

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI INGEGNERIA

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Dipartimento di Ingegneria Industriale

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

SVILUPPO DI UN CUORE ARTIFICIALE TOTALE

Relatore

Prof. Andrea Bagno

Correlatore

Prof. Gino Gerosa

Dott.ssa Assunta Fabozzo

Laureando

Andrea Manfrin

1183761

16 Dicembre 2019

A.A. 2019/2020

*Se non puoi essere un pino in cima alla collina
sii una macchia nella valle, ma sii
la migliore, piccola macchia accanto al ruscello
sii un cespuglio, se non puoi essere un albero.*

*Se non puoi essere un cespuglio, sii un filo d'erba
e rendi più lieta la strada
se non puoi essere un luccio, allora sii solo un pesce persico-
ma il persico più vivace del lago!*

*Se non puoi essere un'autostrada, sii solo un sentiero
se non puoi essere il sole, sii una stella
Non è grazie alle dimensioni che vincerai o perderai
sii il meglio di qualunque cosa tu possa essere.*

Douglas Malloch

Indice

Abstract	9
Introduzione	11
Capitolo 1: Fisiologia e Anatomia dell'apparato cardiocircolatorio	13
1.1 Il sistema cardiovascolare	13
1.2 Il cuore.....	14
1.3 Le valvole cardiache.....	15
1.4 Il ciclo cardiaco	16
Capitolo 2: Lo scompenso cardiaco	21
2.1 L'insufficienza cardiaca	21
2.2 Trapianto cardiaco.....	23
2.3 Tecnica chirurgica del trapianto cardiaco	23
2.4 Il trapianto cardiaco in Italia e il suo futuro	25
Capitolo 3: Dispositivi meccanici per l'assistenza al circolo.....	27
3.1 I dispositivi meccanici per l'assistenza al circolo: VAD e TAH	27
3.2 Dispositivi di assistenza ventricolare VAD	28
3.2.1 VAD a flusso pulsatile	29
3.2.2 Dispositivi di assistenza cardiocircolatoria a flusso continuo.....	31
3.3 VAD a flusso continuo con differenti tipi di pompe.....	31
3.3.1 VAD a flusso continuo con pompa centrifuga.....	31
3.3.2 VAD a flusso continuo con pompa assiale.....	33
3.4 Considerazioni finali sui VAD.....	36
3.5 Total Artificial Heart (TAH).....	37
3.5.1 Selezione dei pazienti per l'innesto di TAH	39
3.6 Dispositivo Jarvick 7.....	39
3.7 Dispositivo Syncardia	41

3.7.1	Impianto chirurgico del cuore artificiale totale Syncardia	42
3.8	Nuove prospettive di cuore artificiale totale	46
3.8.1	Reinheart	46
3.8.2	Helical Flow TAH (HFTAH)	49
3.8.3	OregonHeart	51
3.8.4	BiVACOR	53
3.8.5	Carmat	54
3.9	Confronto tra TAH: Syncardia e Carmat	56
Capitolo 4:	Verso un nuovo prototipo di cuore artificiale totale.....	59
4.1	Geometrie del dispositivo.....	61
4.2	Valvole cardiache.....	62
4.3	Alloggiamento valvolare	63
4.4	Attuazione push-pull	63
4.5	Pulsatilità.....	65
4.6	Membrana ibrida	66
Capitolo 5:	Materiali e metodi per realizzazione della camera ventricolare.....	67
5.1	Materiali per la realizzazione della camera ventricolare del cuore artificiale totale.....	68
5.1.1	PLA	68
5.1.2	HIPS	69
5.1.3	Limonene.....	69
5.1.4	PVA.....	70
5.1.5	Cristal Rubber	71
5.2	Strumentazione per la realizzazione della camera ventricolare del cuore artificiale	72
5.2.1	Stampante 3D Tevo Tarantula.....	72
5.2.3	Stampante 3d Makerbot Replicator 2X.....	73
5.2.4	Forno Vacuum Drying Oven.....	74
5.2.5	Software di disegno e Modellazione 3D	75

5.3 Stampa del modello 3D	76
5.3.1 Software di Stampa	76
5.3.2 Stampa 3D	78
5.4 Realizzazione del prototipo di cuore artificiale totale.....	79
5.4.1 Primo tentativo	81
5.4.2 Secondo tentativo	82
5.4.3 Terzo tentativo.....	83
5.4.4 Quarto tentativo.....	84
Capitolo 6. Setup Sperimentale	87
6.1 Strumentazione.....	87
6.1.1 Motore 12V DC Pololu Corporation.....	87
6.1.2 Arduino UNO e driver L298P	88
6.1.3 Meccanismo di attuazione	90
6.2 Prova fluidodinamica sperimentale	93
Capitolo 7. Risultati.....	95
7.1. Risultati della prova di funzionamento	95
7.2 Aspetti legati alle dimensioni della camera ventricolare	97
Conclusioni.....	99
Bibliografia.....	101
Ringraziamenti	111

Abstract

Lo scompenso cardiaco (o insufficienza) cardiaca è una pericolosa condizione clinica che colpisce il cuore compromettendone il corretto funzionamento. Esso è causato dall'incapacità del cuore di assolvere alla normale funzione contrattile di pompa e di soddisfare il necessario apporto di sangue a tutti gli organi del corpo. La miglior soluzione per pazienti affetti da grave scompenso cardiaco è il trapianto d'organo, che tuttavia attualmente presenta diversi limiti; i principali sono dovuti alla mancanza di organi disponibili, alla incompatibilità tra donatore e ricevente, alla difficoltà dell'intervento chirurgico. Diventa perciò ineludibile la messa a punto di dispositivi capaci di assistere il circolo, sia come ponte al trapianto per i pazienti in lista d'attesa, che come soluzione definitiva.

Negli ultimi cinquanta anni, due tipologie di dispositivi si sono sviluppate contemporaneamente: il VAD (dispositivo di assistenza ventricolare), e il TAH meglio conosciuto come cuore artificiale totale. Attualmente solo un TAH è stato approvato dalla FDA, il Syncardia; il CARMAT, il TAH progettato in Francia, è in corso di studio clinico. Però, per entrambi i dispositivi le prestazioni sono ben lontane da permettere un uso clinico in grado di soddisfare le caratteristiche, anche anatomiche, di tutti i pazienti.

In questo progetto di tesi è stata realizzata una camera ventricolare per un prototipo di TAH seguendo requisiti ben precisi. Si tratta di una fase del lavoro che è ancora lontana dalla realizzazione di un vero e proprio prototipo: ha consentito però di verificare la fattibilità di una particolare geometria di camera ventricolare, di accertare il meccanismo di attuazione non solo attraverso simulazioni numeriche, ma anche con prove a banco.

Sviluppi futuri saranno necessari per migliorare e/o correggere aspetti legati alle dimensioni e alla geometria della camera ventricolare al fine di ridurre gli ingombri complessivi; verranno effettuate prove fluidodinamiche più accurate relative alle misure di portata e di pressione, infine verrà posta maggior attenzione su nuove soluzioni per l'attuazione.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco o insufficienza cardiaca (*Heart Failure*, HF) è una complessa condizione clinica che compromette la funzionalità del cuore, provocando l'incapacità di fornire un'adeguata quantità di sangue rispetto alla richiesta dell'intero organismo. Nei casi di grave insufficienza cardiaca che non rispondono ad altre terapie mediche o chirurgiche, il trapianto di cuore risulta essere, attualmente, la terapia di elezione.

Come con qualsiasi intervento chirurgico, il trapianto cardiaco può comportare importanti complicazioni. I potenziali rischi di un trapianto di cuore possono includere: infezioni, sanguinamento, coaguli di sangue, vasculopatia, insufficienza renale o polmonare o peggiorato mancato funzionamento del cuore ricevuto e morte del paziente. Inoltre il sistema immunitario del ricevente può "rifiutare" l'organo del donatore: si parla in questo caso di rigetto.

Data la difficoltà della procedura chirurgica, dell'insufficiente numero di donatori, della mancata compatibilità tra donatore e ricevente, dell'aumento dell'aspettativa di vita, i tempi d'attesa per il trapianto di organo possono essere molto lunghi. In Italia, i tempi di attesa per un trapianto di cuore sono di 2,8 anni in media; in lista, nel maggio 2019, sono presenti 696 pazienti con una mortalità in lista d'attesa del 6,1%. Questi numeri sono destinati ad aumentare significativamente nel prossimo decennio.

Data la persistente limitazione di cuori donatori idonei, la sopravvivenza dei pazienti potrà essere assicurata solo grazie a dispositivi meccanici di assistenza circolatoria, concepiti come ponte al trapianto o come terapia definitiva. Infatti, è stata proprio la disparità numerica tra i pazienti in lista di attesa e il numero di organi disponibili che ha stimolato la ricerca di soluzioni alternative al trapianto per l'insufficienza cardiaca avanzata.

Durante il periodo di attesa del trapianto, vengono applicati dispositivi di assistenza meccanica al circolo "a ponte" (Bridge-To-Transplant, BTT). In alcuni casi, questi dispositivi possono anche essere concepiti come terapia finale (Destination Therapy, DT). Si tratta del cuore artificiale totale (Total Artificial Heart, TAH) e del dispositivo di assistenza ventricolare (Ventricular Assist Device, VAD).

Le prestazioni di questi dispositivi sono attualmente ben lontane da permetterne un uso clinico esteso, a causa della possibile presenza di incompatibilità anatomiche e dell'ingombro, della trasmissione di energia e dell'usura dei materiali. Un altro aspetto da non sottovalutare è la

riduzione della qualità di vita per i pazienti portatori di dispositivi di assistenza al circolo, in particolar modo per i portatori di TAH.

Vi è dunque la necessità di sviluppare nuovi dispositivi totalmente impiantabili, in grado di replicare al meglio le prestazioni del cuore naturale allo scopo di superare la carenza di organi, garantendo una accettabile qualità di vita dei pazienti.

L'obiettivo di questa tesi è pertanto la progettazione e lo sviluppo di un prototipo di camera ventricolare di cuore artificiale totale, nel rispetto di alcuni vincoli progettuali legati, in particolare, alle dimensioni, alla portata e alla emocompatibilità.

Capitolo 1: Fisiologia e Anatomia dell'apparato cardiocircolatorio

1.1 Il sistema cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare, riportato schematicamente in Figura 1.1, è formato da cuore, vasi sanguigni e sangue.

I vasi sanguigni si distinguono a seconda della loro funzione in arterie, vene e capillari; le prime prelevano il sangue dal cuore e permettono il suo flusso verso gli organi, mentre nelle seconde scorre il sangue che ritorna al cuore.

Il cuore è diviso da una parete centrale nella metà sinistra e destra. Ogni metà funziona come una pompa indipendente ed è costituita da due camere, atrio e ventricolo. L'atrio riceve il sangue di ritorno dai vasi sanguigni al cuore, mentre il ventricolo pompa il sangue dal cuore ai vasi sanguigni [1].

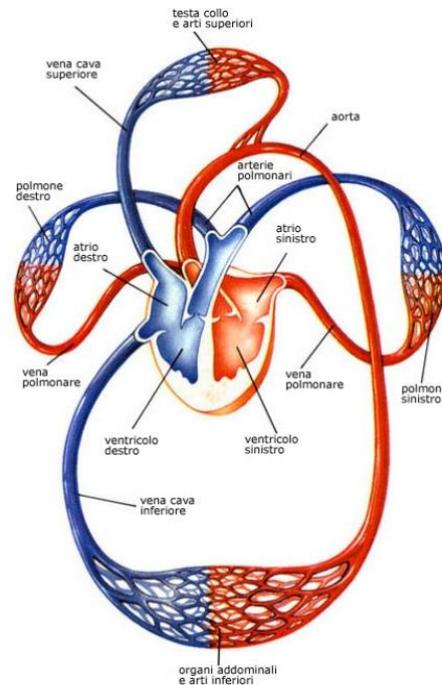


Figura 1.1: Sistema cardiovascolare: si distinguono la circolazione polmonare e la circolazione sistemica [2].

Dall'atrio destro il sangue fluisce nel ventricolo destro del cuore dove viene eiettato, attraverso le vene polmonari, ai polmoni, per riossigenarsi. Dai polmoni il sangue scorre verso l'atrio sinistro del cuore attraverso le vene polmonari.

L'insieme dei vasi sanguigni diretti dal ventricolo destro ai polmoni e di quelli che ritornano all'atrio sinistro viene definito circolazione polmonare.

Il sangue entrato nell'atrio sinistro, passa nel ventricolo sinistro. Successivamente, accede nell'arteria aorta che si ramifica in una serie di arterie sempre più piccole sino a formare una rete di capillari [1].

Dai capillari il sangue scorre all'interno di vene di diametro progressivamente maggiore, fino a confluire nella vena cava superiore, se il fluido arriva dalla parte superiore dell'organismo, e nella vena cava inferiore se proviene invece dalla parte inferiore dell'organismo. Le due vene cave si svuotano successivamente nell'atrio destro. L'insieme dei vasi che portano sangue dal lato sinistro del cuore ai tessuti e di quelli che ritornano al cuore dal lato destro viene definito circolazione sistemica [1].

1.2 Il cuore

Il cuore è un organo muscolare collocato all'interno della cavità toracica, avvolto da una sacca membranosa resistente detta pericardio. Quest'organo è composto principalmente dal miocardio ricoperto da strati esterni e interni di epitelio e tessuto connettivo, rispettivamente endocardio e epicardio.

Il cuore ha la forma di un tronco di cono ad asse obliquo rispetto al piano sagittale; nell'adulto pesa all'incirca 250-300 g, misurando 13–15 cm in lunghezza, 9–10 cm in larghezza e circa 6 cm di spessore [3].

Il cuore contiene quattro camere, come descritto precedentemente, due atri e due ventricoli speculari con funzione di doppia pompa. Gli atri sono camere di ricezione, mentre i ventricoli sono camere di eiezione [3] [4].

I vasi che originano dal e arrivano al cuore sono illustrati in Figura 1.2.

Le parti destra e sinistra del cuore sono separate dal setto interatriale e dal setto interventricolare, di conseguenza il sangue presente ad un lato del setto non si mescola con quello presente dall'altra parte.

Un normale battito cardiaco ha origine con un impulso prodotto nel nodo seno-atriale dalle cellule pacemaker: questo impulso si diffonde velocemente attraverso le cellule degli atri causandone la simultanea contrazione. La contrazione degli atri induce una stimolazione del nodo atrio-ventricolare. Con un leggero ritardo, esso genera impulsi che vengono condotti ai ventricoli attraverso il fascio di His e le fibre di Purkinje, i quali diffondono lo stimolo attraverso la massa muscolare dei ventricoli, causandone una successiva contrazione [5].

Il sangue fluisce nel cuore in una sola direzione, dall'atrio al ventricolo. Questa unidirezionalità è dovuta alla presenza di due serie di valvole cardiache: le valvole atrioventricolari, che separano atri e ventricoli, e le valvole semilunari, poste tra i ventricoli e le arterie [1].

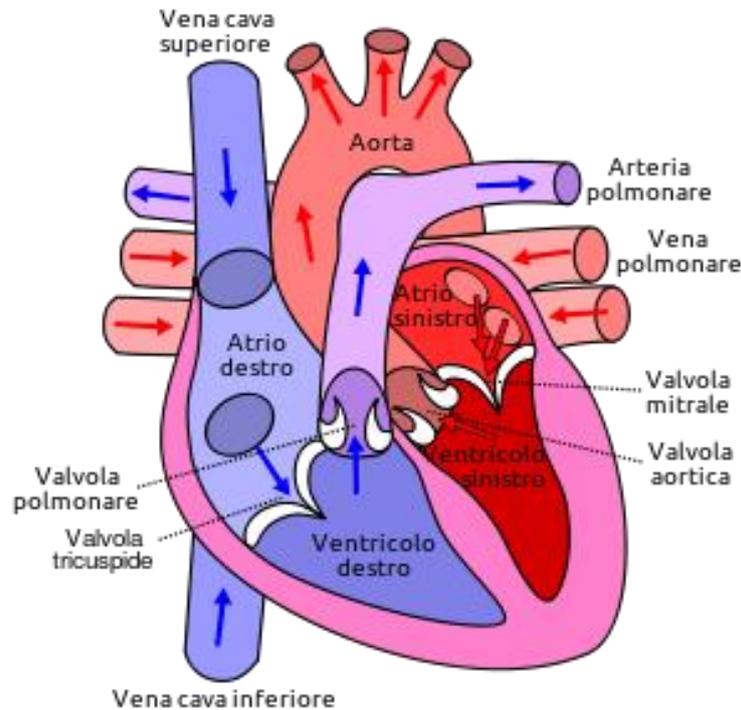


Figura1.2: Vista frontale di una sezione di cuore umano [4].

1.3 Le valvole cardiache

La valvola cardiaca atrioventricolare è formata principalmente da lembi di tessuto unito alla base a un anello di tessuto connettivo. I lembi, leggermente inspessiti alla base, sono connessi al lato ventricolare nei muscoli papillari attraverso le corde tendinee. I muscoli papillari, presenti all'interno del ventricolo, forniscono stabilità alle corde tendinee ma non sono in grado di chiudere e aprire attivamente le valvole cardiache atrioventricolari: esse sono infatti attivate passivamente dallo scorrimento del sangue. Le valvole atrioventricolari non sono identiche: la valvola che separa l'atrio destro dal ventricolo destro è dotata di tre lembi ed è detta tricuspide, la valvola che separa l'atrio sinistro dal ventricolo sinistro è dotata di due lembi ed è chiamata bicuspidale o mitrale.

Le valvole semilunari, che non necessitano di corde tendinee, separano i ventricoli dalle arterie principali. Si distinguono in valvola aortica, che divide ventricolo sinistro e aorta, e valvola polmonare, che si trova tra ventricolo destro e arteria polmonare. Ogni valvola semilunare presenta tre lembi a forma di coppa in grado di chiudersi per impedire al sangue di rifluire nel

ventricolo. Esse possiedono una superficie meno estesa rispetto alle valvole atrioventricolari, e la forza che viene esercitata su di esse è meno della metà di quella che devono subire le cuspidi delle valvole mitrale e tricuspide. Le valvole cardiache semilunari e atrioventricolari sono rappresentate nella Figura 1.3.

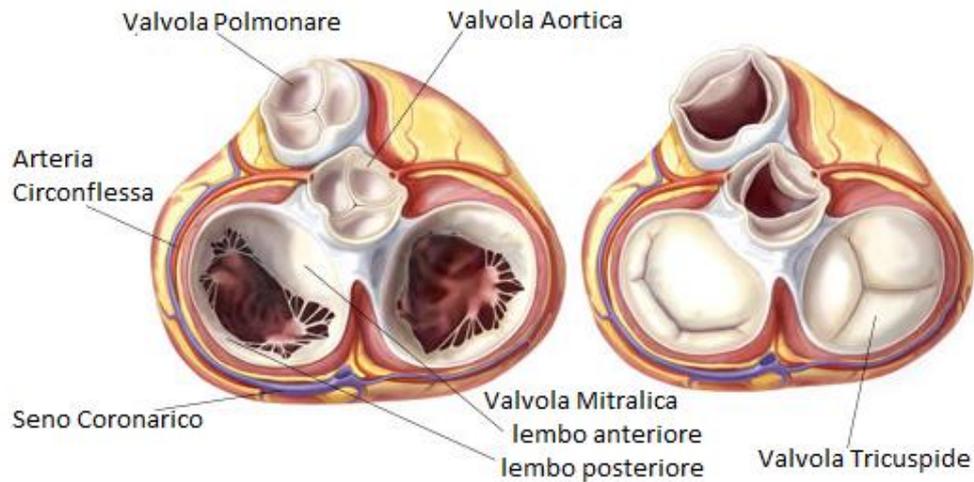


Figura 1.3: Immagine del piano trasversale del cuore: a sinistra si possono vedere le valvole semilunari chiuse e le valvole atrioventricolari aperte. L'opposto nell'immagine di destra [6].

Il movimento di apertura e di chiusura delle valvole atrioventricolari e semilunari segue passivamente le variazioni di pressione che si verificano all'interno delle cavità cardiache per effetto del meccanismo di contrazione-rilassamento muscolare, garantendo in questo modo il flusso unidirezionale del sangue [7].

1.4 Il ciclo cardiaco

Ai fini di questo lavoro di tesi risulta molto importante analizzare il ciclo cardiaco e le grandezze in gioco per poter successivamente studiare un progetto di cuore artificiale totale. Le grandezze presenti all'interno del ciclo cardiaco sono molte, quelle di interesse possono essere identificate in Volume, Pressione, Potenza, Portata, Lavoro e Frequenza.

Il cuore, durante il suo funzionamento, alterna due fasi, sistole e diastole, le quali descrivono il ciclo cardiaco. Il ciclo cardiaco può essere descritto in maniera molto dettagliata dal diagramma di Wiggers, il quale mostra l'andamento della pressione (aortica e atriale) e del volume ventricolare, nella sezione sinistra del cuore, in funzione del tempo. Inoltre, il diagramma di Wiggers mostra anche l'andamento dell'elettrocardiogramma e dei toni cardiaci in funzione del tempo (Figura 1.4).

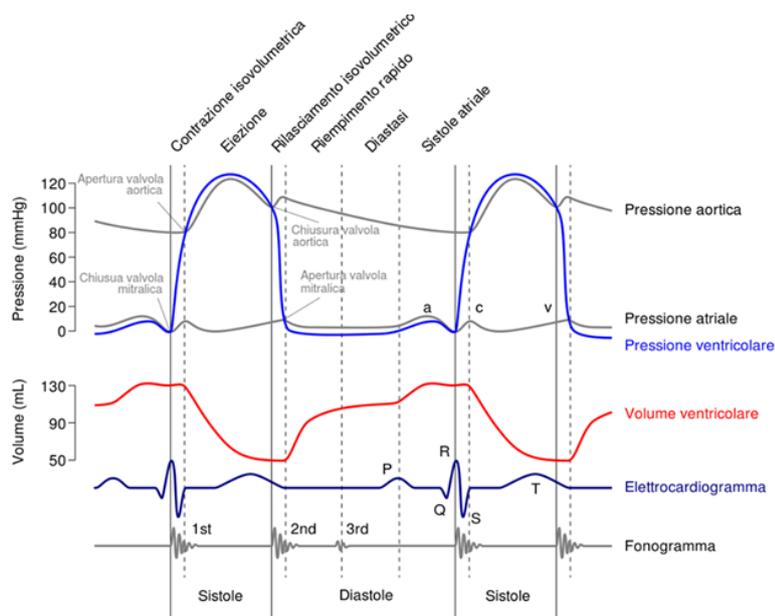


Figura 1.4: Il Diagramma di Wiggers descrive il ciclo cardiaco in funzione del tempo [4].

Nella Figura 1.5, invece, è mostrato un ulteriore grafico che descrive il ciclo cardiaco di un soggetto sano mostrando la relazione pressione-volume.

Il grafico si riferisce agli eventi della parte sinistra del cuore, anche se, eccetto qualche differenza, gli eventi si susseguono identici anche per la parte destra [8].

