

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche,
Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O.C. Cardiochirurgia Pediatrica e Cardiopatie Congenite

Direttore: Prof. Vladimiro Vida

TESI DI LAUREA

L'utilizzo della simulazione in cardiocirurgia:
un progetto pilota nella formazione alla
correzione delle cardiopatie congenite

Relatore: Prof. Vladimiro Vida

Laureanda: Carlotta Vazzoler

Matricola: 1153755

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Sommario

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT.....	3
I INTRODUZIONE.....	5
1.Cardiopatie congenite	5
1.1 Premesse.....	5
1. 2 Embriologia cardiovascolare	6
1.3 Epidemiologia	10
1.4 Eziologia	11
1.5 Clinica.....	12
1.6 Classificazione.....	13
1.7 Imaging diagnostico	15
2. Simulazione chirurgica	19
2.1 Storia della simulazione nella formazione medica	19
2.2 Stampa 3D e le sue applicazioni.....	20
2.3 Applicazioni specifiche in ambito cardiovascolare.....	23
2.4 Simulazione chirurgica su modelli 3D	26
2.5 Dry-lab e Wet-lab.....	28
3. Formazione in ambito cardiovascolare	30
3.1 Caratteristiche e limiti	30
3.2 Un nuovo approccio didattico	30
II OBIETTIVO DELLA TESI.....	32
4 Razionale dello studio	32
5 Scopo dello studio.....	33
III MATERIALI E METODI.....	34
6 Creazione del database	34
6.1 Selezione dei pazienti	34
6.2 Elaborazione delle immagini.....	35
6.3 Ricostruzione 3D.....	36
6.4 Post-elaborazione ed editing.....	37
6.5 Stampa 3D	38
7. Utilità didattica della simulazione chirurgica.....	40
7.1 Introduzione dei dry-lab	41
7.2 Disegno del questionario qualitativo.....	42
7.3 Disegno del questionario di valutazione della simulazione.....	45
IV RISULTATI	48

8 Risultati del questionario qualitativo.....	48
9 Risultati del questionario di valutazione.....	52
<i>V. DISCUSSIONE</i>	64
10 Miglioramento didattico.....	64
10.1 Analisi dei risultati.....	64
11 Analisi dei costi.....	65
12 Svantaggi e limiti dello studio.....	66
13 Vantaggi e prospettive future	68
<i>VI. CONCLUSIONE</i>	71
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	72

RIASSUNTO

Premesse: il percorso di formazione alla correzione delle cardiopatie congenite risente di non poche difficoltà, a partire dall'elevata variabilità anatomica inter-individuale dei pazienti, fino al rischio non trascurabile rappresentato da un training intra-operatorio. Ciò si traduce in una inevitabile carenza di esperienza pratica nel corso della formazione specialistica, motivo per cui la simulazione chirurgica sta trovando un campo di applicazione sempre maggiore.

Scopo: questo studio si propone di dimostrare come la simulazione chirurgica abbia degli evidenti risvolti pratici nella formazione dei giovani chirurghi, consentendone il miglioramento delle abilità pratiche e la familiarizzazione con le procedure di correzione delle cardiopatie congenite.

Materiali e metodi: abbiamo introdotto dei corsi di simulazione chirurgica (dry-lab) rivolti agli specializzandi, valutandone la valenza grazie a due questionari: uno qualitativo e uno quantitativo. Il primo è un questionario composto da 8 domande mirate a valutare il livello di gradimento delle simulazioni svolte dagli specializzandi, valutando parametri come qualità dei materiali utilizzati e percepito miglioramento delle abilità chirurgiche. Questo stesso questionario è stato sottoposto due volte: una in relazione alla simulazione della creazione di borse vascolari e cannulazione svolta su un modello bidimensionale, l'altra in relazione alla stessa procedura svolta su un modello tridimensionale, consentendo di valutare anche quale modalità di simulazione fosse preferita dagli specializzandi.

Il secondo questionario è uno strumento di valutazione creato appositamente per la simulazione dell'intervento correttivo della coartazione aortica. La procedura è stata divisa in 4 parti: (1) isolamento dei tessuti, (2) sezione del dotto arterioso, (3) riparazione della coartazione, (4) anastomosi termino-terminale. Ciascuna parte è stata ulteriormente suddivisa ottenendo un numero totale di 26 passaggi, a ciascuno dei quali doveva essere attribuito un punteggio da 1 a 5 (il punteggio massimo ottenibile era

130). Cinque specializzandi hanno eseguito la medesima procedura in due tempi distinti (a distanza di una settimana) e, attraverso l'utilizzo del questionario e il cronometraggio del tempo d'esecuzione, abbiamo potuto valutare l'andamento della loro prestazione dopo la ripetizione della medesima simulazione.

Risultati: la simulazione chirurgica si è rivelata un'esperienza didattica di chiara validità. Il questionario di gradimento ha rilevato una globale preferenza per la simulazione svolta su modelli tridimensionali: questa si è caratterizzata da un percepito miglioramento delle proprie abilità chirurgiche per il 91.7% dei partecipanti e dalla raccomandazione della sua incorporazione nelle scuole di specializzazione da parte del 100% dei partecipanti.

Analizzando i risultati delle due simulazioni, è emerso un miglioramento statisticamente significativo tra i cinque partecipanti: per quattro di loro, al termine della seconda simulazione, si è rilevato un importante incremento del punteggio totalizzato, mentre per tutti e cinque si è verificata una diminuzione del tempo d'esecuzione.

Conclusioni: riteniamo che l'incorporazione di corsi di simulazione chirurgica nelle scuole di specializzazione rappresenti uno strumento altamente efficace nella standardizzazione del percorso specialistico e nella formazione alla correzione delle cardiopatie congenite.

ABSTRACT

Premises: the training process for correcting congenital heart defects is characterized by certain difficulties, such as high inter-individual variability in cardiac anatomy and high risk of intra-operative training. This usually generates lack of practical experience in young surgeons, which is leading to the affirmation of surgical simulation programs.

Aim of the study: the aim of this study is to demonstrate how surgical simulation can be very effective in improving young surgeons' technical abilities and familiarization with correction techniques for CHD.

Materials and Methods: we introduced surgical simulation courses (dry-labs) for residents, assessing their value through two questionnaires: a qualitative one and a quantitative one. The first one is composed of 8 questions, which had the purpose to assess the level of satisfaction among residents regarding surgical simulation courses. The questions evaluated parameters such as the quality of the materials that were used and the perceived improvement of their surgical skills. The same questionnaire was administered two times: one regarding the simulation of cannulation on two-dimensional models, the other one regarding the same procedure on three-dimensional models, which allowed us to evaluate which simulation modality was preferred among residents.

The second questionnaire is a procedure-specific assessment tool created for aortic coarctation's corrective surgery: the procedure was divided into 4 parts: (1) tissue dissection, (2) transection of PDA, (3) repair of coarctation, (4) anastomosis. Each part was further divided into a total 26 steps, which were given a score between 1 and 5 (the maximum achievable score was 130). Five residents performed the same surgical simulation twice, with a one-week period in between: thanks to this assessment tool and the timing of each simulation, we managed to assess the improvement in their performance after one repetition.

Results: surgical simulation proved itself to be a valuable tool. The satisfaction survey revealed a global preference towards simulation on three-dimensional models, which, according to 91.7% of participants, allowed for an improvement of surgical skills and, according to 100% of participants, should be part of residency programs. Analyzing the results after simulating aortic coarctation's corrective procedure, we detected a statistically significant improvement among residents: four of them displayed a big improvement in the score after the second simulation, while all five of them were able to perform the procedure in less amount of time.

Conclusion: we believe that the inclusion of surgical simulation courses in residency programs can help young surgeons improve the technical skills required to perform correction surgery on congenital heart defects, in addition to providing a valid standardization tool for residency programs themselves.

I INTRODUZIONE

1. Cardiopatie congenite

1.1 Premesse

Le cardiopatie congenite vengono definite come anomalie nella struttura o nella funzione dell'apparato cardiovascolare presenti fin dalla nascita. Esse sono le anomalie congenite più comuni, verificandosi in quasi l'1% dei nati vivi, e rappresentano la più comune causa di mortalità infantile[1].

L'origine delle cardiopatie congenite risiede in un alterato sviluppo del cuore durante la vita embrionale e fetale, tra la seconda e la nona settimana di gestazione, in cui si generano delle anomalie anatomiche che determinano la formazione di pattern di circolazione aberranti. [2]

La causa delle cardiopatie congenite non è ancora chiara, tuttavia è risaputo che giochino un importante ruolo fattori di rischio ambientali e genetici.

A riprova della componente genetica nello sviluppo delle cardiopatie congenite, è risaputo che determinate condizioni, come le anomalie cromosomiche presenti nella sindrome di Down, di Turner e di Williams [3], siano associate a una maggiore incidenza di queste. Negli ultimi anni sono stati svolti numerosi studi volti a identificare le mutazioni genetiche coinvolte nelle cardiopatie congenite, ne è emerso che sono coinvolti un gruppo molto eterogeneo di geni, che spesso risulta alterato il dosaggio gene-proteina, e che mutazioni identiche possono essere associate ad anomalie differenti.[4]

Tra i fattori di rischio ambientali invece rientra l'esposizione materna ad agenti teratogeni come tossine ambientali (diossina, pesticidi), sostanze come talidomide, ACE-inibitori, farmaci antiepilettici (es acido valproico), alcol, e patogeni del

complesso TORCH. Infine, sono riconosciuti come fattori di rischio emergenti i farmaci antiretrovirali e l'obesità associata a diabete e ipercolesterolemia. [5]

Fino ad alcuni decenni fa, metà delle morti dovute a cardiopatie congenite avvenivano durante l'infanzia. Tuttavia, grazie agli avanzamenti degli ultimi anni nella diagnosi prenatale, nelle strategie di correzione e nel follow-up nel tempo, la mortalità è diminuita in modo sostanziale.

Al giorno d'oggi si stima che più del 75% dei bambini che superano il primo anno di vita arriveranno all'età adulta. [6]

1. 2 Embriologia cardiovascolare

La comprensione dell'embriologia cardiovascolare è fondamentale nello studio delle cardiopatie congenite, in quanto queste derivano da un'alterazione della stessa.

Il cuore dei vertebrati deriva da precursori mesodermici. La differenziazione cardiaca inizia poco dopo l'inizio della gastrulazione (stadio precoce dello sviluppo embrionale in cui si formano i tre foglietti germinativi); i primi indicatori della differenziazione cardiaca sono evidenziabili verso la fine della gastrulazione, tra il 17esimo e il 19esimo giorno di sviluppo embrionale.

Il primo segno di sviluppo del cuore è la formazione dei cordoni angioblastici che formeranno i due tubi endocardici, che si fonderanno per formare un unico tubo cardiaco, da cui a sua volta si formeranno le quattro camere cardiache.

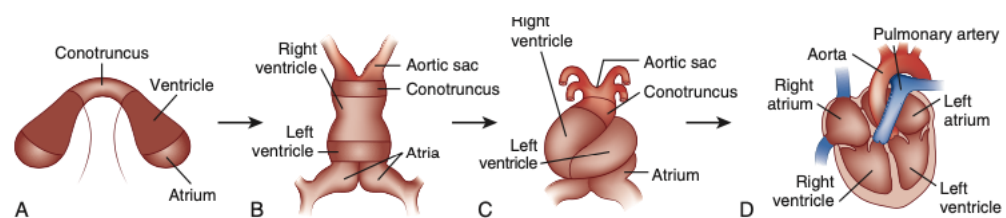


Figura 1-Modello di cardiogenesi. Preso da Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, et al, editors: Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult, ed 6, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, p 4, F

Le cellule che andranno a formare il cuore vanno a localizzarsi lateralmente alla linea primitiva, dove migrano e vanno a costituire l'area cardiogenica. In quest'area l'endoderma induce il mesoderma a formare lacune sanguigne che si fondono in un

plesso a forma di ferro di cavallo (campo cardiaco primario). Medialmente e contigualmente al campo cardiaco primario si forma il campo cardiaco secondario, costituito da cellule delle creste neurali, del mesoderma splancnico e della regione più craniale del mesoderma parassiale non segmentato: da questa regione avranno origine il tratto di efflusso del cuore e il ventricolo destro. [7]

I ripiegamenti del disco embrionale portano alla rotazione dell'area cardiogenica e alla formazione del tubo cardiaco.

Il tubo cardiaco inizialmente si configura come una struttura dritta, successivamente però con l'aggiunta dei poli arterioso e venoso inizia ad acquisire una certa asimmetria. I precursori di tutte le componenti dell'organo postnatale, contrariamente a quanto si credeva fino a poco fa, non sono già presenti nel tubo lineare iniziale, bensì vengono aggiunti man mano che questo cresce e si ripiega. [8-10]

L'inizio del processo morfogenetico della formazione del cuore è demarcato da un looping verso destra, fondamentale per il corretto orientamento delle camere cardiache tra di loro. [11-13]

Una volta completato il processo di looping, in cui i segmenti cardiaci si sono riallineati in modo tale che i due ventricoli si trovino uno a fianco all'altro, avviene il processo di settazione cardiaca, in cui non solo si vengono a delineare le quattro camere cardiache, ma anche l'arco aortico e il tronco polmonare a partire dal conotruncus.

Il completamento della settazione cardiaca non risulta fondamentale per la sopravvivenza dell'embrione, motivo per cui si tratta di un difetto frequentemente riscontrato alla nascita.

La prima divisione ad aver luogo è quella che divide i due futuri ventricoli dall'atrio primitivo: il canale atrioventricolare. A compiere la divisione sono i cuscinetti endocardici, che inoltre, fondendosi, generano il septum intermedium, struttura che separa i due orifizi atrioventricolari dividendo il canale atrioventricolare in una parte destra e sinistra[14]. La giunzione (o canale) atrioventricolare inizialmente connette l'atrio primitivo esclusivamente al ventricolo sinistro, successivamente avvengono rimodellamenti che consentono il flusso dall'atrio a entrambi i ventricoli.

Oltre a stabilire una continuità tra atrio destro e ventricolo destro, dalla giunzione atrioventricolare originano i cuscinetti endocardici, da cui origineranno le valvole

atrioventricolari (i cuscinetti endocardici si formano anche nel tratto di efflusso e consentono la formazione delle valvole semilunari e la separazione del tratto d'efflusso).

I cuscinetti atrioventricolari superiore e inferiore si fondono nella linea media per formare il setto atrioventricolare, separando mitrale e tricuspide.

Il tessuto mesenchimale della giunzione atrioventricolare contribuisce alla formazione del setto interatriale e della porzione di afflusso del setto interventricolare.

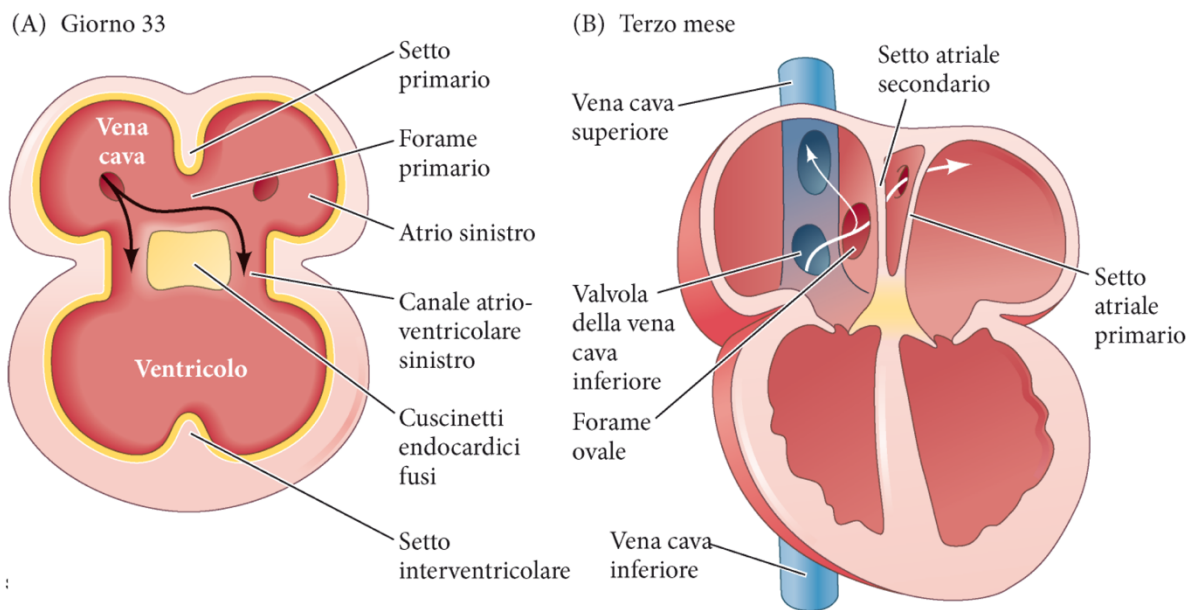


Figura 2- In figura (A) si possono apprezzare i cuscinetti endocardici fusi, i quali dividono il canale atrioventricolare in parte destra e parte sinistra. In figura (B) si può apprezzare il setto interatriale completo, il quale fornisce una comunicazione interatriale che si chiuderà solo alla nascita (da *Biologia dello Sviluppo*, Gilbert Scott F.).

