda, dove ve ne sia la possibilità, di utilizzare lo strumento collegandolo alla fonte di alimentazione esterna. In queste condizioni le batterie dell'OCS e la batteria del monitor (se il monitor è inserito) vengono caricate automaticamente nella misura richiesta e non viene consumata l'energia proveniente dalle batterie. Ciascuna batteria dell'Organ Care System ha un'autonomia di poco più di un'ora; in questo modo, viene garantito un funzionamento corretto per un minimo di 4 ore senza dover sostituire né ricaricare le batterie (la sostituzione delle batterie deve avvenire in maniera sequenziale per garantire il funzionamento dello strumento anche durante il cambio). Per la ricarica delle batterie TransMedics fornisce un apposito caricatore (Figura 3.9), che può contenere fino a 6 batterie che vengono caricate completamente in meno di 6 ore; vengono caricate simultaneamente fino a 3 batterie. Sulla superficie esterna delle batterie è presente anche un led che permette di vedere la quantità di carica di ogni singola batteria.

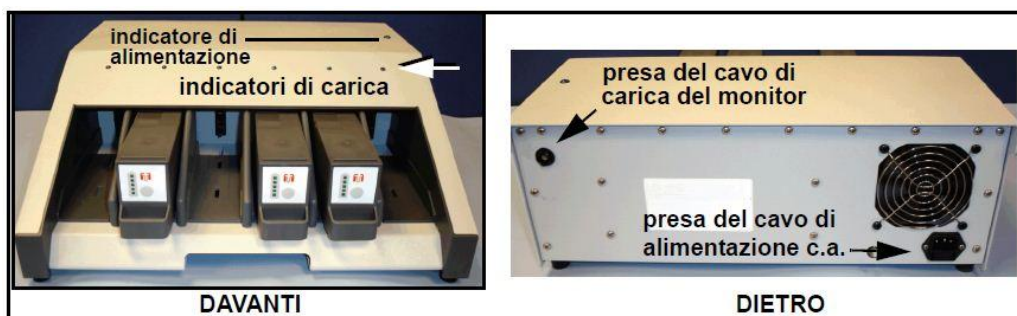


Figura 3.9 – Caricabatterie TransMedics.

3.2.2.2. Alimentazione del monitor

Quando il monitor è inserito nell'OCS, esso viene alimentato in maniera automatica dalla stessa fonte che alimenta il sistema. Si ha inoltre che se il sistema è collegato all'alimentazione alternata esterna, la batteria del monitor viene ricaricata nella maniera ottimale richiesta. Il monitor può essere anche utilizzato a distanza dallo strumento (attraverso una connessione bluetooth che permette un utilizzo fino a circa 8-10 metri): in queste condizioni è alimentato dalla propria batteria agli ioni di litio. Questa batteria completamente carica permette una autonomia del monitor a distanza di circa 6 ore.

3.2.2.3 Bombe del gas

Un requisito fondamentale per la conservazione degli organi, è la continua e costante erogazione di ossigeno. Proprio per questo va data un'attenzione particolare alla quantità di gas presente nelle bombole. Quando il sistema è in modalità di funzionamento, il monitor mette a disposizione informazioni costantemente aggiornate sulla capacità rimanente nella bombola; quando invece il sistema è in modalità di attesa, l'unico modo per valutare la quantità rimanente di gas, senza accedere al monitor, consiste nella lettura del manometro sulla bombola de gas. È buona norma controllare il livello prima di ogni utilizzo, e se necessario sostituire la bombola.

3.2.2.4. Controllo del coperchio e del pannello anteriore

L'Organ Care System è dotato di un coperchio rimovibile che protegge il modulo di perfusione e l'organo durante il trasporto. Il coperchio viene rimosso durante il collegamento dell'organo al dispositivo di conservazione presso il centro donatore. Poi viene reinstallato per il trasporto e rimosso nuovamente per le procedure presso il centro ricevente. Una volta rimosso il coperchio, per avere pieno accesso al modulo di perfusione è necessario abbassare il pannello anteriore a discesa. Come si può capire è di fondamentale importanza la corretta funzionalità del coperchio: può sembrare banale, ma va controllato e testato in maniera che il sistema durante il trasporto sia il più stabile possibile (Figura 3.10).