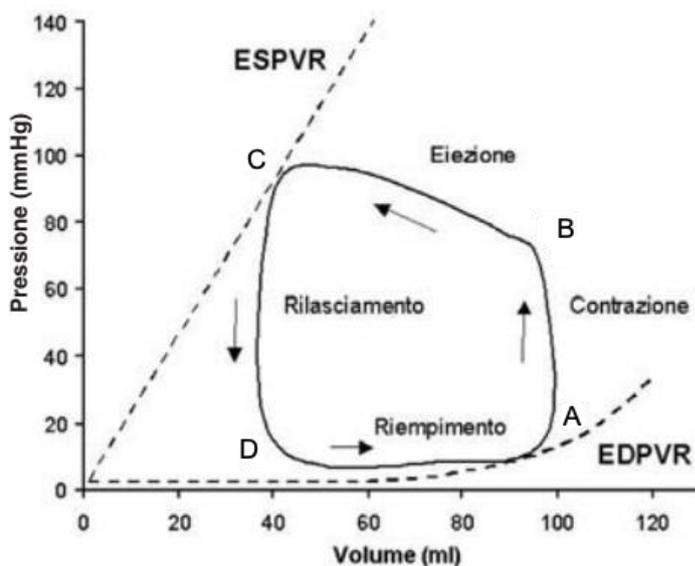


Figura 1.5: Diagramma che descrive l'andamento pressione-volume durante il ciclo cardiaco [8]

Il punto A segna l'inizio della sistole: il ventricolo contiene il volume telediastolico V_{LV} , ad una pressione molto bassa, al di sotto dei 20 mmHg. A partire da A si realizza la fase di contrazione isovolumetrica (tratto A-B) del ventricolo sinistro: il volume ventricolare rimane costante, mentre la pressione ventricolare cresce rapidamente sino a raggiungere il valore della pressione aortica. Questa condizione, dove $p_{LV} = p_{Aorta} \approx 80-100\text{mmHg}$, si realizza nel punto B, corrispondente all'istante di apertura della valvola aortica. A partire dal punto B, comincia la fase di eiezione (tratto B-C): di conseguenza il volume ventricolare diminuisce, mentre la pressione ventricolare aumenta leggermente in maniera più lenta raggiungendo un valore massimo dell'ordine di 120 mmHg, per poi diminuire. Nel punto C il ventricolo risulta contenere una minima quantità di sangue, si ha cioè un volume ventricolare pari al volume telesistolico $V_{LV,ts}$.

Il punto C segna l'inizio della diastole. La prima fase (tratto C-D) corrisponde al rilassamento isovolumetrico del ventricolo: la pressione p_{LV} scende rapidamente verso valori prossimi allo zero, ed il volume ventricolare rimane costante, pari a $V_{LV,ts}$. A partire dal punto D, in corrispondenza del quale si ha l'apertura della valvola mitrale, si realizza la fase diastolica nella quale il sangue passa dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro (tratto DA): il volume ventricolare cresce da $V_{LV,ts}$ a $V_{LV,td}$ (telediastolico), e la pressione ventricolare cresce leggermente. Si conclude a questo punto il ciclo cardiaco e si ha l'inizio del ciclo successivo [9] [10] [11].

La potenza di cui è dotato il sangue effluente, peraltro, deriva ovviamente dalla potenza che il muscolo cardiaco imprime al sangue stesso affinché possa effluire dal ventricolo. Il lavoro L , invece, corrisponde all'area racchiusa dal ciclo ABCD nel piano volume-pressione ventricolari.

$$L = \int_T P dt = \int_T Q p_{LV} dt = \int_T \frac{dV_{LV}}{dt} p_{LV} dt = \int_{ABCD} p_{LV} dV_{LV}$$

In un uomo sano di corporatura media, a riposo, il volume telediastolico può raggiungere valori di 120 ml e il volume telesistolico è circa 50 ml, con una differenza di circa 70 ml che corrisponde al volume sistolico.

Per quanto riguarda la portata cardiaca, ossia il volume di sangue che il ventricolo destro e il ventricolo sinistro riescono ad espellere in un minuto attraverso l'arteria polmonare e l'aorta, essa ha un valore medio di 5,5-6 litri al minuto.

La frequenza cardiaca ha un valore di circa 72-75 battiti al minuto. Il lavoro totale, considerando entrambi i ventricoli, è di circa 1.089 J a ciclo cardiaco [8].

Lo sviluppo di un cuore artificiale totale deve garantire una portata di almeno 6 litri al minuto. La portata non è il solo vincolo che il cuore artificiale dovrà rispettare: altri parametri come volume, dimensioni, frequenza, sensibilità al ritorno venoso, scelta del biomateriale, autonomia di carica e alimentazione, verranno analizzate nei seguenti capitoli.

Capitolo 2: Lo scompenso cardiaco

2.1 L'insufficienza cardiaca

Il trapianto di un cuore viene effettuato nel caso in cui il paziente sia affetto da gravi malattie al cuore come l'insufficienza cardiaca, conosciuta anche come scompenso cardiaco. Lo scompenso cardiaco produce un insieme di sintomi e manifestazioni fisiche causati dall'incapacità del cuore di assolvere alla normale funzione contrattile di pompa e di soddisfare il corretto apporto di sangue a tutti gli organi.

Lo scompenso cardiaco può verificarsi a qualsiasi età, ma nei pazienti anziani è più frequente; e può avere diverse cause. L'insufficienza cardiaca si sviluppa in genere in seguito a una lesione muscolare cardiaca, ad esempio in conseguenza a un infarto del miocardio, a un'eccessiva sollecitazione cardiaca dovuta a ipertensione arteriosa non trattata o in conseguenza a una disfunzione valvolare cronica. L'alterazione dell'attività meccanica contrattile cardiaca provoca una diacronia di contrazione e quindi un peggioramento della capacità contrattile del cuore. Tale sindrome clinica, molto complessa, può essere determinata da alterazioni nel riempimento cardiaco o nell'eiezione di sangue [12].

L'insufficienza cardiaca è la complicanza più importante di ogni cardiopatia.

In riferimento all'emodinamica, l'insufficienza cardiaca è caratterizzata dalla ridotta contrattilità del miocardio misurata come frazione di eiezione; talvolta questo parametro può in realtà risultare non molto specifico nell'individuare la causa di tale disfunzione [13].

Lo scompenso cardiaco viene classificato in sistolico e diastolico (Figura 2.1):

- lo scompenso cardiaco sistolico è caratterizzato da una compromissione della funzione sistolica ed è principalmente dovuto alla cardiopatia ischemica, all'ipertensione arteriosa, alla cardiomiopatia primitiva e ad alcune disfunzioni delle valvole, sia mitrale che aortica. La parete del muscolo cardiaco è indebolita e il sangue eiettato dai ventricoli è in quantità ridotta;
- nello scompenso cardiaco diastolico è alterata la fase di riempimento e si verifica più frequentemente negli anziani, soprattutto di sesso femminile, affetti da ipertensione arteriosa o diabete mellito. La parete del ventricolo aumenta di volume a causa di un irrigidimento della parete cardiaca: questo comporta una diminuzione della quantità di sangue contenuto all'interno del ventricolo stesso.

Spesso, lo scompenso cardiaco, si presenta come una disfunzione sia della fase sistolica che diastolica [14].

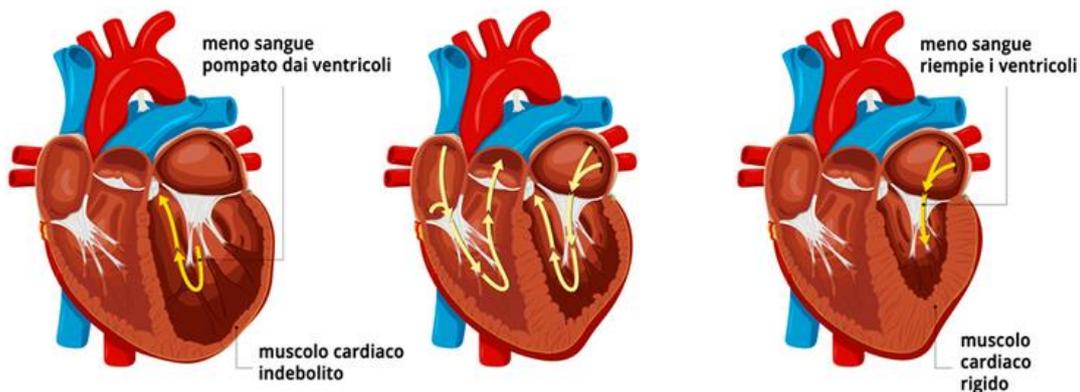


Figura 2.1: Lo scompenso cardiaco sistolico a sinistra e diastolico a destra in confronto al cuore sano nel centro della figura.

Si stima che l'incidenza dello scompenso cardiaco negli Stati Uniti, rimasta sostanzialmente stabile negli ultimi decenni, sia di 650 mila nuovi casi diagnosticati ogni anno, per un totale di circa 5,1 milioni di persone affette [15].

L'incidenza varia con l'età: approssimativamente il 2% della popolazione tra i 60-70 anni sviluppa tale patologia, ma la percentuale sale al 10% per i soggetti over 70 anni [16].

Si stima che nel 2050 un americano su cinque avrà più di 65 anni: poiché la prevalenza è maggiore in questa fascia di età, il numero dei pazienti con insufficienza cardiaca è destinato ad aumentare drasticamente [17].

Per descrivere la gravità dello scompenso cardiaco e l'effetto del trattamento viene utilizzata una ulteriore classificazione; la definizione delle classi è basata sui sintomi che si manifestano durante l'esercizio dell'attività fisica [13]:

- Classe I. Paziente asintomatico: l'attività fisica abituale non provoca dispnea né affaticamento.
- Classe II. Scompenso cardiaco lieve: l'attività fisica moderata provoca dispnea o affaticamento.
- Classe III. Scompenso cardiaco da moderato a grave: l'attività fisica minima provoca dispnea o affaticamento.
- Classe IV. Scompenso cardiaco grave: astenia, dispnea o affaticamento presenti anche a riposo, seduti o sdraiati a letto.

Il trattamento dello scompenso cardiaco è multidisciplinare e prevede vari livelli d'approccio. L'obiettivo finale dell'equipe medica è quello di ridurre i sintomi per migliorare la qualità della vita, rallentare la progressione della patologia, ridurre l'ospedalizzazione e aumentare la sopravvivenza. Il trattamento dello scompenso cardiaco prevede l'utilizzo di diversi presidi:

- terapia farmacologica: spesso composta dall'associazione di più farmaci. Qualora la sola terapia farmacologica non fosse sufficiente oppure non ben tollerata dal paziente, è necessario associare anche la terapia elettrica, mediante l'impianto di dispositivi per la re-sincronizzazione cardiaca. Questi dispositivi lavorano in sinergia con i farmaci antiscompenso;
- i pacemaker biventricolari CRT-P o defibrillatori biventricolari CRT-D rappresentano un importante presidio di trattamento per lo scompenso ormai largamente clinicamente testato, in uso da molti anni e approvato dalle linee guida delle più grandi società mondiali di cardiologia.

Nei casi di grave insufficienza cardiaca che non rispondono ad altre terapie mediche o chirurgiche, il trapianto di cuore risulta essere, attualmente, la terapia di elezione.

2.2 Trapianto cardiaco

L'insufficienza cardiaca allo stadio terminale si manifesta quando il muscolo cardiaco non riesce più a pompare il sangue normalmente perché è danneggiato, molto debole, o entrambi.

Il trapianto di cuore è un intervento chirurgico per rimuovere il cuore malato e sostituirlo con uno sano da un donatore.

Come con qualsiasi intervento chirurgico, possono verificarsi complicazioni. I potenziali rischi di un trapianto di cuore possono includere: infezioni, sanguinamento, coaguli di sangue, vasculopatia, insufficienza renale o polmonare o peggio mancato funzionamento del cuore ricevuto e morte del paziente. Inoltre il sistema immunitario del ricevente può “rifiutare” l'organo del donatore. Ciò accade come reazione dell'organismo ad un corpo estraneo: dopo il trapianto, il sistema immunitario del ricevente può riconoscere il nuovo organo come estraneo (non self) e lo attacca. Ciò rende necessaria una potente terapia immunosoppressiva [18].

2.3 Tecnica chirurgica del trapianto cardiaco

La tecnica chirurgica di trapianto di cuore ortotopico, ossia in posizione anatomica, maggiormente utilizzata è quella di Lower e Shumway. L'operazione è svolta da due squadre chirurgiche: la prima coordina l'espianto dell'organo dal donatore, la seconda innesta il cuore espantato nel ricevente.

Per effettuare il prelievo, dopo una adeguata analisi dell'organo, il cuore viene asportato sezionando le vene cave, le vene polmonari, l'aorta e l'arteria polmonare. Le cavità cardiache sono infine esaminate per escludere la presenza di difetti congeniti o di anomalie valvolari.

Successivamente il cuore viene immerso in soluzione fisiologica fredda (4 °C) e trasportato più rapidamente possibile al Centro Trapianti.

Il trapianto cardiaco per il ricevente necessita di una sternotomia mediana e di una CEC (circolazione extra corporea) tra le due vene cave e l'aorta ascendente. L'aorta viene clampata il più cranialmente possibile e si procede all'espianco del cuore nativo. L'impianto dell'organo comporta quattro anastomosi visibili in Figura 2.2. La prima viene realizzata tra l'atrio sinistro del cuore del donatore e la cuffia atriale sinistra del ricevente contenente lo sbocco delle vene polmonari. La seconda è l'anastomosi atriale destra, che può essere effettuata anche ricorrendo a due anastomosi cavali separate termino-terminali. La terza è la sutura tra le arterie polmonari seguita, infine, dall'anastomosi aorto-aortica.

L'accurata rimozione di ogni residuo di aria dalle cavità cardiache è molto importante. Dopo il declampaggio aortico, viene effettuato un breve periodo di assistenza circolatoria che consente il raggiungimento di condizioni emodinamiche stabili prima di essere rimossa la circolazione extra-corporea [19].

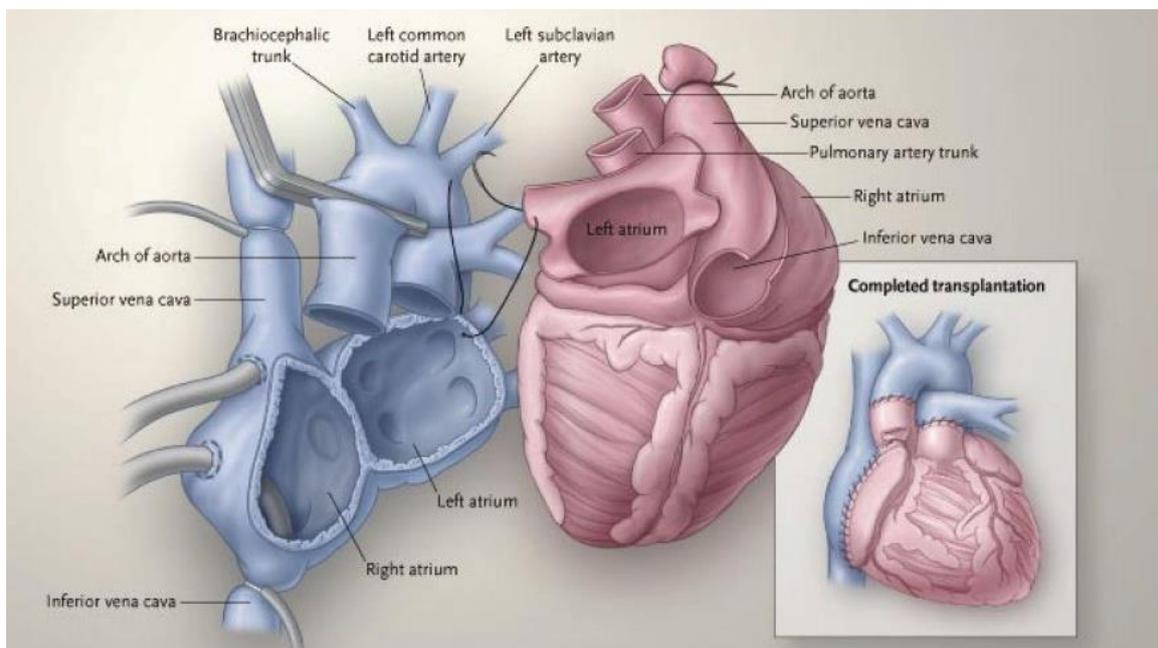


Figura 2.2: Tecnica chirurgica di trapianto cardiaco [20].

2.4 Il trapianto cardiaco in Italia e il suo futuro

L'immagine in Figura 2.3 mostra l'andamento del numero di trapianti di cuore annuali in Italia, dal 1992 al 2017. Si può notare come negli ultimi sei anni ci sia stato un numero inferiore di trapianti rispetto agli anni precedenti. Nel 2018 sono stati eseguiti 233 trapianti di cuore, numero ancora in calo rispetto al 2017 che conta 265 trapianti, di cui 40 a Padova. Il numero medio di donatori ai quali è stato prelevato almeno un organo è di 23 per milione di abitanti, con ampia variabilità tra le diverse regioni. Il numero dei trapianti di cuore in rapporto alla popolazione residente è molto più basso, circa 3.8 per milione di abitanti. Il cuore, infatti, è un organo idoneo al trapianto in misura molto inferiore rispetto agli organi addominali [21].

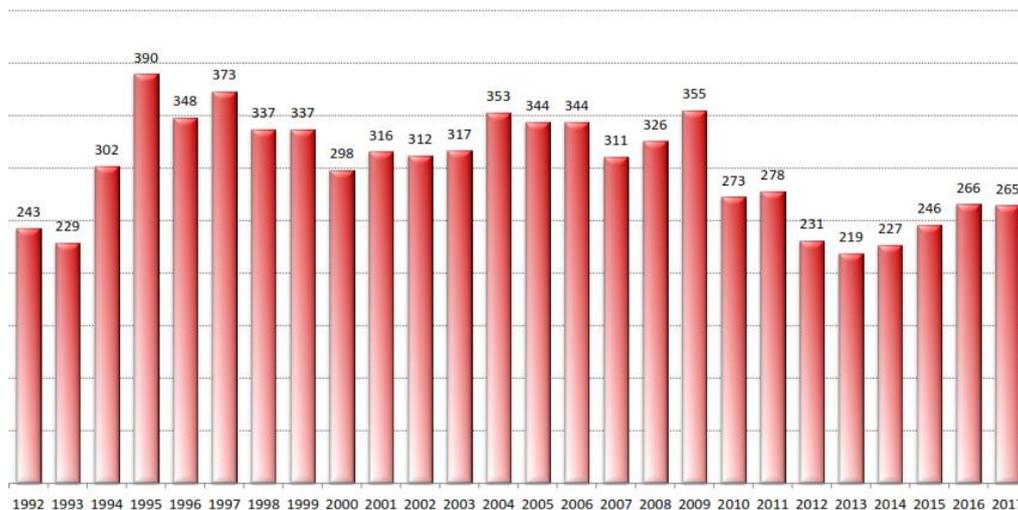


Figura 2.3: Trapianti di cuore annuali eseguiti in Italia dal 1992 al 2017 [21].

Si potrebbe pensare che la richiesta di un trapianto di cuore sia diminuita e che i pazienti in lista d'attesa si siano ridotti negli anni, ma non è così. La Figura 2.4, infatti, mostra come la necessità di un trapianto di cuore sia aumentata in Italia negli ultimi anni, superando la quota dei 751 pazienti nel 2017.

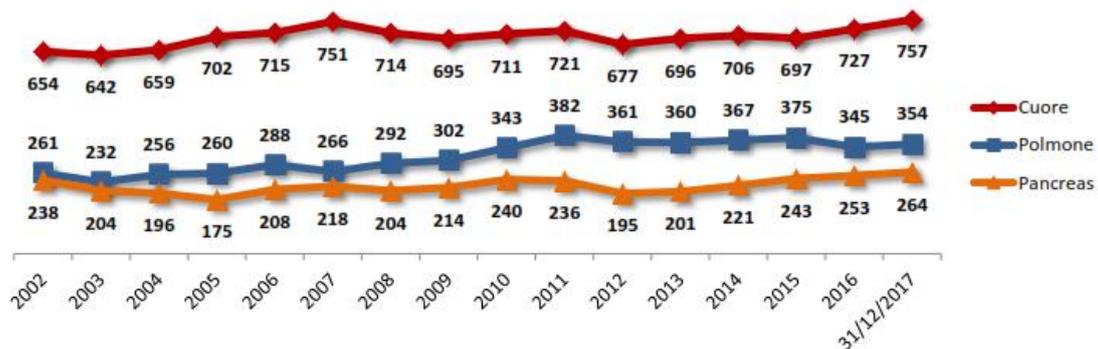


Figura 2.4: Numero annuale di pazienti in lista d'attesa in Italia dal 2002 al 2017 [21].

La Figura 2.5 mostra un'istantanea del 2017, con un dato iniziale di 723 pazienti, necessitanti di trapianto cardiaco, e un aumento di 405 pazienti per un totale di 1128 pazienti in lista d'attesa a fine anno. A causa dello scarso numero di cuori disponibili e compatibili, con questi numeri così elevati, il tempo di attesa medio in lista per un trapianto è destinato ad aumentare: questo incremento comporta un aumento della mortalità e quindi dei decessi dei pazienti in lista.

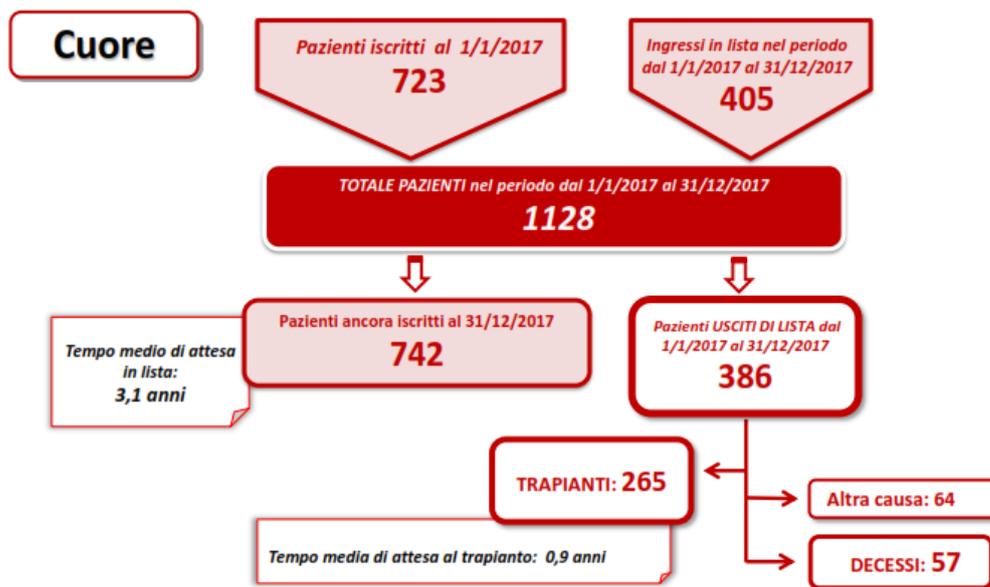


Figura 2.5: Flussi in ingresso e in uscita nella lista d'attesa nel 2017 in Italia [21].

Con la persistente limitazione di cuori donatori idonei, saranno necessari continui sviluppi futuri nelle aree di assegnazione dei donatori, uso di cuori donatori "marginali" e progresso tecnologico nei dispositivi meccanici di assistenza circolatoria [22].