La settazione dell'atrio invece avviene grazie alla formazione di due setti: il septum primum e il septum secundum. Il primo è di natura membranosa, il secondo di natura muscolare. Il septum primum si forma a partire dalla parete dorsale dell'atrio primitivo alla quinta settimana di gestazione, cresce verso i cuscinetti atrioventricolari e chiude l'ostium primum (comunicazione primaria tra gli atri). In questo processo il septum primum sviluppa fenestrazioni che si fondono e vanno a sviluppare l'ostium secundum, che permette un continuo scambio di sangue tra i due atri nella vita fetale. Alla destra del septum primum si sviluppa in un secondo momento il septum secundum, un'altra crescita falciforme, questa di natura muscolare, alla cui base si forma il forame ovale, un'ulteriore comunicazione tra i due atri. Forame ovale e ostium secundum consentono

dunque la comunicazione interatriale; questa comunicazione permane fino alla nascita in quanto consente il passaggio di sangue ossigenato (proveniente dalla vena ombelicale) alla circolazione sistemica (sinistra), bypassando in una certa misura i polmoni, i quali non sono ancora funzionali. La chiusura della comunicazione interatriale avverrà alla nascita, momento in cui il circolo polmonare diventa funzionale e, generando un aumento di pressione in atrio destro, i due setti vengono spinti a unirsi tra di loro. [15]

Il setto interventricolare invece deriva a sua volta dai cuscinetti atrioventricolari, dal setto muscolare e dal setto conale o infundibolare. Negli stadi iniziali, subito dopo il looping (tra il 31esimo e 35esimo giorno di sviluppo), il setto ventricolare muscolare si configura come una cresta miocardica a livello della piegatura iniziale nella curvatura esterna del cuore, che separa il ventricolo sinistro primitivo dal ventricolo destro primitivo. La formazione del setto interventricolare si completerà alla nona settimana grazie alla crescita del setto intermedio e delle creste bulbari, i quali andranno a formarne la parte membranosa. [16]

L'ultimo segmento a venir settato è il conotruncus (cono di eiezione), prima che questo avvenga i due ventricoli sono in comunicazione con un unico cono di eiezione. La separazione di quest'ultimo avviene grazie alla crescita delle creste bulbari, le quali andranno a generare un setto spirale aortico-ventricolare, oltre che a completare la chiusura del forame interventricolare. La disposizione elicoidale di questo setto e dei tessuti che vi si apporranno fa sì che a partire da due ventricoli posti uno accanto all'altro nascano due tronchi arteriosi ruotati, in cui il tronco polmonare risulterà posto davanti quello aortico. [17]

Tra la nona e la decima settimana il cuore presenta la sua conformazione anatomica definitiva; siamo al passaggio tra la vita embrionale e quella fetale e, seppure il cuore debba ancora crescere in dimensioni, l'embriogenesi cardiaca risulta terminata.

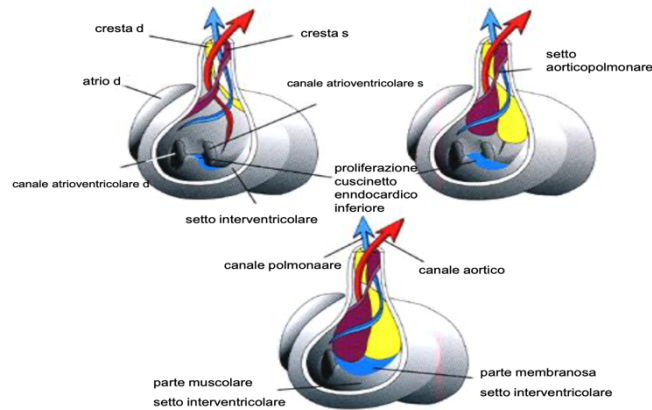


Figura 3- Formazione del setto aortopolmonare (preso da "De Felici M, Boitani C, Bouché M, et al. Embriologia Umana. III edizione. PICCIN Nuova Libreria; 2020").

1.3 Epidemiologia

Oggi si stima che l'incidenza delle cardiopatie congenite sia di circa 8 su 1000 nati vivi. Approssimativamente il 60% delle cardiopatie congenite vengono diagnosticate entro il primo anno d'età, il 30% nei bambini più grandi, il 10% al di sopra dei 16 anni. [18]

L'incidenza può anche arrivare a 75 su 1000 nati vivi, a seconda dei criteri di inclusione, che alcune volte comprendono anomalie molto comuni come la valvola aortica bicuspidale o piccoli difetti interventricolari, oltre che feti che non arrivano a termine[19]. Questo numero non tiene conto delle cardiomiopatie, dei problemi di conduzione e dei difetti di lateralizzazione, che nonostante siano problematiche presenti fin dalla nascita vengono considerate come entità a sé stanti in virtù della diversa presentazione clinica e del diverso trattamento.

L'incidenza è maggiore nei maschi, tuttavia varia considerevolmente a seconda della cardiopatia congenita (ad esempio, il PDA, il difetto interatriale e l'anomalia di Ebstein della valvola tricuspide sono condizioni più comuni nel sesso femminile).

La CHD più frequente è il difetto interventricolare, che rappresenta il 28-32% delle CHD, seguito dal difetto interatriale, dal PDA e coartazione aortica, dalla Tetralogia di Fallot e dalla trasposizione delle grandi arterie.

Nonostante la prevalenza delle cardiopatie congenite sia rimasta relativamente stabile negli ultimi anni, si è verificato un aumento in Europa della prevalenza delle CHD più gravi, in media di 1.4% all'anno, passando da 16.44 per 10000 nascite nel 2003-2004 a 17.92 per 10000 nascite nel 2011-2012 [20]. Ad esempio, l'incidenza della sindrome del cuore sinistro ipoplasico e della tetralogia di Fallot è aumentata di 4% all'anno, un aumento troppo considerevole per essere spiegato solamente da fattori diagnostici.

In media, circa la metà delle CHD richiede trattamento chirurgico, mentre l'incidenza delle CHD che richiedono cure cardiologiche avanzate è di circa 3 per 1000 nati vivi. [21]

In alcuni casi saranno richieste molteplici chirurgie per la correzione dei difetti anatomici, motivo per cui la qualità di vita di questi pazienti risulta spesso compromessa.

1.4 Eziologia

Nella genesi delle CHD si pensa che la causa principale risieda nella mutazione in regioni regolatrici dello sviluppo cardiaco durante l'embriogenesi, tuttavia sono riconosciuti anche fattori di rischio ambientali. Ad esempio, l'esposizione materna a ACE-I aumenta il rischio di varie malformazioni congenite, incluse le CHD. Inoltre sono ormai riconosciuti come fattori teratogeni la rosolia materna, l'assunzione di talidomide, litio (soprattutto associato ad anomalie della valvola tricuspidale), l'abuso di alcol, l'esposizione a inquinanti atmosferici [22].

Le cause sottostanti tuttavia sono ritenute essere predominantemente genetiche: con un 75% di anomalie poligeniche ereditarie e la restante parte correlate ad anomalie cromosomiche, tant'è che figli di genitori affetti presentano un aumentato rischio di CHD [23].

La complessità dello sviluppo embrionale rappresenta un fattore limitante nella comprensione delle anomalie genetiche specifiche associate con le CHD, tuttavia si è visto che alcuni geni e anomalie cromosomiche presentano una forte associazione con esse. In particolare, la trisomia 21 o Sindrome di Down presenta un 40-50% di possibilità di essere associata a una CHD (più comunemente canale atrioventricolare, DIA, DIV, PDA); la monosomia 45X0 o sindrome di Turner presenta invece una forte associazione con lesioni ostruttive del cuore sinistro (coartazione aortica, valvola aortica bicuspidale, sindrome del cuore sinistro ipoplasico); la trisomia 18 (o Sindrome di Edwards) e la trisomia 13 (o Sindrome di Patau) sono associate a difetti interatriali, interventricolari, PDA e difetti poli-valvolari in 80-100% dei pazienti [24].

1.5 Clinica

Le cardiopatie congenite possono interessare qualsiasi parte del cuore e possono essere classificate in tre grandi categorie: le cardiopatie cianotizzanti, i problemi di ostruzione del cuore sinistro, i difetti di settazione.

I bambini con cardiopatie cianotiche appaiono di colorazione bluastra come conseguenza del mescolamento tra sangue ossigenato e deossigenato. CHD che possono generare questa condizione sono la trasposizione delle grandi arterie (TGA), la Tetralogia di Fallot (TOF), l'atresia della tricuspide o della polmonare, l'anomalia di Ebstein della valvola tricuspide, ventricolo destro a doppia uscita (DORV), Truncus Arteriosus e ritorno venoso anomalo polmonare totale.

Tra le lesioni occlusive del cuore sinistro invece si annovera la sindrome del cuore sinistro ipoplasico, la stenosi mitralica o aortica, la coartazione aortica e l'arco aortico interrotto.

I difetti di setto invece includono il difetto interatriale, interventricolare, e il canale atrioventricolare.

Altri tipi di CHD che non rientrano nelle tre categorie sopracitate sono la valvola aortica bicuspidale (BAV) e il dotto arterioso pervio (PDA). La più comune CHD è la valvola aortica bicuspidale, seguita dai difetti del setto.

La mortalità e la morbidità variano a seconda del grado di severità della CHD; le multiple chirurgie necessarie a correggere buona parte dei difetti anatomici possono essere debilitanti e compromettere considerevolmente la qualità della vita.

I bambini affetti da CHD spesso sviluppano disordini neurologici ancora prima di essere sottoposti a chirurgia, indicando un importante effetto secondario delle CHD in utero[25]. È dunque di cruciale importanza comprendere gli effetti delle CHD nella fisiologia pre-natale e post-natale.

1.6 Classificazione

Esistono vari modi di classificare le cardiopatie congenite. La classificazione più semplice e antica si basa sulle caratteristiche cliniche delle CHD e le divide in tre grandi categorie:

- Il gruppo acianotico: non presenta comunicazioni anomale tra circolo polmonare e sistemico. Esempi che rientrano in questo gruppo sono la coartazione aortica, l'arco aortico destro, e la malformazione di Ebstein.
- Il gruppo cianotico tardivo: comprende i difetti che generano un iniziale shunt sinistro-destro, con una tardiva inversione di flusso. In questo gruppo sono inclusi il dotto arterioso pervio (PDA), il forame ovale pervio e il difetto interventricolare. Nei pazienti con queste anomalie, la cianosi subentra tardivamente. Nonostante lo shunt sia inizialmente sinistro-destro, il progressivo aumento delle resistenze vascolari polmonari genera un incremento di pressione nel ventricolo destro che è alla base dell'inversione del flusso (sindrome di Eisenmenger).

- Il gruppo cianotico: descrive le anomalie caratterizzate da uno shunt destro-sinistro permanente. Questa categoria di CHD comprende la tetralogia di Fallot, il truncus arteriosus, l'atresia della tricuspide, la trasposizione completa delle grandi arterie, l'atresia della valvola polmonare, il ventricolo destro a doppia uscita e il ritorno venoso anomalo polmonare totale.

Un'altra classificazione, simile ma più contemporanea, divide le CHD in tre gruppi principali sulla base di criteri anatomici piuttosto che emodinamici:

- Il gruppo cianotico, con le medesime caratteristiche sopra descritte;
- Il gruppo ostruttivo, caratterizzato da un'ostruzione del circolo sistemico, ne sono esempi la sindrome del cuore sinistro ipoplasico, la coartazione aortica, la stenosi congenita della valvola aortica e mitralica e l'arco aortico interrotto;
- I difetti settali, siano essi difetti interatriali, interventricolari o atrioventricolari.

Tuttavia, è possibile classificare le cardiopatie congenite anche secondo un approccio morfologico, in cui si descrivono le caratteristiche dei tre segmenti cardiaci (atri, ventricoli, grandi arterie) e i loro rapporti. Questo sistema è stato coniato da due gruppi indipendenti negli anni '60, uno coordinato da Richard Van Praagh negli US e uno da Maria Victoria de la Cruz in Città del Messico, e mira a descrivere il cuore e le sue lesioni nelle loro singole parti in virtù del grande numero di difetti che possono coesistere.

Questo sistema analizza il cuore secondo un approccio segmentale, in quanto la comprensione dell'anatomia cardiaca risulta più semplice se affrontata un segmento alla volta, costruendo alla fine una diagnosi completa[26-27].

La posizione dei tre principali segmenti cardiaci viene codificata attraverso tre lettere, ad esempio un cuore sano verrà codificato con {S, D, S}. La prima lettera indica il situs degli atri: solitus (S), inversus (I) o ambiguo (A). La seconda indica il loop ventricolare: dextro (D), levo (L) o sconosciuto (X) nei casi in cui non è possibile determinarlo

(soprattutto nel ventricolo destro a doppia entrata). La terza lettera indica invece il situs delle grandi arterie: S e I vengono utilizzati per descrivere arterie normalmente tra loro e con i rispettivi ventricoli, in un situs solitus (S) l'aorta si trova posteriormente e a destra rispetto all'arteria polmonare, mentre in un situs inversus (I) l'aorta si trova posteriormente e a sinistra, tuttavia l'aorta rimane correlata con il ventricolo sinistro e l'arteria polmonare con il ventricolo destro. Ci sono poi condizioni in cui le arterie sono in posizione anomala rispetto ai loro ventricoli (TGA). Queste condizioni vengono descritte sulla base della posizione dell'aorta: D, L, A a seconda che si trovi rispettivamente a destra, sinistra o anteriormente rispetto all'arteria polmonare (in casi molto rari può localizzarsi posteriormente ed essere indicata con la lettera P). Nelle casistiche in cui si ha una singola radice arteriosa di uscita dal ventricolo destro, la terza lettera sarà X o semplicemente non assegnata, ad indicare l'impossibilità di assegnare il situs delle arterie.

1.7 Imaging diagnostico

Prima dell'avvento del bypass cardiopolmonare a metà degli anni '50, si rivolgeva poca attenzione alla diagnosi delle CHD data l'assenza di trattamenti efficaci.

Esame obiettivo, auscultazione, elettrocardiogramma e radiografia erano i principali strumenti diagnostici; tuttavia l'introduzione di nuove tecniche chirurgiche efficaci nella correzione delle CHD richiedeva un'accurata comprensione dell'anatomia cardiovascolare. Durante gli anni '60 e '70 la cateterizzazione cardiaca e l'angiografia erano i principali strumenti diagnostici utilizzati per diagnosticare CHD.

L'ecocardiografia è entrata in gioco a partire dalla fine degli anni '70: la capacità diagnostica della modalità M si è rivelata insufficiente in pazienti con CHD, ma la rapida evoluzione dell'ecocardiografia bidimensionale negli anni successivi ne ha rivoluzionato la diagnostica. Gli avanzamenti tecnologici nei trasduttori, nell'elaborazione delle immagini e nella visualizzazione delle stesse, hanno permesso una visualizzazione tomografica ad alta qualità della maggior parte dei difetti cardiaci [28].

Inoltre, l'introduzione dell'eco-Doppler nell'investigazione del flusso sanguigno ha permesso di svolgere valutazioni esaustive dello stato emodinamico del paziente. Negli anni '80 dunque gran parte delle informazioni anatomiche ed emodinamiche necessarie a gestire il paziente riuscivano a essere ottenute in maniera non invasiva, superando la necessità di effettuare cateterizzazione diagnostica in molti pazienti [29].

Nella fine degli anni '90 e negli anni '00 si è verificato un grande progresso nell'imaging delle cardiopatie congenite grazie all'introduzione dell'ecocardiografia 3D e l'applicazione della risonanza magnetica nella diagnosi di CHD.

I prossimi paragrafi descriveranno brevemente i principi della TC, RM e dell'ecografia fetale, in quanto tutti e tre rivestono grande importanza nella diagnostica e nella pianificazione preoperatoria.

La tomografia computerizzata (TC) è una tecnica di imaging basata sulla differente densità delle strutture anatomiche, le quali a seconda di questa densità sono in grado di assorbire differenti quantità di raggi X.

I principali componenti sono i tubi radiogeni e i detettori, contenuti nel gantry. I tubi radiogeni generano raggi X mentre i detettori misurano l'irradiazione rimanente dopo la penetrazione attraverso i tessuti. I dati rilevati vengono poi processati a formare un'immagine utilizzando un algoritmo matematico chiamato retroproiezione.

Uno dei più grandi problemi dell'imaging cardiaco è il movimento fisiologico del cuore, motivo per cui studi recenti sono stati incentrati sull'ottimizzazione delle tecniche di imaging esistenti. Le nuove scansioni TC multidetettore hanno migliorato drasticamente la risoluzione longitudinale e la velocità degli esami, riducendo gli artefatti dati dal movimento a un minimo. Queste caratteristiche hanno reso la TC una tecnica perfetta per studiare un organo in perpetuo movimento come il cuore [30].

Per ottenere immagini a cuore fermo è necessario sincronizzare l'acquisizione dell'immagine con il ciclo cardiaco del paziente tramite ECG, in modo da poter acquisire e ricostruire l'immagine in una fase precisa del ciclo cardiaco; questo tipo di TC è detta ECG-gated. Al fine di ridurre l'esposizione a radiazioni ionizzanti bisogna attuare un controllo della frequenza cardiaca, di solito ottenuta attraverso la somministrazione di farmaci come beta-bloccanti in congiunto a farmaci che vasodilatano il microcircolo del cuore (specialmente se lo studio è volto a studiare le arterie coronarie). La cardio-TC è dotata di risoluzione spaziale eccellente,

anche superiore alla cardio-RM, oltre a essere veloce ed economica. Il principale svantaggio di questa tecnica risiede nell'esposizione a radiazioni ionizzanti, di particolare preoccupazione nei bambini. Un ulteriore problema è rappresentato dalla necessità di mezzo di contrasto iodato, che può essere pericoloso nei pazienti giovani, nonostante sia disponibile in commercio una formula a bassa concentrazione.

