



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**STUDIO DEI MOCK CIRCULATORY LOOPS E DELLA LORO
APPLICAZIONE AL CONTROPULSATORE AORTICO**

Relatrice: Prof. Francesca Maria Susin

Laureanda: Federica Baldan

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 21 luglio 2022

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
1. IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE.....	3
1.1 FISILOGIA DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE.....	3
1.2 FLUIDODINAMICA DEL SANGUE.....	5
1.3 FLUSSO EMATICO E PRESSIONE ARTERIOSA.....	10
1.4 REGOLATORI DEL FLUSSO SANGUIGNO.....	16
2. I MOCK CIRCULATORY LOOPS.....	21
2.1 INTRODUZIONE AI MOCK CIRCULATORY LOOPS.....	21
2.2 MODELLI COMPUTAZIONALI DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE.....	21
2.3 MCL MECCANICI, NUMERICI E IBRIDI.....	23
3. IL CONTROPULSATORE AORTICO.....	27
3.1 STRUTTURA E APPLICAZIONE DEL CONTROPULSATORE AORTICO.....	27
3.2 EFFETTI EMODINAMICI.....	31
3.3 INDICAZIONI, CONTROINDICAZIONI E COMPLICANZE.....	31
4. L'APPLICAZIONE DEGLI MCS AL CONTROPULSATORE AORTICO.....	33
4.1 COSTRUZIONE DI UN MOCK CIRCULATORY SYSTEM.....	33
4.2 METODI APPLICATI.....	36
4.3 RISULTATI OTTENUTI.....	39

CONCLUSIONI.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	47

INTRODUZIONE

Al giorno d'oggi esiste la necessità, sempre maggiore, di potenziare i CAD (Cardiac Assist Devices) per i pazienti con gravi insufficienze cardiache a causa della ridotta disponibilità di donatori. Per citare un esempio, ad aprile 2020 nel Regno Unito erano presenti 340 pazienti in lista di attesa per ricevere un trapianto cardiaco, ma gli organi disponibili grazie ai donatori risultavano solamente 172, praticamente la metà!

I dispositivi di assistenza ventricolare (Ventricular Assist Devices, VAD) hanno l'obiettivo di agevolare la circolazione cardiaca, sostituendo parzialmente o totalmente la funzione di un cuore inefficiente.

Nonostante i continui progressi tecnici dei VAD e il conseguente miglioramento del tasso di sopravvivenza dei pazienti in attesa di un trapianto di cuore, l'indice di mortalità nei pazienti con VAD è tutt'altro che trascurabile. Le cause di morte sono principalmente dovute all'insufficienza multiorgano (16,4%), a disfunzioni neurologiche (15,6%) e all'insufficienza cardiaca (12,5%). Per tutti i motivi appena citati, è necessario continuare a migliorare ed implementare i dispositivi di assistenza ventricolare e un ruolo chiave in questo lo svolgono i Mock Circulatory Loops (MCL).

I Mock Circulatory Loops sono una piattaforma di test in vitro utile per valutare ed ottimizzare le prestazioni dei VAD e dei CAD (ad esempio stent vascolari, valvole cardiache e contropulsatori aortici (intra-aortic balloon pump, IABP)). Questi modelli mirano a simulare il sistema cardiovascolare (cardiovascular system, CVS) nativo in modo attendibile e, con il passare degli anni, continuano a migliorarsi e ad aumentare la propria complessità.

I Mock Circulatory Loops riproducono funzionalità emodinamiche in modo da ottenere pressioni e forme d'onda del flusso fisiologiche. Per esempio, gli MCL vengono utilizzati per studiare l'equilibrio dei fluidi tra la circolazione sistemica e polmonare, la tempistica di gonfiamento del contropulsatore aortico, l'emodinamica delle valvole cardiache artificiali e i dispositivi di assistenza ventricolare [1].

CAPITOLO 1

IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

1.1 FISIOLOGIA DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

I mock circulatory loops tendono a replicare il più fedelmente possibile il sistema cardiovascolare nativo.

Il termine “sistema cardiovascolare” deriva dal latino *cardia*, che significa “cuore” e *vasculum*, cioè “piccolo vaso” ed è un sistema circolatorio composto dal cuore, dai vasi sanguigni (noti anche come “sistema vascolare”) e dal sangue.

Il cuore ha la funzione di pompare il sangue ossigenato all’interno dei condotti che convogliano ai vari organi per nutrirla e di ricevere il sangue carico di anidride carbonica da trasferire ai polmoni.

I vasi sanguigni si differenziano in vasi sistemici e vasi polmonari: i vasi sistemici trasportano il sangue ossigenato dal cuore verso gli organi mentre i vasi polmonari conducono il sangue ricco di anidride carbonica dalla circolazione periferica verso il cuore e i polmoni.

Il sistema cardiovascolare svolge un ruolo chiave nella comunicazione tra cellule e nella difesa dell’organismo contro agenti estranei, ma la sua principale funzione è il trasporto di sostanze e nutrienti verso e da tutti i distretti corporei.

Attraverso la superficie di scambio polmonare l’ossigeno entra nell’organismo, i nutrienti vengono assimilati grazie all’epitelio intestinale e, una volta che si trovano nel sangue, vengono ridistribuiti dal sistema cardiovascolare.

È molto importante che al nostro organismo sia fornito un apporto costante di ossigeno perché le cellule possono danneggiarsi irreparabilmente quando sono prive di ossigeno. Ad esempio, un individuo perde conoscenza se il flusso ematico al cervello si arresta per 5-10 secondi, mentre se non dovesse ricevere ossigeno per 5-10 minuti, il cervello subirebbe danni permanenti.

Attraverso il sistema cardiovascolare l’anidride carbonica e i cataboliti (sostanze di rifiuto derivanti dal catabolismo) rilasciati dagli organi e tessuti sono trasportati ai reni e ai polmoni dove saranno escreti.

I vasi sanguigni che prendono il sangue dal cuore vengono chiamati arterie; i vasi che riconducono il sangue al cuore sono chiamati vene.

Nel sistema cardiovascolare il sangue scorre in un'unica direzione e ciò è garantito dalla presenza di valvole all'interno del cuore e delle vene, che impediscono il reflusso del sangue.

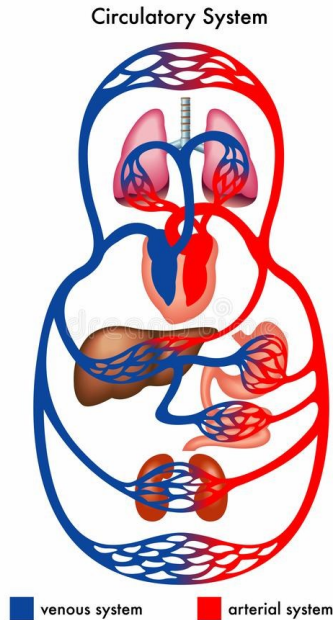


FIGURA 1. Sistema cardiovascolare. Il sistema cardiovascolare è un circuito chiuso in cui le arterie portano il sangue lontano dal cuore e le vene lo riportano al cuore (<https://bit.ly/3P3zkMx>)

La figura sopra riportata illustra il percorso del sangue attraverso l'organismo. Si nota che il lato destro del cuore si trova nella parte sinistra dell'immagine. Si può osservare che il cuore è diviso in due metà da un setto centrale e ogni metà funge da pompa indipendente per pompare il sangue. Ciascuna metà è formata da un atrio (*atrium*, stanza centrale) e un ventricolo (*ventriculus*, ventre): l'atrio riceve il sangue proveniente dalle vene che ritorna al cuore, mentre il ventricolo pompa il sangue nei vari distretti attraverso le arterie. Il lato destro del cuore riceve il sangue dagli organi e tessuti e lo indirizza ai polmoni per l'ossigenazione; il lato sinistro del cuore riceve il sangue ossigenato dai polmoni e lo pompa in tutto l'organismo.

Come si nota dalla figura, per convenzione, il sangue del cuore destro è indicato in blu, per simboleggiare il sangue dal quale è stato estratto l'ossigeno. Questo sangue non è completamente privo di ossigeno, ma ne contiene una minor quantità rispetto al sangue che va

dai polmoni ai tessuti. Viene utilizzato il colore blu per indicare il sangue con minor contenuto di ossigeno perché, in alcune condizioni, questo sangue può conferire a certe aree della pelle, come bocca e unghie, un colore bluastro (condizione nota come “cianosi”).

Il sangue ben ossigenato viene rappresentato col colore rosso, poiché in un individuo sano il sangue ricco di ossigeno è rosso acceso mentre il sangue povero di ossigeno risulta di colore rosso più scuro.

Partendo dall’atrio destro, il sangue fluisce nel ventricolo destro del cuore. Qui viene pompato verso i polmoni, grazie alle arterie polmonari, dove viene ossigenato. Osservando l’immagine, si può notare come il colore del sangue, una volta uscito dai polmoni, cambi colore passando dal blu al rosso e ciò indica una maggior ossigenazione rispetto a quando è entrato. Attraverso le vene polmonari, il sangue scorre dai polmoni al cuore sinistro, entrando nell’atrio sinistro e successivamente nel ventricolo sinistro. Quando esce da quest’ultimo, il sangue entra nell’aorta, una grande arteria che si ramifica in arterie sempre più piccole che formano una rete di capillari. Mentre il sangue scorre nei capillari, si osserva dalla figura che il colore passa da rosso a blu, indicando che l’ossigeno ha lasciato il sangue e si è diffuso nei tessuti.

Quando esce dai capillari, il sangue inizia il percorso venoso della circolazione, partendo da piccole vene e avanzando verso vene di diametro via via maggiore. Nella parte superiore dell’organismo, le vene confluiscono a formare la vena cava superiore e nella parte inferiore danno origine alla vena cava inferiore. Entrambe le vene cave confluiscono nell’atrio destro.

Si definisce circolazione sistemica l’insieme dei vasi sanguigni che trasportano il sangue dal lato sinistro del cuore verso i tessuti e dei vasi che ritornano al cuore destro, mentre si definisce circolazione polmonare l’insieme dei vasi sanguigni diretti dal ventricolo destro ai polmoni e dei vasi che ritornano all’atrio sinistro.

1.2 FLUIDODINAMICA DEL SANGUE

Il sangue fluisce all’interno del nostro organismo perché i fluidi scorrono lungo gradienti di pressione (ΔP) dalle regioni che hanno pressione più elevata (P_1) a quelle con pressione più bassa (P_2). Quando il cuore si contrae, genera una pressione elevata.

Il sangue esce dal cuore scorrendo nei vasi sanguigni e subisce una progressiva perdita di pressione a causa dell'attrito tra il liquido e le pareti dei vasi. Dunque, la pressione diminuisce a mano a mano che il sangue si allontana dal cuore.

L'aorta e le arterie sistemiche ricevono il sangue dal ventricolo sinistro e, per questo motivo, qui si ha la pressione più elevata di tutti i vasi sanguigni. La pressione più bassa si verifica, invece, nelle vene cave, subito prima che confluiscono nell'atrio destro.

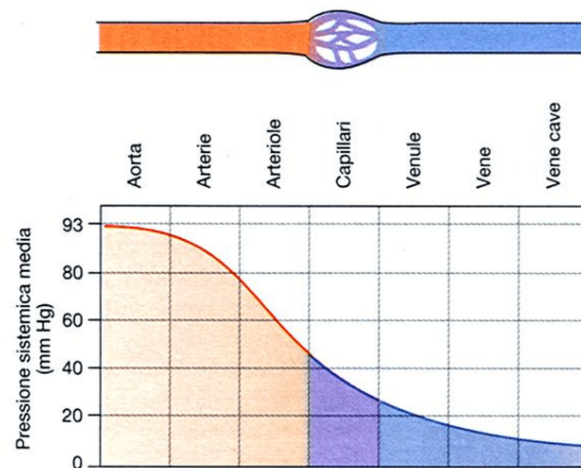


FIGURA 2. Pressione nei vasi sanguigni. La pressione sistemica media della circolazione sanguigna va da un massimo di 93 mmHg (millimetri di mercurio) nelle arterie, a un minimo pari a pochi mmHg nelle vene cave (Dee Unglaub Silverthorn, Fisiologia umana, Pearson)

Nel cuore e nei vasi sanguigni la pressione è misurata in millimetri di mercurio (mmHg) e 1 mmHg equivale alla pressione idrostatica esercitata da una colonna di mercurio di altezza 1 mm.

Quando un liquido è fermo, la pressione che esercita si chiama pressione idrostatica e la forza è esercitata in modo uniforme in tutte le direzioni.

Quando il liquido è in movimento, la pressione diminuisce con la distanza percorsa a causa dell'attrito che induce una dissipazione di energia. Il movimento del fluido esercita una pressione formata da una componente dinamica, che esprime l'energia cinetica del sistema.

La pressione che è generata dalla contrazione dei ventricoli ricchi di sangue nel cuore viene trasferita al sangue, il quale si sostituisce al sangue con bassa pressione già presente all'interno dei vasi. La pressione prodotta dai ventricoli è chiamata pressione di spinta per il fatto che corrisponde alla forza che muove il sangue all'interno dei vasi sanguigni.

Durante l'espansione del cuore, la pressione al suo interno è minore rispetto alla pressione presente nei vasi sanguigni. Anche all'interno di questi ultimi possono avvenire variazioni di pressione: se i vasi si dilatano la pressione del sangue nel sistema circolatorio diminuisce, se si contraggono la pressione aumenta.

La pressione sanguigna nel sistema cardiovascolare è influenzata principalmente dalle variazioni di volume del cuore e dei vasi sanguigni.

Quando il moto si svolge in un tubo circolare di diametro costante e in ipotesi di fluido incomprimibile, newtoniano e regime laminare, vale la legge di Poiseuille:

$$Q = -\frac{\pi r^4 \Delta P}{8 \eta L}$$

dove Q rappresenta la portata volumetrica, r il raggio del tubo, ΔP è la differenza di pressione tra i due estremi, η è la viscosità del fluido considerato e L è la lunghezza del tubo.

Si può definire la resistenza del fluido allo scorrimento R, come $R = \frac{8 \eta L}{\pi r^4}$

Da qui in poi le considerazioni fatte saranno sempre in ipotesi di moto di Poiseuille, poiché il moto di Poiseuille rappresenta il modello teorico più semplice con cui si possono rappresentare i processi emodinamici [3].

Il gradiente di pressione necessario affinché scorra il sangue nell'organismo è analogo alla differenza di pressione presente tra due estremità di un tubo nel quale scorre un fluido. Il flusso (F) attraverso il tubo è direttamente proporzionale al gradiente di pressione (ΔP):

$$\text{Flusso} \propto \Delta P$$

dove $\Delta P = P_1 - P_2$. Ciò indica che più è elevato il gradiente di pressione, maggiore è il flusso di liquido. Se nel tubo non ci fosse gradiente di pressione tra le due estremità, non ci sarebbe flusso.