La crescente disparità numerica tra la lista di attesa e il numero di donatori di organi ha stimolato la ricerca al fine di identificare quei pazienti che beneficiano maggiormente del trapianto cardiaco, nonché per sviluppare trattamenti alternativi per l'insufficienza cardiaca avanzata [23].

Si rende in altre parole necessario mantenere in vita il paziente in attesa di trapianto, o, in alternativa, impiantare in via definitiva un dispositivo di assistenza meccanica al circolo, in grado di assistere il ventricolo o, addirittura, di sostituire permanentemente l'intero cuore. Questi dispositivi meccanici saranno descritti nel prossimo capitolo.

Capitolo 3: Dispositivi meccanici per l'assistenza al circolo

3.1 I dispositivi meccanici per l'assistenza al circolo: VAD e TAH

Nei casi di grave insufficienza cardiaca la strada preferenziale consiste nel trapianto di cuore. Data la difficoltà della procedura chirurgica, dell'insufficiente numero di donatori, della mancata compatibilità tra donatore e ricevente, i tempi d'attesa per il trapianto di organo possono essere molto lunghi. In Italia i tempi di attesa per un trapianto di cuore sono di 2,8 anni in media; in lista, nel maggio 2019, sono presenti 696 pazienti con una mortalità in lista d'attesa del 6,1%.

Durante questo periodo, vengono applicati dispositivi di assistenza meccanica al circolo “a ponte” (bridge-to-transplant, BTT), utilizzati per la sopravvivenza dei pazienti in attesa dell'organo da donatore. In alcuni casi, questi dispositivi possono essere concepiti anche come terapia finale (Destination Therapy, DT). Si tratta del cuore artificiale totale (Total Artificial Heart, TAH) e del dispositivo di assistenza ventricolare (Ventricular Assist Device, VAD), visibili in Figura 3.1.

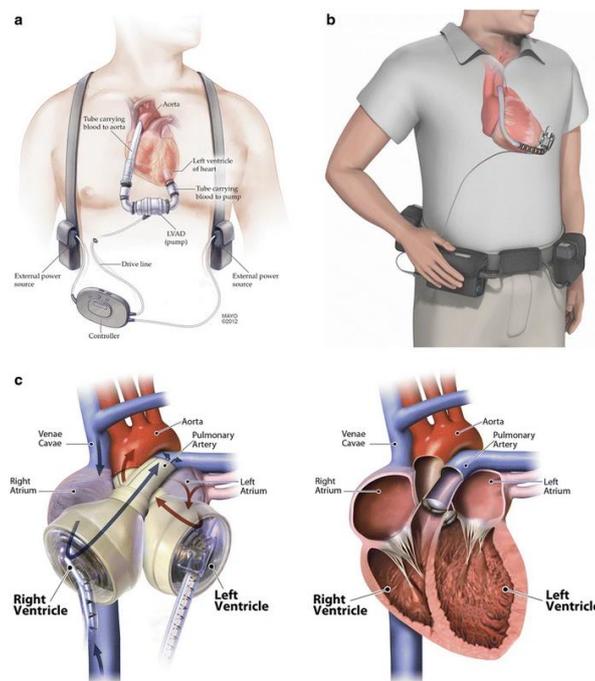


Figura 3.1: dispositivi per l'assistenza meccanica al circolo: in alto due differenti tipi di VAD, in basso il TAH Syncardia [25].

I dispositivi meccanici di assistenza circolatoria permettono di supplire alle funzioni del cuore e/o del ventricolo, garantendo la corretta perfusione di sangue negli organi [24].

3.2 Dispositivi di assistenza ventricolare VAD

I VAD non sostituiscono i ventricoli ma ne supportano la funzione. Il loro funzionamento è simile a quello di una pompa meccanica. Essi possono essere suddivisi a seconda della modalità di trapianto e si caratterizzano in:

- dispositivi paracorporei e extracorporei, posizionati all'esterno del corpo del paziente;
- dispositivi percutanei, non impiantati all'interno del corpo, ma connessi alla circolazione attraverso l'arteria femorale;
- dispositivi intracorporei, impiantati in una posizione preperitoneale, nella zona del pericardio o sotto il diaframma.

Dal grafico in Figura 3.2 si può notare come i dispositivi di assistenza ventricolare si suddividano ulteriormente in; LVAD, i quali supportano la funzione ventricolare sinistra, nella situazione in cui la funzione ventricolare destra è adeguata; RVAD, i quali supportano la funzione ventricolare destra quando il funzionamento del ventricolo sinistro è adeguato. Per i pazienti che richiedono un supporto sia per il ventricolo destro sia per il ventricolo sinistro, è possibile utilizzare una configurazione BiVAD. I BiVAD sono composti da due dispositivi separati, uno per ogni ventricolo. Di interesse è notare come non tutti questi tipi di dispositivi esistano nelle tre classificazioni precedentemente descritte [24].

Un'ulteriore suddivisione dei VAD dipende dal tipo di flusso sanguigno che possono generare: si parla di flusso pulsatile o continuo.

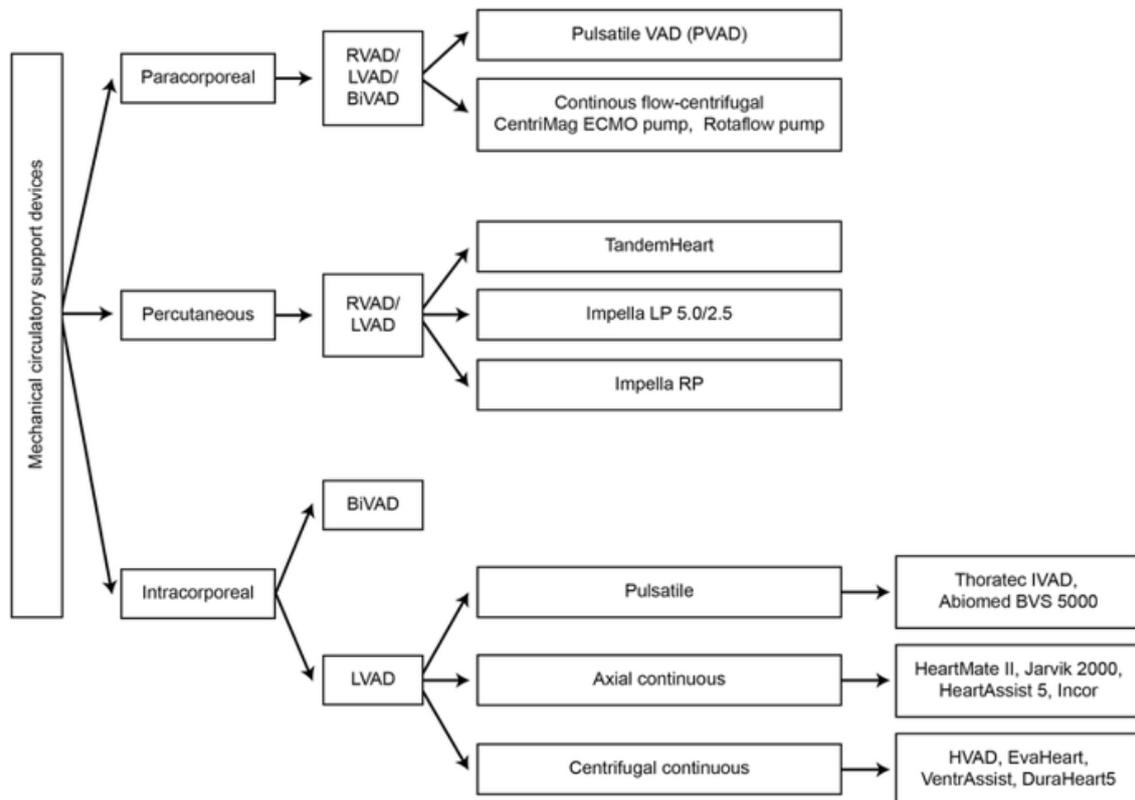


Figura 3.2: I diversi tipi di VAD attualmente presenti nel mercato.

3.2.1 VAD a flusso pulsatile

I VAD a flusso pulsatile furono i primi ad essere progettati poiché mimano la pulsatilità fisiologica del flusso sanguigno.

Le prime applicazioni cliniche sono state con sistemi extracorporei, in cui sia la pompa sia la fonte di energia erano collocate al di fuori del corpo del paziente. I ventricoli erano collegati per mezzo di cannule posizionate a livello periferico. Un esempio di questo tipo di dispositivi è il PVAD [26].

L'evoluzione successiva è rappresentata dai sistemi paracorporei, in cui la fonte di energia era esterna, ma la pompa era posizionata sulla superficie del paziente, il quale poteva alzarsi dal letto e deambulare, grazie anche allo sviluppo di compressori più piccoli e mobili. I dispositivi di questo tipo più impiegati sono stati il TandemHeart, e precedentemente il Berlin Heart Excor. Un ulteriore e significativo avanzamento è rappresentato dai sistemi intracorporei, cioè pompe a flusso pulsatile totalmente impiantabili, alimentate prima tramite sistemi pneumatici e, poi, elettricamente. Si tratta di dispositivi per assistenza esclusivamente sinistra, forniti di valvole unidirezionali. I modelli più evoluti impiegati fino ad oggi sono il Thoratec LVAD, il Novacor [27] [28] [29].

3.2.1.1 HeartMatE XVE Thoratec LVAD

Si tratta di un dispositivo in lega di titanio, con vie di inflow e di outflow dotate di valvole porcine da 25 mm. Il peso è maggiore di 1000 grammi con un volume maggiore di 300 ml: le dimensioni sono quindi molto elevate. Il dispositivo HeartMatE XVE è rappresentato in Figura 3.3.



Figura 3.3: Dispositivo HeartMatE XVE Thoratec LVAD di prima generazione.

La camera di raccolta del sangue proveniente dalla cannula di inflow è realizzata in poliuretano e contenuta in un guscio di lega di titanio. Questa particolare composizione permette un'elevata biocompatibilità. L'endotelizzazione della camera di propulsione rappresenta una condizione para-fisiologica che riduce in maniera significativa la tendenza alla formazione di trombi e consente, pertanto, la riduzione dei livelli di anticoagulazione. Il flusso ematico è pulsatile grazie all'azione di un rotore collegato mediante una camma ad un attuatore che alternatamente comprime (sistole) e rilascia (diastole) la camera di raccolta ematica in poliuretano. Il reflusso durante la sistole è impedito dalla presenza della valvola. La rotazione della camma è dovuta ad un sistema elettromeccanico totalmente interno al dispositivo e alimentato dall'esterno mediante una driveline. La driveline è un cavo che contiene i collegamenti elettrici: viene fatto passare all'esterno del torace ed emerge nel quadrante addominale superiore di destra.

La driveline è a sua volta connessa ad una unità di controllo e a due batterie. L'unità di controllo e le due batterie pesano un paio di chilogrammi e possono essere trasportate con una tracolla dal paziente. Le batterie hanno un'autonomia di circa 4-6 ore [19].

3.2.2 Dispositivi di assistenza cardiocircolatoria a flusso continuo

Parallelamente ai VAD a flusso pulsatile sono stati sviluppati quelli a flusso continuo. Essi sono alimentati elettricamente e si basano su un sistema rotante che fornisce un'energia propulsiva con cui viene generato un flusso continuo di sangue [30] [31]. Possono essere divisi in sistemi extracorporei e paracorporei e successivamente anche intracorporei.

I più utilizzati, e di ultima generazione, sono i dispositivi intracorporei; questi tipi di VAD hanno dimensioni contenute con un rotore ad alette simile a una turbina che ruota a velocità variabile (5000/12000 giri/min), generando una portata che può arrivare a fino a 10 l/min.

Il sangue viene aspirato nella turbina della pompa tramite una cannula di afflusso collegata all'apice del ventricolo e consegnato alla circolazione sistemica tramite una cannula di deflusso collegata all'arteria [32] [33] [34].

Dato il flusso continuo, questi dispositivi non contengono valvole e ciò rappresenta un notevole vantaggio rispetto ai VAD a flusso pulsatile i quali necessitano, tendenzialmente, di almeno una valvola in uscita [35].

Un ulteriore vantaggio di questi dispositivi è rappresentato dalle dimensioni ridotte che permettono tecniche di impianto meno invasive.

Infine, rispetto ai dispositivi a flusso pulsatile, i VAD a flusso continuo sono composti da un numero minore di parti meccaniche: questo comporta minori rischi di rottura e quindi minor rischio di fallimento del dispositivo [36] [37].

3.3 VAD a flusso continuo con differenti tipi di pompe

I VAD a flusso continuo si distinguono anche in base al tipo di pompa, cioè pompe centrifughe (a rotazione meccanica o a levitazione magnetica) o pompe assiali.

3.3.1 VAD a flusso continuo con pompa centrifuga

In una pompa centrifuga, il sangue viene canalizzato tra le pale rotanti, che ruotano e scaricano il sangue tangenzialmente. Il flusso ematico entra nella pompa e viene spinto dal rotore in maniera tale da fuoriuscire attraverso l'uscita che si trova orientata con un angolo di 90° (per le pompe radiali) o di 45° (per le pompe diagonali).

Sono di recente introduzione clinica dispositivi centrifughi a levitazione magnetica nei quali il rotore non è direttamente connesso tramite un giunto al motore, ma levita all'interno di un campo magnetico la cui variazione ne attiva il movimento. Il vantaggio di questi dispositivi è

l'assenza di guarnizioni, cuscinetti e principalmente dell'albero di rotazione, con conseguente eliminazione di tutti i processi che producono forze inerziali e relativa usura dei componenti. Attualmente il dispositivo HeartWare HVAD System (HeartWare Inc.) è il device a flusso centrifugo di terza generazione maggiormente utilizzato [38].

3.3.1.1 HeartWare HVAD System

Questo dispositivo ha un volume di eiezione di 45 ml e pesa 145 g con una portata fino a 10 L/min. Il sistema HeartWare è costituito da una pompa centrifuga impiantabile (HVAD), un controller esterno e fonti di alimentazione esterne.

Il sangue dal ventricolo sinistro entra nella pompa attraverso la cannula di afflusso ed esce attraverso un innesto di deflusso di 10 mm che è attaccato all'aorta ascendente. La pompa è posizionata chirurgicamente nello spazio pericardico con la cannula di afflusso inserita nel ventricolo sinistro. Per quanto riguarda la girante, essa rimane all'esterno del ventricolo mantenendo tuttavia basso l'ingombro.

Il dispositivo è costituito da una girante a pale larghe con un sistema di sospensione ibrido dotato di cuscinetti assiali magnetici e idrodinamici passivi per creare la rotazione. L'elica rotante forza il sangue attraverso la pompa usando forze idrodinamiche e centrifughe. L'energia per ruotare l'elica viene fornita attraverso l'accoppiamento elettromagnetico tra i magneti permanenti del motore racchiusi nella girante e gli statori del motore situati negli alloggiamenti della pompa anteriore e posteriore.

Un controller gestisce la pompa, regola l'alimentazione, monitora le prestazioni del sistema e visualizza le notifiche di allarme.

Il sistema può essere alimentato in tre modi: una coppia di batterie ricaricabili a corrente continua agli ioni di litio, corrente alternata proveniente da una presa elettrica a muro o una fonte di alimentazione a 12V a corrente continua [39]. Il dispositivo è mostrato in Figura 3.4.

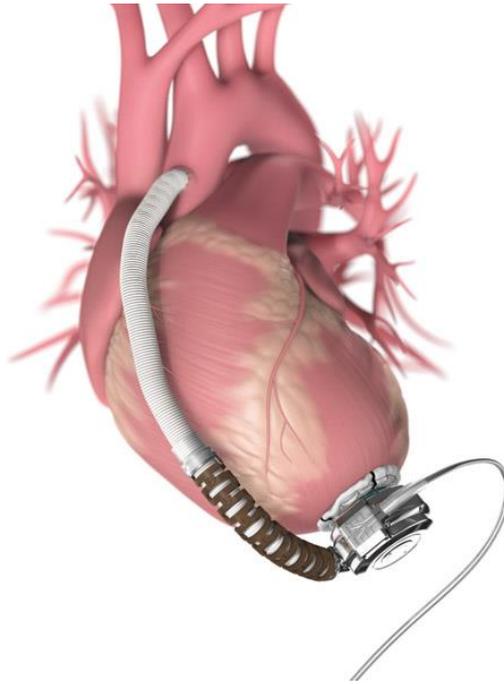


Figura 3.4: Il dispositivo HeartWare HVAD System, VAD a flusso continuo con pompa centrifuga [40].

3.3.2 VAD a flusso continuo con pompa assiale

Nei VAD dotati di pompe a flusso assiale, la turbina agisce come un'elica in un tubo: la rotazione spinge il sangue verso l'esterno del ventricolo seguendo la direzione del flusso fisiologico.

Appartengono a questo gruppo tutti i device di seconda generazione caratterizzati dall'esistenza di un sistema propulsore che raccoglie il sangue dall'ingresso posteriore attraverso la via di inflow e lo spinge, con modalità propulsive differenti, all'uscita anteriore.

L'Impella è un VAD extracorporeo per supporto di breve durata che può essere sia mono che biventricolare: esso funziona utilizzando una pompa assiale. Per quanto riguarda i dispositivi intracorporei appartenenti a questa categoria, si possono distinguere il Jarvik 2000 e l'Heartmate II, attualmente ampiamente utilizzati.

3.3.2.1 Jarvik 2000

Il Jarvik 2000 FlowMaker è lungo 5.5 cm e pesa 90 g; è un sistema a pompa assiale, di seconda generazione, con vantaggi che lo rendono oggi uno dei dispositivi più avanzati in termini di sicurezza ed affidabilità. Il dispositivo (Figura 3.5) è completamente alloggiato all'interno del ventricolo sinistro con un condotto di efflusso anastomizzato in aorta discendente: questo rende il dispositivo bene integrato sia anatomicamente sia funzionalmente al ventricolo stesso,

riducendo in modo sostanziale lo spazio occupato e le superfici a contatto con il sangue [41] [42].



Figura 3.5: Jarvik 2000; si possono notare le dimensioni ridotte del dispositivo [43].

Il Jarvik 2000 è costituito da una pompa con un innesto di deflusso da 16 mm, un cavo di alimentazione percutanea, un controllore di velocità e un alimentatore a corrente continua esterno (Figura 3.6). Tutte le superfici a contatto con il sangue all'interno della pompa sono realizzate in titanio liscio. Il cavo di alimentazione è costituito da fili, simili a quelli utilizzati nei pacemaker, isolati con poliuretano e parzialmente ricoperti di Dacron. La turbina è costituita da un magnete al neodimio-ferro-boro e da pale in titanio; è mantenuta in posizione mediante due cuscinetti ceramici. La turbina è in grado di compiere da 8.000 a 12.000 giri/min, generando una portata variabile da 3 a 6 l/min.

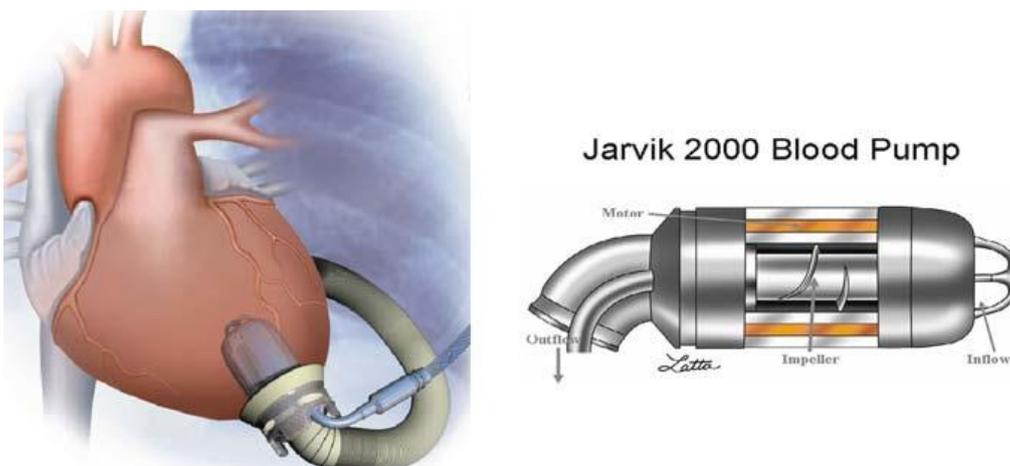


Figura 3.6: Jarvik 2000 inserito nel ventricolo sinistro nell'immagine di sinistra. Nell'immagine di destra è visibile la sezione del dispositivo dove si può notare la spirale della pompa assiale e il motore [45].

La velocità della pompa è regolata attraverso un controller analogico. L'alimentazione, in corrente continua, è fornita da batterie portatili esterne [44].

Negli Stati Uniti il dispositivo è approvato per l'uso clinico solo con sistema di alimentazione per mezzo di cavo addominale, mentre in Europa si può già utilizzare un cavo con raccordo retroauricolare, fissato sulla squama dell'osso temporale sinistro. Questo sistema (derivato dagli impianti cocleari) ha mostrato notevoli vantaggi in termini di resistenza alle infezioni e di gestione da parte del paziente, con conseguente miglioramento della qualità di vita [46].

3.3.2.2 *HeartMate II*

l'HeartMate II, dispositivo di seconda generazione, è costituito da una pompa dal peso di 375 g avente 4 cm di diametro e 6 cm di lunghezza. Presenta un rotore a sospensione meccanica ad alta velocità (6-15 000 giri) capace di generare una portata di oltre 10 l/min. È collegato all'esterno da una sottile linea di alimentazione e controllo, con passaggio del cavo transparietale a livello addominale. Ha un sistema di controllo del flusso in funzione dell'attività svolta dal paziente. Il dispositivo è dotato di una batteria con un'autonomia di alcune ore [47]. Il dispositivo HeartMate II viene impiantato attraverso sternotomia mediana con bypass cardiopolmonare e viene connesso tra l'apice del ventricolo sinistro e l'aorta ascendente. A differenza di altri VAD, è progettato per un uso a lungo termine e non è concepito come un ponte per il trapianto, ma solo come DT.

La pompa, inserita tra i connettori a gomito di entrata e di uscita, è parallela al diaframma e può essere posizionata all'interno dei muscoli della parete addominale o preperitoneale. La pompa ha una sola parte mobile: il rotore che gira su cuscinetti a sfera in entrata e in uscita.

Il motore è contenuto nell'alloggiamento della pompa e crea un campo magnetico rotante che permette la rotazione del rotore. Il flusso fluisce dalla cannula di ingresso all'interno del canale di ingresso della pompa da 12 mm in titanio, passando attraverso tre palette di guida neutre con un profilo aerodinamico. Oltre a fornire supporto per lo statore di ingresso, le palette raddrizzano il flusso mentre il sangue viene raccolto dal rotore.

Sul rotore sono presenti tre pale curve rotanti le quali forniscono una velocità radiale al flusso trasmesso in direzione delle pale dello statore di uscita le quali, a differenza delle precedenti, hanno una forma attorcigliata progettata per convertire il flusso da radiale ad assiale [48]. Il dispositivo è rappresentato in Figura 3.7.