Attualmente la TC è il gold standard nello studio della morfologia coronarica e nella caratterizzazione delle placche ateromatose. La coronarografia è ancora in uso, ma si predilige in quei casi che presentano alta probabilità a priori di dover subire anche un intervento terapeutico [31].

Riguardo le CHD, le linee guida della American College of Cardiology raccomandano l'uso della TC per lo studio di anomalie vascolari toraciche e la valutazione preoperatoria di CHD complesse[32]. Inoltre, la cardio-TC risulta essere l'unica opzione qualora ci fossero controindicazioni alla RM (presenza di pacemaker, ICD, claustrofobia).

La cardio-RM è una tecnica di imaging sempre più utilizzata nello studio del cuore, in quanto consente di fornire informazioni dettagliate sia per quanto riguarda l'anatomia che per quanto riguarda la funzione cardiaca. Risulta vantaggiosa nello studio delle cardiopatie congenite in quanto è una metodica multiplanare, indipendente dalla finestra acustica del paziente e che offre immagini dell'apparato vascolare con buon contrasto naturale nelle sequenze cinetiche, senza bisogno di infusione di mezzo di contrasto.

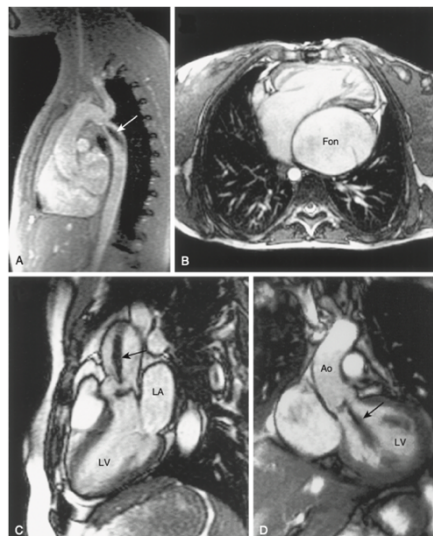


Figura 4- Esempi clinici di applicazione della RM. (A) coartazione aortica, (B) sindrome eterotassica, (C) stenosi aortica e (D) insufficienza aortica

La cardio-RM consente inoltre una buona valutazione del flusso ematico grazie alle sequenze VENC (velocity encoded phase contrast). Queste sequenze, senza mezzo di contrasto, consentono di stabilire il flusso attraverso varie sezioni del cuore e di calcolare il rapporto tra portata polmonare e portata sistemica.

La cardio-RM presenta il vantaggio di non far uso di radiazioni, di presentare una scelta libera di piani tomografici, un'alta capacità di caratterizzazione tissutale e di analisi quantitativa e qualitativa del movimento miocardico, del flusso sanguigno e della perfusione regionale. Inoltre, rappresenta un'ottima tecnica per lo studio dei tessuti molli e valvolari.

Il principale vantaggio della cardio-RM è quello di consentire uno studio anatomico e funzionale del cuore, soprattutto grazie alla possibilità di acquisire immagini statiche e dinamiche, fornendo informazioni sulla sua struttura e vitalità, a differenza della cardio-TC, principalmente utilizzata per lo studio dell'anatomia del circolo coronarico [33].

La correlazione spazio-temporale dell'immagine (STIC) è una tecnica basata sugli ultrasuoni che permette di acquisire automaticamente sequenze 4D del cuore fetale, generando una ricostruzione volumetrica del cuore nel corso di un intero ciclo cardiaco. Inoltre, le immagini possono essere acquisite attraverso una qualsiasi sezione del cuore, migliorando l'analisi anatomica e funzionale delle strutture in movimento, come le pareti del cuore e le valvole atrioventricolari e semilunari.

Il trasduttore utilizzato nella tecnica STIC sono la sonda real-time RAB 4-8 MHz, con applicazioni prevalentemente ostetriche/ginecologiche e addominali, e la sonda vaginale real-time RIC 5-9 MHz. STIC è una parte integrata dell'opzione 3D/4D del software di base, non richiedendo pacchetti aggiuntivi[34].

2. Simulazione chirurgica

2.1 Storia della simulazione nella formazione medica

La pratica della simulazione chirurgica risale a molti secoli fa, in cui ci si avvaleva di modelli costituiti dai più vari materiali, come argilla e legno, così come di animali vivi e cadaveri.

Ambroise Paré ad esempio, considerato uno dei padri della chirurgia, era noto per sperimentare nuove tecniche chirurgiche su cadaveri imbalsamati[35]. Grazie alla pratica su modelli sia vivi che inanimati, i chirurghi nel corso della storia sono stati in grado di coniare nuove tecniche e praticare operazioni chirurgiche senza compromettere la sicurezza del paziente.

Il primo grande avanzamento nell'ambito della simulazione medica avvenne negli anni '80, in cui vennero introdotti manichini computerizzati come parte integrante della formazione in anesthesiologia. I primi manichini a essere messi in commercio con successo sono stati i CASE (Comprehensive Anesthesia Simulation Environment), sviluppati per mettere alla prova le competenze dei medici in formazione nell'ambito dell'anestesia e della terapia intensiva. Questi manichini si avvalgono di software in grado di creare parametri vitali artificiali e capaci di rispondere agli interventi messi in atto dagli studenti [36].

Successivamente, negli anni '90 vi fu l'introduzione della realtà virtuale (VR), ovvero sistemi computerizzati che permettevano la pratica di procedure chirurgiche in un ambiente virtuale. A differenza di modelli utilizzati precedentemente per la simulazione chirurgica, le simulazioni VR sono sicure, etiche e ripetibili, e si sono rivelate un metodo di training con risultati documentati nel miglioramento della performance in sala operatoria [37].

Nel corso del tempo, a partire dal primo modello a computer si sono sviluppati modelli sempre più avanzati e versatili. Al giorno d'oggi i simulatori VR riescono a combinare immagini computerizzate estremamente realistiche con strumenti chirurgici

effettivamente utilizzati in sala operatoria, generando simulazioni ibride che emulano le procedure chirurgiche con grande fedeltà [38]

Più recentemente ancora sono stati creati programmi di simulazione per l'utilizzo di sistemi robotici come il da Vinci. Un esempio è il RoSS (Robotic Surgical Simulator), un apparecchio che insegna ai giovani chirurghi le abilità necessarie a svolgere chirurgia robotica [39].

Inoltre, con l'avanzamento della tecnologia della stampa 3D (introdotta nel campo medico nel 1994) negli ultimi anni si sta diffondendo sempre di più la simulazione chirurgica svolta su modelli creati con questa tecnica.

2.2 Stampa 3D e le sue applicazioni

La stampa 3D è una tecnica di produzione additiva, sviluppata e brevettata da Charles Hull nel 1986. Da questo momento in poi l'industria della stampa 3D ha iniziato a crescere esponenzialmente e, secondo Forbes, entro il 2024 rappresenterà un mercato da 35 miliardi di dollari [40]. Questa tecnica è stata quasi immediatamente integrata in campo biomedico, con le prime applicazioni adottate in odontoiatria e chirurgia maxillo-facciale, pubblicate nel 1994 [41].

I principali campi della medicina in cui la stampa 3D è adottata e soggetto di ampia ricerca sono l'odontoiatria, la medicina rigenerativa, l'ingegneria tissutale, la produzione di farmaci, la creazione di protesi e la produzione di modelli anatomici per l'insegnamento didattico e il planning pre-operatorio.

Grazie al rapido miglioramento della tecnologia e l'aumentata disponibilità di stampanti 3D a basso costo, al giorno d'oggi è possibile stampare materiali biocompatibili implementati in ambito medico: ad esempio metalli biocompatibili come le leghe di cromo cobalto vengono solitamente utilizzati per produrre impianti dentali, mentre le guide chirurgiche possono essere prodotte in una vasta gamma di materiali polimerici [42].

Un altro campo in cui la stampa 3D rappresenta un pilastro è la bioingegneria: grazie alla tecnica di produzione additiva è possibile produrre supporti per tessuti (scaffold) in breve tempo, i quali sono attualmente implementati nella scienza dei trapianti, nella ricerca sui tessuti e sulle loro patologie e negli stadi preclinici dello sviluppo di farmaci [43].

Lo sviluppo di questi scaffold è un processo complesso: la sua struttura deve permettere l'adesione, la proliferazione e la migrazione delle cellule affinché queste producano matrice extracellulare e- in alcuni casi- si differenzino in uno specifico fenotipo [44]. Per raggiungere questi risultati lo scaffold non deve solo essere biocompatibile, ma anche biologicamente attivo, dotato delle giuste proprietà meccaniche e con porosità che permetta la diffusione di nutrienti e altre molecole. La mancanza di una qualsiasi di queste caratteristiche determinerebbe il fallimento della cultura cellulare, e anche qualora la cultura crescesse con successo, lo scaffold deve essere totalmente o almeno parzialmente biodegradabile per consentire un'adeguata proliferazione del tessuto appena formato.

Per assicurare la presenza di queste proprietà chiave, i materiali stampati devono sottoporsi a una post-elaborazione che incrementi significativamente le loro proprietà biologiche. Tuttavia, negli ultimi anni gli ingegneri biomedici stanno progettando nuove tecniche di biostampa capaci di produrre scaffold che presentino già le proprietà per essere popolati da cellule o per essere stampati già insieme a queste, usando materiali molto sofisticati che contengano già sospensioni cellulari.

Nel 2015, è stata approvata dalla FDA il primo farmaco realizzato tramite stampa 3D: Spritam® (Levetiracetam), caratterizzato da un tempo di solubilizzazione minore rispetto al corrispondente tradizionale. Il vantaggio della produzione di farmaci tramite tecnica di stampa 3D risiede nella possibilità di creare lotti più piccoli con caratteristiche specifiche (dosaggio, tempo d'azione, dimensioni) [45].

Ad oggi la stampa 3D ha avuto numerose applicazioni anche in campo medico, generando osso, cartilagine, pelle, valvole aortiche, alberi vascolari, e addirittura reni. Recentemente alcuni ricercatori dell'università di Tel Aviv sono stati in grado di

produrre un cuore umano in miniatura a partire da cellule miocardiche, non ancora funzionante ma anatomicamente completo [46].

Molti team di ricerca hanno stampato con successo cellule cardiache, così come osteoblasti, cellule pluripotenti, endoteliali, fibroblastiche, e cellule di osteosarcoma [47]. La tecnologia di stampa è già stata utilizzata in campo medico per generare uno strato bidimensionale per trattamenti superficiali come la rigenerazione cutanea [48].

Un'altra applicazione interessante della biostampa è la possibilità di produrre modelli di tessuto umano al fine di studiare meccanismi patologici e nuovi approcci terapeutici in vitro, diminuendo la necessità di svolgere esperimenti su animali.

In campo chirurgico invece la tecnologia della stampa 3D è molto ricercata per la possibilità che offre di produrre apparecchi medici personalizzati a partire dall'imaging del paziente. Ad esempio, sia protesi ortopediche che guide chirurgiche sono state recentemente prodotte grazie a questa tecnica, portando con sé un notevole miglioramento in termini di tempo, velocità e precisione.

Un'altra importante applicazione di questa tecnologia è quella della pianificazione pre-operatoria: sebbene questa sia una pratica già implementata a partire dagli anni '90, al giorno d'oggi grazie agli avanzamenti tecnologici e alla maggiore disponibilità di stampanti 3D, questa pratica è diventata molto popolare. A causa di evidenti ragioni anatomiche, l'utilizzo della stampa 3D per la pianificazione pre-operatoria si è affermata principalmente nei campi dell'ortopedia, della chirurgia maxillo-facciale e della chirurgia cardiotoracica; tuttavia sono stati riportati buoni risultati anche nei campi della neurochirurgia e nella chirurgia epatobiliare [49].

Per riassumere, in campo medico la stampa 3D trova applicazione in quattro principali categorie [50]:

Come uno strumento diagnostico: il principale vantaggio di questa tecnica è quello di trasformare l'imaging bidimensionale di un paziente in un modello 3D tattile, che può essere apprezzato nello spazio reale, manipolato e addirittura deformato.

Nella pianificazione preoperatoria: in alcune condizioni particolarmente complesse, un modello anatomico paziente-specifico può aiutare notevolmente il chirurgo a migliorare la comprensione del campo su cui andrà ad operare. Questi modelli facilitano la pianificazione dell'approccio chirurgico, migliorandone il risultato e riducendo i rischi derivanti dall'imprevedibilità e complessità anatomica di alcune patologie.

Nella produzione di apparecchi personalizzati: questi possono essere prodotti utilizzando i modelli 3D come sagome, oppure possono essere direttamente stampati da una stampante 3D, grazie ai progressi degli ultimi anni delle tecniche di produzione additiva.

Infine, i modelli 3D rappresentano uno strumento di insegnamento didattico di grande utilità. Grazie alle sue peculiari proprietà un modello 3D può trasmettere delle informazioni quasi sovrapponibili a quelle date da un modello reale, eliminandone tuttavia gli svantaggi come la rarità, il rischio biologico e la deteriorabilità.

2.3 Applicazioni specifiche in ambito cardiovascolare

Sia cardiologi che cardiocirurghi sono stati i primi, insieme a dentisti e chirurghi maxillo-facciali, ad adottare tecniche di produzione additiva per migliorare i risultati clinici.

Poco dopo l'avvento della stampa 3D, numerosi centri ospedalieri si sono avvalsi di team di ingegneri che ricostruissero e stampassero casi complessi, al punto che creare modelli 3D dell'anatomia cardiaca dei pazienti è diventato quasi un processo routinario in alcuni centri. Questo consente un approccio personalizzato, sia in termini di pianificazione pre-operatoria che nella consulenza del paziente, e permette un generale miglioramento dei risultati e in generale della mortalità [51].

Questa rivoluzione è stata resa possibile dall'importante avanzamento tecnologico degli scanner e dei software di ricostruzione, con cui oggi è possibile ottenere immagini 3D e ricostruzioni di estrema qualità, talvolta anche combinando differenti tecniche di imaging in uno stesso modello.

Il processo mentale che consente la comprensione dell'anatomia cardiaca a partire da immagini bidimensionali è piuttosto complesso, e per questo pronò a errore. Le ricostruzioni 3D digitali rimuovono gran parte dell'errore umano da questo processo, e possono addirittura essere proiettate nella sala operatoria se è disponibile uno schermo, permettendo una navigazione e conseguente valutazione in tempo reale. I modelli digitali tuttavia possono essere fuorvianti per quanto riguarda la comprensione delle dimensioni del cuore, inoltre possono risultare difficili da navigare nelle cardiopatie congenite complesse [52].

Una delle più importanti applicazioni dei modelli 3D è la pianificazione preoperatoria, specialmente per quanto riguarda interventi complessi.

Ci sono alcune varianti anatomiche nelle cardiopatie congenite che sono quasi sempre presenti, e che tendono a differire da paziente a paziente, o in alcuni casi essere addirittura uniche. Per questo motivo è fondamentale che il chirurgo valuti e comprenda adeguatamente l'anatomia cardiaca del paziente, affinché possa definire la strategia chirurgica più adatta. Questo processo acquisisce ulteriore importanza nel momento in cui il paziente è già stato operato in un altro centro o da un altro chirurgo [53].

Una valutazione preoperatoria su modelli 3D può ridurre l'incertezza riguardo l'anatomia del paziente e può ridurre significativamente il tempo di valutazione intraoperatorio. L'esplorazione del campo operatorio risulta particolarmente difficoltosa nelle cardiopatie congenite a causa delle ridotte dimensioni del campo operatorio di un bambino, specialmente nel momento in cui si utilizzano approcci mininvasivi. Per agevolare tale processo, un modello 3D sterilizzato può essere portato

in sala operatoria e utilizzato dal chirurgo in tempo reale per chiarificare ogni dubbio che si potrebbe presentare [54].

Ciò fornisce ai chirurghi un livello di confidenza non raggiunto con le sole rappresentazioni 3D digitali. Ad esempio, la pianificazione preoperatoria su modelli 3D può migliorare il flusso di sangue post-operatorio dopo interventi di riparazione complessi come la procedura Nikaidoh in pazienti con trasposizione delle grandi arterie associata a comunicazione interventricolare e ostruzione del tratto d'efflusso. [55] Modelli 3D sono stati inoltre utilizzati per dimostrare la possibilità di riparazione biventricolare in pazienti che altrimenti sarebbero stati sottoposti a riparazione univentricolare, come dimostrato da Farooqi et al. in un paziente con DORV e difetto interventricolare remoto [56].

L'utilità dei modelli 3D nel planning pre-operatorio è stata dimostrata anche per gli interventi di riparazione del cuore sinistro ipoplasico, tra cui le procedure di Glenn, Norwood e Fontain[57-58]; così come per la pianificazione pre-trapianto in pazienti cui sta fallendo la circolazione Fontaine che potrebbero necessitare approcci differenti data l'anatomia ulteriormente complicata dagli interventi pregressi [59]. Inoltre, nel caso di DIA, DIV, DORV, il chirurgo può avvalersi di un modello stampato in scala 1:1 per prendere le misure del patch che utilizzerà in sala operatoria per la correzione del difetto.

I modelli 3D si sono rivelati utili anche nella valutazione post-operatoria: sono ad esempio stati utilizzati nella valutazione dell'outcome di un intervento di riparazione di difetto interatriale. Una volta completato l'intervento, è stata eseguita una TC e creato un modello tridimensionale grazie a cui si è potuta constatare la chiusura completa del difetto[60].