Tutti i movimenti di un organismo vivente generano attrito. Il sangue che scorre nei vasi sanguigni trova attrito dovuto alle loro pareti e alle cellule presenti in esso, che sfregano l'una contro l'altra durante lo spostamento.

La resistenza (R) del sistema cardiovascolare è la sua tendenza ad opporsi al flusso ematico. Il sangue è incline a fluire attraverso vasi con resistenza minore; infatti, un aumento di quest'ultima risulta in una diminuzione del flusso:

$$\text{Flusso} \propto 1/R$$

Questa relazione afferma che il flusso è inversamente proporzionale alla resistenza. La resistenza di un fluido che scorre in un tubo è condizionata dal raggio del tubo (r), dalla lunghezza del tubo (L) e dalla viscosità del fluido (η). Questi fattori sono collegati dalla legge di Poiseuille:

$$R = 8L\eta/\pi r^4$$

La legge può essere riscritta come:

$$R \propto L\eta/r^4$$

dato che $8/\pi$ può essere omissso, essendo una costante.

Queste relazioni affermano che la resistenza che offre un tubo allo scorrimento di un liquido aumenta con l'aumentare della lunghezza del tubo, la resistenza aumenta quando la viscosità del liquido aumenta ma diminuisce quando il raggio del tubo aumenta.

Il fattore che influenza maggiormente la resistenza è il raggio del tubo e si può esprimere con la relazione:

$$R \propto 1/r^4$$

Si può notare come un piccolo cambiamento del raggio del tubo abbia un importante effetto sul flusso del liquido che scorre al suo interno e sulla resistenza al flusso ematico del vaso.

È chiamata vasocostrizione la riduzione del diametro di un vaso sanguigno che porta ad una diminuzione del flusso ematico attraverso tale vaso.

È chiamata vasodilatazione l'aumento del diametro di un vaso sanguigno che porta ad un incremento del flusso ematico attraverso tale vaso.

Di conseguenza, si ottiene l'equazione:

$$\text{Flusso} \propto \Delta P/R$$

cioè il flusso di sangue nel sistema cardiovascolare è direttamente proporzionale al gradiente di pressione nel sistema e inversamente proporzionale alla resistenza del sistema al flusso. Se il gradiente di pressione rimane costante, all'aumentare della resistenza il flusso diminuisce.

Quando si parla di flusso si intende la portata, cioè il volume di sangue che passa per un punto del sistema nell'unità di tempo. La portata è espressa in litri al minuto (l/min).

Esiste un'equazione che esprime la relazione tra la velocità (v), la portata (Q) e l'area della sezione trasversale di un tubo (A):

$$v = Q/A$$

ed indica che la velocità media attraverso un tubo è equivalente al rapporto tra la portata e l'area della sezione trasversale del tubo.

Se il tubo ha un diametro costante, cioè l'area della sezione trasversa è fissa, la velocità è direttamente legata alla portata. Se il tubo ha un diametro variabile e la portata è costante, la velocità varia in modo inverso rispetto al diametro al quadrato. La velocità è maggiore se le sezioni sono strette e minore se le sezioni sono ampie.

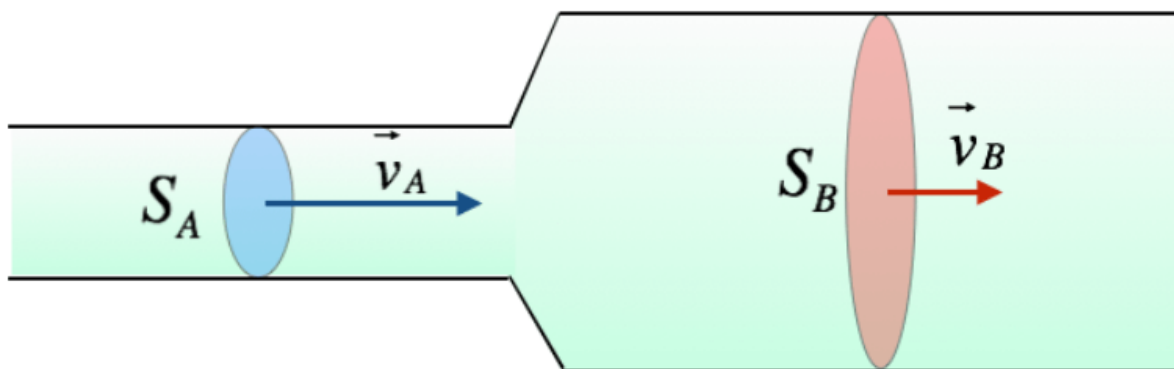


FIGURA 3. Come varia la velocità di flusso in base ai cambiamenti dell'area di sezione trasversale del condotto
(<https://bit.ly/391GBvE>)

L'immagine illustra come varia la velocità (v_A e v_B) al variare dell'area di sezione trasversale del tubo (S_A e S_B): il liquido scorre più rapidamente attraverso la sezione stretta del condotto (A) e più lentamente nella sezione di diametro maggiore (B).

Quando si contrae, il cuore umano genera pressione e pompa il sangue nella zona arteriosa del sistema circolatorio. Quando il cuore si espande, le arterie mantengono la pressione arteriosa media (PAM), la forza di spinta principale del flusso ematico. Esistono due parametri che influenzano la pressione arteriosa media: la gittata cardiaca (GC) e la resistenza periferica (R_p). Questi termini sono legati dalla relazione:

$$PAM \propto GC \times R_p$$

La gittata cardiaca corrisponde al volume di sangue, in litri, che il cuore pompa in 1 minuto.

La resistenza periferica è la resistenza che presentano i vasi sanguigni nel loro insieme al flusso di sangue.

1.3 FLUSSO EMATICO E PRESSIONE ARTERIOSA

Quando il ventricolo sinistro si contrae, produce pressione che viene immagazzinata nelle pareti elastiche delle arterie e rilasciata con il loro ritorno elastico. Grazie a questo meccanismo, durante il rilasciamento ventricolare, si mantiene una pressione propulsiva per il flusso sanguigno e, dunque, le arterie agiscono come riserva di pressione del sistema circolatorio.

Nel sistema arterioso, il flusso ematico trova la maggior resistenza nella regione delle arteriole, piccoli vasi situati a valle delle arterie. Le arteriole sono dei vasi a resistenza variabile, cioè si costringono e dilatano in modo selettivo per controllare la distribuzione del flusso sanguigno ai vari tessuti. Le vene, invece, agiscono come riserva di volume perché, se la pressione sanguigna diminuisce troppo, il sangue viene mandato alla parte arteriosa della circolazione.

Il flusso ematico totale in una sezione trasversale della circolazione è pari alla gittata cardiaca e, ugualmente, il flusso sanguigno attraverso la sezione polmonare della circolazione è uguale al flusso sanguigno attraverso la circolazione sistemica.

I vasi sanguigni hanno delle pareti formate da strati di muscolatura liscia, tessuto connettivo fibroso e tessuto connettivo elastico. Internamente, tutti i vasi sono rivestiti da un

sottile strato di endotelio, un tipo di epitelio. Le pareti delle arterie principali e dell'aorta sono contemporaneamente elastiche e rigide.

Poiché il tessuto fibroso che compone l'arteria è molto rigido, per distendere la sua parete è necessaria un'enorme quantità di energia, che si accumula quando le fibre elastiche si distendono e si libera quando avviene il ritorno elastico. Più le arterie si dividono in vasi sempre più piccoli, più le proprietà delle pareti variano: perdono un po' di elasticità e aumenta la loro muscolatura.

La contrazione ventricolare è la forza che muove il sangue attraverso il sistema cardiovascolare. Dalla figura sottostante si osserva che, quando il sangue viene espulso dal ventricolo sinistro, le arterie si espandono nel riceverlo.

(a) Contrazione ventricolare

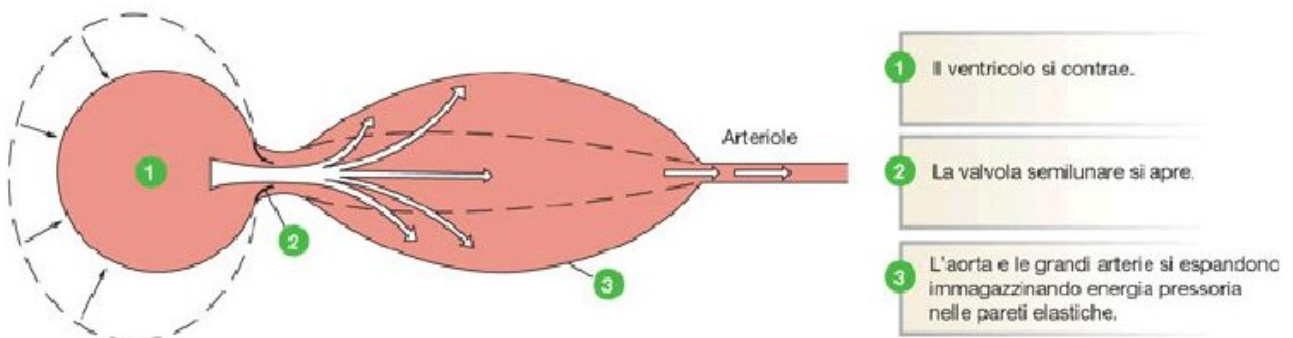


FIGURA 4. Contrazione ventricolare. La contrazione del ventricolo spinge il sangue nelle arterie elastiche, provocandone lo stiramento (www.uniroma2.it)

Le pareti delle arterie hanno un ritorno elastico quando il ventricolo si rilascia e spingono il sangue verso le arterie più piccole.

(b) Rilasciamento ventricolare

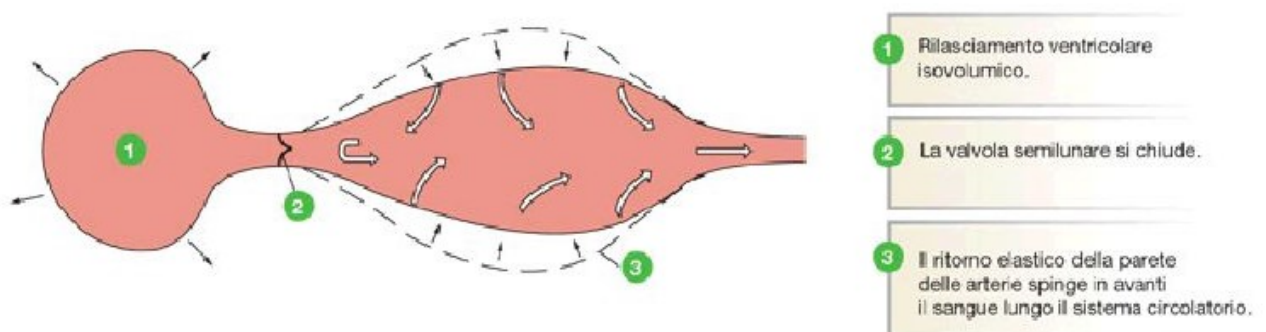


FIGURA 5. Rilasciamento ventricolare. Il ritorno elastico delle arterie mantiene la pressione propulsiva durante la diastole ventricolare (www.uniroma2.it)

Le arterie sono responsabili di mantenere continuo il flusso nei vasi, sostenendo la pressione propulsiva del flusso sanguigno durante il rilasciamento ventricolare [2].

Nella tabella che segue vengono riepilogate le leggi della dinamica dei fluidi a cui il sangue obbedisce.

Flusso $\propto \Delta P/R$
1. Il sangue fluisce se è presente un gradiente di pressione (ΔP)
2. Il sangue fluisce da zone a pressione maggiore verso zone a pressione minore
3. Il flusso ematico incontra l'opposizione operata dalla resistenza (R) del sistema
4. I tre fattori che influenzano la resistenza sono il raggio dei vasi sanguigni, la viscosità del sangue e la lunghezza del sistema
5. Il flusso di solito è espresso in litri o millimetri al minuto (l/min o ml/min)
6. La velocità del sangue di solito è espressa in centimetri al minuto (cm/min) o in millimetri al secondo (mm/s)
7. La determinante primaria della velocità (quando il flusso è costante) è l'area della sezione totale trasversa dei vasi/del vaso

Nella circolazione sistemica la pressione sanguigna è massima nell'aorta grazie alla pressione generata dal ventricolo sinistro e decresce progressivamente col fluire del sangue nel sistema circolatorio.

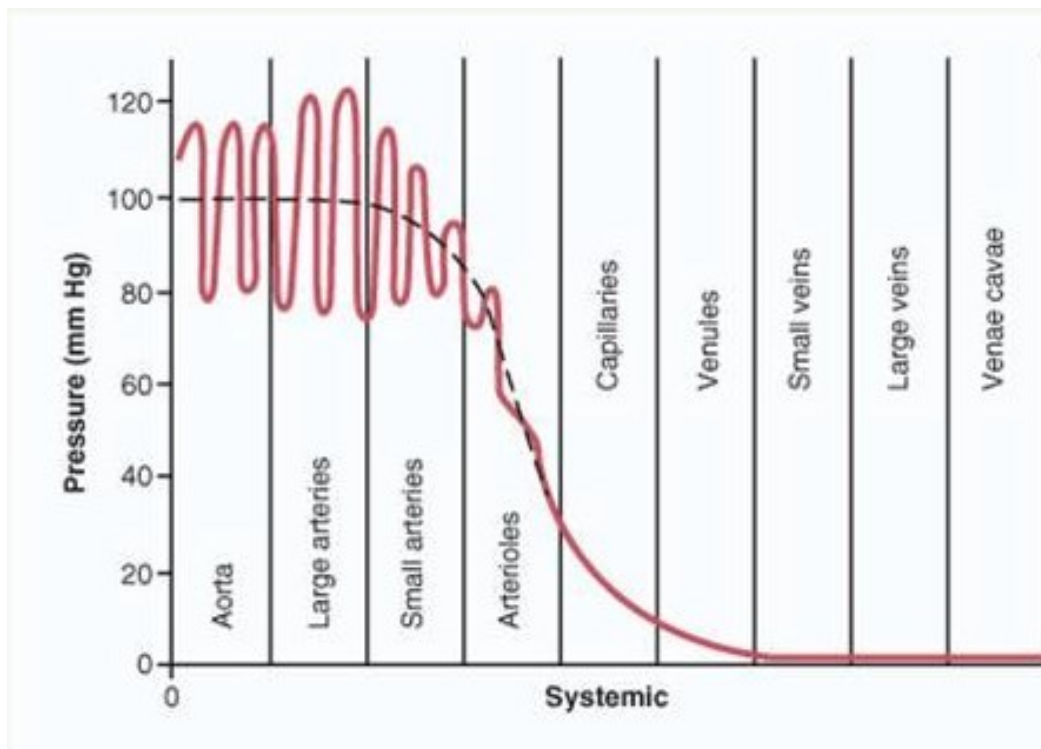


FIGURA 6. Pressione nella circolazione sistemica (<https://bit.ly/391GBvE>)

La pressione diminuisce perché i vasi esercitano una resistenza al flusso sanguigno e si verifica una perdita di energia.