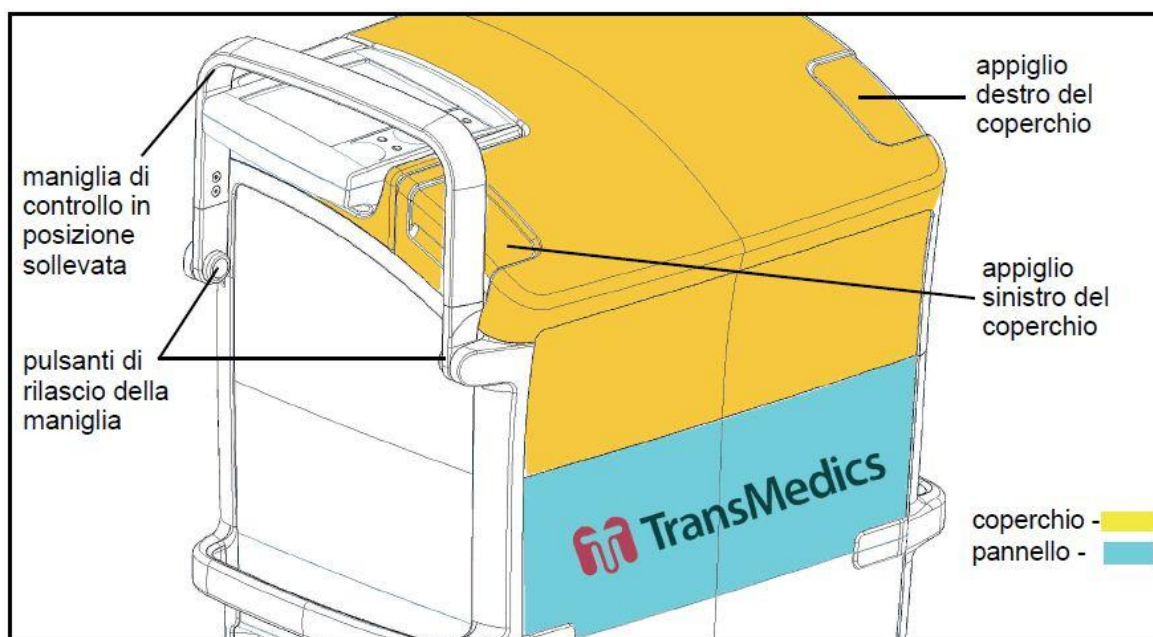


Figura 3.10 – Coperchio e pannello anteriore.

3.2.2.5. Scheda dati

Quando il sistema è in modalità di funzionamento, i dati operativi e quelli relativi all'operatore vengono automaticamente registrati nella memoria interna. Il sistema registra tutti gli eventi di errore di sistema, tutti gli eventi di allarme per frequenza del battito cardiaco e tutti i dati di tendenza (per ogni parametro) a intervalli di 2 minuti. Dopo che la scheda dati (scheda di memoria SD possibilmente della Lexar: TransMedics assicura un corretto funzionamento solo con questo tipo di memorie) nell'alloggiamento predisposto (Figura 3.11), il sistema trasferisce automaticamente ad essa tutti i dati della sessione di conservazione e li aggiorna a intervalli di 15 minuti. Al termine di una sessione di conservazione, quando il sistema è impostato sulla modalità di attesa, all'operatore viene richiesto di salvare tutti i dati rimanenti sulla scheda dati. Al momento dell'acquisto dell'apparecchiatura vengono fornite tre distinte schede dati. TransMedics consiglia di installare la scheda prima di utilizzare il sistema per una sessione di conservazione, di rimuovere la scheda per recuperare i dati archiviati immediatamente dopo il termine della conservazione e di reinstallarla subito dopo per una nuova sessione di lavoro.

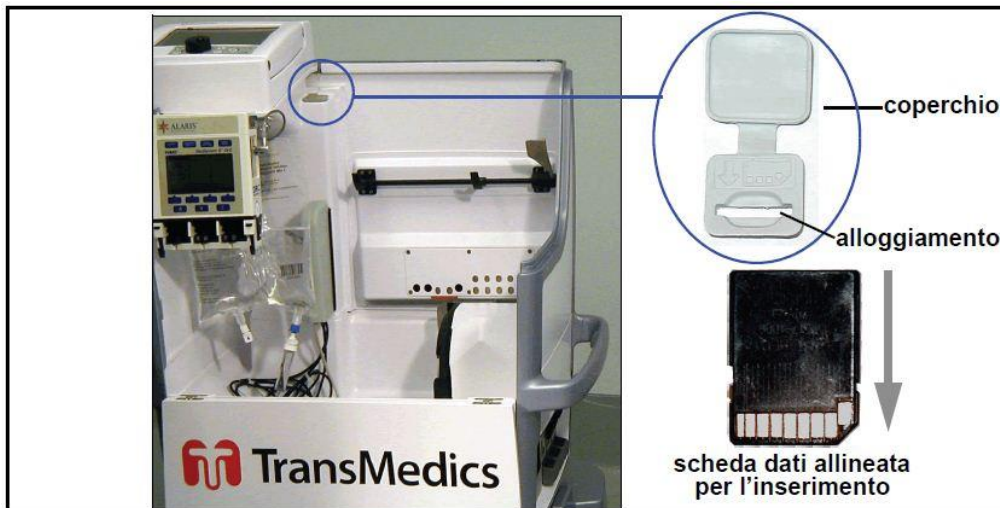


Figura 3.11 – Scheda dati e alloggiamento di installazione.

3.2.2.6. Base mobile

Con l'acquisto dell'OCS, TransMedics fornisce una base mobile a 4 ruote rimovibile (Figura 3.12) che può essere installata in base alle necessità durante l'uso del sistema: essa permette uno spostamento più agevole dell'apparecchiatura, che non è di piccole dimensioni. I blocchi delle ruote anteriori possono essere inseriti per garantire stabilità durante l'uso o disinseriti per permettere la movimentazione del sistema. Durante il trasporto è possibile collocare la maniglia di controllo in posizione sollevata e utilizzarla per spingere il sistema. Con la base mobile rimossa, l'Organ Care System può essere appoggiato su un piano o trasportato da due persone utilizzando le maniglie di sollevamento.