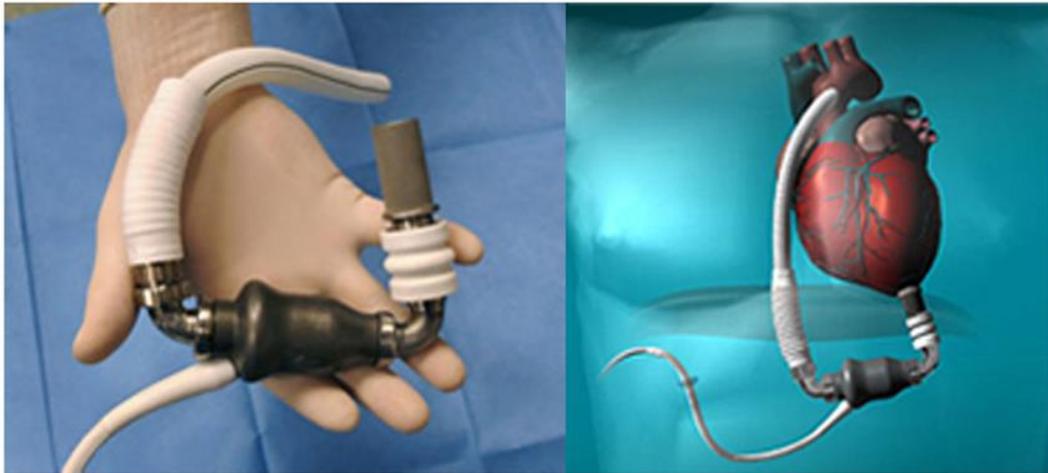


Figura 3.7: HeartMate II: si possono notare le dimensioni notevolmente maggiori rispetto al Jarvik 2000 [49].

3.4 Considerazioni finali sui VAD

I VAD hanno dimostrato, in diversi studi, di migliorare notevolmente la qualità della vita dei pazienti con insufficienza cardiaca. Esistono, tuttavia, rischi sostanziali associati a questi dispositivi.

Quasi tutti i VAD hanno problemi legati alla scarsa biocompatibilità: un VAD infatti è una superficie estranea all'organismo, e quindi costringe il paziente ad assumere una terapia antiaggregante e anticoagulante molto spinta. Tutti gli LVAD hanno un alimentatore esterno al corpo: il cavo di alimentazione e controllo percutaneo rappresenta una possibile fonte di infezione. In alcuni casi, le infezioni contratte possono rappresentare un serio pericolo per il paziente. Un'ulteriore complicazione è la sempre possibile disfunzione meccanica del dispositivo.

Nei primi mesi di impianto sono stati effettuati dei test approfonditi e i risultati sono molto soddisfacenti, ma alcuni VAD hanno un'aspettativa di vita nota di un anno e mezzo e, successivamente a questo periodo, alcune parti mobili possono danneggiarsi.

Un'ulteriore complicazione è la possibile formazione di coaguli di sangue, dannosi per la vita del paziente oltre che per il corretto funzionamento del VAD.

Il passaggio dei VAD da flusso pulsatile a flusso continuo ha permesso l'eliminazione della valvola cardiaca in uscita, necessaria per impedire il reflusso ematico.

3.5 Total Artificial Heart (TAH)

Il cuore artificiale totale (TAH) è dispositivo di supporto circolatorio meccanico con il quale sostituire, sostanzialmente in toto, il cuore del paziente che viene chirurgicamente rimosso. Il TAH è approvato per l'uso nell'insufficienza cardiaca biventricolare allo stadio terminale come ponte al trapianto [50].

Lo sviluppo di TAH è stato preceduto da decenni di ricerca, sperimentazione e collaborazione condotti in varie istituzioni in tutto il mondo [51].

Nel 1967, il primo trapianto di cuore umano fu eseguito in Sudafrica da Christiaan Barnard [52]. Nel 1969, Denton Cooley e Domingo Liotta eseguirono il primo impianto di TAH sull'uomo usando il cuore artificiale Liotta, sviluppato dal medico stesso (Figura 3.8). Il TAH ha fornito con successo il supporto emodinamico, ma il paziente ha sviluppato rapidamente emolisi e insufficienza renale progressiva [53].

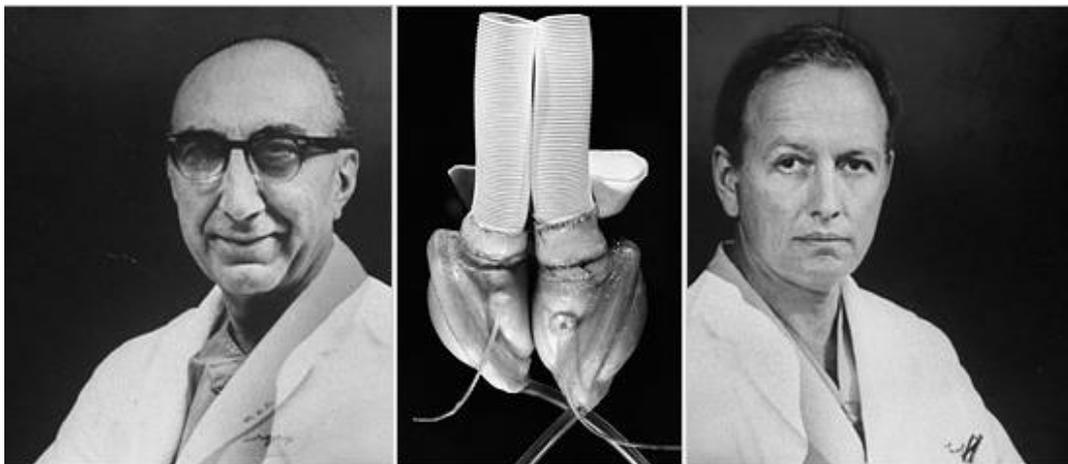


Figura 3.8: Domingo Liotta (a sinistra) e Denton Cooley (a destra). Al centro il cuore artificiale Liotta, primo impianto di TAH umano.

Il decennio seguente è stato notevole per i progressi nella soppressione immunitaria e si ebbero risultati migliori per il trapianto di cuore. Nel 1981, il Dr. Cooley eseguì il secondo impianto TAH umano (l'Akutsu III, sviluppato dal Dr. Akutsu) in un uomo di 36 anni con shock post-cardiotomico a seguito di un intervento chirurgico di bypass coronarico. Il paziente è stato sottoposto a trapianto dopo 55 ore di supporto. Il paziente è poi deceduto una settimana dopo a causa di una sepsi travolgente [54].

I risultati erano incoraggianti, ma non del tutto sufficienti. Per circoscrivere l'analisi e la ricerca si è ritenuto che ulteriori impianti di TAH sull'uomo dovessero essere limitati ai pazienti che non erano candidati al trapianto e non avevano altre alternative.

Nel 1982, William DeVries eseguì l'impianto permanente TAH un cuore artificiale Jarvik 7, progettato da Robert Jarvik, nel Dr. Barney Clark [55].

Il dottor Clark era un uomo di 61 anni con cardiomiopatia non ischemica, aritmie ventricolari refrattarie e disfunzione multiorgano che precludevano il trapianto. È stato supportato emodinamicamente per 112 giorni. Il suo decorso postoperatorio fu difficile e degno di nota per l'insufficienza respiratoria che necessitava di tracheotomia, frattura del puntone della valvola mitrale protesica che richiedeva la sostituzione del ventricolo sinistro artificiale, febbri, ictus, convulsioni, delirio, insufficienza renale e sanguinamento correlato all'anticoagulazione. Alla fine ha ceduto alla colite pseudomembranosa.

I risultati del trapianto continuavano comunque a migliorare; furono eseguiti ulteriori impianti TAH e sviluppati nuovi aggiornamenti. L'attenzione si è nuovamente portata allo studio di differenti dispositivi di assistenza meccanica cardiaca, tra cui lo sviluppo di moderni LVAD.

Una data importante fu il 1985, quando Copeland impiantò con successo il Jarvik 7 TAH come dispositivo BTT [56]. Il ricevente era un uomo di 25 anni con cardiomiopatia non ischemica selezionata per trapianto, ma che si deteriorava con tachicardia ventricolare refrattaria.

Con il supporto del dispositivo, aveva ottenuto un miglioramento emodinamico, ma ha sviluppato un ictus dopo 7 giorni di supporto. Ha avuto un miglioramento neurologico e ha subito un trapianto 2 giorni dopo. I risultati al momento dell'intervento erano notevoli e positivi. Successivamente ha avuto il pieno recupero neurologico e il trapianto di organo biologico andò a buon fine anche dopo la terapia intensiva. Morì cinque anni dopo per un linfoma [57].

Successivamente, è stato avviato nel 1993 e completato nel 2002, lo sviluppo del CardioWest TAH, a partire dal dispositivo Jarvik 7 e attualmente commercializzato come Syncardia TAH [58]. Con questo dispositivo, secondo il protocollo di prova, sono stati impiantati ottantuno pazienti con il 79% di sopravvivenza al trapianto e una sopravvivenza complessiva del 70% ad un anno.

Lo sviluppo del driver Freedom portatile (approvato CE e FDA) ha consentito la dimissione di pazienti in attesa del trapianto. Il successo clinico è evidente. L'utilizzo negli anni è stato intensificato e fino ad oggi ci sono stati più di 1.400 impianti di Syncardia, mentre si sono contati più di 20.000 impianti di Heartmate II.

Inoltre la mortalità, nell'attesa di trapianto di cuore biologico, è tuttora elevata [59].

3.5.1 Selezione dei pazienti per l'innesto di TAH

Rispetto ai VAD, il TAH è impiantato in un sottogruppo di pazienti molto più piccolo. Attualmente il Syncardia TAH è l'unico dispositivo commercialmente disponibile negli Stati Uniti approvato da FDA [60].

Il dispositivo è indicato nei pazienti idonei al trapianto, con sintomi di Classe IV, aventi la dimensione del torace appropriata, che hanno insufficienza emodinamica che richiede farmaci cardioattivi (vasopressori e inotropi) o supporto meccanico.

Le indicazioni più comuni per l'impianto di TAH sono:

- grave insufficienza biventricolare;
- aritmie intrattabili con malattia ventricolare sinistra o destra;
- difetti anatomici ventricolari irreparabili (ad es. rottura ventricolare)
- insufficienza ventricolare con precedente sostituzione meccanica della valvola protesica.

È importante sottolineare che i pazienti ai quali è proposto l'innesto del dispositivo TAH sono pazienti che non sono candidabili per l'innesto di VAD: questi pazienti infatti non sono in grado di sopportare un bypass cardiopolmonare a causa della pressione venosa maggiore di 18 mmHg, eiezione del ventricolo destro minore del 20% e altre patologie che non permettono l'inserimento di un VAD. I pazienti candidati al trapianto di TAH sono dunque pazienti aventi insufficienza biventricolare i quali non possono sopportare un dispositivo di assistenza ventricolare [61] [62] [63].

3.6 Dispositivo Jarvik 7

Il primo TAH umano a ricevere visibilità internazionale fu il Jarvik 7 (Figura 3.9), a causa del suo record di sopravvivenza post-impianto [64].

Prima del suo primo impianto di successo nel 1982, Jarvik 7 è stato testato in studi clinici. Barney Clark, il primo destinatario del Jarvik 7, visse per 112 giorni dopo il trapianto. Il secondo destinatario ha continuato a vivere per 620 giorni. Nei tre successivi riceventi, uno è morto per emorragia e gli altri due hanno vissuto per 10 e 14 mesi. In sostanza, tutti i pazienti sono deceduti per diverse complicazioni come insufficienza multiorgano, ictus e infezione, solo per citarne alcuni [65].

Jarvik 7 è un TAH ad alimentazione pneumatica, a flusso pulsatile, composto da 2 camere sferiche separate in poliuretano, con un volume di riempimento di 70 ml e contenenti quattro valvole unidirezionali (27 mm) e (25 mm), collegate tramite cuffie di Dacron.

All'interno di ogni camera è presente una membrana in poliuretano a 4 strati: si tratta di un diaframma flessibile che separa la camera in due parti, una a contatto con il sangue, l'altra con l'aria compressa.

L'aria viene pulsata nella camera, forzando la membrana e quindi spingendo il sangue verso la valvola di uscita durante la sistole. L'aria viene poi risucchiata, richiamando il diaframma, per consentire il riempimento passivo del compartimento a contatto con il sangue durante la diastole.

Il sistema ad aria alimenta la pompa pneumatica attraverso una doppia trasmissione in poliuretano rinforzato che entra nel TAH attraverso il lato sinistro del paziente ed è collegata esternamente a una console, delle dimensioni di un frigorifero domestico, a cui è legato il paziente. La console è collegata a fonti di aria compressa, vuoto ed elettricità ed è responsabile del controllo del flusso d'aria, del mantenimento della frequenza cardiaca (40-120 battiti al minuto) e del monitoraggio del funzionamento del dispositivo. Il Jarvik 7 può generare una gittata cardiaca di 6-8 litri al minuto.



Figura 3.9: Il TAH Jarvik 7: sono visibili le valvole, le sacche in poliuretano e la doppia trasmissione pneumatica [66].

Il problema principale con Jarvik 7 era inizialmente dovuta alla console di grandi dimensioni che impediva al paziente di lasciare l'ospedale. Per questo motivo, il Jarvik 7 era necessariamente considerato un dispositivo BTT.

3.7 Dispositivo Syncardia

Il cuore CardioWest, evoluzione del Jarvik 7, è anch'esso pneumatico ma di minori dimensioni, sviluppato per l'uso anche nelle donne e negli uomini più piccoli, disponibile in due formati: 70 cc e 50 cc. I tubi di trasmissione dell'aria sono più piccoli e la consolle esterna è stata aggiornata. Ad oggi, oltre 1300 pazienti hanno ricevuto il TAH Jarvik 7 – CardioWest [67].

Secondo uno studio clinico di 10 anni di Copeland, il CardioWest ha registrato un tasso di successo del 79% (come dispositivo BTT) con un'eccellente sopravvivenza globale, incluso il post-trapianto (70% a 1 anno, 50% a 5 anni e 45% a 8 anni).

Nel 2004 la FDA ha concesso la sua approvazione, rendendo il CardioWest il primo, e attualmente unico, TAH approvato negli Stati Uniti.

Nel 2004 la società ha nuovamente cambiato proprietà e il dispositivo è stato quindi rinominato e commercializzato come SynCardia. Il SynCardia, visibile in Figura 3.10, è sempre un TAH azionato pneumaticamente, a flusso pulsatile, con un funzionamento uguale al Jarvik 7, con 4 valvole [68]. Gli aggiornamenti principali associati all'introduzione di SynCardia si concentrano principalmente sul miglioramento della mobilità dei pazienti.

È stato introdotto un driver pneumatico portatile, consentendo la dimissione del paziente dall'ospedale dopo la stabilizzazione sul TAH impiantato. Il driver portatile ha le dimensioni di una valigetta, che può essere agevolmente trasportata [58].



Figura 3.10: Il TAH Syncardia, evoluzione del Jarvik 7: è disponibile in due formati da 70cc (a sinistra) e 50 cc (a destra) [69].

Il SynCardia ha battuto un nuovo record in un caso riportato nel 2011, nel quale ha supportato un paziente per 2 anni e 4 mesi di vita nell'attesa del trapianto di organo. Inoltre, SynCardia ha recentemente introdotto un driver portatile indossabile e ancora più flessibile chiamato Freedom®, che è stato approvato dalla FDA nel 2014 [69].

3.7.1 Impianto chirurgico del cuore artificiale totale Syncardia

Il paziente è in posizione supina. Viene effettuata l'anestesia e vengono preparati un accesso venoso centrale e una sonda per eco-transesofagea (TEE). Nel caso in cui il paziente abbia un catetere in arteria polmonare, questo viene rimosso e sostituito con un catetere venoso centrale corto. Prima di preparare il paziente, vengono segnati eventuali cicatrici chirurgiche e le future uscite delle trasmissioni nell'epigastrio: un primo segno viene effettuato 7-10 cm sotto il margine costale lungo la linea mediana sinistra; un secondo, puntato a 5 cm medialmente dal primo, è effettuato per poter inserire la driveline del ventricolo.

Il torace e l'addome sono preparati e ricoperti da una fascia chirurgica. Preoperatoriamente, viene preparato un accesso ai vasi periferici nel caso di emergenze durante l'intervento.

L'intervento chirurgico inizia con una sternotomia mediana. L'esposizione e la dissezione dei vasi e del cuore sono simili a quelli del trapianto cardiaco. Viene somministrata eparina come anticoagulante e l'aorta ascendente viene cannulata distalmente. La stessa procedura vale per le vene cave attraverso l'atrio destro, per preservare i siti per un successivo trapianto cardiaco. Viene eseguito un bypass cardiopolmonare. Con l'arteria aorta clampata inizia l'asportazione del cuore nativo.

Durante l'espanto del cuore vengono lasciati entrambi gli atri in posizione e un piccolo lembo del muscolo ventricolare attorno a ciascun piano della valvola atrioventricolare, preservando entrambi gli anelli delle valvole mitrale e tricuspide. Le incisioni vengono effettuate seguendo le linee in Figura 3.11 [70].

Vengono dunque rimossi i ventricoli e il tessuto muscolare in eccesso. Le valvole mitrale e tricuspide vengono asportate, incluso tutto il tessuto dei leaflets, le corde tendinee e l'apparato subvalvolare. Il setto atriale è ispezionato e tutti i difetti settali sono rimossi o chiusi.

Il connettore atriale sinistro è posizionato sulla cuffia atriale sinistra, e viene anastomizzato con una sutura 3-0 continua. Viene quindi applicata una seconda sutura prolonica 3-0 per assicurare l'emostasi totale. La procedura viene ripetuta anche per la sezione destra (Figura 3.12).

La fase di sutura è complicata: vengono infatti create delle cicatrici di grande entità attorno alla linea di sutura e quindi, se la stretta è troppo in profondità nell'atrio, questo comprometterà la quantità di tessuto sano disponibile per l'anastomosi al trapianto cardiaco futuro.

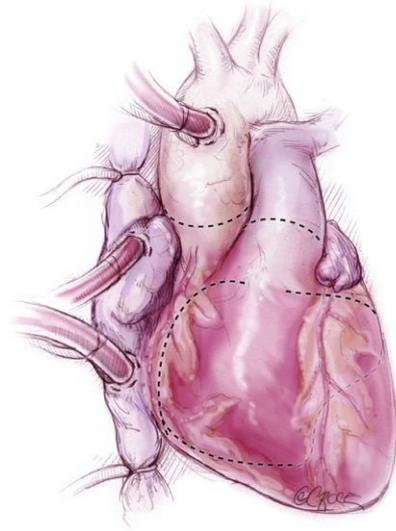


Figura 3.11: L'asportazione del cuore viene effettuata lungo le linee raffigurate in figura [70].

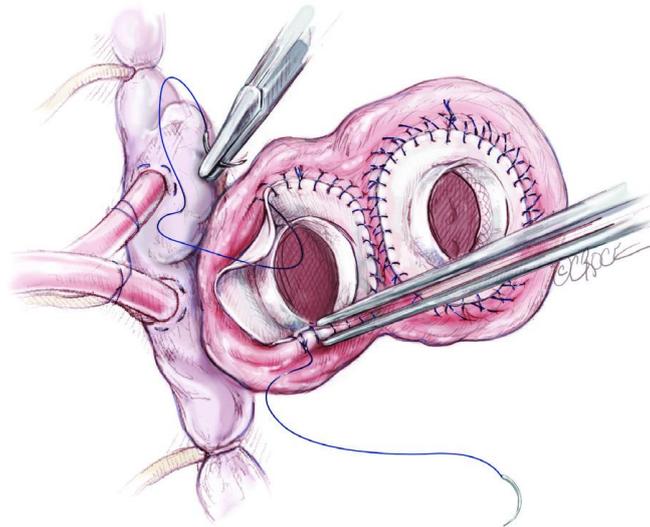


Figura 3.12: Vengono posizionati i connettori atriali destro e sinistro, anastomizzati con una doppia sutura 3-0 continua [70].

Successivamente viene eseguita l'anastomosi delle grandi arterie. I condotti di deflusso sono tagliati a misura: generalmente la lunghezza del condotto polmonare è di circa 5-6 cm mentre quello aortico è più corto di 3-4 cm. Le suture distali di ciascun condotto sono realizzate con prolene 4-0 con una sutura end-to-end continua (Figura 3.13).

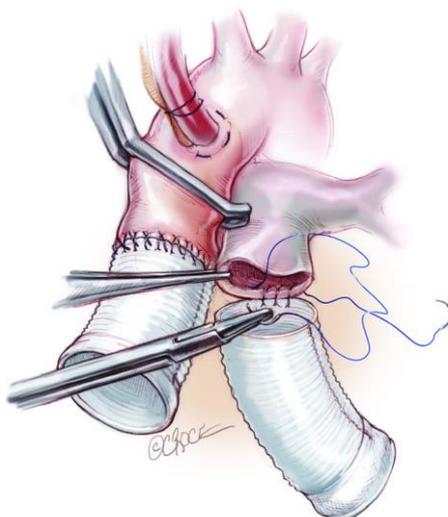


Figura 3.13: Viene eseguita l'anastomosi delle grandi arterie. Gli innesti sono tagliati su misura, 3-4 cm per l'innesto aortico; 6-7 cm per quello polmonare [70].

Prima del posizionamento dei ventricoli vengono suturati due grandi fogli di Gore-Tex nella scanalatura atrioventricolare affinché i ventricoli, e in particolare le linee di sutura dell'atrio, non siano in comunicazione diretta con il pericardio posteriore o laterale (Figura 3.14). Questo facilita l'espianto del dispositivo nel momento del trapianto.

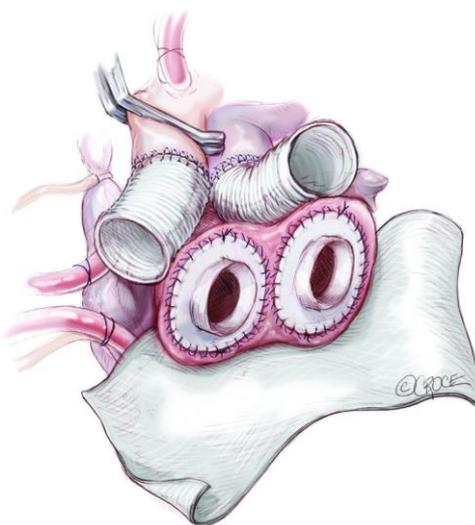


Figura 3.14: Prima del posizionamento dei ventricoli, vengono inseriti due grandi fogli di Gore-Tex nella scanalatura atrioventricolare per facilitare il momento del trapianto [70].

Le linee di trasmissione per i ventricoli vengono fatte passare attraverso la grazie a un'incisione cutanea lunga e curvilinea nella parte sinistra lungo la linea medioclavicolare, da 7 a 10 cm sotto il margine costale. Qui passerà la driveline per il dispositivo sinistro per quello destro l'incisione è fatta 5 cm medialmente rispetto alla precedente. Questa distanza è importante per evitare qualsiasi necrosi cutanea tra i due siti di uscita.

Il ventricolo sinistro viene collegato per primo (Figura 3.15). Una valutazione attenta della posizione esatta del ventricolo e del suo orientamento è cruciale in questa fase. Il ventricolo viene leggermente ruotato per regolare la posizione secondo necessità, per consentire una buona rotta per l'innesto del deflusso.



Figura 3.15: Anastomosi del TAH sostituente i ventricoli. Per primo viene connesso il ventricolo sinistro, successivamente il destro [70].