Un'altra applicazione interessante in ambito cardiovascolare è la creazione di modelli funzionali, costituiti da materiali flessibili che rappresentino nel miglior modo possibile i tessuti umani e da un sistema circolatorio fittizio da includere nel modello: questo permette di studiare l'emodinamica del cuore e come questa è modificata dai difetti studiati. Il liquido utilizzato in questo sistema deve simulare la viscosità del

sangue (3.5-4.5 mPa/s) ed è normalmente composto da un misto di acqua e glicerina. Tuttavia le proprietà del liquido possono essere modificate a seconda del test che si vuole effettuare: ad esempio, nel caso in cui si voglia misurare il flusso sanguigno attraverso tecnica Doppler, ci si avvale di un fluido composto da acqua, glicerolo, destrano, surfattante, con l'aggiunta di microparticelle di nylon (di diametro di circa 5 μ m), le quali aumentano le proprietà acustiche del fluido e migliorano l'imaging finale. L'eco-Doppler può essere utilizzato anche nel monitoraggio del flusso sanguigno nel corso di una simulazione. Ad esempio, nel corso di una simulazione di riparazione valvolare sui modelli in questione, questa tecnica consente di valutare la presenza di stravasamento ematico perivalvolare. [61]

Inoltre, data la durata e la complessità della formazione alla correzione delle CHD dei medici in formazione specialistica, la stampa 3D viene anche adottata come mezzo per la creazione di modelli validi per la simulazione chirurgica, di cui si parlerà più ampiamente nel prossimo capitolo.

2.4 Simulazione chirurgica su modelli 3D

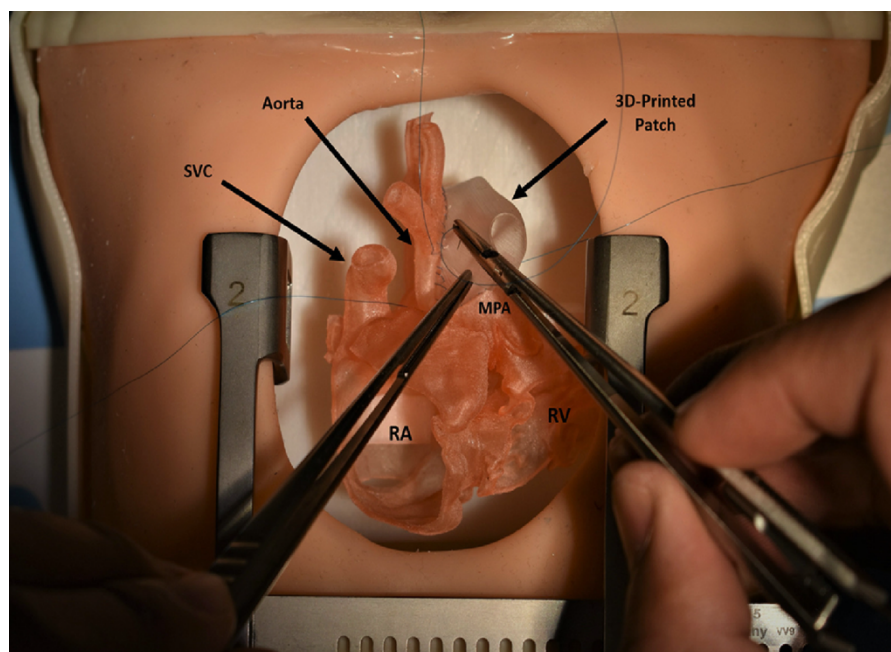


Figura 5- Simulazione su modello 3D di ricostruzione dell'arco aortico nella procedura di Norwood, in un simulatore che replica esposizione ed ergonomia della sala operatoria. Preso da Hussein, N., Honjo, O., Haller, C., Hickey, E., Coles, J. G., Williams, W.

La formazione alla correzione delle CHD è un percorso lungo, sia a causa della relativa rarità di alcune patologie, che a causa della complessità delle procedure previste per la loro correzione e dell'alta variabilità anche tra i pazienti con la stessa patologia.

Considerando inoltre il rischio derivato da una formazione intraoperatoria, le opportunità di sviluppare abilità pratiche per un medico in formazione specialistica risultano molto limitate. Al fine di sviluppare le suddette abilità senza compromettere la sicurezza del paziente, negli ultimi anni si sta affermando sempre di più la pratica di svolgere simulazioni su modelli 3D come metodo di training chirurgico. L'alta qualità delle tecniche di imaging (TC e RM) e l'aumentata disponibilità delle tecnologie di stampa 3D hanno reso i modelli 3D stampati in materiale elastico un metodo d'elezione per lo svolgimento di tali simulazioni.

Questi modelli devono essere stampati in materiali morbidi e flessibili affinché si possa svolgere una simulazione: alcuni tra quelli disponibili in commercio sono TangoPlus, Agilus e TissueMatrix (Stratasys, Edina, Minnesota, US), che tuttavia risultano essere più cedevoli rispetto a miocardio ed endocardio umano. Questi materiali, se comparati a un cuore porcino (utilizzato come gold standard) presentano un coefficiente elastico simile, tuttavia l'elasticità riscontrata in un cuore porcino non può essere replicata in modelli che presentino le stesse dimensioni di quelle del modello animale[62].

Nonostante molti chirurghi ritengano sia più difficile operare suture su questi modelli che sul tessuto umano, si possono comunque praticare incisioni e suture sui modelli con la dovuta cautela.

La possibilità di praticare una procedura su un modello creato a partire dall'effettivo imaging del paziente costituisce una grande opportunità per i giovani chirurghi, i quali possono acquisire sicurezza con procedure con cui non sono familiari e sviluppare abilità tecniche in un ambiente totalmente sicuro.

I modelli possono anche essere stampati in parti, a seconda di cosa è richiesto dalla procedura. Ad esempio, nel caso in cui si volesse svolgere una simulazione di un

intervento di coartazione aortica, si potrebbero generare modelli costituiti solo dai grossi vasi, diminuendo tempo e costi di produzione.

Si possono eseguire simulazioni di procedure intra-cardiache ed extra-cardiache; tuttavia le tecniche di imaging non forniscono un'immagine definita dei lembi valvolari e delle corde tendinee, motivo per cui nel caso in cui queste si vogliano includere nella simulazione, andrebbero aggiunte graficamente al modello digitale prima che esso venga stampato.

Per i chirurghi esperti invece, la simulazione chirurgica può risultare utile in quelle situazioni in cui un difetto può essere corretto con approcci differenti. Normalmente queste decisioni sono prese sulla base dell'esperienza del chirurgo e delle referenze alla letteratura, tuttavia, in casi in cui la strategia di trattamento può risultare controversa, il chirurgo può simulare i differenti approcci sul modello 3D e decidere quale di questi sia il più adatto in virtù dell'anatomia del paziente [63].

2.5 Dry-lab e Wet-lab

I due grandi approcci alla simulazione chirurgica sono rappresentati dai wet-lab e dai dry-lab, termini che fanno riferimento all'utilizzo di materiali rispettivamente biologici o sintetici.

I wet-lab si avvalgono di modelli animali, più frequentemente porcini, i quali possono a loro volta essere distinti in modelli in-vivo, in cui l'operazione viene svolta su un animale vivo e anestetizzato, o ex-vivo, in cui viene svolta sui singoli tessuti prelevati dagli animali. Nelle simulazioni in-vivo il vantaggio principale risiede di potersi esercitare non solo sui passaggi di una procedura, ma anche nella gestione a fronte di complicanze. I wet-lab risultano essere uno strumento utile per la formazione chirurgica, permettendo ai medici in formazione specialistica di sviluppare abilità manuali in un ambiente privo di rischio e su modelli il cui tessuto si avvicina molto a quello umano (il che risulta essere il principale limite dei dry-lab su modelli 3D stampati).

Il limite di questo approccio tuttavia risulta particolarmente evidente nelle cardiopatie congenite, in quanto in queste ultime il cuore presenta difetti difficilmente riproducibili. Nonostante ci siano alcune procedure che possono comunque essere simulate su un cuore sano, come l'intervento di Ross e di Nikaidoh [64] (in quest'ultimo la naturale ipertrofia del cuore porcino simula il LVOTO), così come la correzione di difetti interatriali e interventricolari (che possono essere riprodotti artificialmente), la stragrande maggioranza delle cardiopatie congenite non può venire rappresentata da questo tipo di modelli. Inoltre, questo tipo di simulazione è limitata anche da questioni etiche e dai costi non trascurabili.

I dry-lab si avvalgono invece di modelli inorganici costruiti ad hoc dall'uomo e possono essere di vario tipo, bidimensionali o tridimensionali.

I dry-lab su modelli semplici bidimensionali (a bassa fedeltà) possono avvalersi di un qualsiasi materiale morbido che si presti a essere suturato, grazie a essi si possono mettere in pratica le tecniche di sutura o interventi semplici come il posizionamento di un patch (simulando interventi di correzione di DIA e DIV), mentre quelli tridimensionali (ad alta fedeltà) consentono la simulazione di procedure chirurgiche più complesse e nella loro interezza. Da notare come i simulatori a bassa fedeltà risultano più adatti a chirurghi inesperti che mirano a migliorare abilità tecniche (sutura, nodi chirurgici), mentre quelli a più alta fedeltà rispondono meglio alle necessità di chirurghi più esperti. I modelli 3D vengono stampati a partire da imaging (angioTC o angioRM) di pazienti effettivamente affetti dalla patologia presa in esame: ciò consente di superare il principale limite del wet-lab e di operare su un modello che rappresenti con grande accuratezza la cardiopatia congenita su cui si incentra il corso. Tra i vantaggi dei modelli 3D rispetto a quelli ex-vivo si annoverano la facilità di produzione e la riproducibilità, il costo relativamente basso (dipendente dal volume della parte che si vuole stampare e il materiale con cui è stampata), l'assenza di problemi etici e la facilità di conservazione e la possibilità di fornire a ogni studente un ampio set di modelli di cardiopatie congenite, con multipli casi per ogni difetto [65].

3. Formazione in ambito cardiovascolare

3.1 Caratteristiche e limiti

Allo stato attuale la formazione dei medici in formazione specialistica in cardiocirurgia si basa su lezioni frontali e rotazione clinica.

Le prime sono incentrate su l'insegnamento dei principi della circolazione fisiologica e patologica, sull'analisi del sistema cardiovascolare, sul valore e uso appropriato delle tecniche diagnostiche e sulla gestione clinica. Le rotazioni cliniche invece mirano a preparare i medici a gestire i vari aspetti che compongono la professione (reparto, terapia intensiva, sala operatoria). Tuttavia, affinché esse siano efficaci e un medico riesca a vedere un ampio spettro di cardiopatie congenite e la rispettiva correzione, ogni medico in formazione dovrebbe passare un grande lasso di tempo in sala operatoria. Questo purtroppo risulta impossibile per l'alto numero di specializzandi, per il fatto che non ogni centro universitario presenti un reparto di cardiocirurgia pediatrica, e per il fatto che anche all'interno della sala operatoria, per questioni di rischio, lo specializzando assiste principalmente come secondo operatore, senza la possibilità di eseguire un intervento nelle sue parti salienti. Una possibile soluzione sarebbe quella di fornire a ogni studente un modello ex vivo di una cardiopatia congenita su cui svolgere una simulazione chirurgica, tuttavia i modelli validi per una simulazione sono rari, presentano intrinseca deteriorabilità e un certo rischio biologico.

3.2 Un nuovo approccio didattico

La formazione chirurgica nell'ambito della cardiocirurgia può trarre grande vantaggio dall'utilizzo della simulazione considerando l'alto rischio e l'ampio spettro delle chirurgie open, minimamente invasive e tecniche endovascolari che gli specializzandi devono apprendere.

L'apporto che fornisce la simulazione nella formazione chirurgica è prezioso, in quanto consente di aumentare le opportunità di apprendimento per i medici in formazione, eliminando i costi che deriverebbero dall'utilizzo di cadaveri o animali.

Inoltre l'introduzione della simulazione chirurgica all'interno delle scuole di specializzazione potrebbe fornire le basi per la creazione di un curriculum standardizzato che descriva le procedure che gli specializzandi devono apprendere e padroneggiare nel corso di ogni anno di formazione, rendendosi parte integrante del curriculum accademico.

II OBIETTIVO DELLA TESI

4 Razionale dello studio

La correzione delle cardiopatie congenite richiede interventi chirurgici caratterizzati da difficoltà intrinseche non indifferenti, date dalla ampia variabilità anatomica interindividuale dei pazienti, dalla rarità di alcuni difetti cardiaci, e dalle ridotte dimensioni del cuore e dei vasi nei pazienti pediatrici.

E' risaputo che l'esito di tali interventi dipenda in grande misura dalle abilità tecniche del chirurgo e dalla sua pregressa esperienza, tuttavia risulta difficile offrire ai giovani medici in formazione specialistica l'opportunità di praticare queste procedure senza che venga messa a rischio la salute del paziente. Questa carenza di pratica rende difficoltoso lo sviluppo delle abilità tecniche necessarie allo svolgimento della professione, motivo per cui si sta rendendo necessaria l'introduzione di programmi di simulazione chirurgica all'interno delle scuole di specializzazione, i quali consentono ai giovani chirurghi di sperimentare vari tipi di procedure come primi operatori, nel rispetto della sicurezza del paziente.

Questi corsi di simulazione (*dry-lab*) si propongono di prendere in esame di volta in volta una tecnica chirurgica differente e si compongono di una rapida lezione ad opera di un chirurgo esperto, seguita dalla simulazione vera e propria su modelli 3D, stampati a partire da angio-TC o angio-RM di pazienti effettivamente sottoposti a intervento chirurgico. Tramite l'introduzione di *dry-lab* focalizzati su tecniche chirurgiche di difficoltà incrementale nel corso della scuola di specializzazione, lo specializzando avrà occasione di prendere dimestichezza con varie procedure, secondo un'esperienza incentrata su modelli che rappresentano con grande accuratezza i difetti delle cardiopatie congenite.

5 Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è analizzare come la simulazione chirurgica rappresenti uno strumento altamente efficace nello sviluppo e nel miglioramento delle abilità chirurgiche dei giovani chirurghi, ponendo delle buone premesse per la loro integrazione nelle scuole di specializzazione.

III MATERIALI E METODI

6 Creazione del database

6.1 Selezione dei pazienti

Per la creazione del database ci siamo avvalsi dell'imaging di pazienti di diversi istituti, la maggior parte dell'unità di cardiocirurgia pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Il criterio di inclusione era la presenza di un imaging di terzo livello (cardio-CT e/o cardio-RM) di qualità accettabile ai fini della ricostruzione, preferendo le immagini acquisite prima di qualsiasi intervento chirurgico. Ciò non è sempre stato possibile, infatti nel database sono presenti anche immagini di pazienti sottoposti a plurimi interventi, essendo anch'esse dotate di un certo interesse didattico. Inoltre in alcuni casi, qualora fossero disponibili più immagini, abbiamo effettuato più ricostruzioni di uno stesso paziente; questo per comparare le ricostruzioni effettuate a partire da tecniche di imaging diverse.

Il numero totale di ricostruzioni effettuate a partire da immagini di pazienti dell'AOP è 76, da 52 di queste sono stati creati modelli 3D. Le immagini sono state acquisite tra il 2010 e il 2022.

Altre ricostruzioni sono state create a partire da immagini di pazienti dell'UCL Great Ormond Street Institute of Child Health. Questi pazienti facevano parte di uno studio di follow-up, motivo per cui le ricostruzioni sono state fatte solo a partire da cardio-RM (tecnica d'elezione per il follow-up) e da pazienti già sottoposti a intervento chirurgico. Il numero totale di ricostruzioni era 11, a partire da 3 di queste sono stati stampati modelli 3D.

Di questi pazienti 5 erano maschi e 6 erano femmine, l'età era compresa tra i 12 e i 17 anni e le immagini acquisite tra il 2015 e il 2019.

Infine, sono state effettuate ricostruzioni anche a partire da ecografie ostetriche, le quali raffigurano cardiopatie congenite su cuore fetale. Le ecografie sono state effettuate da ginecologi dell'unità operativa di ginecologia e ostetricia dell'Azienda Ospedaliera di Padova durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza, secondo un range che va dalla 20esima alla 30esima settimana di età gestazionale. Le immagini sono state acquisite tra 2019 e 2022.

6.2 Elaborazione delle immagini

Una volta acquisite le immagini per la ricostruzione, è consigliabile svolgere una certa elaborazione delle stesse prima di effettuare la ricostruzione vera e propria.

Gli esami TC e RM sono archiviati ed esportati come DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). I file DICOM rappresentano lo standard per la comunicazione e la gestione delle meta-informazioni relative all'imaging medico (ID paziente, data dell'esame, spessore della fetta e orientamento spaziale).

Il primo passo prima di effettuare la ricostruzione, in modo da facilitare e velocizzare la stessa, è quello di selezionare la serie di immagini più adatte per una ricostruzione 3D, ciò può essere fatto sia dal software con cui verrà fatta la ricostruzione, sia da un visualizzatore DICOM standard.

Per le immagini TC e RM questo processo non è strettamente necessario (sebbene rimanga raccomandabile), mentre per le acquisizioni STIC fetali è mandatorio, considerato che i file TIFF esportati dal macchinario non sono dotati di informazioni spaziali assolute.

L'utente dovrà stabilire il corretto orientamento in senso latero-laterale e cranio-caudale delle immagini, oltre a stabilire lo spessore delle fette. Nonostante il software presenti una funzione incorporata che aiuta l'utente a svolgere questi step, alcuni punti di riferimento anatomici devono essere riconoscibili per evitare errori.