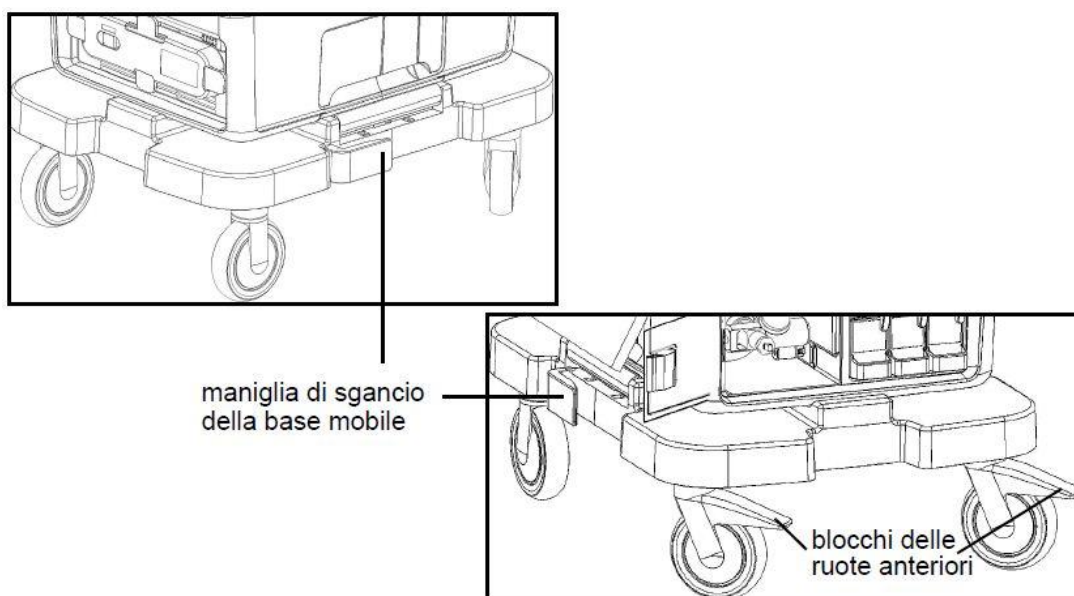


Figura 3.12 – Base mobile dell'OCS.

3.2.2.7. Preparazione e configurazione pre-espianto

Dopo che sono stati controllati e collaudati i singoli pezzi dell'apparecchiatura, l'Organ Care System deve essere preparato prima del trasporto dal centro ricevente al centro donatore. Le fasi per la configurazione vanno eseguite in un ordine ben preciso e, come spiegato precedentemente, sono:

- collaudo del funzionamento di ogni parte del sistema;
- controllo del gas e, se necessario, l'installazione di una bombola piena;
- conferma della completa carica di tutte e 6 le batterie;
- installazione della scheda dati;
- ispezione e raccolta di tutto il materiale necessario da portare al Centro donatore;
- training a vuoto della macchina, per testare che tutti i collegamenti con le apparecchiature esterne siano corretti.

Dopo che sono state eseguite tutte queste fasi, lo strumento è pronto per conservare l'organo nelle migliori condizioni.

3.2.3. Casistica clinica

A causa di problemi logistici durante l'attività di tirocinio, non è stato possibile testare l'apparecchiatura con un cuore animale. Per questo motivo, per dimostrare la validità della strumentazione presentata, vengono presentati alcuni casi clinici relativi al periodo 2007-2008 (si ringrazia Sandro Nalon, dottore in tecniche di fisiopatologia cardiocircolatoria e perfusione cardiovascolare)[9].

Per comprendere meglio quanto riportato è bene definire il concetto di *tempo di ischemia*: si tratta del periodo durante il quale gli organi e/o i tessuti prelevati dal donatore sono privati dell'apporto di sangue e di ossigeno. Non tutti gli organi e i tessuti hanno la stessa tolleranza all'ischemia senza subire danni. Si fa una distinzione tra la fase di ischemia calda, in cui l'organo è privato dell'apporto ematico ma è a temperatura corporea, e la fase di ischemia fredda (come nei casi riportati) in cui l'organo viene posto e conservato al freddo. Il tempo di ischemia è il parametro che permetterà di capire l'effettivo miglioramento del trasporto dell'organo attraverso l'utilizzo dell'OCS.

CASO NUMERO 1

Donatore

Maschio, caucasico, 34 anni, altezza 182 cm, peso 80 kg

Sede di ricovero Udine

Causa di morte Ischemia cerebrale
Gruppo sanguigno 0, Rh positivo

Ricevente

Maschio, caucasico, 58 anni, altezza 177 cm, peso 87 kg

Anamnesi patologica: Cardiomiopatia dilatativa primitiva. Ipercolesterolemia. Diverticolosi del colon. Adenocarcinoma prostatico sottoposto a prostatectomia e linfadenectomia: guarito. Pregresso tabagismo (fino al 1986).