Dal grafico si osserva che la pressione aortica raggiunge un valore massimo di circa 120 mmHg durante la sistole ventricolare e tale pressione è chiamata pressione sistolica (P sistolica).

Durante la diastole ventricolare, la pressione aortica raggiunge il suo minimo, circa 80 mmHg, e viene chiamata pressione diastolica (P diastolica).

Quando il ventricolo sinistro fa procedere il sangue nell'aorta, si verifica un improvviso aumento di pressione, che può essere avvertito come un polso, o onda di pressione, che si propaga nelle arterie. L'onda di pressione si diffonde 10 volte più rapidamente del sangue e la sua ampiezza diminuisce, a causa dell'attrito, con la distanza.

La misura dell'ampiezza dell'onda pressoria è chiamata pressione differenziale (pulse pressure):

$$\text{pressione differenziale} = \text{pressione sistolica} - \text{pressione diastolica}$$

Utilizzando i valori della pressione sistolica e diastolica otteniamo:

$$120 \text{ mmHg} - 80 \text{ mmHg} = 40 \text{ mmHg} \text{ pressione differenziale}$$

Nel momento in cui il sangue raggiunge i capillari, l'onda pressoria si è quasi del tutto "appiattita"!

Nelle vene al di sotto del cuore il sangue scorre contro la forza di gravità. Questo ritorno del sangue al cuore prende il nome di ritorno venoso.

La pressione arteriosa riflette l'andamento della pressione generata dalla pompa cardiaca. Poiché la pressione ventricolare è difficile da misurare, si assume che la pressione arteriosa rifletta quella ventricolare. Dal momento che la pressione arteriosa è pulsatile, per rappresentare l'andamento della pressione si usa un singolo valore: la pressione arteriosa media (PAM):

$$PAM = P \text{ diastolica} + 1/3 (P \text{ sistolica} - P \text{ diastolica})$$

Sostituendo con i valori:

$$PAM = 80 \text{ mmHg} + 1/3 (120 \text{ mmHg} - 80 \text{ mmHg}) = 93 \text{ mmHg}$$

Dall'equazione si osserva che la pressione arteriosa media è più vicina al valore della pressione diastolica perché la diastole dura un tempo doppio rispetto alla sistole.

Se la pressione sanguigna dovesse scendere più del dovuto, la forza propulsiva del flusso sanguigno non riuscirebbe a contrastare la forza di gravità, causando un mancato apporto di ossigeno al cervello e provocando vertigini o svenimenti. In questo caso si parla di ipotensione.

Se la pressione arteriosa è eccessivamente elevata, possono causarsi rotture delle pareti dei vasi sanguigni con conseguente sanguinamento: si parla di ipertensione. La rottura dei vasi nel cervello è chiamata emorragia cerebrale e può causare l'ictus, cioè la perdita di funzioni cerebrali. Se la rottura di una grande arteria non viene trattata per tempo, può portare alla morte.

La pressione arteriosa si misura con uno strumento, chiamato sfigmomanometro, nell'arteria brachiale. Lo sfigmomanometro è formato da un manicotto gonfiabile e da un misuratore di pressione. Il manicotto va posizionato sulla parte alta del braccio e gonfiato finché la pressione che esercita non è più alta della pressione sistolica e il flusso ematico nella parte inferiore del braccio si ferma temporaneamente.

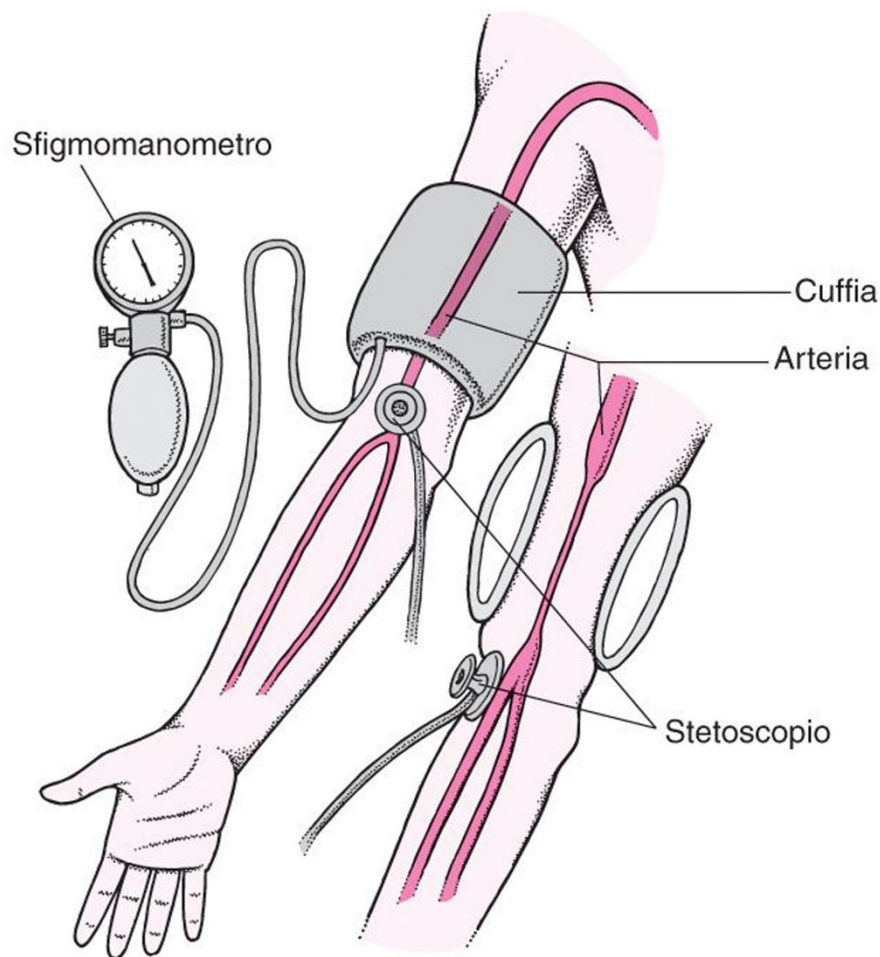


FIGURA 7. Sfigmomanometro. Attraverso questo strumento si misura la pressione arteriosa con l'aiuto di uno stetoscopio (<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/multimedia/figure/misurazione-della-pressione-arteriosa>)

Successivamente viene gradualmente diminuita la pressione del manicotto e, quando è più bassa della pressione sistolica, il sangue ricomincia a scorrere. Quando il sangue comincia a fluire nell'arteria ancora compressa, si crea un flusso turbolento e il flusso sanguigno pulsatile genera ad ogni onda pressoria un rumore chiamato tono di Korotkoff. Il flusso ritorna laminare quando l'arteria non è più compressa dal manicotto.

La pressione arteriosa è un equilibrio tra il flusso sanguigno entrante nelle arterie e il flusso uscente. Se il flusso entrante è superiore a quello uscente, aumentano il volume di sangue nelle arterie e la pressione arteriosa media. Al contrario, se il flusso uscente è maggiore del flusso entrante, il volume di sangue e la pressione media diminuiscono. Il sangue che scorre nell'aorta coincide pressoché con la gittata cardiaca del ventricolo sinistro.

La resistenza periferica, cioè la resistenza che oppongono le arteriole al flusso ematico, influenza il flusso sanguigno uscente dalle arterie.

Come abbiamo già visto, la pressione arteriosa media è proporzionale al prodotto della gittata cardiaca per la resistenza delle arteriole, dunque, se la gittata aumenta, il cuore pompa più sangue nelle arterie.

La pressione sanguigna arteriosa è influenzata anche da altri fattori, tra cui la distribuzione del sangue nella circolazione sistemica e il volume totale di sangue. Le arterie contengono generalmente l'11% del volume totale di sangue, poiché sono vasi a basso volume; le vene, vasi ad alto volume, a riposo contengono il 60% circa del volume di sangue nella circolazione.

Il volume totale di sangue può influenzare la pressione sanguigna quando subisce delle modifiche e non risulta più costante. Se il volume aumenta, anche la pressione arteriosa aumenta di conseguenza e viceversa.

Durante la giornata possono verificarsi lievi incrementi del volume sanguigno per effetto del cibo e dei liquidi che vengono ingeriti, ma queste differenze di volume vengono bilanciate dai meccanismi omeostatici di compensazione del nostro organismo.

Se il volume sanguigno diminuisce, la compensazione cardiovascolare include la vasocostrizione e l'aumento della stimolazione simpatica al cuore per aumentare la gittata cardiaca [4].

1.4 REGOLATORI DEL FLUSSO SANGUIGNO

I meccanismi che regolano il sistema cardiovascolare sono in grado di aumentare la gittata cardiaca e di reindirizzare il sangue verso il tessuto attivo, ad esempio quando è necessario dirigere il sangue nei muscoli scheletrici.

Il meccanismo di Frank-Starling è la capacità del cuore di adattarsi all'aumento del volume di sangue in ingresso, che regola il volume del flusso sanguigno del cuore. Tale meccanismo afferma che, maggiore è l'allungamento del muscolo cardiaco durante l'entrata del sangue, maggiori sono la forza di contrazione e la gittata sistolica. Mentre si fa attività fisica, ad esempio, il meccanismo di Frank-Starling migliora il ritorno venoso al cuore e, nei pazienti

con insufficienza cardiaca, il cuore riesce a compensare la ridotta gittata cardiaca per mantenere una sufficiente perfusione dell'organo.

Il sistema nervoso autonomo svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi vascolare. Il nervo simpatico e il nervo parasimpatico rispondono alla variazione della pressione arteriosa media, modificando la frequenza cardiaca. Il sistema nervoso simpatico, innervando le piccole arterie che costringono tutte le arteriole, aumenta il volume del sangue nelle grandi arterie e, di conseguenza, la pressione sanguigna media. Il sistema nervoso simpatico innerva anche le vene, controllando il precarico cardiaco, mentre i nervi parasimpatici innervano il cuore e possono diminuire la frequenza cardiaca e la contrattilità ventricolare.

Il sistema nervoso centrale regola i meccanismi riflessi alla base del controllo della pressione sanguigna arteriosa e la distribuzione del sangue ai vari tessuti. Questa rete nervosa viene chiamata CCCV, cioè centro di controllo cardiovascolare. Il centro di controllo cardiovascolare ha come obiettivo principale quello di mantenere un flusso ematico adeguato al cervello e al cuore, assicurando un'adeguata pressione arteriosa media.

Il principale responsabile del controllo omeostatico della pressione arteriosa è il riflesso barocettivo.

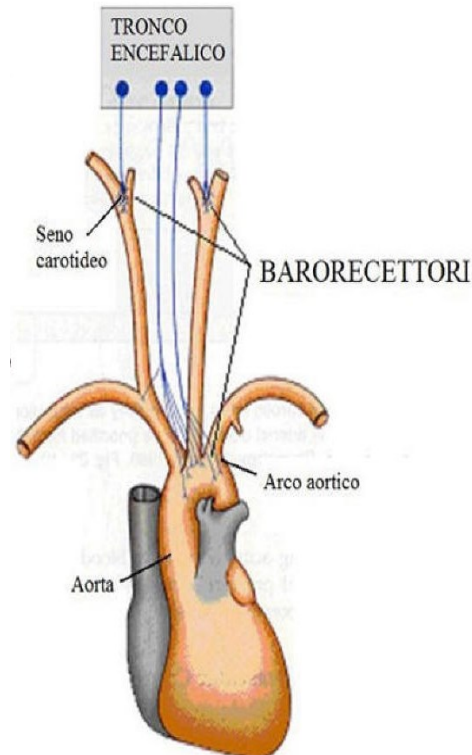


FIGURA 8. I barocettori arteriosi e carotidei

(<http://rfumsphysiology.pbworks.com/Regulation%20of%20Cardiac%20Contraction>)

I barocettori si trovano principalmente nei seni dell'aorta e nelle arterie carotidi, dove possono monitorare la pressione che arriva al cervello e al corpo.

Se la pressione sanguigna nelle arterie aumenta, si produce uno stiramento delle terminazioni nervose dei barocettori e la frequenza di scarica dei recettori aumenta. La risposta riflessa dei barocettori è molto veloce: entro due battiti cardiaci da quando è avvenuto lo stimolo, riesce a modificare la gittata cardiaca e la resistenza periferica.

Bisogna sottolineare che il riflesso barocettivo non si manifesta solo in caso di disturbi rilevanti della pressione arteriosa con una risposta tutto-o-nulla, ma è sempre in funzione.

Ad esempio, un soggetto in ipotensione attiva il riflesso barocettivo, aumentando la gittata cardiaca e la resistenza periferica, fino a riportare la pressione arteriosa media al suo valore normale [2].

I riflessi barocettivi sono il meccanismo di risposta nervosa più noto. L'aumento della pressione sanguigna allunga i barocettori più stretti, aumentando i potenziali d'azione. In seguito all'aumento dei potenziali d'azione, i nervi simpatici dilatano le arteriole periferiche, riducendo così la pressione sanguigna.

Nelle vene cave e nell'atrio destro, i barocettori monitorano la pressione sanguigna quando il sangue ritorna dalla circolazione sistemica, assicurando che il flusso sanguigno uscente dal ventricolo sinistro sia uguale al flusso sanguigno nell'atrio destro. Se il sangue nell'atrio destro è più rapido del sangue espulso dal ventricolo sinistro, i barocettori cercano di raggiungere l'omeostasi aumentando la gittata cardiaca.

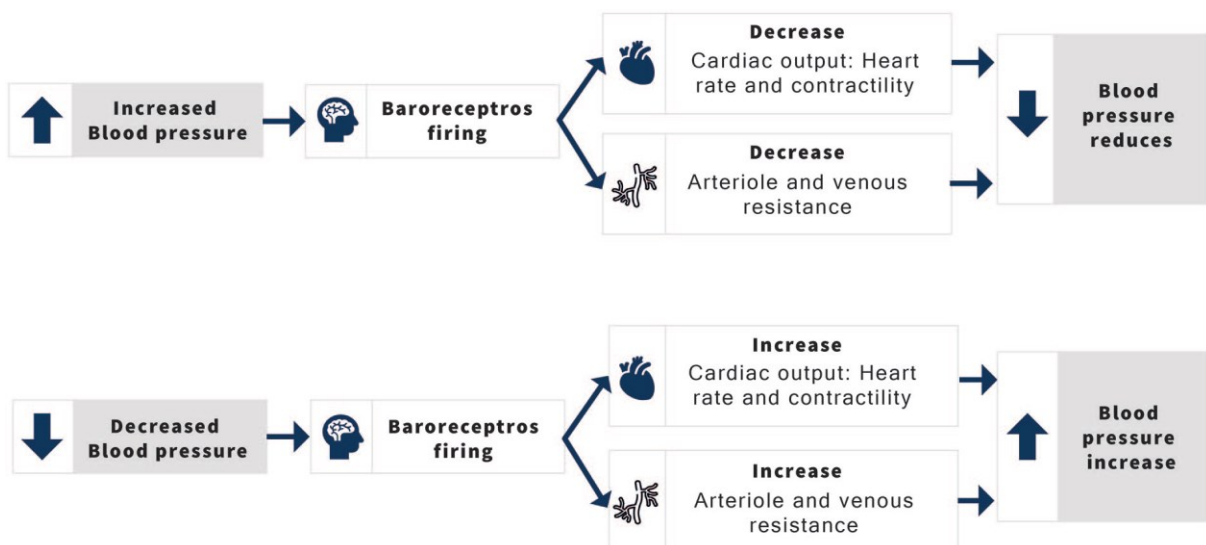


FIGURA 9. Risposta dei barocettori ad un improvviso incremento o decremento di pressione sanguigna (Mock circulatory loops used for testing cardiac assist devices: A review of computational and experimental models)

La figura illustra il funzionamento dei barocettori quando la pressione sanguigna arteriosa media varia. I barocettori possono regolare il flusso cardiaco uscente e la resistenza delle arterie periferiche e sistemiche.