La ventilazione viene ripresa per consentire il riempimento del ventricolo e viene rimosso il clamp a croce lungo l'aorta ascendente. In questo momento viene eseguita la connessione rapida aortica al ventricolo, evitando qualsiasi torsione dell'innesto.

Il ventricolo artificiale destro viene quindi collegato in modo simile, a partire dal lato dell'atrio e successivamente quello polmonare. Il risultato dopo l'anastomosi dei due ventricoli è mostrato in Figura 3.16.

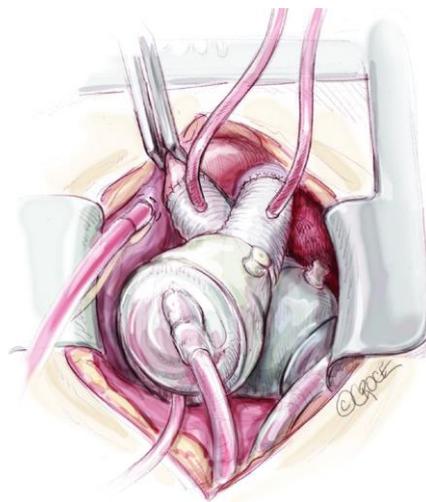


Figura 3.16: TAH in posizione finale all'interno del torace. Uno sfiato viene posizionato prima dell'innesto polmonare e dell'innesto aortico rilasciando poi il clampaggio aortico [70].

Viene rimosso il clampaggio aortico: il flusso comincia a scorrere regolarmente, mantenendo la ventilazione polmonare, e il pompaggio viene avviato a una velocità molto bassa. Il TAH inizia a pompare aumentando la frequenza cardiaca: contemporaneamente avviene una graduale rimozione dell'aria all'interno delle cavità guidata dal TEE per un tempo di circa 10-15 minuti. Viene rimosso il bypass cardiopolmonare.

Viene quindi somministrata protamina, una proteina in grado di fluidificare il sangue e quindi di prevenire la formazione di coaguli; prima della chiusura del torace, una membrana di Gore-Tex è avvolta attorno alla parte anteriore delle superficie di entrambi i ventricoli artificiali e dell'accesso delle linee di trasmissione. Il torace viene quindi chiuso in modo meticoloso (Figura 3.17) [70].



3.8 Nuove prospettive di cuore artificiale totale

3.8.1 Reinheart

I requisiti di progettazione per ReinHeart-TAH sono la completa impiantabilità dei principali componenti del sistema e l'elevata durabilità dell'unità di comando e controllo, facilitando così il funzionamento senza manutenzione per almeno 5 anni. Per soddisfare questi requisiti, è stato progettato un azionamento lineare a bassa usura alimentato elettricamente [71]. La potenza media richiesta inferiore a 20 W viene trasmessa per via transcutanea.

Il ReinHeart-TAH è formato da 5 componenti, ovvero una pompa, un controllore interno con batterie, il sistema TET, una camera di compliance, l'interfaccia utente e l'alimentazione (Figura 3.18).

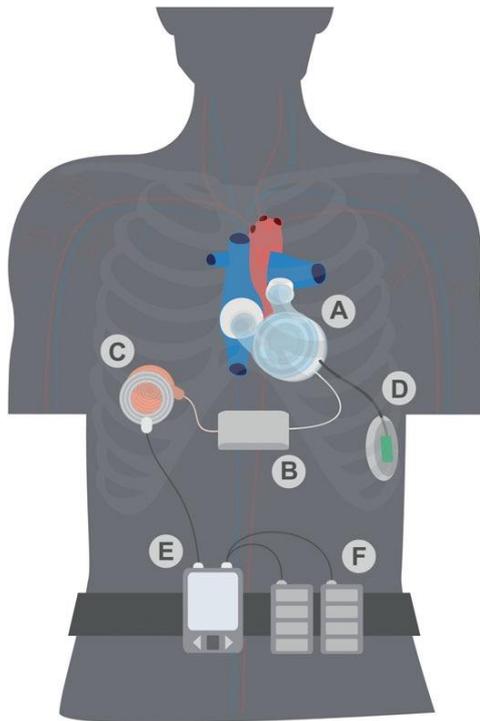


Figure 3.18: L'impianto del ReinHeart-TAH: (A): pompa; (B): controllore interno con batterie; (C): sistema TET; (D): camera di compliance; (E): interfaccia utente; (F): alimentazione [71].

La pompa è l'elemento centrale del sistema TAH. Sostituisce il cuore nativo anatomicamente e funzionalmente. La pompa è costituita da un'unità di azionamento circondata da due ventricoli artificiali. Con un diametro di 87 mm e un'altezza di 90 mm, ha un peso di 940 g, un volume di 550 ml. Ogni ventricolo è separato dall'unità motrice da una membrana in poliuretano che genera un flusso sanguigno pulsatile. Due cuffie di afflusso collegano la pompa all'atrio sinistro e destro e due innesti di deflusso all'aorta e all'arteria polmonare principale. Quattro valvole cardiache meccaniche (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) garantiscono il flusso sanguigno unidirezionale.

L'attuatore lineare presenta quattro spirali su una bobina e magneti. La bobina può essere inserita o espulsa all'interno del campo magnetico dalla variazione della corrente che circola all'interno della bobina stessa. Il movimento risultante, guidato da un asse centrale, permette l'eiezione di fluido in maniera alternata per il ventricolo sinistro e destro, a differenza del cuore nativo dove i ventricoli espellono contemporaneamente sangue. All'interno della bobina sono presenti robuste molle di collegamento che forniscono elettricità alle spirali. Le bobine e le molle sono le uniche parti mobili dell'unità motrice, caratteristica che garantisce una bassa usura e quindi una lunga durata (Figura 3.19).

Le piastre di spinta montate su ciascun lato non sono fissate alle membrane [72].

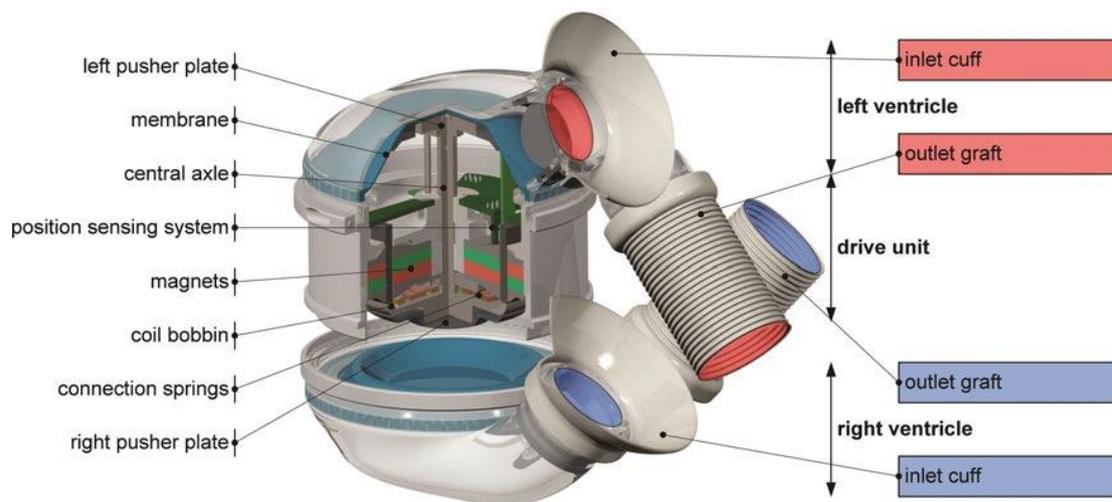


Figura 3.19: Visione dettagliata della pompa del ReinHeart [71].

Ogni ventricolo, realizzato in MABS (un copolimero di stirene), ospita due valvole meccaniche e una membrana in poliuretano. La membrana separa il lato pieno di sangue dei ventricoli dall'interno dell'unità motrice. I ventricoli sono progettati per fornire un volume di eiezione massimo di 60 ml e possono essere ruotati attorno all'asse centrale della pompa per compensare eventuali disallineamenti anatomici.

Il controllore impiantabile deve alimentare, controllare, fornire informazioni sullo stato della pompa, della camera di compliance e fungere da batteria di backup in caso di guasto del sistema. Un microcontrollore acquisisce i dati del sistema di rilevamento della posizione all'interno della pompa per rilevare la posizione delle spire nella bobina. L'elettronica di potenza quindi distribuisce la corrente alle spirali del motore per generare un movimento sinusoidale che porta a cicli pulsatili della pompa. Le batterie per alimentare l'unità pompa sono caricate dal sistema. Attraverso il sistema TET si trasmette energia elettrica dalla spirale esterna a quella interna. In questo modo si alimentano tutti i componenti impiantabili. La spirale impiantata per via sottocutanea è collegata al controller impiantabile e ha un diametro di 70 mm. La spirale esterna ha un diametro interno di 70 mm e un diametro esterno di 100 mm. Grazie all'accoppiamento ottimale tra le spirali, le perdite di potenza sono basse e il riscaldamento locale è ridotto al minimo.

La camera di compliance consente un riempimento controllato dei ventricoli. È collegata alla pompa e il suo funzionamento è gestito dal controller impiantabile. Previene gli eventi di aspirazione e regola l'equilibrio tra l'uscita ventricolare sinistra e destra riducendo i bruschi picchi di pressione nell'unità di azionamento. Una pompa integrata regola la pressione dell'aria e supporta il movimento delle membrane in poliuretano.

Infine il dispositivo è dotato di un'interfaccia utente esterna capace di fornire dati operativi del TAH per consentire l'adeguamento di tutti i parametri clinici rilevanti e controllare la trasmissione di energia del sistema TET [73].

3.8.2 Helical Flow TAH (HFTAHA)

L'HFTAHA è stato progettato per avere dimensioni ridotte con prestazioni sufficienti, buona durata e buon adattamento anatomico. Gli HFP, dotati di due pompe, una sinistra e l'altra destra, sono stati progettati separatamente in modo da poter essere applicati anche per VAD biventricolari o singoli.

Il dispositivo è composto principalmente da giranti a levitazione che utilizzano cuscinetti idrodinamici che permettono un lungo funzionamento, caratterizzati da un rivestimento polimerico 2-metacriloilossietil fosforilcolina (MPC).

Un sensore di pressione è integrato all'interno della pompa. I sensori di temperatura, invece, sono integrati negli statori del motore. Le velocità delle pompe sono modulate per permettere un flusso di tipo pulsatile [74].

L'HFTAHA è stato progettato per avere due unità pompa: HFP sinistra e HFP destra. Ogni HFP include il proprio motore e funziona in modo indipendente. Lo statore del motore è posizionato al centro della pompa in modo da poter essere raffreddato dal flusso. I magneti del rotore sono posizionati nella girante a palette multiple. Lo statore del motore e i magneti del rotore formano un motore brushless DC.

Tra lo statore e la girante è presente un cuscinetto idrodinamico per la levitazione della girante. La girante ruota attorno allo statore con levitazione idrodinamica.

La posizione assiale della girante è sospesa con repulsione magnetica con magneti permanenti fissati nella girante e nel corpo pompa. Il dispositivo è visualizzato in Figura 3.20 [75].

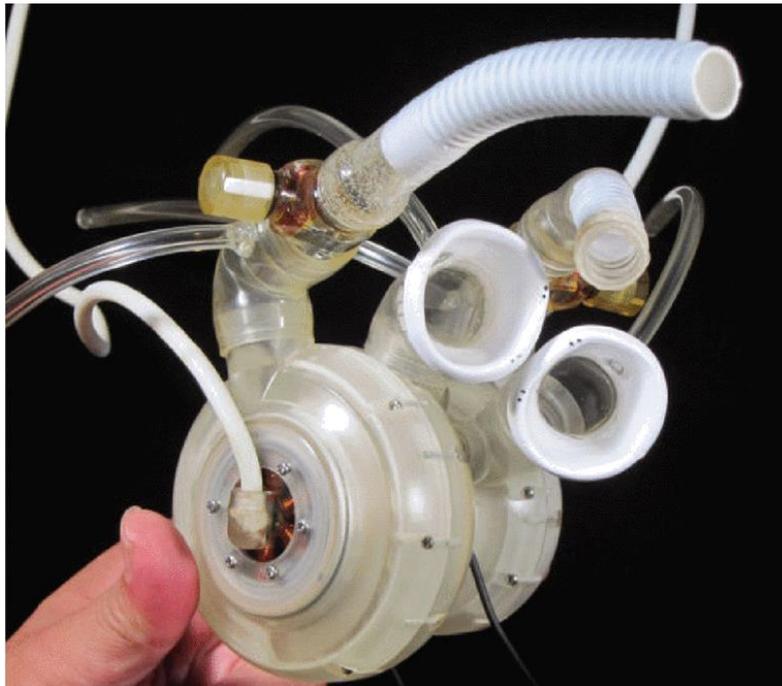


Figura 3.20: Il dispositivo Helical Flow TAH (HFTA).

L'HFP sinistro è stato progettato per avere un diametro di 80 mm. La profondità dell'HFP è di 40 mm. Per adattarsi alle dimensioni di 80 mm di diametro, la girante è stata progettata con un diametro di 66 mm. Il gioco tra la girante e l'alloggiamento della pompa deve essere di 0,5 mm ad eccezione del cuscinetto idrodinamico. Il cuscinetto idrodinamico è stato creato per avere tre spazi ristretti con una distanza di 30 μm e tre scanalature per il passaggio del sangue. Le dimensioni del cuscinetto idrodinamico sono caratterizzate da una larghezza di 28 mm e un diametro di circa 37 mm.

L'HFP destro è stato progettato per avere un diametro di 64 mm e una larghezza di 37 mm. La girante ha un diametro di 66 mm. Il gioco tra la girante e l'alloggiamento della pompa e il cuscinetto idrodinamico sono simili all'HFP di sinistra. Il cuscinetto ha una larghezza di 21 mm e un diametro di circa 25 mm.

Con la combinazione degli HFP sinistro e destro, in totale l'HFTA ha un diametro di 80 mm e una larghezza di 84 mm.

L'alloggiamento della pompa e la girante sono stati realizzati con resina epossidica. I cuscinetti sono realizzati in titanio. Il magnete al neodimio è stato usato sia per i magneti del rotore sia per i magneti di repulsione. Lo statore è stato stampato con resina epossidica per prevenire infiltrazioni d'acqua. L'unità motrice per il cuore artificiale totale della pompa di ondulazione (UPTAH) è stata modificata e utilizzata per guidare l'HFTA.

La superficie dell'albero, del cuscinetto e la superficie interna dell'alloggiamento della pompa sono state rivestite con MPC. La girante è lavorata a specchio per avere una superficie perfettamente liscia.

La portata massima che caratterizza un flusso continuo è di 19 l/min con 100 mmHg di prevalenza, limitata dalla capacità dell'unità di azionamento.

L'HFTAH è stato testato su 12 capre femmine di peso compreso tra 45 e 64 kg. Il tempo massimo di sopravvivenza è stato di 100 giorni. La principale causa di morte è stata l'usura del cuscinetto, causata dal contatto del cuscinetto stesso con l'albero [76] [77].

3.8.3 OregonHeart

Il TAH OregonHeart è composto da un alloggiamento esterno e un singolo gruppo rotante interno, detto rotore. Gli ingressi sinistro e destro dell'alloggiamento esterno si collegano rispettivamente agli atri destro e sinistro e i deflussi si collegano all'aorta e all'arteria polmonare attraverso degli innesti polimerici.

L'alloggiamento, visibile in Figura 3.21, contiene delle bobine che avvolgono lo statore del motore con lo scopo di applicare la coppia al rotore. Contiene inoltre bobine dell'attuatore per applicare la forza assiale al rotore. Il rotore è costituito da un albero cavo avente una girante con pale posizionate centralmente ed è sospeso su cuscinetti lubrificati dal flusso di sangue.

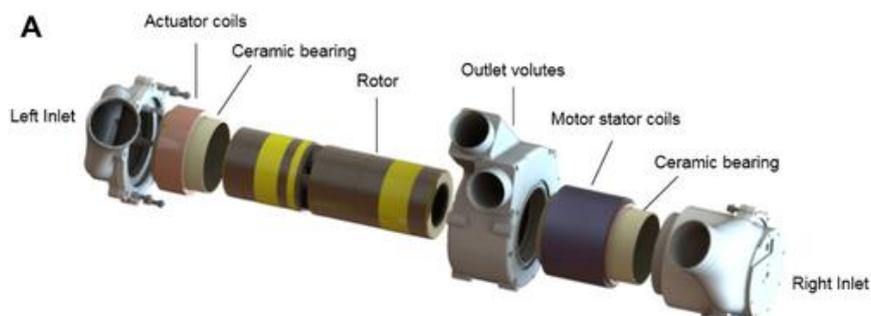


Figura 3.21: Schema del TAH OregonHeart.

Il lume interno è continuo per tutta la lunghezza del rotore: la girante, infatti, può prelevare sangue da entrambi gli ingressi a seconda della posizione assiale del rotore all'interno dell'alloggiamento. Vi è quindi la necessità di impedire che avvenga una miscelazione del sangue tra la circolazione destra e sinistra. Per prevenire questo evento, l'ingresso destro viene chiuso dal corpo del rotore quando il rotore si trova nella posizione di pompaggio di sinistra e viceversa.

L'attuatore sposta la posizione del rotore secondo una funzione d'onda trapezoidale, con conseguenti brevi tempi di transito e tempi di pompaggio più lunghi.

Lo spostamento tra le posizioni di pompaggio sinistra e destra fornisce un'alternanza del flusso sanguigno ai sistemi circolatori sistemico e polmonare senza necessità di valvole, mantenendo però un flusso di tipo pulsatile (Figura 3.22).

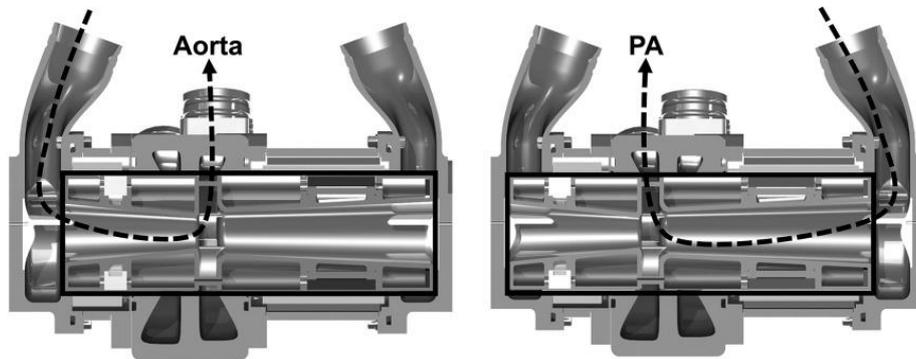


Figura 3.22: Schema interno del TAH OregonHeart, dove il rotore, delimitato dal rettangolo nero, è posizionato all'interno dell'alloggiamento della pompa e i percorsi del flusso sono indicati dalle linee tratteggiate.

Le velocità del rotore per le posizioni di pompaggio di sinistra e destra sono indipendenti e possono variare da 2000 a 4000 giri al minuto. Infine, la frequenza con cui TAH sposta il rotore tra le posizioni di pompaggio sinistra e destra, può essere variata da 0 a 300 battiti al minuto (BPM), dove un battito è considerato come lo spostamento del rotore dalla posizione di pompaggio di sinistra a destra e viceversa.

Attualmente ne è stato costruito un prototipo in titanio con una guaina di rivestimento interna in un materiale ceramico non specificato. Entrambe le uscite hanno un diametro di 20 mm. La lunghezza del corpo centrale è di 130 mm, altezza 90 mm, e con un diametro di 62 mm nel punto di massima larghezza (Figura 3.23) [78].



Figura 3.23: Prototipo del TAH OregonHeart realizzato per prove fluidodinamiche.

3.8.4 *BiVACOR*

Il BiVACOR è un cuore artificiale azionato da un motore a corrente continua a flusso assiale, caratterizzato dal funzionamento a levitazione magnetica. Tale funzionamento permette una bassissima usura delle componenti interne del dispositivo. Il dispositivo è raffigurato in Figura 3.24.

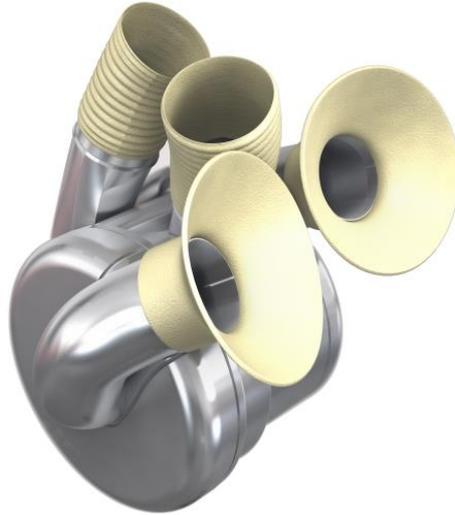


Figura 3.24: Rappresentazione del prototipo di BiVACOR.

L'interno del motore contiene dodici denti montati sul giogo a forma di anello e ospita l'avvolgimento a doppio strato della bobina che fornisce il flusso dello statore diretto assialmente.

Il sistema BiVACOR comprende un rotore a levitazione magnetica situato tra i due corpi della pompa contrapposti. La caratteristica chiave che consente a questo dispositivo di supportare entrambi i lati del cuore sono le pale della girante sinistra e destra, che sono montate su entrambi i lati del mozzo rotante. Il mozzo è levitato e ruotato tramite un motore elettromagnetico, e dispone di cuscinetti sulla parte superiore del corpo. Il design idraulico giranti, combinato con la tecnologia di levitazione magnetica (MAGLEV), consente di ottimizzare il controllo della circolazione mediante un'uscita differenziale del fluido (Figura 3.25) [79].

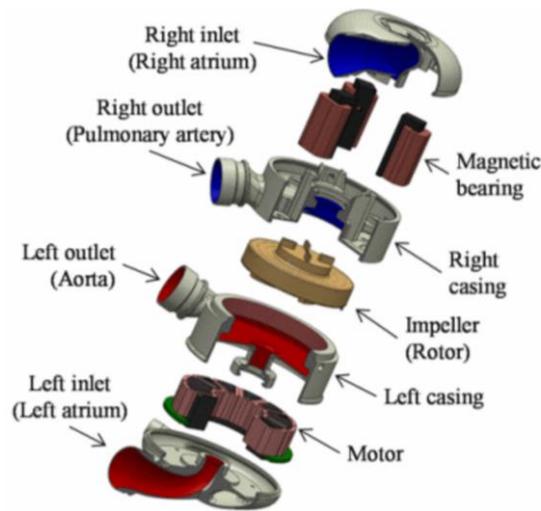


Figura 3.25: Schema interno del BiVACOR: da notare il rotore a levitazione magnetica situato tra i due corpi della pompa contrapposti.

Al fine di ottenere un'efficienza e una coppia elettromagnetiche sufficienti, vengono posizionati dieci magneti permanenti ad alta densità energetica, i quali forniscono l'eccitazione del rotore, montati sul giogo di ferro a forma di anello che è incorporato nel rotore di titanio [80].

La girante si sposta assialmente e regola l'efficienza della pompa sinistra e destra diminuendo o aumentando rispettivamente lo spazio tra le palette della girante e l'alloggiamento della pompa. Questo implica un'uscita regolata di entrambe le pompe, necessaria per bilanciare rispettivamente i flussi sistemico e polmonare.