Gruppo sanguigno 0, Rh positivo

Prelievo dell'organo

Volume di sangue prelevato dal donatore	1200 ml
Tempo di prelievo del sangue	2 min
Sede di prelievo	arco aortico
Cardioplegia utilizzata	St. Thomas II
Volume	1000 ml
Tempo di preparazione dell'organo	14 min
Defibrillazione	5 joules (2 scariche) 10 joules (1 scarica)
Tempo d'ischemia fino all'OCS	20 min
Tempo totale in OCS	150 min

Tempo totale di ischemia (da clamp donatore a de-clamp ricevente)

- senza OCS 255 minuti
- con OCS 103 minuti

CASO NUMERO 2

Donatore

Femmina, caucasica, 38 anni, altezza 170 cm, peso 70 kg

Sede di ricovero Lecco
Causa di morte Emorragia cerebrale
Gruppo sanguigno 0, Rh positivo

Ricevente

Maschio, caucasico, 39 anni, altezza 170 cm, peso 67 kg

Anamnesi patologica: Cardiomiopatia dilatativa primitiva. Progresso tabagismo Epilessia post-traumatica. Gozzo eutiroidico.

Gruppo sanguigno B, Rh positivo

Prelievo dell'organo

Volume di sangue prelevato dal donatore	1400 ml
Tempo di prelievo del sangue	10 min
Sede di prelievo	arco aortico
Cardioplegia utilizzata	St. Thomas II
Volume	500 ml
Tempo di preparazione dell'organo	14 min
Defibrillazione	nessuna
Tempo d'ischemia fino all'OCS	23 min
Tempo totale in OCS	330 min

Tempo totale di ischemia (da clamp donatore a de-clamp ricevente)

- senza OCS 443 minuti
- con OCS 106 minuti

CASO NUMERO 3

Donatore

Femmina, caucasica, 18 anni, altezza 160 cm, peso 760 kg

Sede di ricovero Taranto

Causa di morte Trauma cranico secondario dovuto ad incidente stradale (motocicletta contro auto a forte velocità)

Gruppo sanguigno 0, Rh positivo

Durante la permanenza del cuore nel sistema OCS TransMedics, si osservava un progressivo aumento dei lattati, indice di sofferenza miocardica, e sanguinamento attorno alla radice aortica. Dopo aver verificato che questo non era causato da errori di innesto o di perfusione, si è deciso di ritenere il cuore inidoneo al trapianto.

Considerazioni sui casi clinici

Pur essendo il numero dei casi analizzati abbastanza limitato, l'utilizzo dell'apparecchiatura OCS TransMedics ha evidenziato netti miglioramenti rispetto trasporto tradizionale. Andando ad analizzare i casi si vede che:

- nel caso 1, ma soprattutto nel caso 2, l'uso dell'Organ Care System ha permesso di ridurre in maniera notevole il tempo di ischemia, rendendo possibile un trasporto di circa 450 km del cuore (distanza quasi impensabile per un trasporto con il metodo tradizionale). Inoltre ha permesso il recupero di un organo che solitamente non sarebbe stato considerato idoneo (a causa delle patologie presenti e delle cause che hanno causato la morte del donatore);
- nel caso 3, l'uso dell'Organ Care System ha permesso di rilevare e valutare una patologia secondaria al trauma che ha causato la morte della donatrice, che inizialmente non era stata scoperta e che avrebbe messo il ricevente a grave rischio di vita poiché si sarebbe manifestata solo al momento della perfusione dell'organo dopo l'impianto. Non solo quindi il cuore sarebbe stato sprecato, ma la vita del ricevente sarebbe stata messa a rischio.

CAPITOLO 4 - POSSIBILI SVILUPPI E MIGLIORAMENTI DELL' APPARECCHIATURA OCS HEART TRANSMEDICS

Durante l'attività di tirocinio ci si è accorti di alcuni possibili miglioramenti implementabili sulla apparecchiatura OCS: il più rilevante è relativo alla possibilità di dotare lo strumento di un sistema di emodialisi.

Attraverso l'utilizzo combinato della soluzioni brevettate TransMedics e il sangue ossigenato, vengono permesse buone condizioni di conservazione e mantenimento del cuore durante il trasporto. Non si può però evitare la produzione di prodotti di scarto (cataboliti) che, in condizioni fisiologiche normali (all'interno del corpo) verrebbero eliminati attraverso i reni. Nell'apparecchiatura OCS non è presente nessun sistema di eliminazione di cataboliti, che rimangono nel sistema per tutto il tempo di utilizzo, fino alla fine del trasporto. Il tempo di permanenza del cuore nell'apparecchiatura è relativamente breve, perciò i prodotti di scarto che si formano non sono molti, ma potrebbe risultare vantaggioso eliminarli anche in vista di un tempo di conservazione e trasporto più lungo.