I barocettori riescono a rilevare anche il minimo cambiamento di pressione. La diminuzione della pressione induce nel barocettore un immediato riflesso per compensare la diminuzione della pressione nella circolazione cerebrale e nella parte superiore del corpo [1].

CAPITOLO 2

I MOCK CIRCULATORY LOOPS

2.1 INTRODUZIONE AI MOCK CIRCULATORY LOOPS

Con la dicitura inglese Mock Circulatory Loop si identifica “*un'importante piattaforma di test in vitro per la valutazione e l'ottimizzazione delle prestazioni del CAD*” che tende ad imitare il sistema cardiovascolare nativo nel modo più attendibile possibile.

Gli MCL valutano in vitro i dispositivi di assistenza ventricolare e i dispositivi di assistenza cardiaca come le valvole cardiache, gli stent vascolari e i contropulsatori aortici. Vengono privilegiati gli studi in vitro a quelli in vivo poiché sono più economici e non è necessaria l'approvazione etica; inoltre vengono utilizzati quando è necessario analizzare una quantità elevata di dati, perché, a differenza del modello animale, consentono di eseguire l'esperimento senza limiti numerici.

Il dispositivo di assistenza cardiaca che si vuole studiare decide principalmente quali caratteristiche del sistema cardiovascolare sono importanti da integrare nell'MCL per la valutazione delle prestazioni. Per sviluppare correttamente un cuore artificiale totale (total artificial heart, TAH) o un VAD è necessario mantenere il giusto equilibrio dei fluidi tra le circolazioni polmonare e sistemica. Se nei TAH o VAD c'è un insufficiente equilibrio di fluidi, si incorre in una riduzione della gittata cardiaca.

Nel corso degli anni lo sviluppo degli MCL è aumentato notevolmente e al giorno d'oggi riescono a simulare la frequenza cardiaca, la contrattilità ventricolare, la compliance arteriosa e l'inerzia dei fluidi in condizioni sane e patologiche. Ad esempio, gli MCL vengono utilizzati per studiare la tempistica del gonfiamento del contropulsatore aortico.

2.2 MODELLI COMPUTAZIONALI DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Gli MCL tendono ad imitare il sistema cardiovascolare nativo, che può essere simulato da diversi modelli computazionali: dal modello 0D al 3D in base all'accuratezza e agli obiettivi che si vogliono raggiungere.

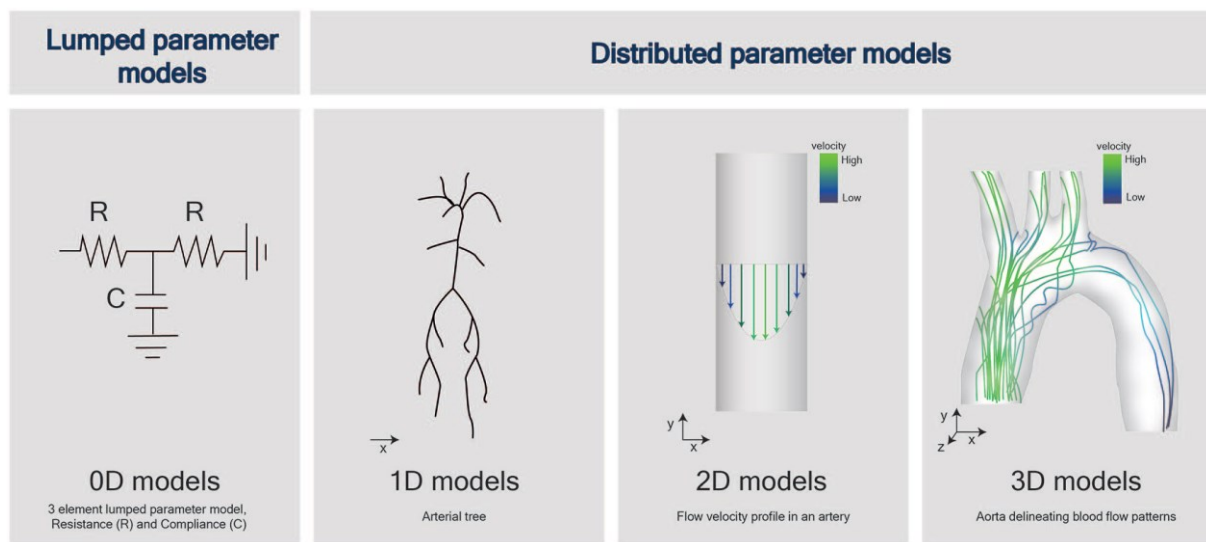


FIGURA 11. Confronto tra il modello a parametri concentrati e modelli a parametri distribuiti (Mock circulatory loops used for testing cardiac assist devices: A review of computational and experimental models)

In figura sono rappresentati tutti i modelli, mettendo a paragone un modello a parametri concentrati (0D) con modelli a parametri distribuiti (1D, 2D, 3D).

I modelli 0D convertono i componenti del sistema cardiovascolare (tridimensionali) in elementi “puntuali”, che sono 0D; i modelli 1D possono essere utilizzati, ad esempio, per studiare il flusso sanguigno in presenza di stent, perché sono in grado di descrivere come si trasmette l’onda d’impulso nel sistema cardiovascolare. I modelli 2D possono essere usati, per esempio, per studiare le valvole protesiche, poiché possono studiare la velocità del flusso locale in un dominio assialsimmetrico e, infine, con i modelli 3D è possibile studiare schemi di flusso anche molto complessi, ma questi modelli sono dispendiosi da implementare dal punto di vista computazionale.

Stephen Hales nel 1733 fu il primo ad introdurre un modello concettuale a parametri concentrati dell’albero arterioso: egli notò che la variazione di pressione nel sistema arterioso è legata all’elasticità delle grandi arterie. Ma il primo che riuscì a descrivere matematicamente la risposta arteriosa fu Otto Frank con il modello Windkessel a due elementi, utilizzando un resistore elettrico e un condensatore per rappresentare, rispettivamente, la resistenza vascolare sistemica e la conformità arteriosa totale. Successivamente, sono stati sviluppati modelli Windkessel a tre e quattro elementi per aumentare la precisione dell’impedenza del circuito elettrico.

I modelli Windkessel del sistema cardiovascolare hanno offerto un’importante piattaforma di test in vitro per valvole cardiache e pompe ematiche artificiali.

2.3 MCL MECCANICI, NUMERICI E IBRIDI

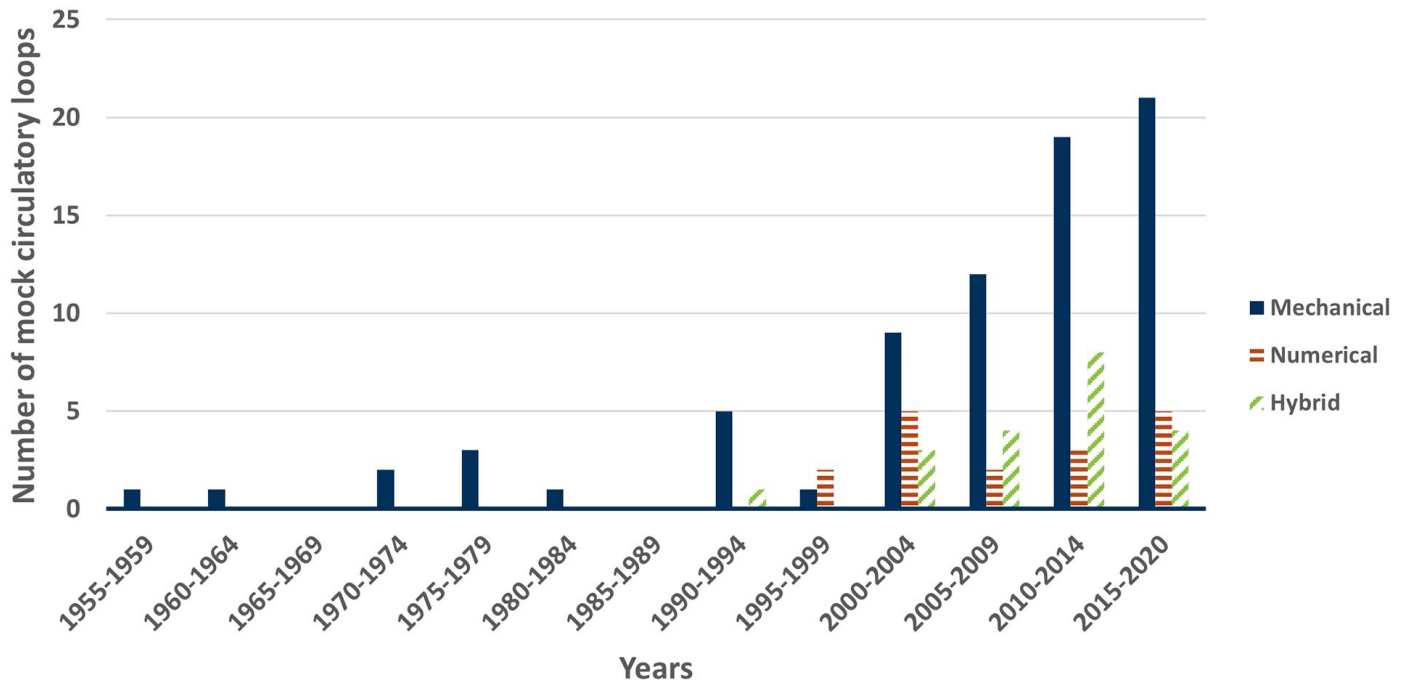


FIGURA 10. Il numero dei tre tipi di mock circulatory loops che evolve nel corso degli anni (Mock circulatory loops used for testing cardiac assist devices: A review of computational and experimental models)

Nella figura 10 vengono illustrate le tre diverse tipologie di MCL esistenti (meccanici, numerici e ibridi) e come si sono sviluppate nel corso degli anni, partendo dal 1955 fino ad arrivare ai giorni nostri.

Gli MCL meccanici sono stati i primi ad essere sviluppati e, simulando il sistema cardiovascolare usando componenti meccaniche e idrauliche, trovano numerose applicazioni nel testare i CAD. I mock circulatory loops meccanici rappresentano i ventricoli con pompe idrauliche, la conformità arteriosa con serbatoi riempiti di acqua e aria e la resistenza viene simulata ostruendo il percorso del flusso.

Una configurazione tipica di M-MCL è illustrata nella figura seguente.

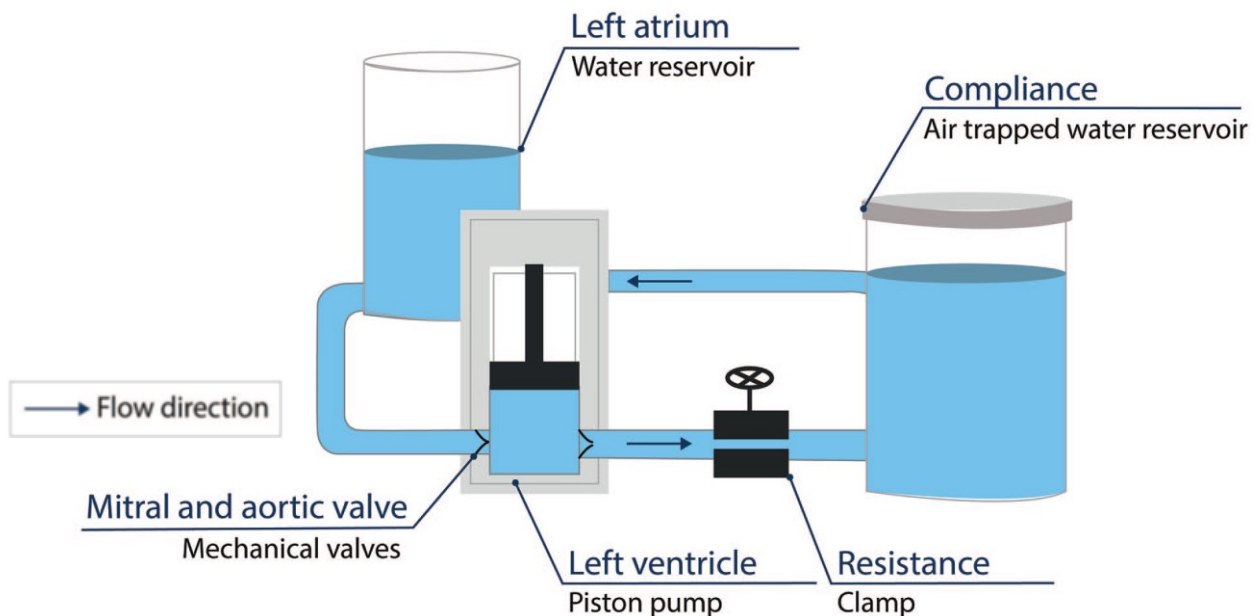


Figura 12. Tipica configurazione di M-MCL in cui la circolazione sistemica è simulata con un ventricolo sinistro, una resistenza variabile, una conformità variabile e un atrio sinistro (Mock circulatory loops used for testing cardiac assist devices: A review of computational and experimental models)

Nella figura 12 si osserva un serbatoio pieno d'acqua con un volume di aria intrappolata sopra il livello dell'acqua per riprodurre gli effetti di elasticità delle arterie. Per modellare la resistenza dei vasi sono presenti delle valvole, che imitano la vasocostrizione. Le dimensioni del tubo e la densità del fluido che scorre al suo interno influenzano l'inerzia del sistema.

Gli MCL meccanici hanno dimostrato un'ottima ripetibilità e controllabilità, ma spesso il sistema cardiovascolare veniva eccessivamente semplificato; inoltre, un altro aspetto negativo è che la loro progettazione fissa limita la gamma di applicazioni.

La seconda tipologia di MCL sono quelli numerici (N-MCL), che sono stati sviluppati parallelamente agli M-MCL e rappresentano il sistema cardiovascolare descrivendolo con espressioni matematiche. Gli N-MCL sono modelli a parametri concentrati, più flessibili degli M-MCL, ma, nonostante ciò, trascurano o semplificano eccessivamente gli aspetti fisiologici e le proprietà più complesse del sistema cardiovascolare, come ad esempio la pulsatilità del moto e le turbolenze.