6.3 Ricostruzione 3D

Il software utilizzato per la ricostruzione tridimensionale della TC o RM è Mimics inPrint 3.0 (Materialise, Leuven, Belgium). In questo software si possono caricare e processare immagini in formato DICOM, BMP, TIFF, JPG e immagini raw, convertendo i dati in modelli anatomici 3D. Mimics inPrint è utilizzato come interfaccia e sistema di segmentazione delle immagini per il trasferimento di immagini DICOM da uno scanner medico a un file di output; si può facilmente collegare a fonti di stampa 3D o altre applicazioni di visualizzazione avanzate, fornendo modelli 3D che migliorano la pianificazione prechirurgica e supportano l'educazione medica.

Il software è concepito in modo modulare: ogni modulo è ottimizzato per una funzione specifica, nonostante il meccanismo alla base sia lo stesso.

La versione base di Mimics inPrint offre solo il modulo osseo, tuttavia quest'ultimo già contiene gli strumenti necessari per ricostruire qualsiasi struttura anatomica. Il modulo cardiaco è simile, pur presentando la caratteristica aggiuntiva di poter segmentare le camere cardiache e i grossi vasi in modo semi-automatico. Ciò potenzialmente potrebbe velocizzare il processo di ricostruzione in modo considerevole, permettendo una rapida selezione della ROI (Region of Interest) e la creazione di modelli 3D pronti per essere stampati, anche da immagini importate direttamente dal PACS (Picture Archiving and Communication System).

Il prodotto finale è un file 3D pdf, che è facile da condividere e può essere salvato nuovamente sul PACS, o un file STL, che è lo standard per le applicazioni relative alla stampa 3D.

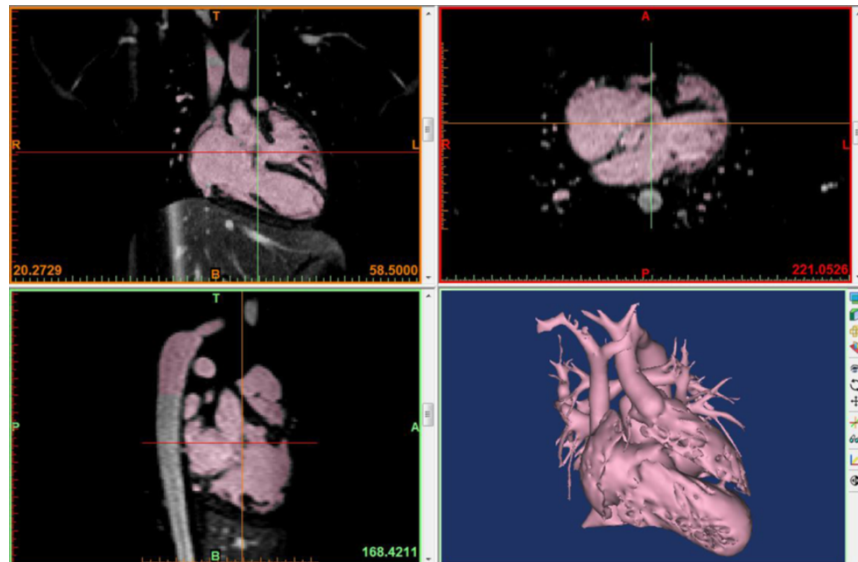


Figura 6- Ricostruzione 3D con software Mimics inPrint 3.0 (Materialised, Leuven, Belgium)

6.4 Post-elaborazione ed editing

L'editing di un file STL può essere svolto attraverso un qualsiasi software CAD, nel nostro caso abbiamo utilizzato il software gratuito Meshmixer (Autodesk Inc, San Rafael, CA, USA).

Meshmixer è un software all'avanguardia per la lavorazione di mesh triangolari, il quale permette di miscelare le stesse e fondere diversi modelli in un unico.

L'editing che si può operare può migliorare considerevolmente la qualità del modello finale, presentando funzioni molto sofisticate come quella di poter selezionare piccole parti dell'intero modello e di lavorare selettivamente su queste (funzione di cui Mimics inPrint è per ora carente), poter regolare lo spessore del modello e poterlo modificare nelle diverse regioni.

Risulta inoltre di grande funzionalità ai fini della stampa 3D, in quanto tra le sue funzioni si annoverano la possibilità di dividere i modelli in parti per l'ottimizzazione del piatto di stampa e lo svuotamento dei modelli per ottimizzare la stampa in resina.

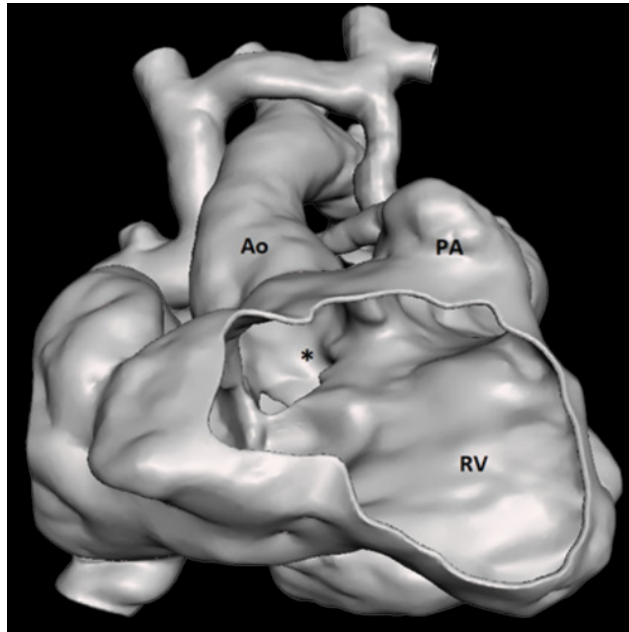


Figure 7 - Cuore con difetto interventricolare importato su Meshmixer

6.5 Stampa 3D

La stampa 3D è una tecnica di produzione additiva che crea oggetti tridimensionali a partire da un file CAD.

Esistono varie tipologie di stampanti 3D, le principali tecnologie sono tre: FDM, SLA, SLS. La tecnologia FDM (modellazione a deposizione fusa) si avvale di un ugello che deposita filamenti termoplastici nel campo di stampa, ed è caratterizzata da una risoluzione inferiore rispetto quella delle altre due. La tecnologia SLS (sinterizzazione laser selettiva) si avvale di un laser ad alta potenza per sinterizzare particelle di polvere di polimero e trasformarle in una struttura solida. La tecnologia SLA (stereolitografia) si avvale della tecnica di fotopolimerizzazione, utilizzando un laser per polimerizzare la resina. Questa tecnica è quella dotata di miglior risoluzione, tuttavia la sua caratteristica più importante è la versatilità, in quanto l'ampia gamma di resina presente in commercio consente la creazione di modelli dotati di proprietà paragonabili a quelle delle termoplastiche industriali, standard e ingegneristiche.

Per stampare i nostri modelli 3D abbiamo utilizzato la stampante Formlabs Form3L (Formlabs, Somerville, Ma, USA), una stampante stereolitografica (SLA), che in quanto tale utilizza una resina fotosensibile e solidificabile grazie a una sorgente UV. Ogni sottile strato di resina verrà fotopolimerizzato su quello precedente utilizzando una sorgente laser a corta lunghezza d'onda (405 nm nel nostro caso). La tecnica stereolitografica, tra le tecnologie di stampa 3D disponibili, è quella dotata di maggiore precisione e accuratezza.

Uno dei vantaggi di questa stampante è l'ampia gamma di resine disponibile, creata da Formlabs per far fronte alle diverse necessità e simulare le proprietà dei più vari tipi di materiali, dal silicone alla ceramica.

Noi ci siamo avvalsi di due tipi di resine per stampare i nostri modelli: Formlabs Elastic Resin e Formlabs Clear Resin. Ciascuna di esse ha un range ottimale di temperatura (da cui dipenderanno sia la fotoreattività che la viscosità), che tuttavia viene impostato automaticamente dalla stampante. Una temperatura troppo bassa potrebbe rendere la resina eccessivamente viscosa e meno reattiva, mentre a una temperatura troppo alta potrebbe polimerizzare spontaneamente, anche in assenza di una sorgente UV.

Formlabs Elastic Resin è un elastomero pensato per stampare parti morbide e flessibili: è la resina più morbida creata da Formlabs -con una durezza Shore di 50A- ed è adatta alla creazione di prototipi di parti normalmente prodotte in silicone. E' tipicamente utilizzata per la produzione di parti che dovranno essere sottoposte a flessione, compressione e tensione, anche per ripetuti cicli, senza che il materiale venga lacerato, motivo per cui risulta essere il materiale più adatto per la simulazione chirurgica.

La Formlabs Clear Resin invece è una resina rigida e chiara, ideale per la produzione di modelli che richiedono traslucidità e, con le giuste tecniche di post-elaborazione, trasparenza, riuscendo comunque a mantenere l'abilità di rappresentare tutti i dettagli consentiti dal limite di risoluzione della stampante. La Clear Resin è la resina che è stata utilizzata per la realizzazione del simulatore della cassa toracica, al cui interno abbiamo posizionato i modelli in resina elastica.

Prima di mandare un modello in stampa, è necessario che questo venga preparato ed importato in un software creato da Formlabs chiamato PreForm. Questo step è necessario per definire molti parametri di stampa come il tipo di resina, lo spessore dei vari strati e il supporto del modello.

Come la maggior parte delle stampanti 3D, la Form3L non può stampare modelli privi di supporto, dunque il primo strato verrà prodotto e fissato su una piattaforma di resina, mentre gli strati successivi verranno a loro volta fissati su quello precedente. Il software PreForm si occupa della creazione di questa piattaforma e stima il tempo di stampa richiesto. Quest'ultimo varia a seconda delle dimensioni assolute del modello, ma in media sono richiesti circa 30 secondi per ciascuno strato (gli strati possono avere uno spessore che varia da 25 a 300 μm).

Una volta terminato il processo di stampa la resina in eccesso che copre il modello deve essere rimossa, in quanto in caso contrario polimerizzerebbe spontaneamente riducendo la precisione complessiva del modello.

La rimozione della resina in eccesso viene effettuata lavando ogni modello in una soluzione di alcool isopropilico concentrato per 20 minuti. La resina già solidificata non è solubile in questo solvente, mentre la resina liquida lo è ancora.

Lo step finale è quello della polimerizzazione post-stampa in cui vengono perfezionate le proprietà meccaniche del modello. Questo macchinario espone il modello a una luce UV di 405 nm di lunghezza d'onda, a una temperatura di 60°C per 20 minuti, massimizzando la resistenza e le prestazioni.

Questi ultimi due passaggi di lavaggio e perfezionamento nella nostra unità operativa vengono svolti da un macchinario chiamato Anycubic Wash and Cure Plus (HongKong AnyCubic Technology Co., HongKong, China).

Una volta terminato anche questo passaggio, è possibile rimuovere la piattaforma su cui è stato stampato il modello.

7. Utilità didattica della simulazione chirurgica

7.1 Introduzione dei dry-lab

A partire dalla necessità di adottare un approccio più pratico nella formazione dei giovani cardiocirurghi, è derivata l'introduzione di dry-lab all'interno dell'unità di cardiocirurgia pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

I dry-lab sono stati impostati come corsi incentrati su una specifica tecnica o procedura chirurgica, composti da una breve spiegazione ad opera di un chirurgo esperto sulla tecnica implementata, seguita dalla simulazione chirurgica vera e propria svolta dagli specializzandi. La simulazione è stata svolta a coppie: entrambi i membri della coppia alternativamente hanno svolto la stessa procedura come primo e come secondo operatore.

Il setting utilizzato mirava a replicare il più fedelmente possibile le condizioni della sala operatoria, avvalendosi di un simulatore, di una luce che illuminava il campo operatorio, e degli stessi strumenti utilizzati in sala.

Gli specializzandi nel corso della simulazione sono stati costantemente monitorati da chirurghi esperti che si sono resi disponibili a spiegare le procedure e a correggere eventuali errori, massimizzando il valore didattico del corso.

Inoltre, sono state installate al di sopra delle stazioni di simulazione delle videocamere per riprendere la procedura svolta dagli specializzandi, in modo tale da

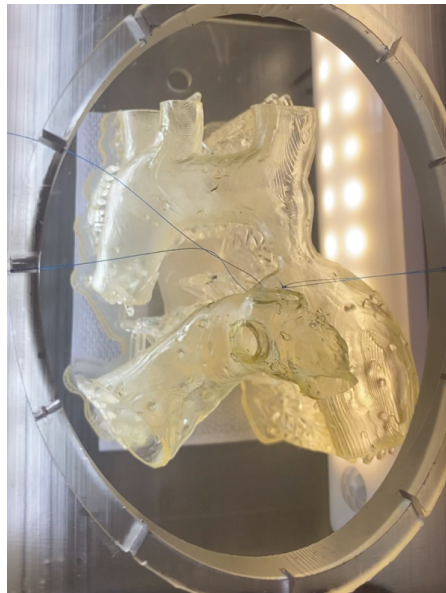


Figura 8 - Simulazione su modello di coartazione aortica

consentire agli stessi e ai medici strutturati di revisionare la procedura svolta e di segnalare i passaggi da migliorare o correggere.

7.2 Disegno del questionario qualitativo

La prima procedura trattata nei dry-lab allestiti dall'unità di Cardiochirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova è stata quella della creazione delle borse vascolari in preparazione alla cannulazione.

Questa simulazione è stata svolta in due tempi distinti: in un primo momento su un modello bidimensionale, nella fattispecie costituito da metalline su cui è stata disegnata l'anatomia cardiaca, mentre in un secondo momento, a distanza di un mese, la stessa procedura è stata svolta su un modello tridimensionale realizzato con la stampante 3D. Al termine delle due simulazioni, è stato disegnato un questionario di gradimento da sottoporre agli specializzandi che hanno preso parte all'iniziativa, volto ad indagare quale fosse la percezione dell'impatto che questi corsi potessero avere all'interno del percorso di formazione in cardiochirurgia, oltre che la differenza in termini qualitativi tra la simulazione svolta su modelli bidimensionali e quella svolta su modelli tridimensionali.

Lo stesso questionario è stato sottoposto due volte, una in riferimento alla simulazione svolta sulle metalline, l'altra in riferimento a quella svolta su modelli 3D, andando ad indagare la qualità e il realismo del materiale utilizzato, la validità del tipo di simulazione in relazione alla procedura presa in esame, la percepita utilità globale del dry-lab. Per ogni caratteristica indagata dal questionario i partecipanti dovevano assegnare un punteggio da 1 a 5 secondo una scala Likert, segnalando con 1 le affermazioni con cui non erano per niente d'accordo, con 3 quelle con cui non erano né d'accordo né in disaccordo, con 5 quelle con cui erano fortemente d'accordo.

La compilazione del questionario è avvenuta su base anonima e volontaria. Dei 16 specializzandi che hanno preso parte al dry-lab, 12 hanno partecipato al questionario, tra cui 1 specializzando del primo anno, 6 del secondo, 4 del terzo, 1 del quarto.

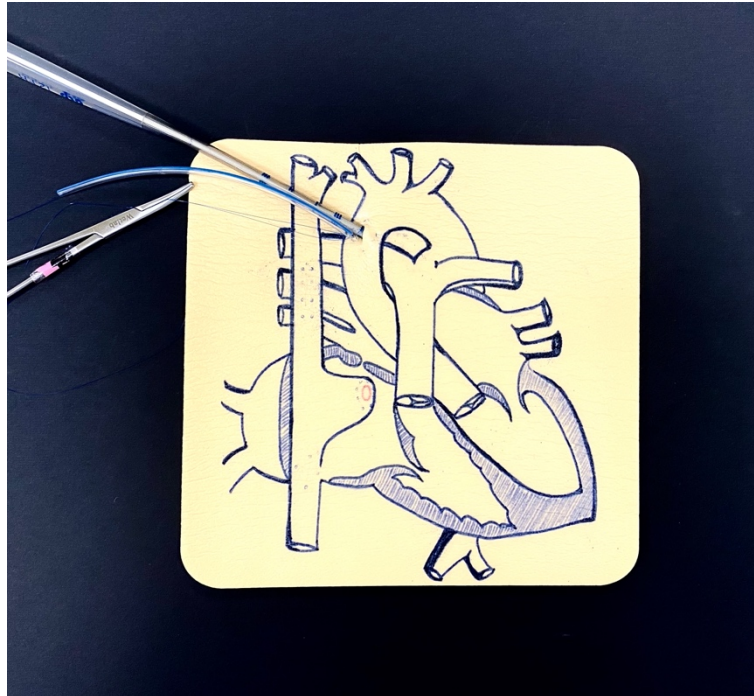


Figura 9 – Simulazione della creazione di borse vascolari e cannulazione su modello bidimensionale

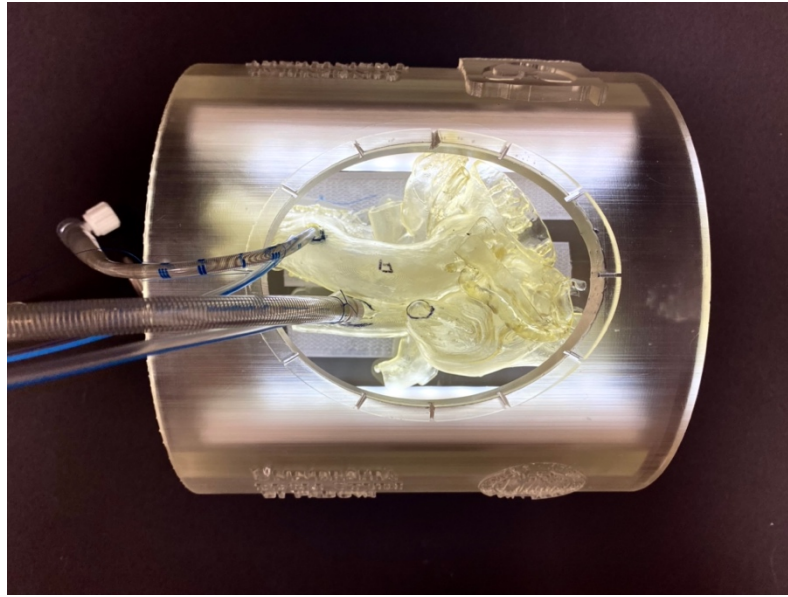


Figura 10 – Simulazione della creazione di borse vascolari e cannulazione su modello tridimensionale

Table 1- Disegno del questionario di gradimento

	1	2	3	4	5
Il modello ha aiutato a prendere confidenza con il campo d'azione previsto per la procedura					
Il materiale del modello era accettabile per lo svolgimento della simulazione chirurgica					
La consistenza e l'elasticità del materiale utilizzato erano simili a quelle dei tessuti umani					
Il corso è stato un valido metodo di training per la procedura presa in esame					
Il corso ha aiutato a migliorare le proprie abilità chirurgiche					

Il corso ha aiutato a migliorare le proprie abilità come secondo operatore					
Il corso ha preparato gli specializzandi a future esperienze in sala operatoria					
Sulla base dell'esperienza avuta, i dry-lab dovrebbero essere incorporati nelle scuole di specializzazione					

7.3 Disegno del questionario di valutazione della simulazione

In un secondo momento, è stata svolta una simulazione su un modello 3D di coartazione aortica che è stata successivamente valutata attraverso un questionario di valutazione procedura-specifico.