La composizione delle soluzioni è la seguente:

- Priming Solution (o soluzione di riempimento) 500 ml contengono:

- mannitolo 12.5 g
- cloruro sodio 4.8 g
- cloruro di potassio 0.185 g
- solfato di magnesio eptaidrato 0.185 g
- glicerofosfato di sodio 0.90 g
- acqua 500 ml
- pH (7.3-7.6)
- osmolalità (470-510) mosmol/Kg H₂O

- Maintenance Solution (o soluzione di mantenimento):

Component Mix 1 (500 ml contengono):

- adenosina 750 mg
- cloruro di calcio diidrato 2400 mg
- glicina 350 mg
- L-alanina 174 mg
- L-arginina 700 mg
- L-acido aspartico 245 mg

- L-acido glutammico 258 mg
- L-istidina 225 mg
- L-isoleucina 115.5 mg
- L-leucina 343 mg
- L-metionina 59 mg
- L-fenilalanina 52 mg
- L-prolina 126 mg
- L-serina 93 mg
- L-treonina 70 mg
- L-triptofano 35 mg
- L-tirosina 92 mg
- L-valina 171.5 mg
- acetato di lisina 225 mg
- solfato di magnesio eptaidrato 400 mg
- cloruro di potassio 20 mg
- cloruro di sodio 1750 mg
- acqua qb a 500 ml

Component Mix 2 (500 ml contengono):

- destrosio 40 g
- acqua qb a 500 ml

Quando i componenti mix 1 e mix 2 vengono combinati si ha che:

- pH (7.3-7.6)
- osmolalità (300-400) mosmol/Kg H₂O

Come si vede dalla composizione delle soluzioni, sono presenti molti componenti organici come amminoacidi e zuccheri. Questi, una volta ceduta energia all'organo sotto forma di ATP, attraverso processi metabolici, si trasformano in cataboliti che devono essere possibilmente allontanati.

L'idea è quindi di aggiornare l'apparecchiatura attraverso l'aggiunta un filtro per emodialisi in modo da poter eliminare in modo continuo i cataboliti prodotti.

Nelle comuni procedure emodialitiche il sangue viene prelevato dal paziente e fatto fluire attraverso un filtro: il filtro usato nella dialisi extracorporea è il **filtro dializzatore a capillari** (Figura 4.1), costituito da un fascio di sottilissimi capillari in polisulfone, un polimero

termoplastico ad elevata resistenza. Questi, in numero variabile da 11000 a 13000, forniscono una superficie dializzante di circa 1-1,3 m²; sono inseriti in un contenitore cilindrico di policarbonato, al cui interno fluisce il liquido dializzante, mentre il sangue scorre in controcorrente all'interno dei capillari [10,11].

I filtri a capillari presentano i seguenti vantaggi:

- volume di compartimento ematico ridotto;
- migliore risoluzione dei soluti a basso peso molecolare;
- semplicità del processo produttivo e di sterilizzazione.



Figura 4.1 – Filtro dializzatore a capillari.

Grazie ad una differente concentrazione del sangue rispetto alla soluzione dializzante si ha che i cataboliti presenti si spostano, secondo gradiente, nella soluzione dializzante che di conseguenza gli passa i soluti riportati in Tabella 4.1.

SOLUTO	QUANTITÀ NEL DIALISATO (mEq/l)
Sodio	137-143
Potassio	0-4
Cloro	100-111
Calcio	0-3,5
Magnesio	0,75-1,5
Acetato	2,0-4,5
Bicarbonato	30-35
Glucosio	0-0,25

Tabella 4.1 – Composizione liquido dializzante[12].

La metodica consiste in un processo diffusivo bidirezionale attraverso i capillari, che sono semipermeabili. Il movimento di prodotti metabolici di scarto avviene per gradiente di concentrazione dal letto vascolare al dialisato, come pure in direzione inversa. Il tasso di

diffusione aumenta in risposta a numerosi fattori, tra cui l'entità del gradiente e il coefficiente di trasporto di massa dei capillari [12]. così facendo, si stabilisce un equilibrio tra il sangue, che risulterà depurato, e il dialisato, che invece conterrà tutti i prodotti di scarto. Questo tipo di tecnica offre una resistenza al flusso assai bassa per cui, la pompa che permette il circolo del sangue nell'OCS, riuscirà a farlo anche in presenza di un filtro.

4.1. Sviluppi dell'apparecchiatura OCS TransMedics

Sono state pensate due soluzioni per l'installazione del filtro all'interno del circuito dell'OCS:

1) tra serbatoio e pompa (Figura 4.2)

L'aggiornamento dell'apparecchiatura secondo questa configurazione prevede l'installazione del modulo di dialisi posizionato tra il serbatoio e la pompa; questa soluzione non risulterebbe particolarmente complessa in quanto vi sarebbe la possibilità di installare il filtro di emodialisi considerando il tubicino che collega il serbatoio alla pompa, come una fistola (proprio come avviene nei processi di dialisi extracorporea) senza quindi dover modificare drasticamente l'architettura dell'OCS.