Per migliorare la flessibilità e l'accuratezza del sistema, si è realizzata l'unione degli MCL meccanici e numerici, che ha dato origine ad una terza tipologia: gli MCL ibridi (H-MCL). In un MCL ibrido coesistono le caratteristiche di entrambi i modelli precedenti, che comunicano attraverso un'interfaccia numerico-idraulica. L'H-MCL riesce a descrivere le proprietà cardiovascolari utilizzando algoritmi troppo complicati da rappresentare con gli MCL

meccanici ed è provvisto di una piattaforma idraulica per implementare aspetti fisiologici complessi. In questi MCL ibridi si ottiene l'interfaccia grazie a generatori di corrente e di tensione controllati in tensione. Alcuni ricercatori hanno creato un'interfaccia utilizzando pompe a ingranaggi messe in azione da motori a corrente continua; la pressione atriale e arteriosa sono state acquisite dal circuito idraulico e mandate in input alla parte numerica. Il modello numerico calcola così la portata d'uscita e la invia ad un motore per controllare la portata della pompa a ingranaggi nel circuito idraulico. Gli H-MCL sono stati utilizzati, ad esempio, per testare dispositivi di compressione cardiaca.

La piattaforma ibrida viene maggiormente utilizzata poiché consente l'interazione tra il prototipo fisico e il modello numerico del sistema cardiovascolare. Nella tabella seguente vengono illustrati i vari sistemi a confronto.

Table 2. Comparison table between the different MCLs.

	M-MCL	N-MCL	H-MCL
High flexibility	x	✓	✓
Compact	x	✓	✓
Physical prototype	✓	x	✓
Numerical prototype	x	✓	✓
High reproducibility	x	✓	✓
Complex hemodynamic effects	✓	x	✓

FIGURA 13. Tabella di confronto tra i diversi MCL (Mock circulatory loops used for testing cardiac assist devices: A review of computational and experimental models)

Petrou e altri studiosi (2019) hanno dimostrato la versatilità della piattaforma ibrida ma i loro modelli numerici mancano di convalida, a causa dell'assenza di dati clinici rilevanti. Questo, a mio parere, è lo scoglio più difficile da superare ai fini dello sviluppo e progresso degli MCL. La necessità di reperire dati clinici nei pazienti in termini numerici rilevanti ostacola una validazione in letteratura dei dati e quindi la loro affidabilità. Ritengo comunque che la strada da percorrere non possa che essere questa, nella speranza che la diffusione a scala un po' più larga di queste piattaforme possa portare ad una raccolta dati di una certa rilevanza ed in tempi non troppo lunghi.

I lavori di letteratura a cui si è fatto riferimento in questo capitolo sono [1], [4], [5], [6].

CAPITOLO 3

CONTROPULSATORE AORTICO

3.1 STRUTTURA E APPLICAZIONE DEL CONTROPULSATORE AORTICO

Il concetto di contropulsazione aortica è stato introdotto nel 1961, quando l'idea era di utilizzare una camera ventricolare esterna che si riempisse di sangue grazie ad un catetere situato nell'arteria iliaca, che venisse successivamente compresso tramite un pistone per re-inserirlo nel paziente. Si era dimostrato che tale metodo incrementasse la gittata cardiaca negli animali, diminuendo il lavoro cardiaco. Negli anni successivi è stato sviluppato un metodo analogo sugli umani, ma con l'utilizzo di un palloncino intra-aortico senza una camera esterna.

Il contropulsatore aortico (in inglese conosciuto come *intra-aortic balloon pump*, IABP) è un dispositivo medico utilizzato “in ambito cardiologico per la temporanea assistenza circolatoria” che supporta meccanicamente il ventricolo sinistro del cuore, il quale pompa il sangue verso l'aorta.

Lo scopo del contropulsatore aortico è di incrementare la portata sanguigna, il flusso ematico coronarico e il conseguente apporto di ossigeno al miocardio, riducendo il postcarico ventricolare sinistro e migliorando così la performance cardiaca [7].

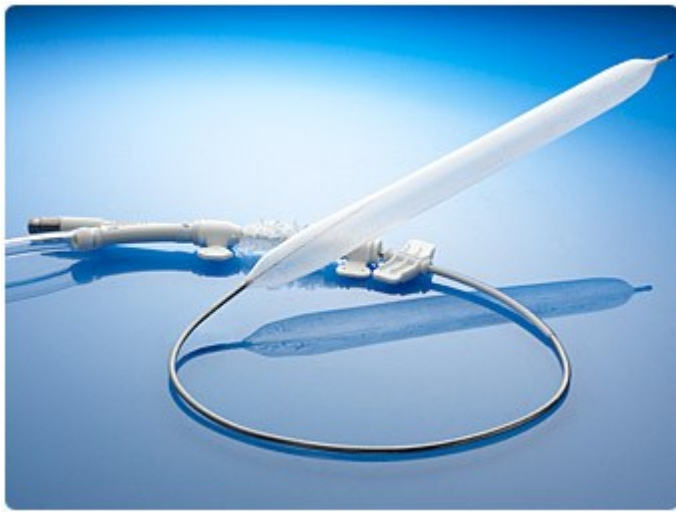


FIGURA 14. Contropulsatore aortico (<https://manualidimedicina.blogspot.com/2017/03/principi-di-contropulsazione-aortica.html?view=flipcard>)

Gli elementi essenziali di un sistema di contropulsazione consistono in una console di comando e in un catetere a palloncino: il catetere viene situato all'interno dell'aorta entrando dall'arteria femorale per mezzo di una procedura condotta in anestesia locale e viene successivamente collegato ad un dispositivo esterno che permette di gonfiare e sgonfiare il palloncino, rispettivamente durante la diastole e la sistole ventricolare, al fine di agevolare l'irrorazione di organi e tessuti.

Il sito ottimale di inserzione del catetere è l'arteria femorale, alla quale si accede per via percutanea o per via chirurgica. Si posiziona il palloncino all'interno dell'aorta a livello del tratto toracico discendente, subito al di sotto dell'origine dell'arteria succlavia, e viene insufflato con un determinato volume di gas durante la diastole e sgonfiato durante la sistole.

Il catetere entra nell'arteria femorale e viene spinto lungo l'aorta in modo retrogrado fino a che la punta del catetere non è posizionata subito dopo l'arteria succlavia sinistra. Il gold standard per il corretto posizionamento del catetere avviene tramite ecocardiografia transesofagea, anche se spesso si utilizza l'arteriografia e/o la radiografia standard (di scarsa sensibilità diagnostica).

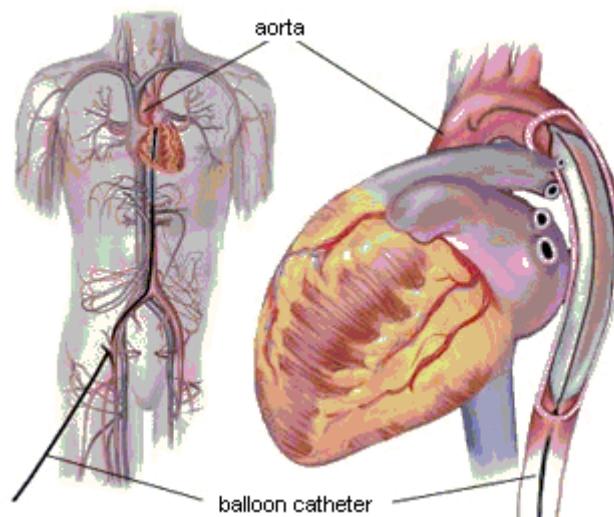


FIGURA 16. Corretto posizionamento del catetere (<https://manualidimedicina.blogspot.com/2017/03/principi-di-contropulsazione-aortica.html?view=flipcard>)

Il gonfiaggio del palloncino in diastole determina un aumento della pressione diastolica ed aumenta di conseguenza il flusso sanguigno coronario. Lo sgonfiamento del palloncino, immediatamente prima della sistole, facilita lo svuotamento ventricolare, con conseguente aumento della portata cardiaca.

Questo determina minore lavoro del miocardio, minor consumo di ossigeno ed aumenta la gittata cardiaca [8].

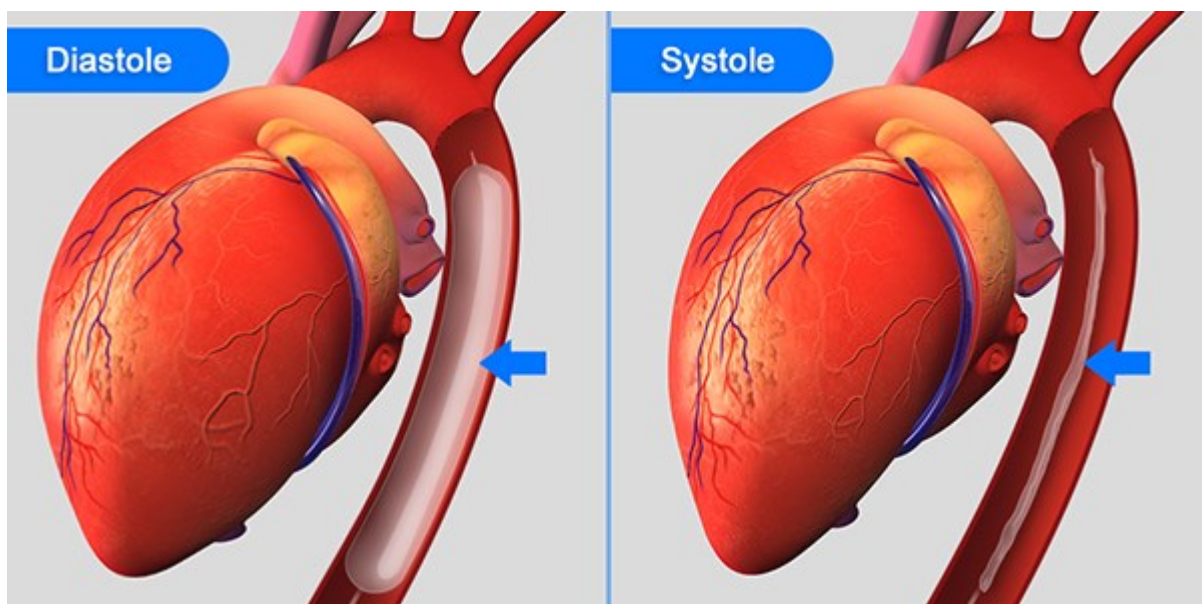


FIGURA 15. Gonfiaggio e sgonfiamento del palloncino al variare delle fasi di diastole e sistole (<https://manualidimedicina.blogspot.com/2017/03/principi-di-contropulsazione-aortica.html?view=flipcard>)

Per quanto riguarda il timing di gonfiaggio del palloncino, quest'ultimo deve dilatarsi dopo la chiusura della valvola aortica, per evitare un aumento importante del postcarico sul ventricolo sinistro e deve riempirsi sufficientemente da poter occludere l'aorta toracica discendente. L'uso del contropulsatore aortico deve aumentare il più possibile la fase diastolica, evitando al tempo stesso che il palloncino rimanga gonfiato all'apertura della valvola aortica.

Dopo lo svezzamento dal contropulsatore, il palloncino non va lasciato in sede in stand-by, per l'elevato rischio di trombosi ed embolie. Per questo motivo, solitamente il paziente viene svezzato progressivamente, al miglioramento degli indici emodinamici e degli indici di perfusione periferica, con una riduzione progressiva del tempo di gonfiaggio del palloncino.

Weaning of IABP

- Timing of weaning
 - Patient should be stable for 24-48 hours
- Decreasing inotropic support
- Decreasing pump ratio
 - From 1:1 to 1:2 or 1:3
- Decrease augmentation
- Monitor patient closely
 - If patient becomes unstable, weaning should be immediately discontinued

Weaning should only be attempted on order of a physician.

FIGURA 17. Svezzamento dal contropulsatore aortico (<https://manualidimedicina.blogspot.com/2017/03/principi-di-contropulsazione-aortica.html?view=flipcard>)

I palloncini che vengono posizionati per via chirurgica richiedono una rimozione chirurgica e se vengono posizionati al di sopra del legamento inguinale presentano un alto tasso di sanguinamento retroperitoneale.

In caso di gravi arteriopatie periferiche, la via femorale può risultare non accessibile o non preferibile e in questo caso si può optare per un accesso sottoclaveare: il palloncino viene fatto avanzare in maniera anterograda subito dopo al punto di emergenza dell'arteria succlavia sinistra, in modo tale che la punta del catetere si trovi al livello dello iato diaframmatico. In quest'ultimo caso è obbligatorio eseguire un'ecocardiografia trans-esofagea per il corretto posizionamento del palloncino.

Nel tempo il sistema si è sviluppato in termini di materiali e dimensioni e ad oggi si hanno palloncini di diversa taglia (30-50 ml) con strutture in simil poliuretano e controllers esterni. I cateteri moderni sono differenti in termini di lunghezza e diametro per adulti e per bambini (cosa tutt'altro che scontata!). Le forme per adulti hanno generalmente un volume di riempimento di circa 25-50 ml, con un palloncino di dimensioni standard pari a 40 ml di elio. Come gas per riempire il palloncino viene utilizzato l'elio poiché, essendo un gas non esplosivo, chimicamente inerte e a bassa densità, permette di effettuare il gonfiaggio e lo sgonfiaggio del palloncino molto velocemente e le sue caratteristiche chimico-fisiche limitano il danno di embolia gassosa in caso di rottura del palloncino.

3.2 EFFETTI EMODINAMICI

Sono due i principali effetti emodinamici che genera il palloncino del contropulsatore aortico: durante la fase di diastole il palloncino si gonfia, aumentando la pressione diastolica a monte e migliorando la pressione di perfusione cardiaca e cerebrale. Il secondo effetto principale è che il palloncino si sgonfia subito prima che si apra la valvola aortica, riducendo i valori di pressione arteriosa telediastolica e abbassando ulteriormente il postcarico.

Per poter funzionare al meglio, il sistema richiede che il paziente sia in grado di generare almeno una minima contrazione. Con l'utilizzo del contropulsatore aortico si verifica un aumento del flusso coronarico diastolico tra l'87% e il 117% rispetto alle condizioni di base.

3.3 INDICAZIONI, CONTROINDICAZIONI E COMPLICANZE

Le indicazioni assolute per l'utilizzo di un contropulsatore aortico sono lo shock cardiogeno, l'insufficienza mitralica acuta severa, l'angina pectoris instabile, lo scompenso cardiaco sinistro post-cardiochirurgico e la perforazione del setto inter-ventricolare post-infarto. Se si dovesse verificare una delle condizioni appena elencate, non dovrebbe essere ritardato il suo utilizzo.

Fra le indicazioni relative per l'utilizzo del contropulsatore si trovano le procedure d'angioplastica ad alto rischio, pazienti instabili dopo angioplastica, concomitante disfunzione ventricolare sinistra e stunning miocardico persistente. In questi casi si ha un aumento di tensione della parete ventricolare sinistra e un aumento del consumo di ossigeno, per cui il contropulsatore ha lo scopo sia di ridurre la tensione sia di ridurre il consumo di ossigeno.