Un controller esterno e le batterie forniscono energia al dispositivo interno tramite trasmissione percutanea.

Sono stati simulati e valutati tre diversi statori con altezze dei denti di 6, 5, 9, 10 e 13 mm. L'ultimo prototipo ha un'altezza di 60 mm e una profondità di 70 mm e un peso di 512 grammi. Il funzionamento di questo TAH è pulsatile [81].

3.8.5 Carmat

Il TAH Carmat (Figura 3.26) è un dispositivo concepito in Francia e composto da una singola unità impiantabile. Esso è costituito da un ventricolo sinistro e uno destro, ciascuno con due differenti camere (compartimento ematico e compartimento per il fluido siliconico di attuazione). I due compartimenti sono separati da una membrana ibrida, ottenuta accoppiando un polimero di sintesi (poli carbonato-uretano, sul lato del fluido di attuazione) e tessuto pericardico fissato in glutaraldeide (sul lato sangue).



Figura 3.26: Modello tridimensionale del prototipo di Carmat.

Il movimento della membrana che, spostandosi, aspira ed eietta alternatamente il sangue, è assicurato da un fluido di attuazione che viene movimentato grazie a due motori elettrici.

Per come è concepito, questo TAH attua sistole e diastole in controfase nelle due circolazioni: quando nella sistemica si attua la sistole, nella polmonare si produce la diastole, e viceversa.

L'aorta e le arterie polmonari sono congiunte al dispositivo per mezzo di innesti vascolari sintetico. I sensori di pressione in ciascun ventricolo forniscono informazioni sul precarico e sul postcarico, mentre i trasduttori a ultrasuoni misurano la posizione delle membrane.

Il TAH Carmat un peso di 850g e un volume di 750 ml.

Un algoritmo risponde ai cambiamenti nel precarico e nel postcarico regolando la frequenza dei battiti (35-150 bpm) e il volume della corsa (30–65 ml). Il flusso sanguigno pulsatile risultante ha una portata che varia da 2 a 9 l/min, con regolazione automatica sul lato sinistro per correggere la circolazione bronchiale. Un core di microprocessori e elementi elettronici sono contenuti all'interno del dispositivo.

Per mantenere l'unidirezionalità del flusso vengono utilizzate delle valvole biologiche Carpentier-Edwards® situate all'ingresso e all'uscita di ciascun compartimento sanguigno.

Il dispositivo è parzialmente circondato da una sacca flessibile in poliuretano che contiene il liquido di attuazione. Come in altri dispositivi precedenti, viene utilizzata una trasmissione percutanea al TAH, la quale, oltre a fornire energia, recupera informazioni sulle prestazioni del dispositivo. La trasmissione si collega a una consolle che fornisce alimentazione ininterrotta e visualizza i dati e gli allarmi del dispositivo [82].

Il dispositivo è stato impiantato in dodici vitelli, nel periodo tra gennaio e giugno 2013. Otto animali sono stati estubati e quattro sono stati in grado di alzarsi, bere acqua e mangiare cibi

solidi il giorno dopo l'operazione. Quattro animali sono stati mantenuti in vita dal dispositivo: due sono sopravvissuti quattro giorni, uno è sopravvissuto otto giorni e l'ultimo fino a dieci giorni.

Le cause delle morti sono state differenti: anemia, fallimento polmonare, embolia e emorragia vascolare.

È stato impiantato per la prima volta in un uomo di 76 anni, nel dicembre 2013. Il paziente ha vissuto dopo l'innesto del TAH per 74 giorni.

A gennaio 2019 l'azienda produttrice del Carmat ha annunciato i dati dei primi 10 pazienti. In totale, il 70% di questi pazienti ha raggiunto l'endpoint primario, ovvero la sopravvivenza a sei mesi dall'impianto. Attualmente il dispositivo non ha ancora ottenuto la certificazione FDA.

3.9 Confronto tra TAH: Syncardia e Carmat

Prima di analizzare il cuore artificiale proposto in questa tesi è opportuno confrontare due TAH, il Syncardia e il Carmat. Il primo perché, alla data di oggi, è l'unico autorizzato per l'impianto su uomo, il secondo come possibile alternativa.

Il Syncardia è stato introdotto nel 1982 ed è stato impiantato in più di millequattrocento pazienti; il Carmat, molto più recente, è stato impiantato per la prima volta nel 2013 ed è stato testato in 11 pazienti.

Entrambi i dispositivi sono bi-ventricolari e proposti come dispositivi BTT. Il Carmat, inoltre, sarebbe proposto anche come DT. La pompa del Syncardia è di tipo pneumatico a flusso pulsatile, mentre il Carmat ha due pompe elettroidrauliche a flusso pulsatile. L'eiezione cardiaca del Syncardia raggiunge i 7-8 litri con due ventricoli da 70cc. Per il TAH francese la portata raggiunge i 9-10 litri con un volume di 750 ml in totale. Il peso è di 180g per il primo, con una consolle esterna dal peso di circa 6 Kg, e 850g per il secondo, con una consolle esterna dal peso inferiore al precedente ma non specificato. Il Syncardia è disponibile in due formati con differenti dimensioni per poterlo impiantare anche nei pazienti fisicamente più esili. Il Carmat è attualmente disponibile in un'unica dimensione.

I vantaggi del Syncardia sono legati alle performance molto simili ad un cuore fisiologico, alla semplicità di funzionamento, ai risultati positivi ottenuti nei pazienti in termini di qualità di vita nell'attesa di un cuore biologico.

Il Carmat, innovativo nel funzionamento, mostra vantaggi legati sia alla presenza della membrana ibrida che fornisce una buona emocompatibilità, sia al sistema automatico di controllo con presenza di sensori interni e una driveline più leggera e sottile.

Gli svantaggi principali del primo dispositivo sono: il rumore del compressore, il peso elevato della consolle esterna e la bassa emocompatibilità.

Gli svantaggi per il secondo dispositivo sono: il peso del dispositivo e le dimensioni elevate, il sistema automatico di controllo che talvolta può non funzionare correttamente. Non ha ancora ricevuto l'approvazione FDA.

Capitolo 4: Verso un nuovo prototipo di cuore artificiale totale

Questo capitolo descrive un nuovo prototipo di cuore artificiale totale, parzialmente sviluppato nell'ambito del programma di ricerca LIFELAB e realizzato all'interno del Dipartimento di Ingegneria Industriale dell'Università di Padova.

Il punto di partenza per la realizzazione del dispositivo è il brevetto riportato in bibliografia [83].

Le caratteristiche ideali a cui si deve ispirare il TAH sono le seguenti:

- deve potersi adattare alla dimensione del torace di qualsiasi paziente;
- deve essere silenzioso e possibilmente non deve essere presente una *driveline* che attraversi la cute;
- deve richiedere una blanda terapia anticoagulante;
- deve contenere componenti durevoli (almeno 5 anni), deve quindi garantire resistenza a degradazione e a fenomeni di fatica;
- deve essere applicabile sia come DT che come BTT;
- l'alimentazione deve garantire un'autonomia prolungata senza la necessità di frequenti ricariche o sostituzioni delle batterie;
- la procedura chirurgica di impianto e espianto deve essere semplice;
- deve essere presente un dispositivo di controllo e di diagnostica incorporato che possa regolare automaticamente i diversi parametri operativi.

La proposta di un nuovo TAH deve rispondere a strette esigenze dovute a:

- geometria e dimensioni: l'altezza del dispositivo dovrà essere limitata nell'intervallo di 120-130 mm, la profondità a 80-90 mm;
- portata: il dispositivo dovrà garantire una portata di 6-8 L/min;
- pulsatilità: non vi sono particolari restrizioni legate al tipo di flusso generato dal dispositivo, ma nel modello oggetto di questa tesi viene preferito il flusso pulsatile rispetto al flusso continuo;
- peso: il dispositivo dovrà avere un peso contenuto per poter essere impiantabile.

Il brevetto prevede la presenza di tre camere secondo quanto riportato in Figura 4.1. La camera centrale è separata dalle due camere contigue da due valvole unidirezionali permettendo così, rispettivamente, l'ingresso e l'uscita del fluido.

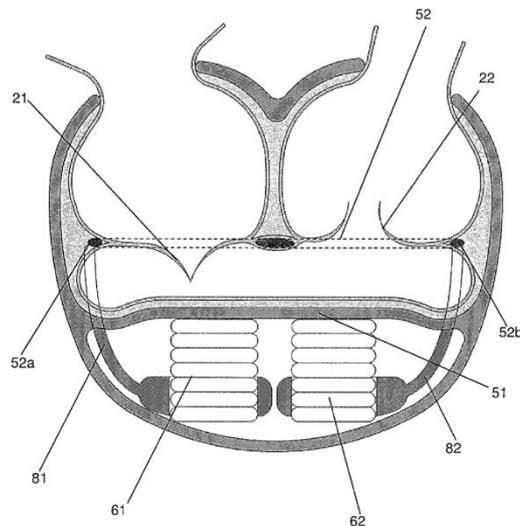


Figura 4.1: Modello di TAH a tre camere oggetto del brevetto [83].

Nel brevetto sono inoltre indicate le possibili configurazioni che le tre camere possono assumere.

Dopo alcune rivisitazioni e personali revisioni si è giunti ad un primo prototipo di cuore artificiale lineare. Il dispositivo così realizzato è composto da tre camere disposte linearmente: la centrale da 40 cc e le due laterali da 20 cc. La parte centrale funge da camera di contenimento ed eiezione del volume di sangue, mentre le due laterali permettono di controllare il flusso in ingresso e in uscita dalla camera centrale e, grazie alla loro elongazione, favoriscono la compressione del flusso durante la fase di eiezione. Oltre a questa funzione, le due camere laterali possono fungere anche da accomodamento del materiale: allungandosi permettono la compressione del materiale che compone la sfera centrale.

Il cuore artificiale totale è composto da due dispositivi uguali, uno per ciascun ventricolo, azionabili separatamente. Il meccanismo di attuazione è di tipo *push-pull*: la camera centrale viene compressa per permettere l'eiezione del flusso sanguigno.

Tra la camera centrale e le due camere laterali sono presenti due valvole cardiache unidirezionali per impedire il reflusso: sarà dunque necessario che il modello fisico preveda due alloggiamenti valvolari tra le camere.

In futuro l'obiettivo sarà quello di realizzare il dispositivo con una membrana ibrida composta da un *layer* polimerico di ChronoFlex e da uno strato di pericardio decellularizzato: quest'ultimo sarà a contatto con il sangue garantendo elevata emocompatibilità.

Per quanto riguarda l'alimentazione e il controllo automatico non verranno presi in considerazione in questo lavoro di tesi.

4.1 Geometrie del dispositivo

Le geometrie del dispositivo sono state progettate per poter soddisfare una portata capace di sostenere il circolo fisiologico pur rimanendo all'interno degli ingombri massimi previsti. Come descritto precedentemente, la camera ventricolare del TAH è costituito da 3 camere, due esterne da 20 cc e una centrale da 40 cc. Alle estremità delle due camere sono stati inseriti dei prolungamenti che fungeranno da raccordo durante la procedura chirurgica.

La scelta della dimensione delle valvole non è scontata. Maggiore è il diametro delle valvole maggiore sarà l'ingombro e più grande sarà la grandezza della calotta sferica che verrà rimossa per posizionarle. Si è scelto di utilizzare, per la realizzazione del prototipo, due valvole cardiache aortiche meccaniche da 21 mm. Successivamente saranno preferite valvole cardiache biologiche alle valvole cardiache meccaniche.

L'inserimento di queste valvole ha modificato la geometria della sfera di ciascuna camera, approssimabile ora ad un ellissoide dal quale sono state eliminate la parte superiore e quella inferiore. Conoscendo il diametro delle valvole e il volume interno di ciascuna camera, è stato possibile ottenere i diametri delle camere.

Per semplicità i prolungamenti vascolari hanno un diametro uguale a quello dell'anello delle valvole, 26 mm, conforme alla dimensione del diametro dei grandi vasi, e una lunghezza di 55 mm circa, che può essere ridotta a seconda delle necessità. La prima e la terza camera hanno un'altezza approssimabile a 25 mm e un diametro pari a 24 mm; la camera centrale ha un'altezza di 34.6 mm e un diametro pari a 60.6 mm. Tra la camera centrale e le due camere laterali vi sono i due alloggiamenti valvolari, caratterizzati da un'altezza di 8.06 mm e un diametro di 21 mm.

L'altezza totale complessiva del dispositivo è di 100.5 mm (senza contare gli innesti vascolari) con un diametro di 66 mm nel punto di massima larghezza. Il disegno è riportato in Figura 4.2.

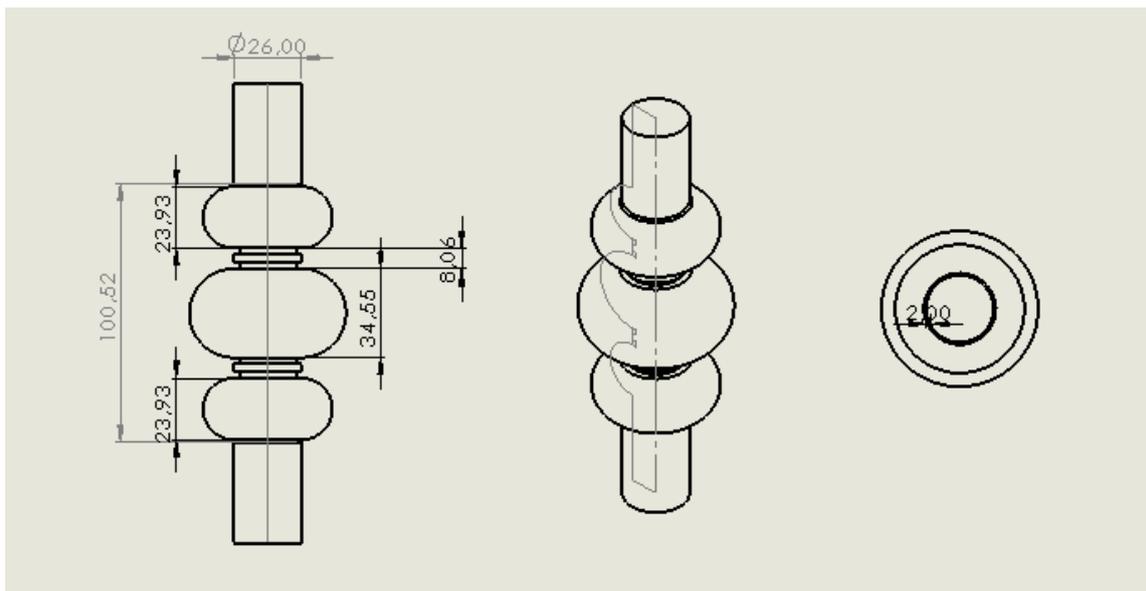


Figura 4.2: Disegno quotato dell'anima della camera ventricolare del TAH. Da sinistra: vista frontale, isometrica, superiore.

Risulta importante ricordare che, nel caso in cui questo modello fosse utilizzato come cuore artificiale totale, verranno posizionati due dispositivi, uno per ciascun ventricolo.

Le dimensioni riportate precedentemente sono leggermente diverse dalle grandezze studiate in principio: dopo un'attenta analisi ad elementi finiti, le misure del modello sono state modificate in quanto si è visto che il volume totale eiettato non corrispondeva al volume contenuto nella camera centrale. È stato così aumentato il volume della camera centrale passando da 40 cc a 70 cc. Di conseguenza è stata aumentata la dimensione anche delle camere laterali.

La superficie totale sarà ulteriormente aumentata dallo spessore del materiale che costituisce il dispositivo e che raggiunge un valore di 2 mm circa.

4.2 Valvole cardiache

Le valvole cardiache scelte per il prototipo di TAH lineare sono valvole cardiache aortiche meccaniche commercialmente disponibili. Esse hanno una elevata durabilità, tra i venti e i trenta anni, ma necessitano di terapia anticoagulante a vita [84].

Entrambe le protesi valvolari sono costituite da tre componenti principali: oclusore, alloggiamento e anello di sutura. L'occlusore di tipo *bileaflet* è la parte mobile della valvola: deve potersi aprire e chiudere, adattandosi al flusso; il suo movimento è passivo ed è causato dalla variazione del gradiente di pressione tra la parte a monte e a valle della valvola. L'alloggiamento, o *housing*, è la struttura che guida e limita il movimento dell'occlusore e ha un diametro di 21 mm. L'alloggiamento e i *leaflets* sono in carbonio pirolitico per entrambe le

valvole. L'anello di sutura è fissato all'alloggiamento e permette la congiunzione tra protesi e tessuti cardiaci: in questo caso fungerà da struttura portante della valvola una volta inserita all'interno dell'alloggiamento valvolare. L'anello, in PET, ha un diametro di 26 mm per entrambe le valvole. L'altezza delle valvole è di circa 3.5 mm.

4.3 Alloggiamento valvolare

L'alloggiamento valvolare è stato creato per poter inserire le valvole cardiache meccaniche. Ha un'altezza di 8.06 mm ed è caratterizzato da due anelli paralleli aventi uno spessore interno e un'altezza di 2.5 mm. I due anelli sono intervallati da un cilindro avente un'altezza di 3.06 mm. Tali dimensioni sono state scelte in base alle dimensioni delle valvole cardiache descritte precedentemente.

I due anelli fungono da guida per le valvole cardiache meccaniche che verranno inserite solo dopo la realizzazione del dispositivo (Figura 4.3).

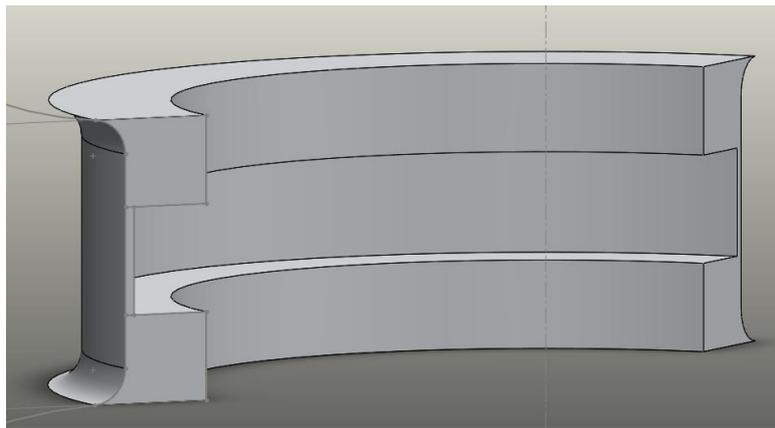


Figura 4.3: Sezione tridimensionale dell'alloggiamento valvolare.

4.4 Attuazione push-pull

Il meccanismo di pompaggio è di tipo *push-pull*: la camera centrale viene compressa mediante l'utilizzo di due piastre mobili, ancorate all'esterno degli alloggiamenti valvolari e caratterizzate da un movimento in controfase. In maniera opposta, le camere laterali, più piccole, si muovono per permettere la compressione e il ritorno della camera centrale limitando lo stress e possibili rotture lungo punti di raccordo.

Si ipotizza come punto di inizio il momento in cui le piastre sono alla minima distanza fra loro e iniziano la fase di ritorno. La camera centrale da compressa inizia ad allungarsi ritornando alla conformazione di riposo e il sangue entra nella camera centrale attraversando la valvola in

ingresso, che è aperta. Il compartimento centrale si riempie così di fluido, mentre la valvola in uscita rimane chiusa impedendo il reflusso.

Nel momento in cui la camera centrale raggiunge la conformazione di riposo, completamente riempita di fluido, le piastre iniziano la fase di compressione: la valvola in ingresso si chiude e si apre la valvola in uscita; in questo modo la camera centrale viene compressa permettendo l'eiezione di fluido. Quando viene raggiunta la compressione massima della camera centrale, è necessario mantenere una distanza minima di sicurezza tra le piastre per preservare l'integrità delle valvole. La valvola in uscita si chiude e il ciclo ricomincia. Il ciclo è visibile in Figura 4.4 e in Figura 4.5.

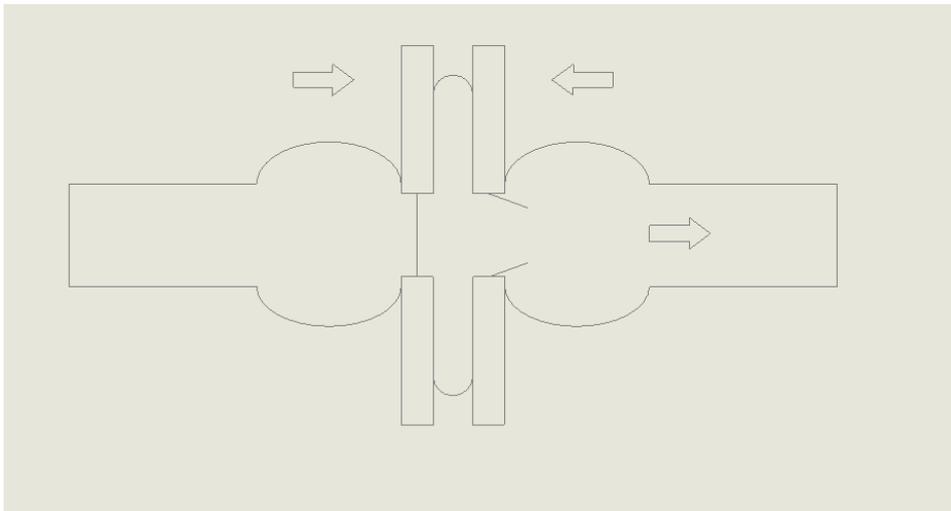


Figura 4.4: Le piastre comprimono la camera centrale permettendo l'eiezione del fluido. La valvola di sinistra è chiusa mentre quella di destra è aperta.

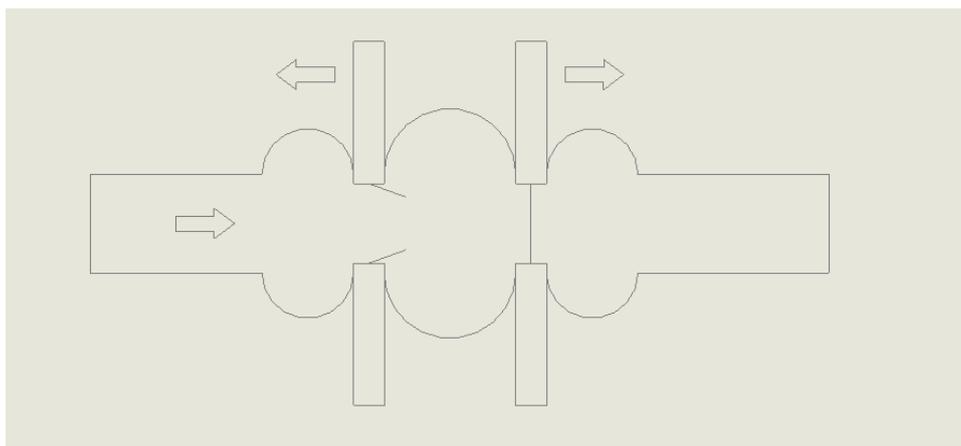


Figura 4.5: Le piastre si allontanano dilatando la camera centrale permettendo il riempimento di fluido. La valvola di sinistra è aperta mentre quella di destra è chiusa.