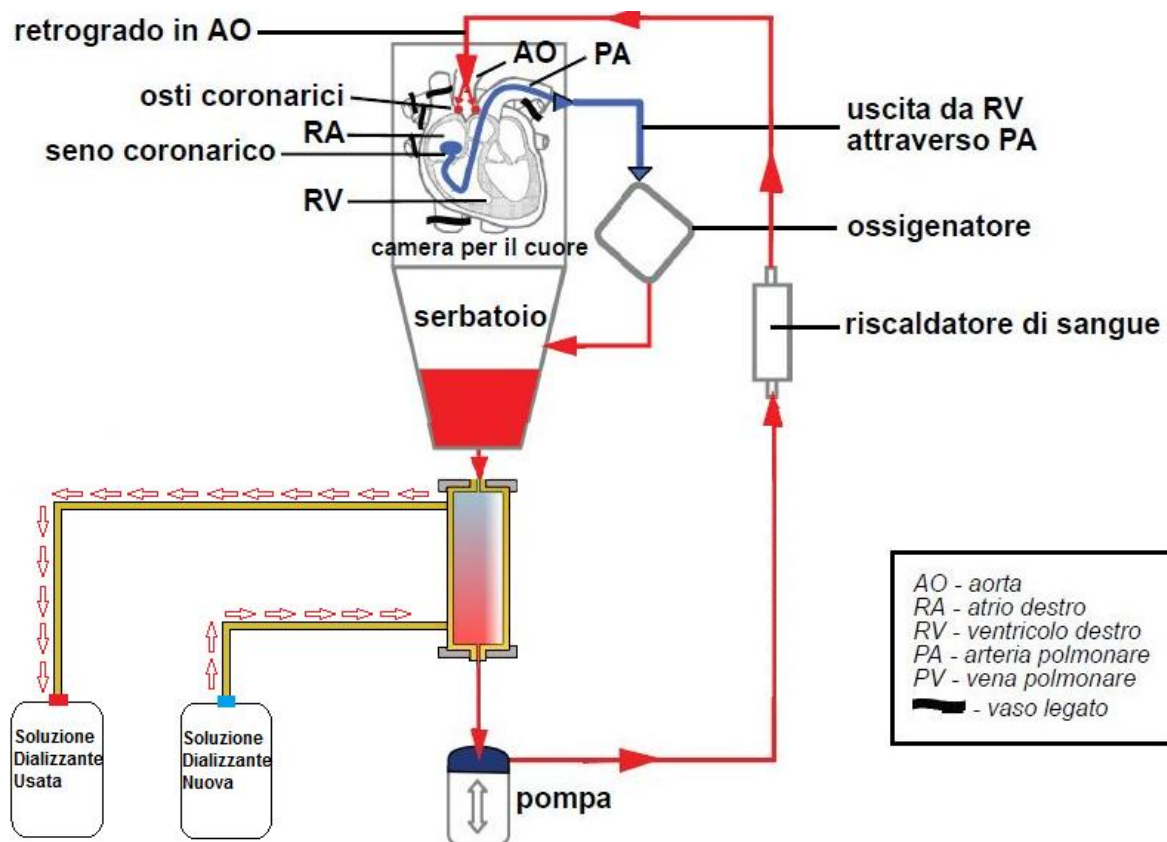


Figura 4.2 – Prima soluzione.

2) tra cannula dell'arteria polmonare e ossigenatore (Figura 4.3)

L'aggiornamento dell'apparecchiatura in questa configurazione prevede l'installazione del modulo di dialisi tra la cannula dell'arteria polmonare e l'ossigenatore. In questa posizione si ha la possibilità di depurare il sangue proprio all'uscita dell'organo in modo da evitare la dispersione di cataboliti. Anche in questo caso per l'installazione si potrebbe utilizzare il tubicino che collega la cannula legata all'arteria polmonare all'ossigenatore come una fistola. In questo modo non si dovrebbe modificare l'architettura del modulo di perfusione cardiaca.