In questi casi l'utilizzo del contropulsatore non ha mostrato un impatto sulla mortalità della popolazione di pazienti che vengono sottoposti ad angioplastica ad alto rischio, a differenza di quanto dimostrato su pazienti con shock cardiogeno.

Alcuni studi hanno evidenziato che, per i pazienti con coronaropatia e shock cardiogeno post-infarto aiutati dal contropulsatore, si notava una netta riduzione della mortalità a 6 mesi rispetto alla sola terapia medica. Altri studi hanno dimostrato come, nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione d'emergenza o d'urgenza post-infarto miocardico, coloro supportati preventivamente dal contropulsatore mostrino una ridotta mortalità rispetto agli altri (5,3-8,8% vs 11,8-28,2%).

Fra le controindicazioni relative all'utilizzo del contropulsatore ci sono gli aneurismi dell'aorta, la presenza di un'ateromatosi aortica severa e calcifica, una recente chirurgia vascolare aortica ed un'insufficienza valvolare aortica moderata o severa.

L'unica controindicazione assoluta è la presenza di un'insufficienza valvolare aortica severa: in questo caso si verifica un sovraccarico di volume di pressione per il ventricolo sinistro durante l'aumento di pressioni in diastole.

Il tasso di complicazione dell'utilizzo del contropulsatore è circa 5-10%, di cui severo intorno al 3%. Tra le complicazioni più gravi c'è l'ischemia severa dell'arto o amputazione, infezione, sanguinamento maggiore, ischemia viscerale o spinale [9].

CAPITOLO 4

L'APPLICAZIONE DEGLI MCS PER TESTARE IL CONTROPULSATORE AORTICO

4.1 COSTRUZIONE DI UN MOCK CIRCULATORY SYSTEM

Nel campo della ricerca cardiovascolare, i mock circulatory systems (MCS) sono molto versatili e vengono utilizzati per studiare una vasta gamma di problemi emodinamici. MCS con diversa complessità sono stati usati per testare le varie prestazioni dei modelli di dispositivi di assistenza cardiaca disponibili in commercio. Ad esempio, sono stati implementati MCS per studiare e testare lo sviluppo del contropulsatore aortico (IABP).

Il contropulsatore aortico fornisce supporto cardiaco in varie circostanze cliniche e chirurgiche e, date le condizioni mediche del paziente che riceve una terapia col contropulsatore, riesce a funzionare anche ad una bassa gittata cardiaca e ad una rigidità aortica maggiore.

Per testare l'IABP è stato ideato e costruito un mock circulatory system ibrido che avesse le sezioni numeriche e fisiche connesse da un'interfaccia elettroidraulica e che presentasse una corretta anatomia arteriosa [4]. L'idea era quella di progettare un MCS che fosse in grado di eseguire test in svariate condizioni di applicazione e che potesse controllare le tempistiche di inflazione e deflazione del palloncino del contropulsatore.

In questo capitolo verranno fornite una serie di informazioni dettagliate riguardo alla costruzione di un MCL adatto a testare un contropulsatore aortico.

Gli elementi che compongono l'MCS sono:

- **Aorta artificiale:** presenta le dimensioni di una vera aorta ed è realizzata con un composto in poliuretano. Il tratto principale comprende 14 diramazioni: carotide destra e sinistra, coronaria destra e sinistra, succlavia destra e sinistra, splenica, mesenterica, renale destra e sinistra, femorale destra e sinistra, femorale profonda destra e sinistra.

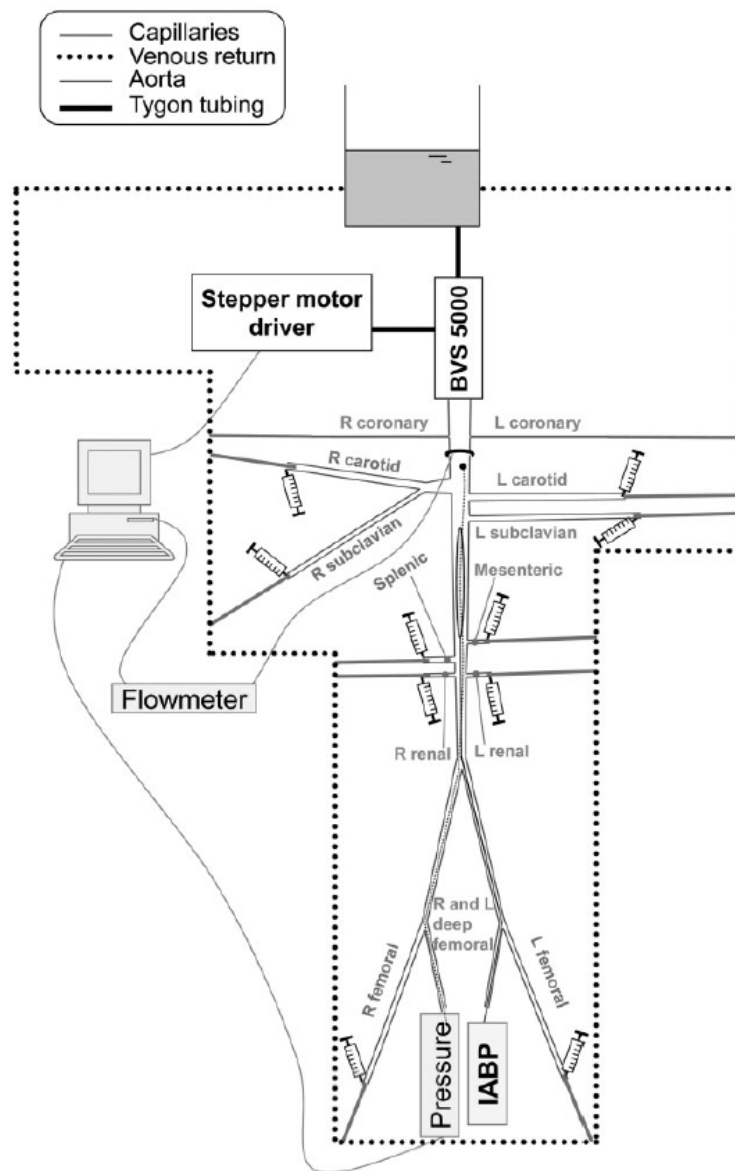
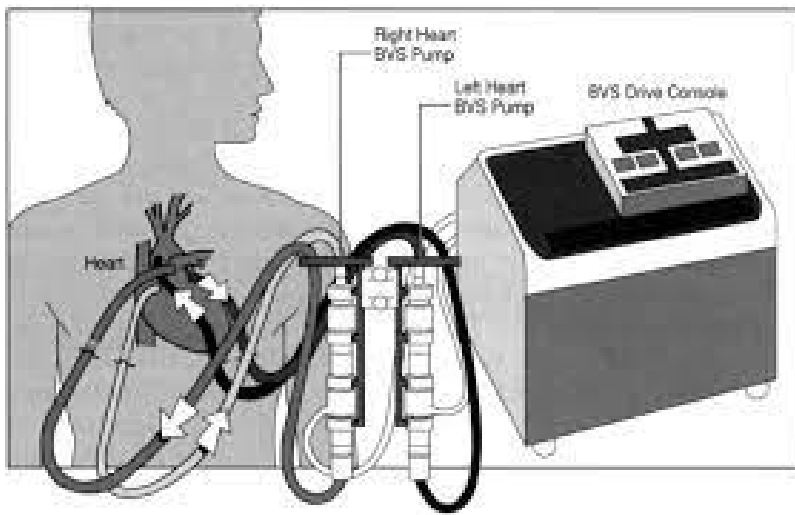


FIGURA 18. Rappresentazione schematica del mock circulatory system (A Mock Circulatory System With Physiological Distribution of Terminal Resistance and Compliance: Application for Testing the Intra-Aortic Balloon Pump)

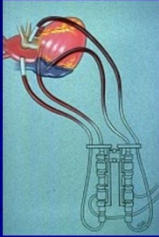
Rispetto all'arco aortico umano, quello del modello è stato raddrizzato, mentre le dimensioni e le proprietà elastiche dei rami sono fedeli a quelle del sistema cardiovascolare.

- Contropulsatore aortico: è stato fatto avanzare un palloncino da 40 cc (centimetri cubi) nell'aorta, attraverso il ramo iliaco sinistro, che è stato azionato dal contropulsatore aortico. Attraverso il pannello di controllo del contropulsatore, si possono selezionare differenti frequenze di assistenza;
- Cuore artificiale: il dispositivo di assistenza ventricolare BVS 5000 ha fornito un flusso pulsatile nel modello sperimentale. Il BVS 5000 è un dispositivo con due camere, il ventricolo sinistro (LV) e l'atrio sinistro (LA). È guidato da un motore esterno, connesso al ventricolo sinistro, che può generare una varietà di forme d'onda del flusso, gestendo la gittata sistolica e la durata sistolica e diastolica [9]. Il BVS 5000 è indipendente dal postcarico ed è adatto a testare l'IABP;



Abiomed 5000

- Extracorporeal
- Pneumatic pulsatile pumps
- Uni- or biventricular support
- Bridge to transplant
- Easy to insert and operate so used in community hospitals
- Flows 6L/min



Circulation 2005;112:438-448

FIGURA 19. Dispositivo di assistenza BVS 5000 (ABIOMED BVS 5000 Assist Device: Experience at Baylor University Medical Center)

- Capillari: la resistenza totale (R) implementata nel modello è stata divisa in prossimale (R_{prox}) e terminale (R_{term}). La geometria dell'aorta rappresenta la R_{prox} , mentre i capillari rappresentano la R_{term} ;
- Siringhe: anche la conformità totale (C) del modello sperimentale è stata divisa in prossimale (C_{prox}) e terminale (C_{term}). Le proprietà elastiche dell'aorta determinano la C_{prox} , mentre la C_{term} è stata implementata da siringhe. Ogni siringa è un modello Windkessel con aria all'interno.

Di seguito è descritto il procedimento di costruzione dell'MCS, utilizzando gli elementi appena elencati.

Il ventricolo sinistro del BVS 5000 è stato connesso all'aorta artificiale, mentre l'atrio sinistro è stato collegato ad un serbatoio, a cui è fornita una pressione di 10 mmHg. I termini di tutti i rami aortici sono stati provvisti di un capillare di adeguate dimensioni e di una siringa di adeguate capacità d'aria, allo scopo di fornire una distribuzione fisiologica di resistenza e conformità attraverso l'aorta artificiale. I termini dei rami sono stati collegati ad un tubo di drenaggio in silicone con 8 mm di diametro interno (ID), rappresentante il sistema venoso, a sua volta collegato al serbatoio. I rami femorali profondi dell'aorta artificiale sono stati utilizzati per l'inserimento del contropulsatore aortico e dei cateteri a pressione.

Per simulare il più fedelmente possibile le condizioni di un paziente, il motore induce nel ventricolo sinistro una gittata cardiaca di 2,7 l/min e la frequenza cardiaca è stata impostata a 60 battiti al minuto (bpm). La messa a punto dei tempi di gonfiaggio e sgonfiamento del palloncino è stata possibile tramite il pannello di controllo del contropulsatore.

Inoltre, per riuscire a riprodurre più situazioni possibili, l'MCS è stato assemblato su una piattaforma con cardini per poter simulare diverse posture del paziente tramite diverse inclinazioni della piattaforma.

Infine, come fluido di prova è stata utilizzata acqua a temperatura ambiente (20°C), perché è stato dimostrato da alcuni studi [10] che la viscosità del fluido utilizzato nell'MCS non influisce sui meccanismi di gonfiaggio e sgonfiamento del palloncino del contropulsatore e, per la misurazione della pressione, sono stati utilizzati cateteri di pressione con punta trasduttore.

4.2 METODI APPLICATI

Per ottenere i valori teorici richiesti di resistenza totale R per ogni ramo di questo modello sperimentale, ad esclusione dei rami coronarici, è stato necessario ridurre i 55 rami del modello computazionale a 12 rami, risolvendo resistenze in serie o in parallelo secondo concetti di circuito elettrico. Dal momento che la R prox in ogni ramo aortico è stata stimata essere approssimativamente tre ordini di grandezza più piccola dell'R necessaria per essere implementata in base ai valori derivati dal modello computazionale, è stata utilizzata l'approssimazione $R_{prox} = 0$ e la resistenza terminale (R_{term}) è stata implementata con tubi capillari di lunghezza (L) e diametro interno (ID) specifici.

Ad esempio, nel caso dell'arteria carotide sinistra $R_{prox} = 0,56$ mmHg/l/min, misurata dalle dimensioni del ramo, e $R = 230,7$ mmHg/l/min, derivata dal modello computazionale, quindi $R_{prox} \ll R$. I valori teorici di R per i 12 rami sono riportati nella tabella seguente.

Vessel	Resistance			Compliance	
	Theoretical R (mm Hg/L/min)	R_{term}		Theoretical C (mL/mm Hg *10 ⁻³)	C_{term} Syringe air volume (mL)
		Capillary L (cm)	Capillary ID (mm)		
Right coronary	2187.5	69.2	1.5	—	—
Left coronary	2187.5	69.2	1.5	—	—
Right carotid	230.7	14.7	2.0	1.4	10
Left carotid	230.7	14.7	2.0	1.4	10
Right subclavian	878.5	22.8	1.5	2.5	20
Left subclavian	878.6	22.8	1.5	2.5	20
Splenic	141.7	3.2	2.0	0.7	10
Mesenteric	116.4	—	—	9.1	60
Right renal	142.0	3.1	2.0	2.0	10
Left renal	142.0	3.1	2.0	2.0	10
Right femoral	223.4	12.4	2.0	3.6	40
Left femoral	223.4	12.4	2.0	3.6	40

FIGURA 20. Valori di resistenza e conformità per i rami aortici (A Mock Circulatory System With Physiological Distribution of Terminal Resistance and Compliance: Application for Testing the Intra-Aortic Balloon Pump)

Per quantificare la resistenza R_c non è stata utilizzata la formula di Poiseuille, dal momento che non può essere garantito ovunque il flusso laminare all'interno delle terminazioni capillari.

Sono stati misurati la caduta di pressione (ΔP) e il flusso (Q) attraverso ciascun tubo capillare ed è stato stimato un valore di $R_c = \Delta P/Q$ che corrispondesse alla pendenza della curva rappresentante l'andamento di $\Delta P/Q$. Ad esempio, per un tubo capillare di lunghezza 20 cm e diametro interno 1,5 mm, la pendenza della linea di caduta pressione-flusso è $R_c = 672,1$ mmHg/l/min in un intervallo di Q che va da 0 a 0,4 l/min. Una relazione tra la lunghezza del capillare e la R_c può essere così ottenuta per ogni diametro interno del capillare, fornendo un modo per convertire le dimensioni dei capillari in R_c .