Hanno partecipato allo studio 5 specializzandi di cardiocirurgia, 1 del primo anno, 2 del secondo e 2 del terzo, i quali hanno svolto una simulazione su un modello di coartazione aortica in due tempi distinti (in un tempo t1 e un tempo t2), a distanza di una settimana. Prima dello svolgimento della prima simulazione, è stato creato un video che fungesse da gold-standard, in cui il direttore dell'unità di cardiocirurgia pediatrica di Padova, Vladimiro Vida, ha svolto la stessa simulazione dimostrando la corretta esecuzione dei passaggi previsti; questo video è stato successivamente mostrato e commentato agli specializzandi prima che eseguissero la prima simulazione. Le simulazioni sono state riprese da una videocamera posta sopra il simulatore e valutate successivamente da un chirurgo esperto presso l'azienda ospedaliera di Padova (lo stesso chirurgo ha valutato sia la prima che la seconda simulazione).



Figura 11 - Modello di riparazione di coartazione aortica

Al termine della prima simulazione, gli specializzandi hanno preso visione della tabella di valutazione e del punteggio ottenuto, oltre ad aver avuto l'occasione di guardare il video della loro simulazione insieme a un medico strutturato, potendone analizzare i passaggi errati o mancanti.

Il questionario è basato su una scala Likert, in cui a ogni passaggio previsto dalla procedura viene assegnato un punteggio da 1 a 5 a seconda di come è stato svolto. Un punteggio pari a 1 significa che il passaggio non è stato svolto o non è stato eseguito correttamente, un punteggio pari a 5 indica un'esecuzione corretta.

Il questionario divide la procedura in 4 parti principali: (1) l'isolamento dei tessuti, (2) la sezione del dotto arterioso, (3) la riparazione della coartazione, (4) l'anastomosi termino-terminale.

Ciascuna delle 4 parti è a sua volta suddivisa in vari passaggi, per un totale di 26 step da eseguire nella chirurgia della coartazione aortica.

Attribuendo un punteggio massimo di 5 punti per ogni passaggio, ne risulta un punteggio massimo ottenibile di 130. Inoltre, ogni simulazione è stata cronometrata al fine di valutare un eventuale miglioramento del tempo di esecuzione della procedura.

Table 2- Disegno del questionario di valutazione

1. Tissue dissection
a. Has the isthmus been dissected?
b. Has the subclavian artery been dissected?
c. Has the proximal portion of the aortic arch been dissected?
d. Has the PDA been dissected?
e. Has the descending aorta been dissected
2. Transection of PDA
a. Proximal ligation
b. Distal ligation
c. Is proximal the PDA suture a safe distance from the left pulmonary artery (1-2 mm)?
d. Is the distal PDA suture a safe distance from the aorta (1-2 mm)?
e. Is the PDA transection perpendicular to the vessel?
f. Is the transection clear (i.e not jagged)?
g. Is there enough distance on both ends of the transected PDA?
h. Is the pulmonary portion reinforced with a stitch?
3. Repair of coarctation
a. Was the subclavian artery encircled?
b. Was the proximal clamp (aortic arch) positioned first?
c. Was the distal clamp (descending aorta) positioned later on?

d. Was the proximal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?
e. Was the distal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?
f. Aortic arch incision
i) Was the inner curvature of the arch incised?
ii) Was the incision clear and sharp?
iii) Was the incision extended into the arch (i.e below the 2 nd brachiocephalic vessel)?
iv) Was the descending aorta incised correctly (on the left lateral side)?
4. Anastomosis
a. Was the first stitch given on the distal aortic end?
b. Was the anastomosis started on the proximal end with a backward stitch?
i) Are all the sutures evenly spaced from one another with a gap of 1-2 mm between suture bites?
ii) Are all the sutures an adequate distance from the edge (1-2 mm)?

IV RISULTATI

8 Risultati del questionario qualitativo

Table 3- Risultati del questionario di gradimento per dry-lab svolti su modelli 2D

	1	2	3	4	5
Il modello ha aiutato a prendere confidenza con il campo d'azione previsto per la procedura	1 8.3%	4 33.3%	4 33.3%	0 0%	3 25%
Il materiale del modello era accettabile per lo svolgimento della simulazione chirurgica	2 16.7%	3 25%	5 41.7%	1 8.3%	1 8.3%
La consistenza e l'elasticità del materiale utilizzato erano simili a quelle dei tessuti umani	5 41.7%	5 41.7%	0 0%	1 8.3%	1 8.3%
Il corso è stato un valido metodo di training per la procedura presa in esame	0 0%	4 33.3%	3 25%	2 16.7%	3 25%
Il corso ha aiutato a migliorare le proprie abilità chirurgiche	0 0%	2 16.7%	5 41.7%	3 25%	2 16.7%
Il corso ha aiutato a migliorare le proprie abilità come secondo operatore	0 0%	4 33.3%	3 25%	5 41.7%	0 0%
Il corso ha preparato gli specializzandi a future esperienze in sala operatoria	0 0%	3 25%	4 33.3%	2 16.7%	3 25%
Sulla base dell'esperienza avuta, i dry-lab dovrebbero essere incorporati nelle scuole di specializzazione	0 0%	0 0%	3 25%	4 33.3%	5 41.7%

Table 4- Risultati del questionario di gradimento per dry-lab svolto su modelli 3D

	1	2	3	4	5
Il modello ha aiutato a prendere confidenza con il campo d'azione previsto per la procedura	0 0%	0 0%	1 8.3%	7 58.3%	4 33.3%

Il materiale del modello era accettabile per lo svolgimento della simulazione chirurgica	0 0%	0 0%	4 33.3%	6 50%	2 16.7%
La consistenza e l'elasticità del materiale utilizzato erano simili a quelle dei tessuti umani	0 0%	3 25%	9 75%	0 0%	0 0%
Il corso è stato un valido metodo di training per la procedura presa in esame	0 0%	1 8.3%	0 0%	5 41.7%	6 50%
Il corso ha aiutato a migliorare le proprie abilità chirurgiche	0 0%	0 0%	1 8.3%	5 41.7%	6 50%
Il corso ha aiutato a migliorare le proprie abilità come secondo operatore	0 0%	0 0%	1 8.3%	11 91.7%	0 0%
Il corso ha preparato gli specializzandi a future esperienze in sala operatoria	0 0%	0 0%	1 8.3%	7 58.3%	4 33.3%
Sulla base dell'esperienza avuta, i dry-lab dovrebbero essere incorporati nelle scuole di specializzazione	0 0%	0 0%	0 0%	1 8.3%	11 91.7%

Table 5- Risultati medi per ogni domanda del questionario di gradimento: a sinistra i risultati per la simulazione su modelli 2D, a destra per la simulazione su modelli 3D

	2D	3D
D1	2.998	4.246
D2	2.665	3.333
D3	1.998	2.750
D4	3.334	4.334

D5	3.420	4.417
D6	3.084	3.917
D7	3.417	4.246
D8	4.167	4.917

I dati raggruppati in questa tabella sono stati sottoposti a un test t student. Esistono tre tipologie di t test: il t test a un campione, volto a studiare come la media di un campione differisca da una media conosciuta, il t test a due campioni, volto a studiare come le medie di due gruppi indipendenti differiscano l'una dall'altra, e il t test appaiato, che è un metodo utilizzato per studiare la differenza media tra due coppie di misurazioni su uno stesso campione.

In questo caso ci siamo avvalsi del t test appaiato, in quanto i questionari relativi ai due diversi dry-lab sono stati compilati da uno stesso gruppo di specializzandi. Abbiamo impostato un intervallo di confidenza del 95% ed accettato come statisticamente significativi valori inferiori a 0.05, ottenendo un p-value di <0.001 ; ciò dimostra come la differenza nel gradimento dei dry-lab svolti su modelli bidimensionali e quelli svolti su modelli tridimensionali risulti statisticamente significativa.

Analizzando i risultati ottenuti, si può notare come il feedback ricevuto dagli specializzandi sia stato globalmente positivo: nonostante sia stata riscontrata una netta differenza tra il gradimento della simulazione svolta su modello 3D e quella svolta su modello 2D, entrambe le iniziative sono state riferite come valide dagli specializzandi nel miglioramento delle proprie abilità chirurgiche.

È da segnalare tuttavia che in entrambi i casi la consistenza e l'elasticità del materiale utilizzato non sono state considerate soddisfacenti, in quanto si discostavano molto dalle caratteristiche dei tessuti umani. Ciononostante, soprattutto per quanto riguarda

la simulazione su modello 3D, il materiale è stato considerato accettabile per lo svolgimento e la pratica della procedura esaminata.

In riferimento al dry-lab svolto sui modelli bidimensionali, il 75% dei partecipanti ne raccomanderebbe l'introduzione all'interno delle scuole di specializzazione (il 33.3% ha votato 4, il 41.7 ha votato 5); in riferimento al dry-lab svolto sui modelli tridimensionali, il 100% ne raccomanderebbe l'introduzione all'interno delle scuole di specializzazione (l'8.3% ha votato 4, il 91.7% ha votato 5).

9 Risultati del questionario di valutazione

Table 6- Specializzando 1: risultati del questionario di valutazione. A sinistra i valori per la prima simulazione, a destra i valori per la seconda.

1. Tissue dissection	T1	T2
a. Has the isthmus been dissected?	2	4
b. Has the subclavian artery been dissected?	2	4
c. Has the proximal portion of the aortic arch been dissected?	2	4
d. Has the PDA been dissected?	2	4
e. Has the descending aorta been dissected	2	4
2. Transection of PDA		
a. Proximal ligation	3	3
b. Distal ligation	1	3
c. Is proximal the PDA suture a safe distance from the left pulmonary artery (1-2 mm)?	4	4
d. Is the distal PDA suture a safe distance from the aorta (1-2 mm)?	4	4

e. Is the PDA transection perpendicular to the vessel?	2	4
f. Is the transection clear (i.e not jagged)?	2	3
g. Is there enough distance on both ends of the transected PDA?	2	4
h. Is the pulmonary portion reinforced with a stitch?	5	4
3. Repair of coarctation		
a. Was the subclavian artery encircled?	1	4
b. Was the proximal clamp (aortic arch) positioned first?	1	3
c. Was the distal clamp (descending aorta) positioned later on?	1	4
d. Was the proximal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?	4	4
e. Was the distal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?	4	3
f. Aortic arch incision		
i) Was the inner curvature of the arch incised?	4	4
ii) Was the incision clear and sharp?	3	4
iii) Was the incision extended into the arch (i.e below the 2 nd brachiocephalic vessel)?	4	3
iv) Was the descending aorta incised correctly (on the left lateral side)?	2	4
4. Anastomosis		
a. Was the first stitch given on the distal aortic end?	4	4

b. Was the anastomosis started on the proximal end with a backward stitch?	4	4
c. Suture/anastomosis assessment		
i) Are all the sutures evenly spaced from one another with a gap of 1-2 mm between suture bites?	4	3
ii) Are all the sutures an adequate distance from the edge (1-2 mm)?	4	3

Table 7-Specializzando 2: risultati del questionario di valutazione. A sinistra i valori per la prima simulazione, a destra i valori per la seconda.

1. Tissue dissection	T1	T2
a. Has the isthmus been dissected?	2	4
b. Has the subclavian artery been dissected?	2	4
c. Has the proximal portion of the aortic arch been dissected?	2	4
d. Has the PDA been dissected?	2	4
e. Has the descending aorta been dissected	2	4
2. Transection of PDA		
a. Proximal ligation	2	3
b. Distal ligation	2	3
c. Is proximal the PDA suture a safe distance from the left pulmonary artery (1-2 mm)?	2	4
d. Is the distal PDA suture a safe distance from the aorta (1-2 mm)?	2	4

e. Is the PDA transection perpendicular to the vessel?	3	3
f. Is the transection clear (i.e not jagged)?	3	3
g. Is there enough distance on both ends of the transected PDA?	4	4
h. Is the pulmonary portion reinforced with a stitch?	1	4
3. Repair of coarctation		
a. Was the subclavian artery encircled?	1	1
b. Was the proximal clamp (aortic arch) positioned first?	5	4
c. Was the distal clamp (descending aorta) positioned later on?	3	3
d. Was the proximal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?	4	4
e. Was the distal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?	4	4
f. Aortic arch incision		
i) Was the inner curvature of the arch incised?	3	4
ii) Was the incision clear and sharp?	2	4
iii) Was the incision extended into the arch (i.e below the 2 nd brachiocephalic vessel)?	4	4
iv) Was the descending aorta incised correctly (on the left lateral side)?	4	4
4. Anastomosis		
a. Was the first stitch given on the distal aortic end?	5	5

b. Was the anastomosis started on the proximal end with a backward stitch?	5	5
c. Suture/anastomosis assessment		
i) Are all the sutures evenly spaced from one another with a gap of 1-2 mm between suture bites?	3	5
ii) Are all the sutures an adequate distance from the edge (1-2 mm)?	3	5

Table 8-Specializzando 3: risultati del questionario di valutazione. A sinistra i valori per la prima simulazione, a destra i valori per la seconda.

1. Tissue dissection	T1	T2
a. Has the isthmus been dissected?	1	4
b. Has the subclavian artery been dissected?	1	4
c. Has the proximal portion of the aortic arch been dissected?	1	4
d. Has the PDA been dissected?	1	4
e. Has the descending aorta been dissected	1	2
2. Transection of PDA		
a. Proximal ligation	4	4
b. Distal ligation	4	4
c. Is proximal the PDA suture a safe distance from the left pulmonary artery (1-2 mm)?	4	4
d. Is the distal PDA suture a safe distance from the aorta (1-2 mm)?	4	4

e. Is the PDA transection perpendicular to the vessel?	4	4
f. Is the transection clear (i.e not jagged)?	4	4
g. Is there enough distance on both ends of the transected PDA?	3	4
h. Is the pulmonary portion reinforced with a stitch?	1	4
3. Repair of coarctation		
a. Was the subclavian artery encircled?	1	4
b. Was the proximal clamp (aortic arch) positioned first?	1	2
c. Was the distal clamp (descending aorta) positioned later on?	1	4
d. Was the proximal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?	2	4
e. Was the distal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?	3	4
f. Aortic arch incision		
i) Was the inner curvature of the arch incised?	2	4
ii) Was the incision clear and sharp?	3	4
iii) Was the incision extended into the arch (i.e below the 2 nd brachiocephalic vessel)?	2	3
iv) Was the descending aorta incised correctly (on the left lateral side)?	1	4
4. Anastomosis		
a. Was the first stitch given on the distal aortic end?	5	4
b. Was the anastomosis started on the proximal end with a backward stitch?	4	4

c. Suture/anastomosis assessment		
i) Are all the sutures evenly spaced from one another with a gap of 1-2 mm between suture bites?	4	3
ii) Are all the sutures an adequate distance from the edge (1-2 mm)?	4	4

Table 9-Specializzando 4: risultati del questionario di valutazione. A sinistra i valori per la prima simulazione, a destra i valori per la seconda.