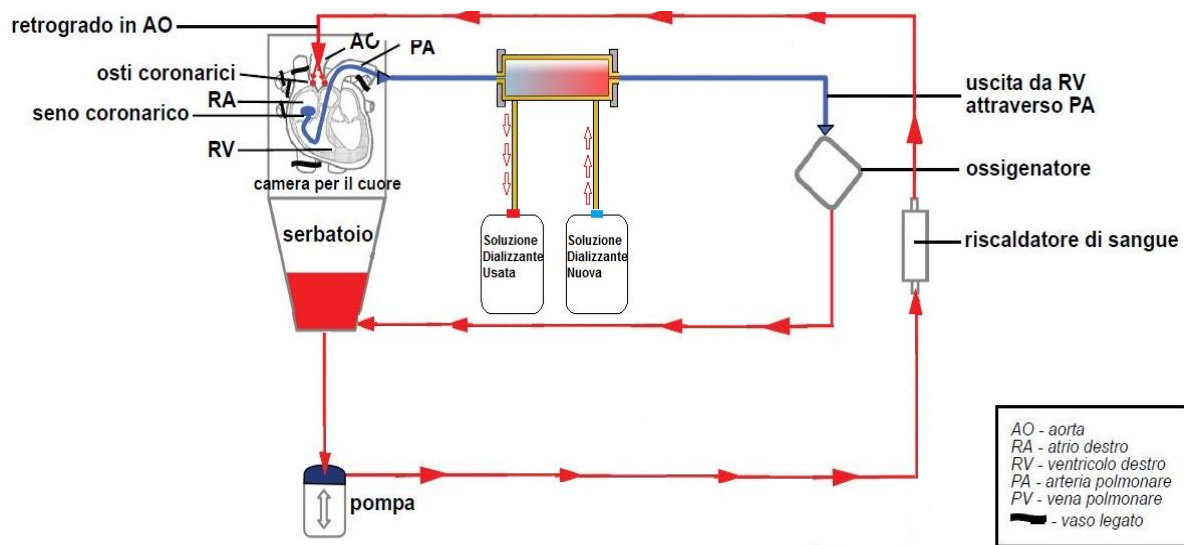


Figura 4.3 – Seconda soluzione.

Considerazioni

In entrambe le configurazioni, il filtro sarebbe monouso (sterilizzato solitamente con miscele a base di ossido di etilene) e installabile direttamente sul modulo di perfusione cardiaca. Bisognerebbe inoltre apportare modifiche alla struttura dello strumento in modo da adattarla ad ospitare il contenitore di carico e scarico della soluzione dializzante. Inoltre bisognerebbe prevedere l'installazione di una pompa che permetta il circolo all'interno del filtro a capillari del dialisato.

Terapia continua

Ovviamente non si può effettuare una dialisi di poche ore, ma deve durare per tutto il tempo del trasporto. In cardiocirurgia, nelle situazioni critiche, già si utilizzano tecniche di dialisi terapeutiche continue nel corso delle quali vengono utilizzati filtri dotati di pompe che permettono alta capacità depurativa. Quindi il flusso viene assicurato dalla pompa stessa. In questo modo è possibile arrivare a dialisi anche di 48 ore.

4.1.1. Problematiche da risolvere per gli sviluppi

Prima di dotare l'OCS di un sistema di dialisi come quello descritto, bisogna analizzare e risolvere alcune problematiche di ordine quantitativo e qualitativo legate al metabolismo cardiaco all'interno dell'OCS e alle prestazioni dei filtri da utilizzare. A questo proposito, di seguito si evidenziano alcuni aspetti critici e si propongono eventuali soluzioni.

1 - Tipo e quantità di cataboliti prodotti dal cuore

La risposta può essere data attraverso l'utilizzo di tecniche di microdialisi intracardiaca (p. es., studi effettuati dal cardiocirurgo italiano Marco Vola in Francia [13]).

Si tratta dell'applicazione di una micro - membrana dializzante nel muscolo cardiaco grazie alla quale si può studiare e monitorare il comportamento del muscolo stesso durante le fasi più delicate dell'intervento cardiocirurgico. Con l'aiuto di questa membrana, l'equipe chirurgica rileva le concentrazioni di alcuni metaboliti nello spazio intercellulare. La maggioranza degli interventi di cardiocirurgia viene effettuata arrestando il cuore, mentre la circolazione extracorporea sostiene il paziente. Ovviamente la sofferenza del muscolo aumenta con la durata dell'arresto cardiaco. In altre parole, meno dura l'intervento e più è facile far ripartire il cuore. Finora erano presenti pochi strumenti per capire quanto le cellule del cuore soffrissero durante gli interventi più lunghi. Si spera che attraverso l'utilizzo di tecniche di microdialisi diventi più facile proteggere il muscolo cardiaco.[13]

L'utilizzo di questa membrana nei trial clinici dell'OCS potrebbe fornire informazioni sul tipo e sulla quantità di metaboliti effettivamente prodotti dal cuore espantato durante il trasporto e permetterebbe di valutare:

- le eventuali dimensioni del filtro;
- le quantità di liquido dializzante da utilizzare;
- la possibilità di un uso continuo o meno durante il trasporto.

2 – Dimensionamento del filtro, durata e possibilità di sostituzione durante il trasporto

Per verificare la durata e la capacità del filtro bisogna valutare la qualità e la quantità di cataboliti prodotti dal metabolismo cardiaco all'interno della macchina. Per fare questo, come detto prima, si possono usare tecniche di microdialisi cardiaca. Una volta identificati questi parametri sarà possibile calcolare le dimensioni del filtro da usare, e valutare la possibilità di usare un unico filtro per tutto il trasporto, oppure sostituirlo. La sostituzione non dovrebbe risultare difficile in quanto, inserendo il filtro nei tubicini di collegamento come una fistola, potrebbe avvenire senza necessità di arresto del circolo sanguigno.

3 – Dimensionamento della pompa in presenza del filtro

Nelle tecniche di dialisi extracorporea normalmente per far circolare il sangue all'interno del filtro a capillari, vengono utilizzate pompe peristaltiche, che hanno un funzionamento diverso dalle pompe pulsatili come quella usate nell'OCS. Si deve pertanto verificare se, nelle condizioni operative dell'OCS, il sangue riesca ad attraversare il filtro. In linea di principio, dovrebbe essere possibile.