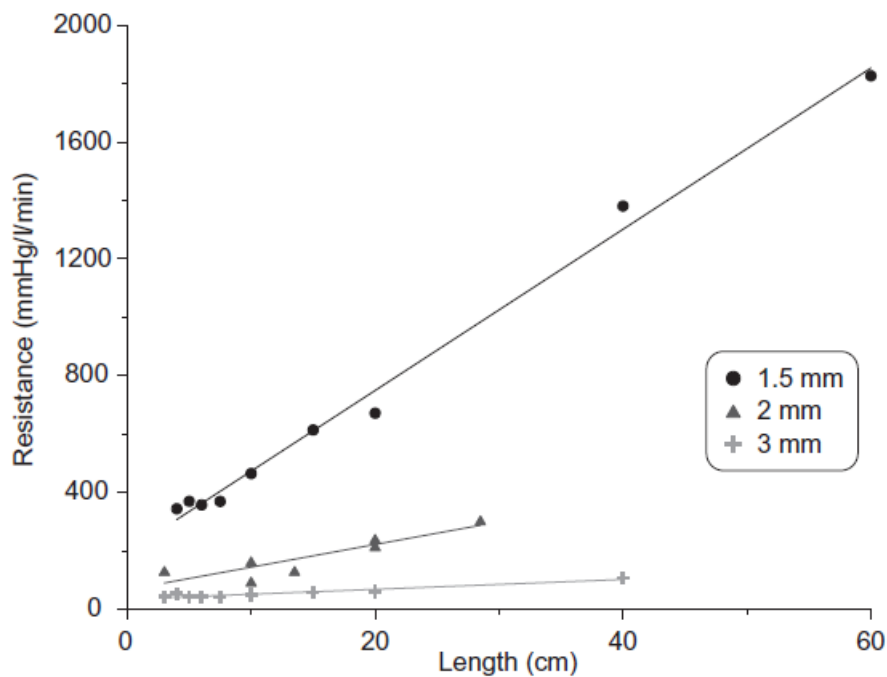


FIGURA 21. Relazione tra lunghezza dei tubi capillari e resistenza risultante per capillari di diverso diametro interno (A Mock Circulatory System With Physiological Distribution of Terminal Resistance and Compliance: Application for Testing the Intra-Aortic Balloon Pump)

In questo modo è stato possibile ricavare la combinazione corretta di lunghezza e diametro interno del capillare in modo che, per ogni ramo dell'aorta, $R_c = R$. Questo processo ha assicurato una distribuzione fisiologica della resistenza periferica attraverso il modello sperimentale.

I valori teorici richiesti della compliance totale C per ogni ramo del modello sperimentale sono stati derivati dal modello computazionale che segue lo stesso procedimento utilizzato per le resistenze e la C prox rappresenta la conformità dell'aorta artificiale.

Tutti i rami aortici sono stati chiusi alle loro estremità e l'aorta è stata riempita d'acqua per creare un volume chiuso, sufficiente affinché tutti i rami raggiungano il loro ID nominale senza allungarsi. Il volume (V) è stato gradualmente aumentato e diminuito di 60 ml con incrementi di 5 ml usando una siringa e la pressione (P) è stata misurata in continuo con un catetere con punta trasduttore, posizionato all'interno dell'aorta durante la fase di carico e scarico, per ottenere un "ciclo di conformità". La conformità $C = -dV/dP$, ad un certo livello di pressione, è la pendenza del ciclo di conformità a questa pressione. La distribuzione di C secondo il modello computazionale è stata approssimativamente implementata in questo modello sperimentale per la C term, utilizzando siringhe con volumi d'aria compresi tra 10 e 60 ml, con l'obiettivo di raggiungere una conformità totale di circa 1 ml/ mmHg. La conformità favorita da un certo volume d'aria v racchiuso in una siringa sotto pressione p può essere derivata dalla legge del gas, $p * v^n = const$, assumendo un processo isotermico ($n = 1$).

Per cercare di ottenere risultati simili tra la R teorica e sperimentale in ogni ramo, sono state effettuate misurazioni di caduta di pressione e di flusso attraverso ciascun ramo aortico. La pressione è stata misurata contemporaneamente nell'aorta e nel tubo venoso, rispettivamente all'ingresso e all'uscita di ogni ramo. Contemporaneamente una sonda di flusso è stata utilizzata per misurare il flusso alla radice aortica per indicare la portata totale nel sistema. Le misurazioni sono state ottenute a flusso costante di 3 l/min e sono state ripetute due volte per ciascun ramo.

Per gonfiare il palloncino si utilizza l'elio, che essendo un gas a densità minore ha anche un peso minore ed è possibile effettuare una contropulsazione efficace ad una frequenza di 130-140 battiti/min con un rapporto 1:1. Nell'eventualità che la contropulsazione non risulti efficace per problemi di ritmo e/o di frequenza, è opportuno utilizzare un rapporto maggiore (1:2, 1:3). Per questo motivo sulla console del contropulsatore è stata selezionata una frequenza di supporto di 1:2.

Un palloncino cilindrico da 40 cc è stato posizionato nell'aorta discendente, con la punta circa 2 cm sotto il ramo succlavio sinistro. La pressione aortica è stata misurata nell'arco aortico ed è stata utilizzata per valutare la contropulsazione: un aumento della pressione aortica diastolica precoce è dovuto al gonfiaggio del contropulsatore e una riduzione della pressione telediastolica è dovuta allo sgonfiamento. La pressione ventricolare sinistra è stata misurata

inserendo un catetere con punta trasduttore nella camera LV del BVS 5000 attraverso la valvola aortica. Anche la pressione all'interno del catetere IAB è stata registrata con un catetere con punta trasduttore ed è stata utilizzata come indicazione della tempistica del ciclo IAB. Il flusso aortico è stato misurato alla radice aortica e a monte della punta IAB, circa 1 cm sotto i rami della succlavia. La gittata cardiaca è stata derivata dalla forma d'onda del flusso della radice aortica.

4.3 RISULTATI OTTENUTI

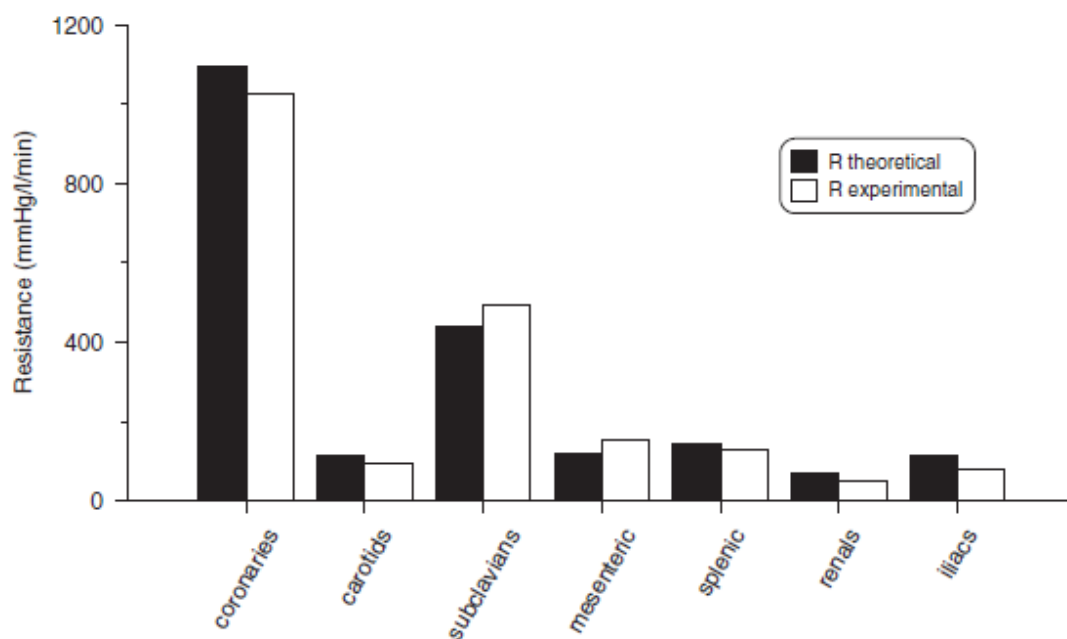


FIGURA 22. Le misurazioni della resistenza totale R mostrano una buona concordanza con i corrispondenti valori di resistenza totale teorica per tutti i vasi (A Mock Circulatory System With Physiological Distribution of Terminal Resistance and Compliance: Application for Testing the Intra-Aortic Balloon Pump)

Come mostra il grafico, la distribuzione della resistenza misurata per ciascun ramo aortico coincide quasi con la distribuzione R desiderata, derivata dal modello computazionale; infatti, la resistenza periferica totale del modello sperimentale è $20,3 \pm 3,3$ mmHg/l/min e dai calcoli basati sul modello computazionale avrebbe dovuto essere 19,8 mmHg/l/min!

La distribuzione del flusso per letto vascolare è fisiologica ed è in buon accordo con i valori riportati in letteratura, come illustra la tabella sottostante.

Vascular bed	% Flow (This model)	% Flow (Literature (20))	% Flow (Literature (21))
Coronaries	3.0 ± 0.4	—	4
Head	15.4 ± 0.6	14	13
Arms	5.3 ± 0.7	5	—
Abdomen	46.5 ± 1.3	53	48
Legs	31.2 ± 0.1	18	26

FIGURA 23. Distribuzione del flusso in questo modello sperimentale e confronto con dati precedentemente pubblicati (A Mock Circulatory System With Physiological Distribution of Terminal Resistance and Compliance: Application for Testing the Intra-Aortic Balloon Pump)

Un "ciclo di conformità", illustrante le fasi di carico e scarico dell'aorta, è stato derivato da misurazioni della pressione aortica sotto un volume racchiuso, rispettivamente crescente e decrescente in modo graduale. L'isteresi tra le due linee è correlata alle proprietà viscoelastiche del materiale della parete aortica. Un valore di C prox di 0,64 ml/mmHg è stato ricavato come la pendenza della retta congiungente i punti medi tra la curva di carico e la curva di scarico per valori di pressione compresi tra 70 e 120 mmHg.

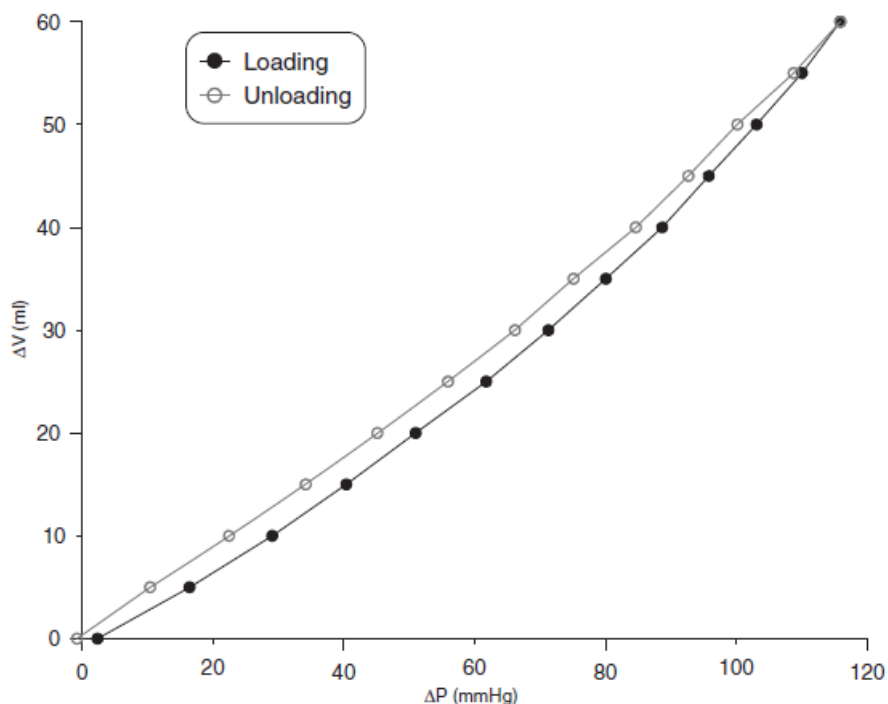


FIGURA 24. Relazione tra la variazione di pressione (ΔP) e la variazione di volume (ΔV), rispetto a P e V iniziali, nell'aorta artificiale per il calcolo della conformità prossimale (A Mock Circulatory System With Physiological Distribution of Terminal Resistance and Compliance: Application for Testing the Intra-Aortic Balloon Pump)

La conformità totale del modello sperimentale è ottenuta come somma della C_{prox} e della C_{term} di tutti rami aortici, in cui la C_{term} è stata calcolata ad una pressione media di esercizio di 95 mmHg e ha portato a $\Sigma C_{term} = 0,3 \text{ ml/mmHg}$ su tutti i rami. Il valore risultante della conformità totale C , di $0,94 \text{ ml/mmHg}$, si trova in un intervallo fisiologico.

Nella figura *b* che segue, sono mostrate le misurazioni per battiti non assistiti della pressione ventricolare sinistra, della radice aortica e del flusso, ottenute da pazienti con supporto IABP 1:2 prima dell'intervento chirurgico per il posizionamento di VAD. La pressione aortica media era di 80 mmHg e il flusso aortico medio era di $3,0 \text{ l/min}$ a una frequenza cardiaca di 71 bpm. Sia la forma che le dimensioni delle forme d'onda in vitro sono simili a quelle misurate in vivo.

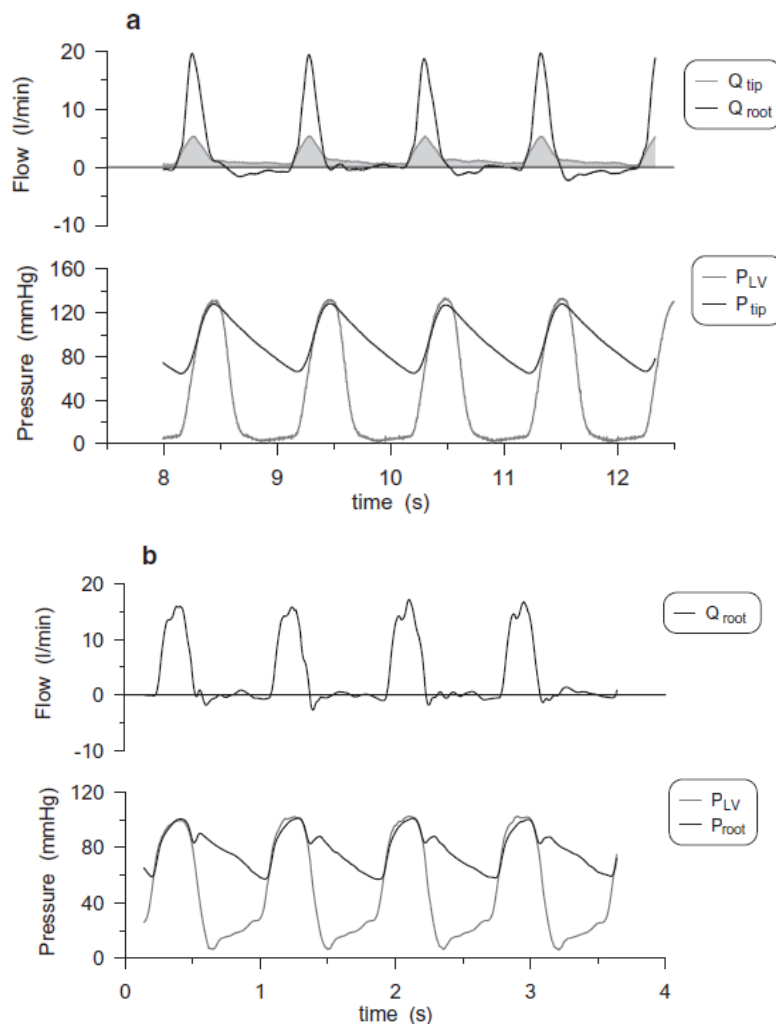


FIGURA 25. Misurazioni di pressione e flusso nell'aorta senza il contropulsatore (a) in vitro e (b) in vivo (A Mock Circulatory System With Physiological Distribution of Terminal Resistance and Compliance: Application for Testing the Intra-Aortic Balloon Pump)

Nei grafici Q tip è il flusso misurato a 2 cm distali dalla punta del palloncino, Q root è il flusso misurato alla radice aortica, P_{LV} è la pressione ventricolare sinistra, P tip è la pressione aortica misurata distale dalla punta del palloncino nell'arco aortico, P root è la pressione della radice aortica. Come risultato si nota un buon accordo qualitativo e quantitativo in termini di forma e dimensione tra le forme d'onda in vivo e in vitro.