1. Tissue dissection	T1	T2
a. Has the isthmus been dissected?	2	4
b. Has the subclavian artery been dissected?	3	4
c. Has the proximal portion of the aortic arch been dissected?	4	4
d. Has the PDA been dissected?	4	4
e. Has the descending aorta been dissected	4	4
2. Transection of PDA		
a. Proximal ligation	5	4
b. Distal ligation	5	4
c. Is proximal the PDA suture a safe distance from the left pulmonary artery (1-2 mm)?	4	4
d. Is the distal PDA suture a safe distance from the aorta (1-2 mm)?	4	3
e. Is the PDA transection perpendicular to the vessel?	5	4
f. Is the transection clear (i.e not jagged)?	4	4

g. Is there enough distance on both ends of the transected PDA?	4	4
h. Is the pulmonary portion reinforced with a stitch?	1	4
3. Repair of coarctation		
a. Was the subclavian artery encircled?	1	1
b. Was the proximal clamp (aortic arch) positioned first?	4	4
c. Was the distal clamp (descending aorta) positioned later on?	4	4
d. Was the proximal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?	4	4
e. Was the distal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?	4	4
f. Aortic arch incision		
i) Was the inner curvature of the arch incised?	5	4
ii) Was the incision clear and sharp?	3	4
iii) Was the incision extended into the arch (i.e below the 2 nd brachiocephalic vessel)?	5	4
iv) Was the descending aorta incised correctly (on the left lateral side)?	3	2
4. Anastomosis		
a. Was the first stitch given on the distal aortic end?	4	4
b. Was the anastomosis started on the proximal end with a backward stitch?	5	4
c. Suture/anastomosis assessment		

i) Are all the sutures evenly spaced from one another with a gap of 1-2 mm between suture bites?	3	4
ii) Are all the sutures an adequate distance from the edge (1-2 mm)?	3	3

Table 10- Specializzando 5: : risultati del questionario di valutazione. A sinistra i valori per la prima simulazione, a destra i valori per la seconda

1. Tissue dissection	T1	T2
a. Has the isthmus been dissected?	2	4
b. Has the subclavian artery been dissected?	2	4
c. Has the proximal portion of the aortic arch been dissected?	2	4
d. Has the PDA been dissected?	2	4
e. Has the descending aorta been dissected	2	4
2. Transection of PDA		
a. Proximal ligation	2	3
b. Distal ligation	2	3
c. Is proximal the PDA suture a safe distance from the left pulmonary artery (1-2 mm)?	4	3
d. Is the distal PDA suture a safe distance from the aorta (1-2 mm)?	4	3
e. Is the PDA transection perpendicular to the vessel?	4	3
f. Is the transection clear (i.e not jagged)?	3	3
g. Is there enough distance on both ends of the transected PDA?	2	2

h. Is the pulmonary portion reinforced with a stitch?	5	4
3. Repair of coarctation		
a. Was the subclavian artery encircled?	3	4
b. Was the proximal clamp (aortic arch) positioned first?	5	4
c. Was the distal clamp (descending aorta) positioned later on?	2	3
d. Was the proximal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?	4	4
e. Was the distal zone of the coarctation resected correctly (1-2 mm) from the PDA insertion?	4	4
f. Aortic arch incision		
i) Was the inner curvature of the arch incised?	4	4
ii) Was the incision clear and sharp?	3	4
iii) Was the incision extended into the arch (i.e below the 2 nd brachiocephalic vessel)?	4	3
iv) Was the descending aorta incised correctly (on the left lateral side)?	1	5
4. Anastomosis		
a. Was the first stitch given on the distal aortic end?	4	4
b. Was the anastomosis started on the proximal end with a backward stitch?	1	5
c. Suture/anastomosis assessment		
i) Are all the sutures evenly spaced from one another with a gap of 1-2 mm between suture bites?	2	4

ii) Are all the sutures an adequate distance from the edge (1-2 mm)?	2	4
--	---	---

Table 11- confronto dei risultati (%) tra prima e seconda simulazione

	T1	T2
Specializzando 1	56 %	74%
Specializzando 2	57%	77%
Specializzando 3	51%	75%
Specializzando 4	75%	75%
Specializzando 5	58%	74%

Table 12- confronto tra il tempo d'esecuzione (in minuti) tra prima e seconda simulazione

	T1	T2
Specializzando 1	46.11	37.52
Specializzando 2	61.16	56.54
Specializzando 3	41.51	29.57
Specializzando 4	41.33	39.12
Specializzando 5	45.04	39.06

Dei cinque specializzandi, quattro hanno mostrato un considerevole miglioramento nello svolgimento della procedura tra la prima e la seconda simulazione, mentre uno è rimasto stazionario.

Andando a valutare le medie di entrambe le simulazioni attraverso un'analisi t student è possibile andare a constatare come il miglioramento verificatosi dopo la seconda simulazione sia statisticamente significativo. Nel nostro studio, andando a studiare i risultati di una stessa popolazione in un "prima e dopo", ci siamo avvalsi del t test appaiato.

Impostando un intervallo di confidenza del 95%, con un valore α di 0.05, ed effettuando un test a due code, abbiamo ottenuto un p-value di 0.019. Considerando come statisticamente significativo un risultato minore di 0.05, il risultato ottenuto ci permette di verificare l'ipotesi secondo cui è avvenuto un effettivo miglioramento della popolazione presa in esame tra t_1 e t_2 .

Inoltre, si è verificato un miglioramento complessivo anche nel tempo impiegato dagli specializzandi per svolgere la procedura: tutti e 5 i partecipanti hanno completato la seconda simulazione in tempi minori rispetto alla prima. Eseguendo la stessa tipologia di t test (t test appaiato) su questi dati ed avvalendosi dello stesso intervallo di confidenza del 95%, è possibile dimostrare come il miglioramento verificatosi nel tempo di esecuzione sia stato statisticamente significativo, con un p-value pari a 0.016.

V. DISCUSSIONE

10 Miglioramento didattico

10.1 Analisi dei risultati

Dopo aver sottoposto gli specializzandi ad un questionario di gradimento relativo ai dry-lab e ad una valutazione dello svolgimento di una stessa simulazione in due tempi distinti, è emerso il grande valore che la simulazione chirurgica può apportare alle scuole di specializzazione.

Il questionario di gradimento dei dry-lab, oltre ad aver valutato il feedback relativo a caratteristiche come qualità dei materiali e percepito valore dell'esperienza didattica, ha avuto anche lo scopo di indagare il differente livello di gradimento tra il dry-lab svolto su modelli bidimensionali e quello svolto su modelli tridimensionali, in grado di replicare con alta fedeltà l'anatomia cardiaca.

I punteggi medi ottenuti per ciascuna delle otto domande hanno evidenziato come il valore didattico dell'esperienza sia stato maggiore per il dry-lab svolto sui modelli 3D. Entrambe le tipologie di dry-lab tuttavia hanno dimostrato un certo grado di utilità nell'acquisizione di confidenza nella procedura presa in esame e ne è stata raccomandata l'incorporazione all'interno delle scuole di specializzazione (75% per i dry-lab su modelli bidimensionali, 100% per i dry-lab sui modelli tridimensionali). Una limitazione emersa per entrambe le tipologie di simulazione invece è stata la qualità dei materiali utilizzati e lo scarso realismo se paragonati ai tessuti umani.

Anche la valutazione della simulazione svolta su modelli di coartazione aortica è stata indicativa della potenzialità rappresentata dalle simulazioni chirurgiche su modelli 3D. Il miglioramento verificatosi tra la prima e la seconda simulazione è stato statisticamente significativo, mostrando importante crescita per quattro dei cinque partecipanti, soprattutto nei passaggi che nella prima simulazione erano stati ignorati o

in cui era stato ottenuto un punteggio basso, dimostrando come la ripetizione della medesima simulazione abbia aiutato ad acquisire consapevolezza dei passaggi previsti dalla procedura. Inoltre, tra la prima e la seconda simulazione si è verificata una diminuzione del tempo richiesto da ciascun specializzando nell'esecuzione della procedura. La diminuzione nel tempo di esecuzione è un elemento altrettanto importante, in quanto riflette uno sviluppo di abilità che in sala operatoria si tradurrà in un diminuito tempo di cross-clamp e un minor rischio di ischemia.

11 Analisi dei costi

Il primo costo da tenere in considerazione è quello del software di ricostruzione 3D, Mimics inPrint, la licenza acquisita dal nostro dipartimento presenta un costo di 10.000 euro ed è valida per tre anni. Sono disponibili anche periodi di tempo minori, inoltre Materialise N.V., sotto richiesta, fornisce versioni di prova per 1-2 settimane che possono essere utilizzate per imparare a padroneggiare il software. Va inoltre sottolineato che i modelli ricostruiti sono per sempre disponibili una volta esportati dal software. Per la costruzione del simulatore invece abbiamo scelto il software Shapr3D (Siemens®, Parasolid®, Budapest, Hungary), caratterizzato da una certa intuitività nell'utilizzo. Il costo varia da 210 a 450 euro a seconda del tipo di licenza, tuttavia è disponibile anche una licenza istituzionale, gratuita per studenti e membri della facoltà. Il secondo costo da tenere in considerazione è quello della stampante 3D. Esistono varie stampanti 3D disponibili sul mercato, la nostra scelta è ricaduta su una stampante SLA, che richiede un certo grado di post-processamento al termine della stampa vera e propria, motivo per cui al costo della stampante si deve aggiungere quello dei macchinari richiesti per i passaggi successivi.

La nostra stampante è la Form3L (Formlabs, Somerville, USA), che presenta un costo di 11.000 euro, per il post-processamento invece ci siamo avvalsi della Anycubic Wash and Cure Plus (HongKong AnyCubic Technology Co., HongKong, China),

macchinario in grado di svolgere sia il passaggio di risciacquo della resina in eccesso che l'ulteriore fotopolimerizzazione successiva, il quale presenta un costo di circa 250 euro.

Serve inoltre tenere in considerazione il costo dei materiali che richiedono un ricambio dopo un certo numero di usi (la tanica di resina), e materiali esauribili come la resina e l'alcool isopropilico.

Una tanica di resina costa 85 euro e deve essere cambiata dopo l'utilizzo di 4 L di resina, l'alcool utilizzato per lavare le parti invece costa circa 5 euro /L e deve essere ricambiato con la stessa frequenza della tanica di resina.

Le resine invece presentano un prezzo variabile a seconda della tipologia: la Clear Resin V4™ utilizzata per la creazione del simulatore costa 120 euro/L, l'Elastic Resin utilizzata per la creazione dei modelli su cui svolgere la simulazione invece 200 euro/L. La quantità di Clear Resin V4™ utilizzata per la produzione di un simulatore è di circa 1000 mL, ne risulta un prezzo di circa 120 euro per ogni simulatore. Il prezzo di un singolo modello 3D invece varia a seconda delle dimensioni dello stesso: il modello dalle minori dimensioni realizzato ha richiesto l'utilizzo di 5 mL di resina, mentre quello più grande 180 mL. Ne deriva che il prezzo di un singolo modello, effettuando una stima, possa variare dai 20 ai 100 euro.

12 Svantaggi e limiti dello studio

Nonostante l'impatto apportato dalla simulazione su modelli 3D, sono emersi anche svantaggi da sottolineare.

La prima segnalazione emersa da chi ha svolto la simulazione è stata relativa ai materiali: dal questionario di gradimento sottoposto agli specializzandi al termine dei dry-lab, è emerso che il materiale dei modelli è subottimale. Di fatto sussistono grandi differenze tra consistenza, elasticità e forza tensile tra questi modelli e i tessuti umani: questo limita l'analisi della risposta del tessuto a una certa procedura chirurgica. Inoltre, questi modelli presentano la tendenza a lacerarsi e risultano più difficili da

suturare rispetto ai tessuti umani, generando una certa difficoltà nell'esecuzione della simulazione. Un modo per superare questo limite potrebbe essere quello di avvalersi di materiali dotati di maggior realismo come il silicone, tuttavia questi modelli presentano costi e tempi di produzione maggiori.

Inoltre, il processo di produzione dei modelli utilizzati per la simulazione porta con sé dei costi e tempi di realizzazione non trascurabili. I costi derivano dal software di ricostruzione, dalla stampante 3D (il cui costo tuttavia viene ammortizzato in maniera direttamente proporzionale alla produzione), dai macchinari per il post-processamento e dai materiali esauribili come la resina e l'IPA, i quali richiedono un ricambio continuo. I tempi per la produzione di un singolo modello inoltre, pur dipendendo dalla dimensione dello stesso, possono arrivare anche a molte ore. Un modo per ridurre i tempi di produzione è quello di produrre più modelli in uno stesso momento, ad esempio i modelli di coartazione aortica utilizzati per la nostra simulazione sono stati prodotti 8 alla volta, richiedendo un tempo di 36 ore (circa 4 ore e mezza a modello). La quantità di resina necessaria per la realizzazione di 8 modelli è stata 240 mL (il costo della sola resina è stato di 48 euro per 8 modelli).

Nel nostro studio ci siamo avvalsi di uno strumento di valutazione specifico per la coartazione aortica: nonostante si sia rivelato un valido strumento per la valutazione della stessa, la natura estremamente specifica del questionario lo rende inutilizzabile per altre CHD. Sebbene il tempo impiegato per compiere una valutazione sia accettabile (5-10 minuti), il tempo impiegato per costruire uno strumento di valutazione procedura-specifico può risultare eccessivo; ciononostante, una volta prodotto questo è riproducibile e può potenzialmente essere utilizzato globalmente.

Un altro limite dello studio è quello di generare un punteggio totale alla fine della simulazione che non tenga conto della differente importanza dei passaggi previsti. Per esempio, due studenti potrebbero ottenere lo stesso punteggio in una simulazione su

una coartazione aortica, nonostante uno dei due possa aver eseguito grossolanamente l'anastomosi termino-terminale, errore che in una situazione reale costerebbe la vita del paziente. Un modo per superare questa limitazione è quello di assegnare a ciascuno step della scala di valutazione un grado di importanza, ottenendo un punteggio finale ponderato, come è stato fatto ad esempio da Yoo et al nello sviluppo di una scala di valutazione per l'intervento di trasposizione delle grandi arterie, conferendo a ogni passaggio un grado di importanza da 1 a 5[66].

Un'ulteriore limitazione relativa alla simulazione su modelli stampati riguarda gli apparati valvolari: questi, non essendo ben rappresentati dall'imaging, difficilmente vengono incorporati nelle ricostruzioni e nei modelli 3D che ne derivano, il che rende impossibile la simulazione di interventi come la correzione del canale atrioventricolare, a meno che essi non vengano aggiunti graficamente utilizzando software CAD.

13 Vantaggi e prospettive future

La formazione nel campo delle cardiopatie congenite risente di non poche difficoltà: l'esperienza in sala operatoria spesso risulta carente in virtù dell'alto rischio delle procedure eseguite e della difficoltà che le caratterizza, inoltre molti difetti cardiaci sono rari e non c'è garanzia vengano visti e trattati nel breve periodo di rotazione pediatrica effettuabile da uno specializzando. La simulazione su modelli 3D risulta in parte capace di superare questi stessi problemi: questa infatti consente di acquisire dimestichezza con i medesimi passaggi e abilità che saranno necessari in sala operatoria, il tutto in un ambiente sicuro e privo di rischi per il paziente.

Inoltre, la rarità di alcune CHD può risultare problematica sia per chirurghi giovani che per chirurghi esperti, in quanto i primi, in virtù del limitato periodo di rotazione nell'unità pediatrica, presentano poche possibilità di vederle e studiarle, mentre i secondi non hanno l'occasione di praticare le procedure in questione con frequenza ottimale. Una possibile soluzione a questo problema è rappresentata dalla

riproducibilità che deriva dalla tecnologia di stampa 3D, la quale consente a chirurghi più e meno esperti di acquisire dimestichezza anche nella correzione delle CHD più rare. Sebbene ci sia ancora poca letteratura a riguardo, è stato dimostrato come la ripetizione di una simulazione possa giovare le abilità di chirurghi di varia esperienza: Yoo et al ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo, sia in termini di abilità tecniche che di tempo di esecuzione, verificatosi in 30 chirurghi con diversa esperienza nella simulazione di trasposizione delle grandi arterie [67].

Nel nostro studio, attraverso la creazione di un questionario di valutazione dell'intervento di coartazione aortica, abbiamo creato uno strumento di valutazione obiettivo che andasse ad esaminare le abilità pratiche degli specializzandi; se ciò potesse essere fatto per ciascuna procedura chirurgica nell'ambito delle cardiopatie congenite, si potrebbe creare un percorso standardizzato di simulazioni da proporre agli specializzandi, in cui a ciascun anno di specializzazione corrisponda una lista di procedure da padroneggiare, di difficoltà incrementale.

In futuro si potrebbe anche pensare di implementare materiali dotati di elasticità e consistenza più vicine a quelle dei tessuti umani rispetto alla resina adottata al momento (Elastic Resin, FormLabs): una valida alternativa è quella di utilizzare i materiali di cui già siamo a disposizione come stampo per la creazione di modelli in silicone, in cui le parti del cuore vengono prodotte in maniera a sé stante per poi venire unite da un agente adesivo. È stato infatti dimostrato come questi modelli siano dotati di maggior elasticità, resistenza e realismo rispetto agli equivalenti in resina, rappresentando un modello di simulazione ad alta fedeltà[68]. Tuttavia, la loro produzione risulta essere un processo piuttosto lungo e laborioso, che richiederebbe un personale addetto alla produzione di cui al momento non disponiamo.

Inoltre, qualora si volessero riprodurre le condizioni patologiche dei tessuti sui modelli 3D, come ad esempio delle calcificazioni valvolari o aterosclerotiche, un'ulteriore opzione, sebbene di costo elevato, è quello di avvalersi di una stampante che sfrutti la

tecnologia PolyJet, la quale consente di incorporare diversi materiali in un unico modello (utilizzando quindi materiali più rigidi nella replica delle calcificazioni).

Infine, si potrebbe pensare di avviare iniziative di partnership con altri centri universitari, in cui i medici in formazione specialistica possano avere l'occasione di apprendere tecniche chirurgiche da più esperti in materia. Le videocamere poste sopra le stazioni di simulazione consentono di svolgere lezioni e seminari da remoto, mantenendo la possibilità di essere supervisionati e corretti da esperti in materia in tempo reale. Un'altra possibilità per lo specializzando è quella di registrare la propria simulazione per poi condividerla in un secondo momento a un supervisore e ricevere un feedback dallo stesso.