Il polisulfone utilizzato per la produzione delle fibre capillari è un biomateriale già largamente utilizzato nei processi di ultrafiltrazione, medicali, di laboratorio ed industriali. La particolare struttura del polimero, con anelli fenilici che si ripetono, conferisce ai capillari elevata rigidità, resistenza alla trazione e compressione, stabilità termica e meccanica. L'idrofobicità delle membrane in polisulfone si riflette in elevata permeabilità idraulica ed elevata selettività molecolare che è fortemente dipendente dalla presenza di proteine nella soluzione da trattare [14]. Questo è proprio il caso in esame: tali proprietà garantiscono bassa resistenza al sangue da depurare, tale da permettere il flusso senza problemi.

CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

L'OCS Heart TransMedics, si presenta come uno strumento abbastanza semplice dal punto di vista tecnologico: lo si può gestire tramite il monitor, grazie al software pre-installato, e permette all'operatore di controllare e monitorare al meglio l'organo trasportato.

I principali miglioramenti rispetto ai metodi di trasporto tradizionale sono:

- riduzione del tempo di ischemia dell'organo;
- utilizzo di organi che, con il metodo di trasporto tradizionale, venivano ritenuti non idonei al trapianto;
- più favorevoli condizioni dell'organo da trapiantare;
- monitoraggio delle condizioni dell'organo durante tutto il trasporto.

Per ottenere tali miglioramenti, l'OCS si basa su parametri di tipo metabolico e fisiologico che vengono tenuti sotto controllo in maniera automatica.

Un altro fattore importante è che la gestione dello strumento, pur richiedendo una certa pratica che viene acquisita prima con i training a Boston e poi con l'utilizzo di cuore animale in reparto, risulta di facile compimento.

La possibilità di aggiornare l'apparecchiatura con un sistema di emodialisi come quello descritto, potrebbe migliorare notevolmente le prestazioni dell'OCS. Oltre ai miglioramenti citati, infatti, si potrà arrivare a mantenere l'organo in vita anche per più giorni, addirittura per settimane. Questo permetterebbe di effettuare trasporti molto lunghi, dopo che l'organo è rimasto in osservazione per alcuni giorni, permettendo quindi di valutare ancora meglio la presenza di patologie che si potrebbero manifestare nel periodo post-trapianto.

Ovviamente queste sono ipotesi che andranno confermate con prove sperimentali attraverso l'utilizzo di un cuore animale, come si presume di poter fare a breve presso la Sezione di Cardiocirurgia di Padova.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare:

- il Prof. Gino Gerosa per avermi dato la possibilità di lavorare nel suo reparto e per la supervisione come correlatore;
- il Dott. Antonio Gambino per avermi dato la possibilità di conoscere e lavorare ad un progetto così importante, e per la supervisione come correlatore;
- il Prof. Andrea Bagno per la disponibilità datami come Relatore, e soprattutto per la pazienza avuta;
- Dario Fichera per il tempo e la pazienza dedicatami per la stesura di questo lavoro. A lui un ringraziamento particolare: senza il suo aiuto non sarebbe stato possibile un'analisi approfondita della macchina;
- Sandro Nalon per avermi fornito la documentazione dei casi clinici sui quali è stata usata l'apparecchiatura;
- TransMedics, Inc per i file multimediali.

Bibliografia e sitografia

- [1] Il trapianto di cuore, Peter Hawthorne, Rizzoli
- [2] Documentazione della rete nazionale dei trapianti
- [3] Il trapianto di cuore, Wikipedia/ Trapianto di cuore, M. Rinaldi (Professore di cardiocirurgia dell'università di Torino)
- [4] www.paginemediche.it
- [5] Hussey JC et al., Ischemia Time in Cardiac Transplantation: A UK National Study. Journal of Heart and Lung Transplantation
- [6] Taylor DD et al., Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 23rd Official Adult Heart Transplantation.
- [7] Documentazione TransMedics
 - Introduction to the OCS Rev.2.07-07-2011
 - Initial Management Strategies (Rev3_Jun2011)
 - Quick Reference Guide. Rev.6.06.09.2011
 - Storage Requirements
- [8] Documentazione della azienda ospedaliera di Padova sulla Sezione di Cardiocirurgia.
- [9] Tesi di Laurea in tecniche di fisiopatologia cardiocircolatoria e perfusione cardiovascolare di Sandro Nalon. (Facoltà di Medicina e Chirurgia A.Gemelli)
- [10] Enciclopedia medica italiana, n.5, USES Edizioni Scientifiche Firenze
- [11] Documentazione Edita dall'Ufficio Comunicazione su testi forniti dalla Struttura Complessa Nefrologia e Dialisi in aderenza agli standard di Accredimento Joint Commission International.
- [12] Harrison, Principi di Medicina Interna, Volume 2, Ed. McGraw -Hill
- [13] Intervista al cardiocirurgo Marco Vola, Repubblica
- [14] Membrane & Filtri per emodialisi, Paolo M. Ghezzi e Claudio Ronco, Wichtig Editore, Milano