Le forme d'onda della pressione e del flusso aortico registrate nell'MCS durante la contropulsazione IABP sono mostrate di seguito.

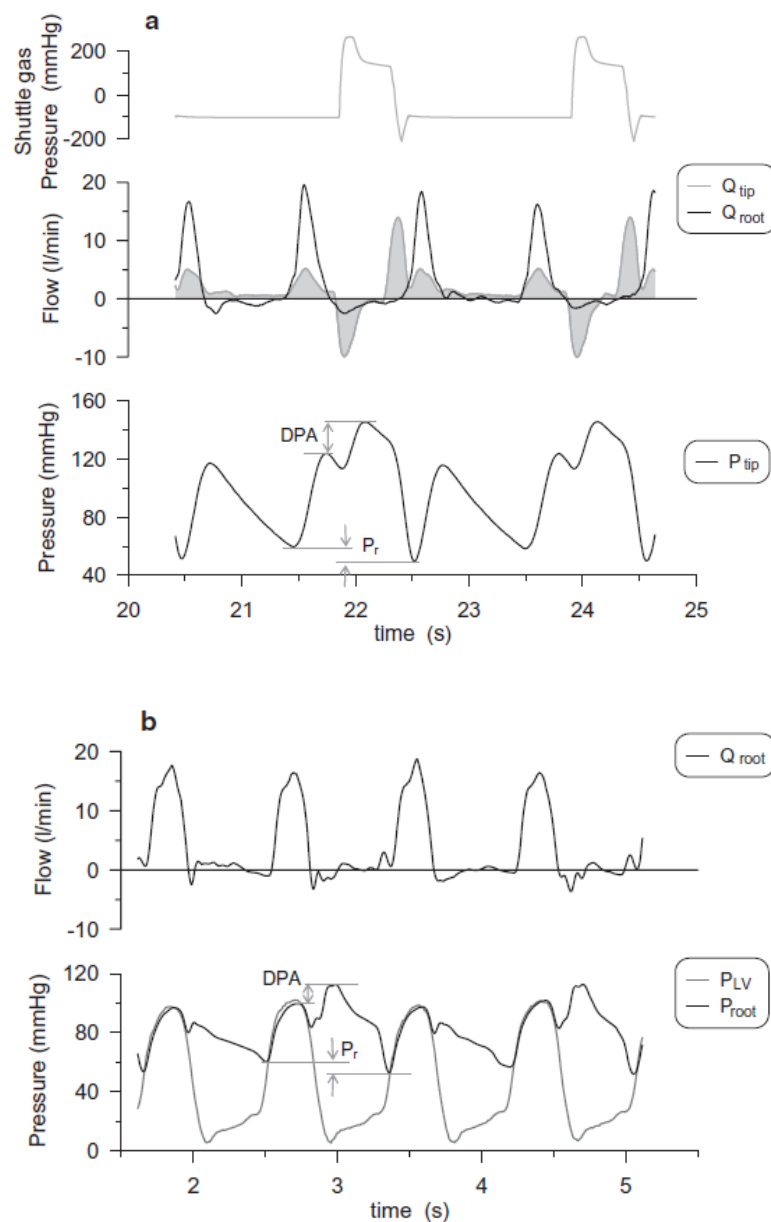


FIGURA 26. Misurazioni di pressione e flusso nell'aorta durante 1:2 contropulsazione IABP (a) in vitro e (b) in vivo (A Mock Circulatory System With Physiological Distribution of Terminal Resistance and Compliance: Application for Testing the Intra-Aortic Balloon Pump)

Nei grafici, DPA indica l'aumento precoce della pressione aortica diastolica, mentre Pr indica la riduzione della pressione aortica telediastolica.

Le caratteristiche della contropulsazione sono facilmente distinguibili:

1. Aumento precoce della pressione aortica diastolica durante il gonfiaggio IAB
2. Riduzione della pressione diastolica finale al termine dello sgonfiamento IAB
3. Punto di flesso all'inizio dello sgonfiamento
4. Il volume del flusso spostato durante il gonfiaggio e lo sgonfiamento IAB è chiaramente visibile sulla forma d'onda del flusso misurata a monte della punta IAB

I dati in vivo raccolti nell'ambiente clinico sopra descritto alla frequenza di assistenza 1:2 mostrano la somiglianza nella forma e nelle dimensioni con le corrispondenti forme d'onda ottenute nell'MCS.

Forme d'onda di pressione e flusso misurate in questo MCS hanno mostrato caratteristiche fisiologiche sia quando l'MCS è stato testato in isolamento sia quando è stato valutato durante la contropulsazione. Il confronto con i dati in vivo corrispondenti ha ulteriormente enfatizzato il profilo emodinamico fisiologico raggiunto nell'MCS. Inoltre, la conformità totale misurata e la resistenza totale rientravano in un intervallo fisiologico. L'assegnazione di una resistenza e conformità terminale fisiologicamente corrette in ciascun ramo aortico era necessaria per ottenere una distribuzione di flusso fisiologica in tutto l'MCS. Anche se i rami addominali e delle gambe hanno poca importanza per l'emodinamica dell'IABP, sono vitali per la distribuzione complessiva del flusso.

Una caratteristica positiva di questo MCS è il motore flessibile utilizzato per fornire un flusso pulsatile. Era possibile regolare molto accuratamente la durata di sistole e diastole tramite il software che controlla il motore: in questo modo si conosceva in modo preciso l'inizio della diastole. Con tale controllo sull'inizio della diastole, l'inizio del gonfiaggio del palloncino può essere impostato in modo che coincida esattamente con la chiusura della valvola aortica utilizzando la console IABP. Il motore è indipendente dal postcarico e può generare una grande varietà di profili di flusso personalizzati in modo molto riproducibile. L'MCS sviluppato in questo studio è stato testato utilizzando l'IABP e come fluido di prova è stata utilizzata l'acqua, in accordo col fatto che la viscosità del fluido è improbabile che influisca sui meccanismi di apertura e chiusura del palloncino.

Pertanto, replicare le proprietà reologiche del sangue non era considerato necessario ed è stata prestata attenzione che la lunghezza del tubo capillare adatta ad ogni ramo arterioso sia stata calcolata per compensare la minore viscosità dell'acqua rispetto al sangue. Personalmente, ritengo invece che la scelta di utilizzare come fluido il sangue, essendo un fluido non newtoniano a causa della sua componente corpuscolare, a differenza dell'acqua, possa influire notevolmente, soprattutto quando si lavora con vasi di piccolo diametro. La viscosità dinamica del sangue è 4 volte superiore a quella dell'acqua, quindi nella microcircolazione capillare, ad esempio, gli effetti della presenza dei globuli rossi (parte corpuscolare del sangue) sulla risposta allo scorrimento non possono essere trascurati.

Quando altri VAD vengono testati nello stesso MCS, potrebbe essere appropriato usare una soluzione di acqua e glicerina, nel qual caso la lunghezza dei tubi capillari dovrebbe essere regolata di conseguenza. In altri studi sugli MCS, che richiedono un analogo del sangue, la percentuale in volume raccomandata di glicerina in questa soluzione varia tra il 30 e il 40%.

Si prevede inoltre che fenomeni di meccanica dei fluidi, come la propagazione e le riflessioni delle onde, potrebbero essere esaminati in questo MCS; aumentando o diminuendo la resistenza terminale di uno, alcuni o tutti i rami aortici si consente di simulare l'emodinamica di pazienti con malattie arteriose attraverso l'attuazione di modifiche relativamente facili.

L'MCS è stato progettato per funzionare a una gittata cardiaca di 2,7 l/min. Anche se apparentemente basso, questo output cardiaco è fisiologicamente realistico per i pazienti che richiedono un supporto VAD. Il meccanismo di impedimento del flusso sistolico coronarico non è stato riprodotto nell'MCS, portando di conseguenza ad un flusso coronarico prevalentemente sistolico nel sistema. Un valore fisiologico della resistenza microvascolare coronarica media, sulla base dei dati dei pazienti, era comunque implementato in ogni vaso coronarico. Si potrebbe ottenere un miglioramento rispetto all'attuale MCS implementando un meccanismo per la simulazione dell'impedimento del flusso sistolico coronarico. Inoltre, l'MCS sviluppato in questo lavoro non include il ventricolo e l'atrio destri, o la circolazione polmonare, perché gli effetti di questi componenti non sono rilevanti per l'assistenza IABP. Se altri LVAD sono testati in questo MCS, deve essere presa in considerazione l'aggiunta di questi componenti.

Gli articoli di letteratura che approfondiscono questo argomento sono [4], [11], [12], [13].

CONCLUSIONI

Da quando è stato sviluppato uno dei primi MCL, il loro numero e la loro complessità sono aumentati rapidamente nel corso degli anni. Gli MCL svolgono un ruolo chiave nello sviluppo di un'ampia gamma di dispositivi di assistenza cardiaca. La loro ripetibilità (possibilità di riutilizzo nel testare più dispositivi di assistenza cardiaca), flessibilità e controllabilità ne fanno una piattaforma preziosa per accedere alle prestazioni dei CAD preliminari agli studi in vitro. Un numero crescente di ricercatori ha sviluppato un sistema in grado di riprodurre un'ampia varietà di condizioni del paziente, inclusi riposo, esercizio, diversi gradi di insufficienza cardiaca, ipertensione e insufficienze valvolari.

Il principale vantaggio dell'MCS descritto più in dettaglio in questo lavoro è l'uso combinato delle seguenti nuove caratteristiche: piattaforma che consente una simulazione di varie posture del paziente, distribuzione fisiologica del flusso nell'aorta e 12 vasi ramificati, aorta artificiale anatomicamente corretta.

Queste caratteristiche rendono l'MCS versatile e gli consentono di testare non solo i LVAD, ma anche di studiare in modo più ampio questioni emodinamiche. Inoltre, per quanto riguarda il caso di prova presentato in questo lavoro, c'è anche l'ulteriore vantaggio del controllo preciso sul tempismo del palloncino IABP, ottenuto attraverso la sincronizzazione tra il motore del LVAD e l'IABP.

Sebbene l'MCS sviluppato sia messo a punto per testare l'IABP, lo scopo del suo utilizzo è più ampio. Il suo design semplice e flessibile consente di studiare altri LVAD e altri problemi emodinamici, attuando alcuni aggiustamenti.

Dall'analisi condotta in questo lavoro, ritengo che la ricerca scientifica debba insistere nell'approfondimento dello studio e della progettazione degli MCS, poiché credo che siano un'importante piattaforma versatile, utile all'implementazione di una vastissima gamma di dispositivi di assistenza cardiaca. Il loro continuo sviluppo e perfezionamento porterebbe ad una svolta non indifferente in ambito medico se pensiamo all'elevata richiesta di trapianti cardiaci rispetto alla mancanza di organi provenienti da donatori o all'invecchiamento medio della popolazione e la conseguente crescita di richiesta di dispositivi cardiaci. L'implementazione di questi dispositivi, purtroppo, è ancora relativamente limitata anche a causa dei rilevanti costi dovuti sia al dispositivo stesso, sia alle cure mediche a cui il paziente è

sottoposto prima e dopo l'operazione, sia alle possibili complicanze operatorie e postoperatorie che ne incrementano notevolmente il costo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Cappon F., Wu T., Papaioannou T., Du X., Hsu P. and Khir A., “Mock circulatory loops used for testing cardiac assist devices: A review of computational and experimental models”, *Artif Organs*, 2021;
- [2] Dee Unglaub Silverthorn, 2020, “Fisiologia umana Un approccio integrato”, Pearson;
- [3] Francesca M. Susin., *Dinamica dei fluidi per il Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica*
- [4] Kolyva C, Biglino G, Pepper JR, et al., “A mock circulatory system with physiological distribution of terminal resistance and compliance: application for testing the intra-aortic balloon Pump”, *Artif Organs*, 2012;
- [5] Pontrelli G. and Rossoni E., “Numerical modelling of the pressure wave propagation in the arterial flow”, *Int J Numer Methods Fluids*, 2003;
- [6] Pantalos GM, Koenig SC, Gillars KJ, et al., “Characterization of an adult mock circulation for testing cardiac support devices”, *ASAIO J*, 2004;
- [7] Humanitas research hospital, <https://www.humanitas.it/enciclopedia/strumenti-medici/contropulsatore-aortico/>
- [8] C. Mariotti, “Gestione del contropulsatore aortico”, 2019
<https://www.nurse24.it/specializzazioni/cardiologia/infermiere-di-emo-dinamica-e-gestione-del-contropulsatore-aortico.html>
- [9] Manuale di medicina intensiva, Principi di contropulsazione aortica, Capitolo 12.4, <https://manualidimedicina.blogspot.com/2017/03/principi-di-contropulsazione-aortica.html?view=flipcard>
- [10] Papaioannou TG, Mathioulakis DS, Nanas JN, et al., “Arterial compliance is a main variable determining the effectiveness of intra-aortic balloon counterpulsation: quantitative data from an in vitro study”, *Med Eng Phys*, 2002;
- [11] G. Kimble Jett (Director, Mechanical Circulatory Assistance), “ABIOMED BVS 5000 Assist Device: Experience at Baylor University Medical Center”, *Baylor University Medical Center Proceedings*, 1993
- [12] Ferrari G, Khir AW, Fresiello L, et al., “Hybrid model analysis of intra-aortic balloon pump performance as a function of ventricular and circulatory parameter”, *Artif Organs*, 2011;
- [13] Boone AC, Gregory SD, Wu EL, et al., “Evaluation of an intraventricular balloon pump for short-term support of patients with heart failure”, *Artif Organs*, 2019;