Esiste un'altra configurazione di movimento, ipotizzata, chiamata a inseguimento, ma che non verrà testata in questo progetto di tesi. Il punto di inizio, per semplicità, è fatto coincidere con

la massima distanza tra le piastre. La piastra di sinistra si muove verso quella di destra che rimane ferma nel punto di finecorsa; la valvola di ingresso si chiude e la valvola in uscita si apre permettendo l'eiezione del flusso. Nel punto di massima compressione, la camera centrale è praticamente svuotata, e la piastra di sinistra inizia la fase di ritorno. La valvola di uscita si chiude e si apre la valvola in ingresso permettendo il riempimento del compartimento centrale. Nel momento in cui la piastra sinistra ha raggiunto il fine corsa e la camera centrale risulta completamente riempita, ha inizio il movimento della piastra destra nella direzione della piastra sinistra. La valvola in ingresso è chiusa, la valvola in uscita aperta; la camera centrale si comprime e avviene l'eiezione del flusso. Nel punto di massima compressione, la camera centrale è praticamente svuotata e la piastra di destra inizia la fase di ritorno. La valvola di uscita si chiude e si apre la valvola in ingresso permettendo il riempimento del compartimento centrale. Nel momento in cui la piastra destra ha raggiunto il fine corsa riparte il ciclo.

La tipologia di movimento considerata in questo lavoro di tesi è la prima: le due piastre si muovono in controfase permettendo la contrazione e il ritorno della camera centrale.

La presenza delle piastre risulta necessaria per permettere lo schiacciamento delle camere e quindi l'eiezione del flusso. Il tempo di compressione e di ritorno delle piastre è uguale.

Il circuito e il dispositivo di alimentazione non sono ancora stati progettati, ma si dovrà tener conto del movimento in controfase delle due piastre per la prima configurazione, della forza che le due piastre dovranno esercitare per comprimere la camera centrale e del numero di compressioni al secondo per poter garantire la portata desiderata.

4.5 Pulsatilità

Il flusso creato con questo tipo di attuazione è pulsatile, con una componente di continuità data dallo svuotamento della camera laterale. Facendo riferimento al meccanismo di azionamento delle piastre di tipo contrazione/ritorno in controfase, si ottiene, secondo i calcoli:

- per una portata di 6 L/min, con un volume di eiezione di 40 cc, sono necessari 150 bpm (2.5 Hz). La contrazione e il ritorno della camera centrale avviene in 400 ms;
- per una portata di 8 L/min, con un volume di eiezione di 40 cc, sono necessari 200 bpm (3.3 Hz). La contrazione e il ritorno della camera centrale avviene in 300 ms.

I battiti per minuto sono elevati se confrontati con i battiti cardiaci fisiologici. Si dovranno pertanto attentamente valutare gli effetti che potranno avere i battiti accelerati nel cuore meccanico sia sui materiali che lo compongono che sui vasi sanguigni. Inoltre si dovrà

considerare se i tempi così ridotti di eiezione possano confliggere con il tempo di chiusura delle valvole (26-33 ms).

4.6 Membrana ibrida

Per tutti i materiali destinati all'utilizzo in applicazioni a contatto con il sangue, l'emocompatibilità è un requisito imprescindibile. Il termine emocompatibilità non si riferisce semplicemente all'assenza di emolisi, di attivazione piastrinica e dei fattori di coagulazione, ma anche alla assenza di attivazione del complemento e della risposta immunitaria. La progettazione del dispositivo deve assolutamente tener conto della compatibilità biologica delle superfici di interfaccia e della dinamica del flusso a contatto con esse [85]. Il cuore artificiale totale progettato sarà costituito da una membrana ibrida in fase di sviluppo all'Università di Padova, che deve garantirne l'emocompatibilità. Questa membrana viene realizzata accoppiando un materiale polimerico, il ChronoFlex (*AdvanSource Biomaterials*, Wilmington, Massachusetts) con un tessuto biologico decellularizzato, il pericardio bovino o porcino. Il materiale polimerico fornisce resistenza meccanica alla membrana, mentre il pericardio, che nell'applicazione sarà a contatto con il sangue del paziente, garantisce l'emocompatibilità.

Il polimero utilizzato è un policarbonato uretano emocompatibile già utilizzato in ambito biomedicale. Per quanto riguarda il pericardio, invece, viene decellularizzato con il metodo TriCol [67] [86] [87], che prevede l'utilizzo di soluzioni ipotoniche e ipertoniche con concentrazioni crescenti di Triton X-100 e sodio colato. Il tessuto così ottenuto è privo di cellule, mentre la matrice extracellulare viene conservata. Il tessuto decellularizzato non è inoltre immunogenico ed è potenzialmente ripopolabile dalle cellule del paziente ricevente.

Capitolo 5: Materiali e metodi per realizzazione della camera ventricolare

In questo capitolo verranno illustrate le fasi della realizzazione della camera ventricolare del prototipo del cuore artificiale totale.

Nei primi paragrafi saranno descritti i materiali utilizzati, verranno poi elencati i software impiegati per la creazione del modello, a partire dal software CAD fino a quelli per la post-produzione dell'immagine per migliorare il modello 3D, e i software di interfaccia con la stampante; infine saranno descritte le fasi di stampa del modello e il suo rivestimento con gomma siliconica.

Il prototipo della camera ventricolare del cuore artificiale è stato creato con la tecnica dello stampo: viene realizzato il negativo del modello con la stampante 3D che risulta composto da un'anima interna e due metà speculari. La parte flessibile è stata creata per colata di una gomma siliconica negli stampi. Prima di realizzare il modello in silicone, sono state effettuate differenti prove, nel corso delle quali l'anima è stata realizzata con diversi materiali.

Di seguito, sono elencati tutti i materiali e i metodi utilizzati per la realizzazione del cuore artificiale totale lineare:

- PLA (acido polilattico), polimero termoplastico;
- HIPS (High Impact Polystyrene), polimero termoplastico;
- PVA (alcol polivinilico), polimero termoplastico;
- Limonene, solvente dell'HIPS;
- Acqua, solvente del PVA;
- Silicone liquido Cristal Rubber;
- Stampante 3D Tevo Tarantula;
- Stampante 3D Makerbot Replicator 2x;
- Forno Vacuum Drying Oven;
- Software di CAD SolidWorks.

5.1 Materiali per la realizzazione della camera ventricolare del cuore artificiale totale

5.1.1 PLA

L'acido polilattico (PLA) è un poliestere termoplastico ottenuto a partire dal mais; è stato tra le prime bioplastiche ad essere commercializzate e impiegate su larga scala.

Il PLA è il polimero dell'acido lattico. Esiste in due forme enantiomeriche (L-D), ma soltanto dall'isomero otticamente attivo (L) è possibile ottenere il polimero cristallino che fonde a 180 C. L'unico modo per ottenere il polimero in forma cristallina è ricorrere alla fermentazione lattica, che produce soltanto l'isoforma L, poiché per via chimica si ottiene solo la forma racemica che porta a un acido polilattico amorfo [87].

Il PLA è il polimero più diffuso nella stampa 3D sia per la facilità di stampa che per il ridotto costo. Il PLA è di facile utilizzo grazie alle sue proprietà quali bassa temperatura di fusione, assenza di piatto riscaldato, buona aderenza al piatto di stampa; inoltre non necessita di modificare molti parametri di stampa. Dopo la stampa, il PLA risulta lucido e i layer di stampa sono molto marcati; i modelli stampati risultano resistenti e rigidi. Il PLA resiste ad una temperatura massima di circa 70°C e possiede resistenza meccanica pari dell'ABS. La ventilazione dell'estrusore è obbligatoria: se non presente, il materiale non viene estruso.

Il filamento di PLA utilizzato è commercializzato da Tianse ed è stato stampato con la stampante Tevo Tarantula. Il materiale è stato utilizzato per realizzare lo stampo del cuore artificiale totale.

Le caratteristiche tecniche del materiale fornito da Tianse sono illustrate nella Tabella 5.1.

Temperatura piano di stampa	25-35°C
Temperatura di estrusione	195°C
Diametro del filamento	1,75 mm
Velocità di stampa	60-100 mm/s
Velocità di retrazione	85 mm/s
Cooling	100%
Flow	+5%

Tabella 5.1: Principali caratteristiche del PLA utilizzato.

5.1.2 HIPS

L'HIPS è un materiale termoplastico costituito da polistirene e gomma stirene-butadiene (SBR). La sintesi del polimero avviene attraverso la miscelazione a caldo della gomma SBR con polistirene o per innesto della gomma SBR al polistirene. Grazie alla presenza della gomma SBR, l'HIPS presenta alcune caratteristiche più vantaggiose rispetto al polistirene comune, tra cui maggiore resilienza, resistenza all'allungamento e alla rottura.

L'HIPS è un materiale più facile da stampare dell'ABS ma più difficile del PLA. L'HIPS infatti tende a non intasare l'ugello, non cola e non si spezza facilmente. Risulta opaco e qualitativamente appare più liscio e uniforme di altri materiali simili. Inoltre durante la stampa è praticamente inodore e non contiene acrilonitrile. Il materiale è fornito dalla Makerbot come "Dissolvable Filament" in bobine da 1 kg. L'HIPS si scioglie in limonene.

Le caratteristiche tecniche del materiale fornito dalla Makerbot sono illustrate nella Tabella 5.2.

Temperatura piano di stampa	100°C
Temperatura di estrusione	250°C
Diametro del filamento	1,75 mm
Velocità di stampa	50-100 mm/s
Velocità di retrazione	90 mm/s
Cooling	100%
Flow	Costante

Tabella 5.2: Principali caratteristiche dell'HIPS utilizzato.

5.1.3 Limonene

Il limonene, con formula chimica $C_{10}H_{16}$, è un idrocarburo incolore con un forte odore di agrumi. È un idrocarburo atossico e viene utilizzato in molti settori come insaporitore, insetticida, biocarburante e come solvente. Il modello stampato in HIPS a contatto con il limonene subisce una lenta degradazione strutturale fino a sciogliersi completamente, lasciando una poltiglia, in un periodo di tempo di 12-24 ore. Modelli stampati con altri materiali come ABS, PLA o PVA non subiscono nessuna degradazione a contatto prolungato con il limonene. Il limonene utilizzato in questa tesi è stato acquistato da Labochimica.

5.1.4 PVA

L'alcol polivinilico (PVA) è un composto chimico ottenuto per idrolisi, di norma alcalina, degli esteri polivinilici. Il PVA è un materiale solubile in acqua e insolubile nei solventi organici, inoltre non possiede permeabilità ai gas. Il materiale è igroscopico e deve essere conservato in un luogo asciutto. Il PVA è stato commercializzato per la stampa 3D solo da pochi anni principalmente con funzione di materiale di supporto. Si lega bene agli altri materiali e si scioglie in acqua in poche ore. Il PVA è un materiale molto difficile da stampare a causa della sua igroscopicità: tende infatti a gonfiarsi dopo poche ore da quando viene estratto dalla sua confezione intasando l'estrusore e l'ugello.

Per poter essere stampato, il PVA necessita di essere riscaldato a circa 50°C in un forno statico per circa tre ore e mantenuto in temperatura durante la stampa; in questo modo si porta il materiale ad essiccazione. Al tatto, il filamento è più morbido dei precedenti, il colore è tendenzialmente bianco o crema. La stampante 3D utilizzata per stampare il PVA è la Tevo Tarantula, il cui estrusore è stato appositamente modificato con l'aggiunta di uno spessore guida per impedire lo scivolamento del filamento.

Il PVA è un materiale molto difficile da stampare rispetto ai precedenti a causa delle sue caratteristiche chimiche e dei molti parametri da settare nel software di stampa. L'utilizzo e la conservazione sia del filamento che del materiale stampato devono essere attenti e controllati per evitare che si deformi in ambienti umidi. Il materiale è stato acquistato in bobine da 500g da PrimaSelect.

Le caratteristiche tecniche del materiale fornito da PrimaSelect sono illustrate nella Tabella 5.3.

Temperatura piano di stampa	55°C
Temperatura di estrusione	200°C
Temperatura filamento durante la stampa	35-50°C
Diametro del filamento	1,75 mm
Velocità di stampa	50-90 mm/s
Velocità di retrazione	85 mm/s
Cooling	100%
Flow	Costante

Tabella 5.3: Principali caratteristiche del PVA utilizzato.

5.1.5 Cristal Rubber

La Cristal Rubber è una gomma siliconica liquida trasparente, prodotta da Prochima, che reticola mediante reazione di poliaddizione (Figura 5.1). Grazie alla sua trasparenza e facilità d'uso, viene utilizzata in modellistica per creare degli stampi. La Cristal Rubber vulcanizza a freddo con l'aggiunta del 50% v/v di catalizzatore. La preparazione è fondamentale: infatti è necessario dosare i componenti A e B che vanno accuratamente mescolati per circa 1 minuto. La gomma siliconica Cristal Rubber è di tipo per addizione e, al contrario di quelle per condensazione, richiede particolari precauzioni in quanto non tollera il contatto con possibili inibitori della catalisi. La Cristal Rubber è incompatibile con tutte le gomme a polimerizzazione per condensazione e con i metalli pesanti che ne rallenterebbero o addirittura impedirebbero la catalisi.



Figura 5.1: Gomma siliconica trasparente Cristal Rubber: componente A e catalizzatore B.

La Cristal Rubber vulcanizza rapidamente a temperatura ambiente e il tempo di vulcanizzazione si riduce all'aumentare della temperatura. A 20° C la fase di indurimento inizia dopo 2 ore e la vulcanizzazione si completa in 6 - 8 ore. È quindi necessario favorire l'uscita delle bolle intrappolate nel materiale prima che questo cominci ad indurire. Per rallentare l'indurimento si può posizionare la miscela ad una temperatura di 4°C, mentre per l'eliminazione delle bolle è stato utilizzato un forno a vuoto (Vacuum Drying Oven).

La Cristal Rubber è stata usata per rivestire l'anima del prototipo della camera ventricolare presentato in questa tesi. La gomma siliconica è stata acquistata in due confezioni da 250g, una delle quali funge da catalizzatore.

5.2 Strumentazione per la realizzazione della camera ventricolare del cuore artificiale

Sono state utilizzate due stampanti 3D per poter creare il prototipo della camera ventricolare del cuore artificiale totale: Tevo Tarantula e Makerbot Replicator 2x. La necessità di questa scelta è ricaduta sull'incapacità dell'estrusore della Makerbot Replicator 2x di stampare alcuni materiali. La stampante Tevo Tarantula, più versatile e precisa, stampa il PLA senza accorgimenti meccanici o di software, mentre la stampante Makerbot Replicator 2x, di notevole fattura, stampa egregiamente materiali come l'HIPS e l'ABS ma nessun altro tipo di materiale senza dover apportare modifiche meccaniche all'estrusore.

Entrambe le stampanti sono a tecnologia FDM (modellazione a deposizione fusa). L'estrusore riscalda e estrude il materiale polimerico attraverso uno o più ugelli, depositando il materiale strato per strato sul piano di stampa.

Lo stampo del TAH, colmo di gomma siliconica, è stato inserito all'interno del forno a vuoto, permettendo così la fuoriuscita delle bolle d'aria presenti nella Cristal Rubber.

5.2.1 Stampante 3D Tevo Tarantula

La stampante Tevo Tarantula (Figura 5.2) è un dispositivo di fascia economica assemblato e personalizzato dall'acquirente. Data la presenza dell'estrusore "Volcano Hot End", capace di stampare differenti materiali, e dell'ampio piatto di stampa, la Tevo Tarantula è stata scelta per la stampa dell'anima del cuore artificiale in PVA e dello stampo in PLA.

Il Firmware di base di queste stampanti 3D è "Marlin", modificabile a piacimento. Per importare i modelli nella stampante è stato utilizzato il software Cura, *free ed open source*, che esporta i file nel formato gcode, standard internazionale della stampa 3D. I parametri principali della stampante 3D sono mostrati in Tabella 5.4.



Figura 5.2 Stampante 3D Tevo Tarantula utilizzata per la stampa dell'anima del cuore artificiale in PVA e dello stampo in PLA.

Piano di stampa	23.5 L X 23.5 W X 25 H cm
Risoluzione (layer height)	500 micron
Diametro del filamento	1.75 mm
Diametro ugello	0.4 mm

Tabella 5.4: Principali parametri caratterizzanti la stampante 3D Tevo Tarantula.

5.2.3 Stampante 3d Makerbot Replicator 2X

La stampante 3D MakerBot Replicator 2X (Figura 5.3), acquistata dal Laboratorio di Medicina Rigenerativa Cardiovascolare e attualmente situata presso il Dipartimento di Ingegneria Industriale (DII), realizza modelli tridimensionali attraverso l'estrusione di materiale polimerico fuso. I file di progettazione 3D vengono tradotti in istruzioni per MakerBot Replicator 2X e forniti alla macchina tramite scheda SD.

La stampante 3D Makerbot è caratterizzata dal doppio estrusore e da una semplice e intuitiva interfaccia gestita dal display posizionato in basso a destra. L'estrusore non può stampare materiali differenti rispetto all'acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS) e al polistirene ad alto impatto (HIPS).

Non è una stampante professionale ma si distingue per un'ottima risoluzione e facilità d'uso. I parametri principali sono mostrati in Tabella 5.5.

La stampante Makerbot Replicator 2x utilizzata ha in dotazione due bobine di materiali differenti: ABS e l'HIPS. La stampante 3D Replicator 2x possiede infatti due estrusori, uno per materiale, capaci di realizzare componenti con diversa composizione; tipicamente il modello tridimensionale viene stampato in ABS e i suoi supporti vengono estrusi in HIPS.

Successivamente, usando l'opportuno solvente, si possono eliminare i supporti senza danneggiare il modello.

La stampante 3d Makerbot Replicator 2x è stata scelta per la stampa dell'anima del cuore artificiale in HIPS: questo materiale è stato utilizzato sia per la stampa del modello che dei supporti.

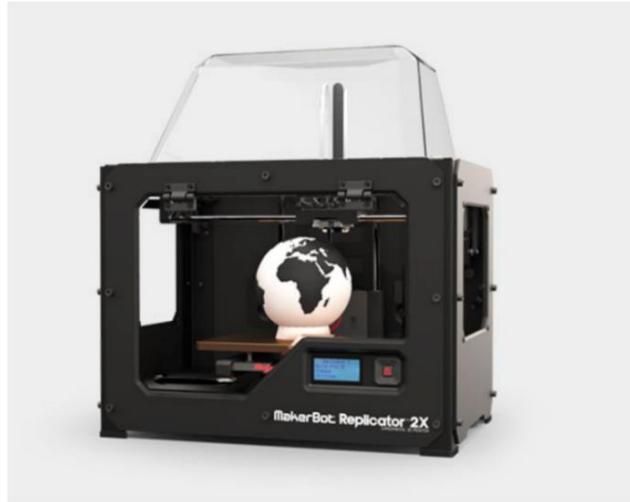


Figura 5.3: Stampante 3D Makerbot Replicator 2x utilizzata per stampare il modello dell'anima in HIPS.

Piano di stampa	24.6 L X 15.2 W X 15. H cm
Risoluzione (layer height)	100 micron
Diametro del filamento	1.75 mm
Diametro ugello	0.4 mm

Tabella 5.5: Principali parametri caratterizzanti la stampante 3D Makerbot Replicator 2x.

5.2.4 Forno Vacuum Drying Oven

Il forno Vacuum Drying Oven EV-50 è un dispositivo di essiccazione sotto vuoto. Il forno permette temperature di essiccazione comprese tra i 35 °C e i 200 °C. La regolazione della temperatura avviene tramite microprocessore e l'utente può settare i parametri di tempo e temperatura tramite un pratico display sul fronte del dispositivo. Un'importante funzione, oltre all'essiccazione, è il vuoto. Il vuoto massimo ammissibile è di 0,01 mbar. Una pompa esterna permette di ottenere il vuoto all'interno della camera del forno. La capacità è di 50L.

5.2.5 Software di disegno e Modellazione 3D

Il software di disegno e modellazione scelto per la realizzazione del modello di camera ventricolare del cuore artificiale è SolidWorks. Questo software funge sia da CAD per disegnare la pianta del modello, che da modellatore 3D per la realizzazione del file successivamente stampato con la tecnica di stampa 3D precedentemente descritta.

Per la realizzazione della camera ventricolare sono state progettate due componenti, l'anima e lo stampo, visibili in Figura 5.4.

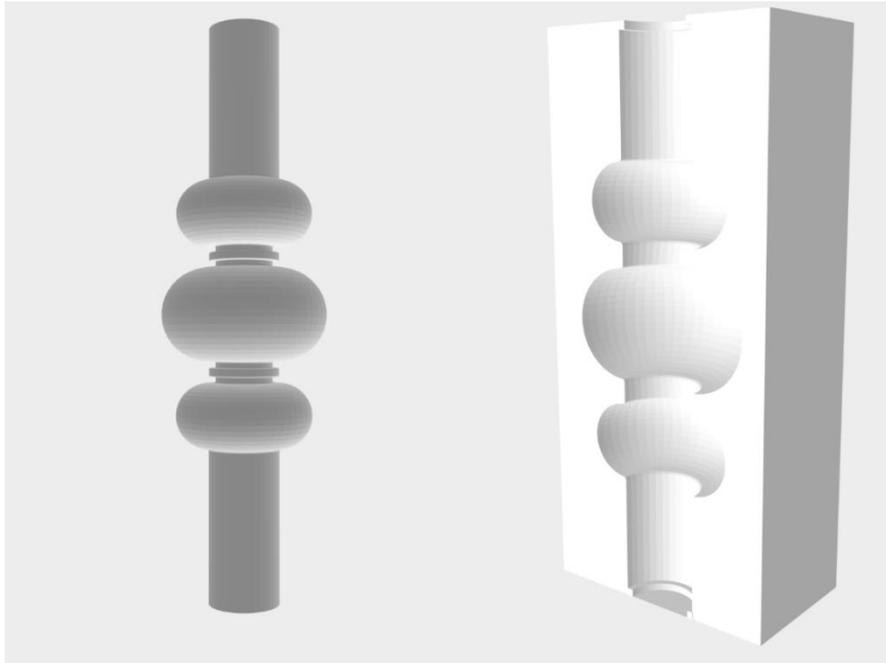


Figura 5.4: Da sinistra, modello tridimensionale dell'anima e dello stampo della camera ventricolare del TAH.

L'anima è stata realizzata con le geometrie e le dimensioni descritte nel capitolo precedente. Particolare attenzione va posta nell'alloggiamento valvolare e negli innesti vascolari. Per quanto riguarda l'alloggiamento valvolare, l'anima, il cui diametro in quel tratto è di 21 mm, dovrà avere un anello che imiti l'ingombro dell'anello polimerico della valvola. In questo modo, una volta sciolta, rimarrà lo spazio necessario per inserire la valvola. Per quanto riguarda gli innesti vascolari, invece, sono stati allungati di 15 mm per poter poggiare l'anima nelle guide dello stampo e lasciare tra i due componenti il lume necessario per la colata siliconica.