VI. CONCLUSIONE

In questo studio abbiamo analizzato l'apporto fornito dalla simulazione chirurgica nella formazione alla correzione delle cardiopatie congenite.

Presso l'unità di cardiocirurgia pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova abbiamo organizzato dei dry-lab incentrati su differenti procedure chirurgiche, analizzando sia il livello di gradimento di questi, sia il contributo da essi fornito nello sviluppo e miglioramento delle abilità pratiche dei giovani chirurghi.

Simulando la creazione di borse vascolari su modelli bidimensionali e modelli tridimensionali realizzati con la tecnica di stampa 3D, è emerso che, nonostante le evidenti limitazioni rappresentate dai materiali di entrambi i modelli, il gradimento è stato nettamente superiore per i modelli tridimensionali. È stata inoltre manifestata dal 100% dei partecipanti la volontà di incorporare i suddetti dry-lab nelle scuole di specializzazione.

Eseguendo successivamente due simulazioni del medesimo intervento di coartazione aortica a distanza di una settimana, è stato rilevato un miglioramento statisticamente significativo tra i partecipanti, sia nel tempo d'esecuzione che nello svolgimento della procedura, dimostrando il compimento dell'obiettivo primario, ovvero di far familiarizzare i giovani chirurghi con i passaggi richiesti da un determinato intervento.

I risultati incoraggianti di questo studio pongono delle buone premesse per l'introduzione delle simulazioni chirurgiche all'interno delle scuole di specializzazione, consentendo, grazie alla creazione di ulteriori questionari di valutazione procedura-specifici, una standardizzazione del percorso di formazione specialistica.

BIBLIOGRAFIA

1. Beerman, B. "Panoramica sui disturbi cardiovascolari congeniti - Pediatria - Manuali MSD Edizione Professionisti." *MSD Manuals*, <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/disturbi-cardiovascolari-congeniti/panoramica-sui-disturbi-cardiovascolari-congeniti>. Accessed 26 May 2022.
2. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al: ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults with Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 52: e1, 2008.
3. . Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*. 2013 Feb 15;112(4):707-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300853. Erratum in: *Circ Res*. 2013 Jun 7;112(12): e182. PMID: 23410880; PMCID: PMC3827691.
4. Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Jul;72(3):857-60. doi: 10.1007/s12013-015-0551-6. PMID: 25638345.
5. I. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443-2451. doi:10.1056/NEJMoa055202
6. Wang T, Chen L, Yang T, Huang P, Wang L, Zhao L, Zhang S, Ye Z, Chen L, Zheng Z, Qin J. Congenital Heart Disease and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2019 May 21;8(10):e012030. doi: 10.1161/JAHA.119.012030. PMID: 31070503; PMCID: PMC6585327.

7. Razzolini, Renato, and Sabino Iliceto. *Manuale di cardiologia*. Piccin-Nuova Libreria, 2019.
8. Kelly RG, Brown NA, Buckingham ME. The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf10-expressing cells in pharyngeal mesoderm. *Dev Cell*. 2001; 1:435–440
9. Mjaatvedt CH, Nakaoka T, Moreno-Rodriguez R, et al. The outflow tract of the heart is recruited from a novel heart-forming field. *Dev Biol*. 2001; 238:97–109
10. Waldo KL, Kumiski DH, Wallis KT, et al. Conotruncal myocardium arises from a secondary heart field. *Development*. 2001; 128:3179–3188
11. Nonaka S, Tanaka Y, Okada Y, et al: Randomization of left right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extra embryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein [published erratum appears in *Cell* 1999;99(1):117. *Cell* 95:829–837, 1998.
12. Okada Y, Nonaka S, Tanaka Y, et al: Abnormal nodal flow precedes situs inversus in *iv* and *inv* mice. *Mol Cell* 4:459–468, 1999.
13. kinesin superfamily protein KIF3A: new insights in determination of laterality and mesoderm induction by *kif3a*^{-/-} mice analysis. *J Cell Biol* 145:825–836, 1999.
14. Wessels A, Anderson RH, Markwald RR, et al: Atrial development in the human heart: an immunohistochemical study with emphasis on the role of mesenchymal tissues. *Anat Rec* 259(3):288–300, 2000.
15. Rojas CA, El-Sherief A, Medina HM, Chung JH, Choy G, Ghoshhajra BB, Abbara S. Embryology and developmental defects of the interatrial septum. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Nov;195(5):1100-4. doi: 10.2214/AJR.10.4277. PMID: 20966313.
16. Wenink AC. Embryology of the ventricular septum. Separate origin of its components. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1981;390(1):71-9. doi: 10.1007/BF00443898. PMID: 7281475.
17. Restivo A, Piacentini G, Placidi S, Saffirio C, Marino B. Cardiac outflow tract: a review of some embryogenetic aspects of the conotruncal region of the heart. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2006 Sep;288(9):936-43. doi: 10.1002/ar.a.20367. PMID: 16892424.

18. *Epidemiologia delle cardiopatie congenite*, <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/570/3-7.pdf>. Accessed 27 May 2022.
19. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):1890-900. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01886-7. PMID: 12084585.
20. Eurocat. EUROCAT Annual Surveillance Report. 2014;44(0)
21. Hoffman JI., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890-1900. doi:10.1016/S0735-1097(02)01886-7
22. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007; 115:2995–3014.
23. Kerstjens-Frederikse WS. Genetic aspects of congenital heart defects. www.rug.nl/research/portal/files/13095493/02_Chapter_2.
24. Seidman, Christine E. “Genetics of Congenital Heart Disease: The Glass Half Empty.” *NCBI*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827691/>. Accessed 26 May 2022.
25. Miller, S. P., McQuillen, P. S., Hamrick, S., Xu, D., Glidden, D. V, Charlton, N., Karl, T., Azakie, A., Ferriero, D. M., Barkovich, A. J., & Vigneron, D. B. (2007). Abnormal Brain Development in Newborns with Congenital Heart Disease. *New England Journal of Medicine*, 357(19), 1928–1938. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067393>
26. Van Praagh R: The segmental approach to diagnosis in congenital heart disease. The cardiovascular system. *Birth Defects Orig Artic Ser* 8:4–23, 1972.
27. Van Praagh R: Diagnosis of complex congenital heart disease: morphologic anatomic method and terminology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 7:115–120, 1984.
28. Geva T: Echocardiography and Doppler ultrasound. In Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, et al, editors: *The science and practice of pediatric cardiology*, Baltimore, 1997, Williams & Wilkins, pp 789–843.
29. Prakash A, Powell AJ, Geva T: Multimodality noninvasive imaging for assessment of congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:112–125, 2010.

30. Groves DW, Olivieri LJ, Shanbhag SM, Bronson KC, Yu JH, Nelson EA, Rollison SF, Stagliano MS, John AS, Kuehl K, Chen MY. Feasibility of low radiation dose retrospectively-gated cardiac CT for functional analysis in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:180-183. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.108. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27865183; PMCID: PMC6323633.
31. Lee J, Kim TH, Lee BK, Yoon YW, Kwon HM, Hong BK, Min PK, Choi EY, Oh CS, Park CH. Diagnostic accuracy of low-radiation coronary computed tomography angiography with low tube voltage and knowledge-based model reconstruction. *Sci Rep.* 2019 Feb 4;9(1):1308. doi: 10.1038/s41598-018-37870-3. PMID: 30718631; PMCID: PMC6362232.
32. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, Rubin GD; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; Society of Cardiovascular Computed Tomography; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiovascular Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Kramer CM, Berman D, Brown A, Chaudhry FA, Cury RC, Desai MY, Einstein AJ, Gomes AS, Harrington R, Hoffmann U, Khare R, Lesser J, McGann C, Rosenberg A, Schwartz R, Shelton M, Smetana GW, Smith SC Jr. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 23;56(22):1864-94. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.005. PMID: 21087721.
33. Anderson KR, Sutton MG, Lie JT. Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol.* 1979 Jun;128(2):79-85. doi: 10.1002/path.1711280205. PMID: 572867.
34. Viñals F, Poblete P, Giuliano A. Spatio-temporal image correlation (STIC): a new tool for the prenatal screening of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):388-394. doi:10.1002/uog.883

35. Badash I, Burt K, Solorzano CA, Carey JN. Innovations in surgery simulation: a review of past, current and future techniques. *Ann Transl Med.* 2016;4(23):453. doi:10.21037/atm.2016.12.24

- 36 Cooper JB, Taqueti VR. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training. *Qual Saf Health Care.* 2004 Oct;13 Suppl 1(Suppl 1):i11-8. doi: 10.1136/qhc.13.suppl_1.i11. Erratum in: *Qual Saf Health Care.* 2005 Feb;14(1):72. PMID: 15465949; PMCID: PMC1765785.

- 37 Seymour NE. VR to OR: a review of the evidence that virtual reality simulation improves operating room performance. *World J Surg.* 2008 Feb;32(2):182-8. doi: 10.1007/s00268-007-9307-9. PMID: 18060453.

- 38 Tan SS, Sarker SK. Simulation in surgery: a review. *Scott Med J.* 2011 May;56(2):104-9. doi: 10.1258/smj.2011.011098. PMID: 21670138.

- 39 Rehman S, Raza SJ, Stegemann AP, Zeeck K, Din R, Llewellyn A, Dio L, Trznadel M, Seo YW, Chowriappa AJ, Kesavadas T, Ahmed K, Guru KA. Simulation-based robot-assisted surgical training: a health economic evaluation. *Int J Surg.* 2013;11(9):841-6. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.08.006. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23994299.

- 40 <https://www.forbes.com/sites/tjmccue/2019/03/27/wohlers-report-2019-forecasts-35-6-billion-in-3d-printing-industry-growth-by-2024/?sh=2a43cca67d8a>

- 41 Petzold R, Zeilhofer HF, Kalender WA. Rapid prototyping technology in medicine--basics and applications. *Comput Med Imaging Graph.* 1999 Sep-Oct;23(5):277-84. doi: 10.1016/s0895-6111(99)00025-7. PMID: 10638658.

- 42 42Aimar, A., Palermo, A., & Innocenti, B. (2019). The Role of 3D Printing in Medical Applications: A State of the Art. *Journal of Healthcare Engineering, 2019*, 5340616. <https://doi.org/10.1155/2019/5340616>

- 43 Murphy, S. V, & Atala, A. (2014). 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology, 32*(8), 773–785. <https://doi.org/10.1038/nbt.2958>

- 44 Nakamura M, Iwanaga S, Henmi C, Arai K, Nishiyama Y. Biomatrices and biomaterials for future developments of bioprinting and biofabrication.

- Biofabrication. 2010 Mar;2(1):014110. doi: 10.1088/1758-5082/2/1/014110. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20811125.
- 45 “3D printing of drugs can revolutionise personalised medicine and improve sustainability.” *Medical Device Network*, 4 February 2021, <https://www.medicaldevice-network.com/comment/3d-printing-drugs-personalised-medicine-sustainability/>. Accessed 12 June 2022.
 - 46 Noor N, Shapira A, Edri R, Gal I, Wertheim L, Dvir T. 3D Printing of Personalized Thick and Perfusable Cardiac Patches and Hearts. *Adv Sci*. 2019;6(11). doi:10.1002/advs.201900344
 - 47 Saunders RE, Gough JE, Derby B. Delivery of human fibroblast cells by piezoelectric drop-on-demand inkjet printing. *Biomaterials*. 2008 Jan;29(2):193-203. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.09.032. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17936351.
 - 48 Michael S, Sorg H, Peck C-T, Koch L, Deiwick A, Chichkov B, et al. (2013) Tissue Engineered Skin Substitutes Created by Laser-Assisted Bioprinting Form Skin-Like Structures in the Dorsal Skin Fold Chamber in Mice. *PLoS ONE* 8(3): e57741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057741>
 - 49 Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, Giannopoulos AA, Cai T, Kumamaru KK, George E, Wake N, Caterson EJ, Pomahac B, Ho VB, Grant GT, Rybicki FJ. Medical 3D Printing for the Radiologist. *Radiographics*. 2015 Nov-Dec;35(7):1965-88. doi: 10.1148/rg.2015140320. PMID: 26562233; PMCID: PMC4671424.
 - 50 Ventola CL. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P T*. 2014 Oct;39(10):704-11. PMID: 25336867; PMCID: PMC4189697.
 - 51 Valverde I. Three-dimensional Printed Cardiac Models: Applications in the Field of Medical Education, Cardiovascular Surgery, and Structural Heart Interventions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Apr;70(4):282-291. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.012. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28189544.
 - 52 Greil, G. F., Wolf, I., Kuettner, A., Fenchel, M., Miller, S., Martirosian, P., Schick, F., Oppitz, M., Meinzer, H.-P., & Sieverding, L. (2007). Stereolithographic reproduction of complex cardiac morphology based on high spatial resolution imaging. *Clinical Research in Cardiology*, 96(3), 176–185. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0482-3>
 - 53 Mottl-Link S, Hübler M, Kühne T, Rietdorf U, Krueger JJ, Schnackenburg B, De Simone R, Berger F, Juraszek A, Meinzer HP, Karck M, Hetzer R, Wolf I. Physical models aiding in complex congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg*.

- 2008 Jul;86(1):273-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.001. PMID: 18573436.
- 54 Sodiani R, Weber S, Markert M, Rassoulilian D, Kaczmarek I, Lueth TC, Reichart B, Daebritz S. Stereolithographic models for surgical planning in congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007 May;83(5):1854-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.12.004. PMID: 17462413.
 - 55 Valverde I, Gomez G, Gonzalez A, Suarez-Mejias C, Adsuar A, Coserria JF, Uribe S, Gomez-Cia T, Hosseinpour AR. Three-dimensional patient-specific cardiac model for surgical planning in Nikaidoh procedure. *Cardiol Young*. 2015 Apr;25(4):698-704. doi: 10.1017/S1047951114000742. Epub 2014 May 9. PMID: 24809416.
 - 56 Farooqi KM, Gonzalez-Lengua C, Shenoy R, Sanz J, Nguyen K. Use of a Three Dimensional Printed Cardiac Model to Assess Suitability for Biventricular Repair. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016 May;7(3):414-6. doi: 10.1177/2150135115610285. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27009890.
 - 57 Kiraly L, Tofeig M, Jha NK, Talo H. Three-dimensional printed prototypes refine the anatomy of post-modified Norwood-1 complex aortic arch obstruction and allow presurgical simulation of the repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Feb;22(2):238-40. doi: 10.1093/icvts/ivv320. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26590304.
 - 58 Riesenkampff, E., Rietdorf, U., Wolf, I., Schnackenburg, B., Ewert, P., Huebler, M., Alexi-Meskishvili, V., Anderson, R. H., Engel, N., Meinzer, H.-P., Hetzer, R., Berger, F., & Kuehne, T. (2009). The practical clinical value of three-dimensional models of complex congenitally malformed hearts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 138(3), 571–580. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.011>
 - 59 Farooqi, K. M., Saeed, O., Zaidi, A., Sanz, J., Nielsen, J. C., Hsu, D. T., & Jorde, U. P. (2016). 3D Printing to Guide Ventricular Assist Device Placement in Adults With Congenital Heart Disease and Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 4(4), 301–311. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.01.012>
 - 60 Luo, H., Wang, Z., & Liu, Y. (2017). Three-dimensional printing in cardiology: current status and future challenges in China. *Journal of Xiangya Medicine; Vol 2, No 2 (February 2017): Journal of Xiangya Medicine*. <https://jxym.amegroups.com/article/view/3742>

- 61 “Three-dimensional printing for cardiovascular diseases: from anatomical modeling to dynamic functionality - BioMedical Engineering OnLine.” *BioMedical Engineering OnLine*, 7 October 2020, <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-020-00822-y#Tab1>. Accessed 12 June 2022.
- 62 Kim JH, Park CK, Park JE, Lee JM. 3D print material study to reproduce the function of pig heart tissue. *Technol Health Care*. 2021;29(S1):27-34. doi: 10.3233/THC-218003. PMID: 33682742; PMCID: PMC8150471.
- 63 Yoo, S. J., Hussein, N., Peel, B., Coles, J., Arsdell, G. S. van, Honjo, O., Haller, C., Lam, C. Z., Seed, M., & Barron, D. (2021). 3D Modeling and Printing in Congenital Heart Surgery: Entering the Stage of Maturation. *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.621672>
- 64 Castillo Romero C, Ricciardi G. Nikaidoh Procedure: The Wet Lab Trainee’s Perspective. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2021;12(1):124-127. doi:10.1177/2150135120957644
- 65 Munshi F, Lababidi H, Alyousef S. Low- versus high-fidelity simulations in teaching and assessing clinical skills. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 2015;10:12-5. 10.1016/j.jtumed.2015.01.008
- 66 Hussein N, Lim A, Honjo O, Haller C, Coles JG, Van Arsdell G, Yoo SJ. Development and validation of a procedure-specific assessment tool for hands-on surgical training in congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Jul;160(1):229-240.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.130. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31973896. (scala importanza per step)
- 67 Hussein, N., Honjo, O., Haller, C., Coles, J. G., Hua, Z., Van Arsdell, G., & Yoo, S.-J. (2020). Quantitative assessment of technical performance during hands-on surgical training of the arterial switch operation using 3-dimensional printed heart models. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 160(4), 1035–1042. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.123>
- 68 Peel B, Lee W, Hussein N, Yoo SJ. State-of-the-art silicone molded models for simulation of arterial switch operation: Innovation with parting-and-assembly strategy. *JTCVS Tech*. 2022 Jan 19;12:132-142. doi: 10.1016/j.xjtc.2021.12.009. PMID: 35403031; PMCID.