Successivamente è stato realizzato lo stampo a partire dal disegno dell'anima. La sezione dell'anima è stata appoggiata su un prisma rettangolare in cui è stato sottratto il volume occupato dall'anima. L'altezza del prisma deve essere sufficiente da permettere la presenza della camera centrale il cui raggio supera i 30.3 mm: è stata scelta un'altezza di 70 mm. Lo stampo è stato successivamente ingrandito del 16% per creare il lume necessario alla colata

della gomma siliconica. Con la geometria in esame una scala del genere non è uniforme; essa permetterà la presenza di un lume minimo di 2.2 mm negli innesti vascolari, e un lume massimo di 4.2 mm lungo la superficie della camera centrale. Infine è stato inserito un gradino nelle due estremità vascolari dello stampo per permettere di appoggiare l'anima mantenendone il lume. Entrambi i modelli sono stati esportati nell'estensione STL, un formato universale per la stampa 3D.

Prima di importare i modelli nel software di stampa tutti i file sono stati modificati con il software di post-produzione MeshMixer. Con questo software si è potuto verificare che non ci fossero spigoli o anomalie nella *mesh* dei modelli tridimensionali preparandoli alla stampa 3D. I file sono stati successivamente esportati nel formato STL.

5.3 Stampa del modello 3D

5.3.1 Software di Stampa

Per la realizzazione dell'anima della camera ventricolare del TAH sono stati testati differenti materiali di stampa: HIPS e PVA.

Per interfacciarsi con la stampante sono stati utilizzati due differenti tipi di *slicer*: CURA e MakerBot Print Software. Lo *slicer* è un software necessario per convertire il file STL in linguaggio macchina; inoltre è con questo software che si possono scegliere tutte le impostazioni di stampa per permettere la realizzazione del modello.

Il file in formato STL, simile al formato OBJ, non è stampabile se prima non è convertito in un formato leggibile dalla stampante 3D. Tendenzialmente tutte le stampanti di fascia medio-bassa e *custom*, come la Tevo Tarantula, necessitano di una estensione in gcode, esportabile da un qualsiasi *slicer*. Per la stampante Tevo Tarantula è stato utilizzato il *software free e open source* CURA.

Per la stampante MakerBot Replicator 2X è stato impiegato il *software* MakerBot Print capace di convertire il modello in formato STL nel linguaggio macchina della stampante MakerBot: il formato x3g.

La stampante 3D MakerBot acquisisce solo file in formato x3g: questo tipo di file contiene tutti i comandi di stampa del modello. Entrambi i software di stampa possiedono molte funzioni presenti nella finestra "Setting", alcune principali, di tipo "Quick", e altre personalizzabili ma altrettanto importanti, di tipo "Custom". Per effettuare una stampa ottimale è necessario impostare correttamente tutti i parametri della finestra "Setting": i valori impostati sono

differenti per ogni stampa e prima di riuscire ad ottenere un modello soddisfacente vengono ripetute molte prove.

Come descritto in precedenza l'anima del TAH è stata stampata in HIPS e in PVA; nella Tabella 5.6 sono riportati i parametri di stampa per l'anima in HIPS e nella Tabella 5.7 sono riportati i parametri di stampa per l'anima in PVA. La Tabella 5.8 riporta i parametri di stampa dello stampo in PLA. Per entrambe le Tabelle sono riportati i valori che hanno permesso la stampa 3D dei modelli con i risultati migliori.

Temperatura piano di stampa	100°C
Temperatura di estrusione	250°C
Velocità di stampa	70 mm/s
Velocità di retrazione	90 mm/s
Cooling	100%
Flow	Costante
Altezza Layer	1.5 mm
Riempimento	30%
Supporti	Abilitato (a nido d'ape)
Densità supporti	16%
Raft	Abilitato
Quantità filamento estruso	140 g
Tempo di Stampa	6 h

Tabella 5.6: Principali parametri di stampa per l'anima in HIPS.

Temperatura piano di stampa	55°C
Temperatura di estrusione	200°C
Velocità di stampa	50 mm/s
Velocità di retrazione	90 mm/s
Cooling	100%
Flow	Costante
Altezza Layer	1.2 mm
Riempimento	30%
Supporti	Abilitato (a nido d'ape)
Densità supporti	20%
Raft	Abilitato
Quantità filamento estruso	140 g
Tempo di Stampa	9 h

Tabella 5.7: Principali parametri di stampa per l'anima in PVA.

Temperatura piano di stampa	35°C
Temperatura di estrusione	198°C
Velocità di stampa	90 mm/s
Velocità di retrazione	90 mm/s
Cooling	100%
Flow	Costante
Altezza Layer	2 mm
Riempimento	50%
Supporti	Disabilitato
Raft	Abilitato
Quantità filamento estruso (metà stampo)	230 g
Tempo di Stampa (metà stampo)	16 h

Tabella 5.8: Principali parametri di stampa per lo stampo in PLA.

5.3.2 Stampa 3D

Dopo aver effettuato la calibrazione degli ugelli e del piano di stampa lungo gli assi X,Y, Z di entrambi le stampanti, il modello è pronto per essere stampato. Non bisogna impostare alcun parametro ulteriore nelle stampanti poiché i parametri del modello e della stampante sono stati impostati nel software precedentemente descritto.

Sul piatto di stampa in vetro borosilicato è stata spruzzata un'ampia quantità di lacca per capelli a fissaggio extra-forte. Tutti i modelli, dopo essere stati stampati, sono rifiniti con carta vetrata o fresa e i supporti esterni vengono rimossi.

Per quanto riguarda la stampa del PVA, data la sua natura igroscopica, la bobina è stata precedentemente scaldata in forno alla temperatura di 50°C per tre ore, e durante la stampa è stata inserita in un essiccatore alimentare (appositamente modificato), mantenendo la temperatura a 45°C

Per semplificare il processo di stampa sia dell'anima in HIPS che dell'anima in PVA, sono state stampate due metà che sono state successivamente incollate mediante un sottile strato di colla cianoacrilica. Le due metà, che insieme andranno a comporre l'anima stampata in HIPS, sono visibili in Figura 5.5.



Figura 5.5: Due estremità dell'anima in HIPS: i supporti sono stati rimossi e i modelli sono stati carteggiati. Successivamente le due estremità verranno incollate con colla cianoacrilica.

L'anima in PVA, una volta stampata, presenta una notevole retrazione. Per poter far combaciare le due estremità e recuperare lo spazio perduto, si è stampato un disco di 2 mm di altezza che verrà incollato tra di esse.

Una volta terminata la realizzazione dello stampo del cuore artificiale, sono stati eseguiti su di esso quattro fori laterali di 6 mm di diametro che consentiranno l'inserimento di una barra filettata metallica. Le quattro barre filettate, una per ciascuna guida, consentiranno di mantenere chiuso lo stampo per il tempo necessario alla solidificazione della gomma siliconica. Il fissaggio avviene grazie all'uso di due rondelle e altrettanti dadi a farfalla per ciascuna barra filettata. Successivamente, in una sola metà dello stampo, sono stati eseguiti 3 fori, da 4 mm, in corrispondenza delle tre camere per poter colare la gomma siliconica (Figura 5.6).

Per l'ultimo test effettuato, si è scelto di aumentare il numero di fori a 5 inserendoli anche lungo le estremità degli innesti vascolari per poter permettere una applicazione omogenea di materiale lungo tutto il dispositivo.

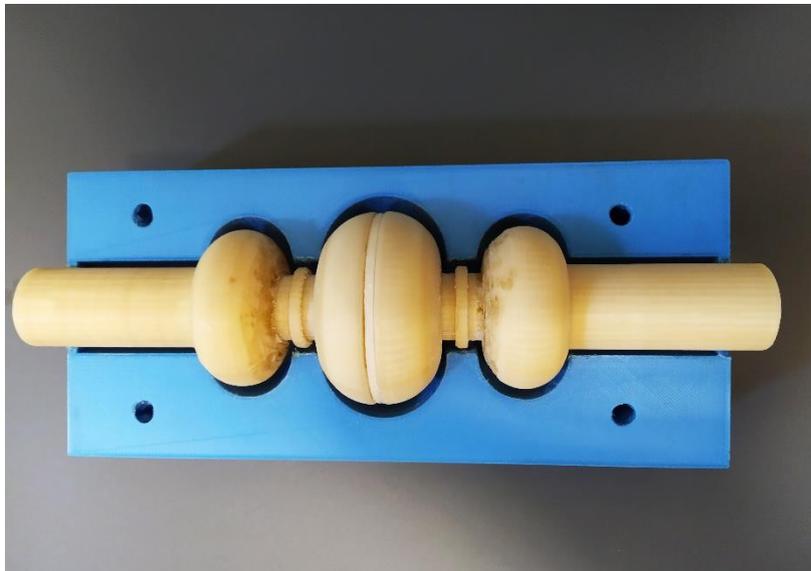


Figura 5.6: Anima in PVA appoggiata nel componente inferiore dello stampo in PLA. Nello stampo sono stati eseguiti quattro fori per poter inserire le barre filettate necessarie per il fissaggio dei due componenti dello stampo.

5.4 Realizzazione del prototipo di cuore artificiale totale

Il prototipo della camera ventricolare del TAH è stato realizzato in gomma siliconica Cristal Rubber. Sono stati eseguiti quattro tentativi con differenti materiali. Per i primi tre test si è mantenuto lo stesso stampo in PLA. Per ciascun test, lo stampo è stato rivestito da PARAFILM lungo la giunzione delle due estremità per impedire la fuoriuscita di gomma siliconica (Figura 5.7).

La colata di gomma siliconica è stata effettuata mediante l'utilizzo di siringhe graduate da 20 mL. Le siringhe sono state modificate appositamente per poter avere una punta di lunghezza sufficiente per versare la miscela di Cristal Rubber nelle tre camere. Il materiale è molto viscoso

e in ogni esperimento è stato iniettato nello stampo delicatamente in modo tale da formare al suo interno uno strato omogeneo, rendendo minima la formazione di bolle d'aria. Durante questa fase sono state poste delle sacche di ghiaccio attorno allo stampo per abbassare la temperatura in modo da rallentare la vulcanizzazione (Figura 5.8).

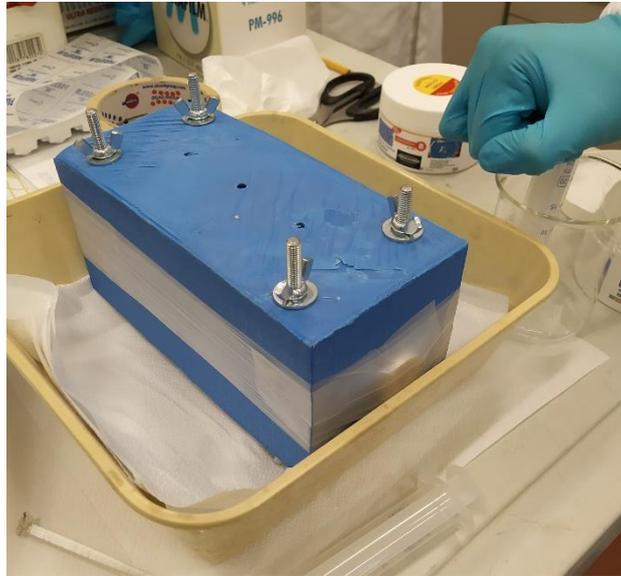


Figura 5.7: Stampo in PLA, con all'interno l'anima, è chiuso e fissato. Attorno la giunzione è stato rivestito di PARAFILM per impedire la fuoriuscita di gomma siliconica liquida.



Figura 5.8: La colata di gomma siliconica è stata effettuata mediante l'utilizzo di siringhe graduate da 20 mL appositamente modificate; la temperatura attorno allo stampo è abbassata utilizzando delle sacche di ghiaccio.

Per ciascun test, dopo essere stata effettuata la colata, lo stampo è stato posto alternatamente in frigo ad una temperatura di 4 °C e sotto vuoto (-0.6 Bar). La bassa temperatura consente di

rallentare la vulcanizzazione, mentre il vuoto permette la fuoriuscita delle bolle d'aria presenti nella Cristal Rubber (Figura 5.9).



Figura 5.9: Lo stampo viene messo sotto vuoto a temperatura ambiente, permettendo la fuoriuscita dell'aria e delle bolle dallo stampo.

5.4.1 Primo tentativo

Il primo tentativo di realizzazione della camera ventricolare del TAH vede l'utilizzo dell'anima in HIPS e dello stampo in PLA. L'anima viene posta nelle guide appositamente create dello stampo e le due metà dello stampo vengono chiuse fissando i dadi a farfalla posti alle estremità delle barre filettate. Non è stato steso alcun distaccante nella superficie interna dello stampo.

Successivamente è stata colata la gomma siliconica. Sono stati preparati 120 g di Cristal Rubber unendo 60 g componente A e 60 g componente B che sono stati accuratamente mescolati in un becher con una spatolina di vetro.

Dal volume così ottenuto, sono stati prelevati 100 g e iniettati distribuendo il volume in ciascuno dei tre fori presenti nello stampo, che è stato messo in frigo per 30 minuti e successivamente sotto vuoto ad una pressione di -0.6 bar.

È stato infine prelevato il volume di Cristal Rubber rimanente nel becher (20 g) ed è stato colato all'interno dello stampo che è stato posto in frigo, nuovamente sotto vuoto ad una pressione di -0.6 bar e infine a temperatura ambiente per 24 ore.

La Cristal Rubber non aveva completamente ricoperto l'anima, in particolar modo in corrispondenza degli accessi delle camere; tuttavia, la presenza di gomma siliconica nella zona opposta agli accessi ha confermato che il materiale si è distribuito nella profondità dello stampo

con una ridotta presenza di bolle. La gomma siliconica è stata rimossa facilmente dall'anima in HIPS, che è stata conservata e riutilizzata per il secondo esperimento.

Il primo tentativo non ha così portato alla realizzazione dell'intera camera ventricolare, e il risultato è visibile in Figura 5.10.

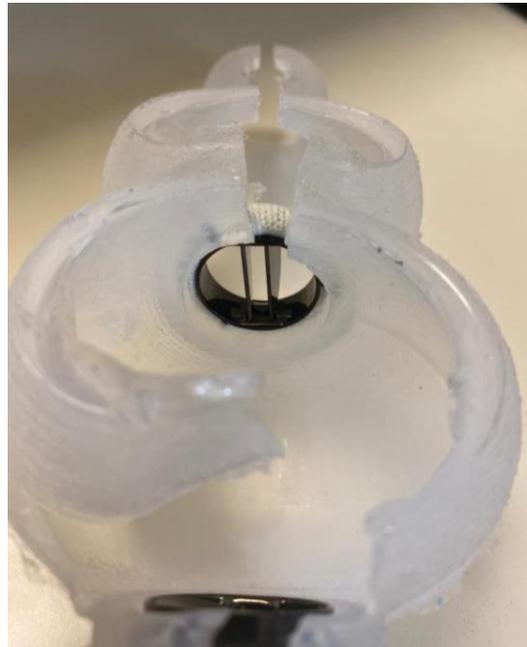


Figura 5.10: Prototipo di camera ventricolare ottenuto nel primo tentativo: si notano le valvole cardiache meccaniche inserite nei supporti valvolari

5.4.2 Secondo tentativo

Il secondo tentativo di realizzazione di cuore artificiale totale vede ancora l'utilizzo dell'anima in HIPS e dello stampo in PLA. È stata stesa della cera d'api sulla superficie interna dello stampo come distaccante.

Sono stati preparati 150 g di Cristal Rubber (75 g componente A e 75 g componente B) accuratamente mescolati. Sono stati versati 40 g di gomma siliconica nella componente inferiore dello stampo, successivamente è stata posizionata l'anima e infine la metà superiore dello stampo è stata fissata a quella inferiore grazie ai dadi a farfalla posti alle estremità delle barre filettate. Dopo aver chiuso lo stampo, è stato colato al suo interno il rimanente volume di Cristal Rubber. Successivamente è stata colata la gomma siliconica dagli accessi superiori.

Lo stampo è stato posto alternatamente ad una temperatura di 4°C e ad una pressione di -0.6 bar per favorire l'eliminazione delle bolle. Infine, a temperatura ambiente per 24 ore per favorire la vulcanizzazione del materiale.

Grazie all'utilizzo del distaccante, l'apertura dello stampo è stata semplice e l'anima, ricoperta dalla Cristal Rubber vulcanizzata, si è facilmente tolta dallo stampo. L'anima è risultata completamente rivestita da uno strato omogeneo di gomma siliconica e la presenza di bolle è limitata solo in vicinanza agli accessi nelle tre camere. La cera d'api è penetrata attraverso la gomma siliconica e la Cristal Rubber ha perso il suo colore trasparente naturale assumendo un colore tendente al marrone. Il dispositivo è stato lavato per rimuovere le impurità esterne (Figura 5.11).



Figura 5.11: L'anima in HIPS ricoperta dalla gomma siliconica viene lavata per rimuovere le impurità esterne.

Successivamente è stato creato un canale interno all'anima per poter colare il limonene, solvente dell'HIPS, cercando di minimizzare il contatto tra gomma e solvente. L'anima è stata riposizionata all'interno dello stampo per impedire il rigonfiamento della gomma siliconica durante la fase di degradazione del polimero. Sono stati colati 150 mL di limonene, intervallati nel tempo, per permettere lo scioglimento dell'anima interna. Dopo 48h lo stampo è stato aperto, l'anima, quasi del tutto sciolta, è stata rimossa dalla gomma siliconica. Purtroppo il limonene ha intaccato la gomma siliconica che al tatto risulta più fragile e meno elastica: infatti, in fase dell'ultimo lavaggio della gomma dal limonene e dai resti dell'anima (ormai poltiglia), la gomma si è molto danneggiata.

5.4.3 Terzo tentativo

Il terzo tentativo di realizzazione di cuore artificiale totale consiste nell'utilizzo dell'anima in PVA e dello stampo in PLA. Al posto della cera d'api è stato utilizzato un distaccante siliconico, spruzzato lungo tutta la superficie interna di entrambi gli stampi.

Sono stati preparati 170 g di Cristal Rubber (85 g componente A e 85 g componente B) accuratamente mescolati. Si è scelto, come nel tentativo precedente, di colare una parte del volume preparato nello stampo inferiore. Successivamente, lo stampo è stato chiuso ed è stata

colata la gomma siliconica dagli accessi superiori. Gli accessi, per questo esperimento, sono cinque: uno per ciascuna camera e uno per ogni ramo vascolare.

Come descritto nei tentativi precedenti, lo stampo è stato messo ad una temperatura di 4°C e poi sotto vuoto a -0.6 bar per eliminare le bolle d'aria. Infine è stato posto a temperatura ambiente per 34 ore.

Lo stampo è stato aperto con maggior forza rispetto al secondo tentativo. La presenza di bolle è ridotta al minimo. L'anima, rimossa dallo stampo, è stata sciolta in acqua a temperatura ambiente per 24h circa. L'anima si è sciolta completamente ed è stato facile ripulire la gomma siliconica. Il risultato è visibile in Figura 5.12.



Figura 5.12: Prototipo di camera ventricolare in Cristal Rubber realizzato nel terzo tentativo. Si può notare il colore rosa tenue della gomma probabilmente lasciato dal distaccante siliconico.

5.4.4 Quarto tentativo

Il quarto tentativo si discosta dai tentativi precedenti, sia per tempistiche che per materiali e tecniche utilizzate. Questo esperimento vede l'utilizzo del polimero ChronoFlex AR, descritto nel capitolo precedente, in alternativa alla Cristal Rubber. Non è stata utilizzata la tecnica dello stampo ma del *coating*. L'anima in PVA è stata ricoperta da uno strato di Teflon creando un layer protettivo, necessario poiché il PVA viene intaccato dal solvente in cui è disciolto il polimero (Figura 5.13).



Figura 5.13: Anima in PVA ricoperta da Teflon. Questo rivestimento è necessario poiché il PVA viene intaccato dal solvente DMAc.

Successivamente l'anima è stata unita utilizzando una colla cianoacrilica come nei test precedenti. 150 g di ChronoFlex AR, contenuto al 22% in soluzione con dimetilacetammide, è stato colato sopra l'anima, la quale viene fatta girare molto lentamente permettendone il rivestimento. L'anima, ricoperta dal polimero, è stata posizionata in forno alla temperatura di 60°C e ogni 15 minuti è stata fatta girare, permettendo una solidificazione omogenea del ChronoFlex AR. Il ChronoFlex AR è termoplastico quindi, una volta solidificato attorno all'anima, è possibile colarne un'altra quantità permettendone una stratificazione.

L'operazione è stata ripetuta quattro volte e successivamente l'anima in PVA è stata sciolta in acqua per 24h.

Il risultato non è stato ottimale: il Teflon, che ricopriva l'anima, si è sfaldato e ha intaccato il polimero.

Il ChronoFlex AR, intaccato dal Teflon, così ottenuto, al tatto risulta ruvido e poco elastico (Figura 5.14).



Figura 5.14: Visione laterale e frontale della camera ventricolare realizzata in CronoFlex AR, si possono notare filamenti di Teflon, il quale si è sfaldato e ha intaccato il polimero.

Capitolo 6. Setup Sperimentale

In questo capitolo si intende descrivere il test effettuato con la camera ventricolare dotata del meccanismo di attuazione descritto nel Capitolo 4. Il meccanismo testato è semplificato rispetto al disegno di progetto, dal momento che non vi sono più due piastre a comprimere la camera centrale, ma solo una. La piastra di sinistra, in movimento, comprime la camera centrale fino alla distanza di un centimetro dalla piastra di destra che rimane fissa. In questo modo la piastra di sinistra raddoppia la sua corsa.

6.1 Strumentazione

Per permettere la compressione della camera centrale è stato utilizzato un motore elettrico in corrente continua che, tramite un meccanismo biella-manovella ancorato a un pistone, permette il movimento della piastra di sinistra.

6.1.1 Motore 12V DC Pololu Corporation

Il motore 12VDC, distribuito da Pololu Corporation, è un motoriduttore che opera a 12 V in corrente continua, dotato di una riduzione 1:50 in metallo. Questo motoriduttore è integrato con un encoder in quadratura che fornisce una risoluzione di 64 impulsi per ogni rivoluzione dell'asse del motore.

Il motore raggiunge una velocità a vuoto di 200 RPM con una corrente a vuoto di 300 mA, mentre in stallo raggiunge un assorbimento di 5000 mA con una coppia di 12 Kg cm. Grazie all'encoder si è in grado di misurare la velocità di rotazione del motore: ad ogni giro completo dell'albero in uscita dal motoriduttore corrispondono 3200 impulsi.

L'encoder utilizzato è un encoder ad effetto Hall a due canali. Il sensore ad effetto Hall viene utilizzato per rilevare la rotazione di un disco magnetico posizionato sul retro dell'asse del motore.

L'asse del motoriduttore è lungo 15.5 mm, ha un diametro di 6 mm ed è caratterizzato dalla tipica forma a D. Il motoriduttore è stato progettato per funzionare con una tensione di alimentazione pari a 12 V, ma può cominciare a ruotare anche con tensioni inferiori.

Il motoriduttore, mostrato in Figura 6.1, dispone di un coperchio in plastica nera posto a protezione dell'encoder.



Figura 6.1: motore 12 VDC con motoriduttore 1:50 e con encoder rotativo, fornito da Pololu Corporation

Il motore si interfaccia con l'esterno tramite l'utilizzo di sei fili colorati della lunghezza di 28 cm circa, ognuno dei quali corrisponde a un segnale diverso come specificato di seguito:

- Rosso: alimentazione del motore
- Nero: alimentazione del motore
- Verde: GND del sensore Hall
- Blu: Vcc del sensore Hall (3.5 - 20 V)
- Giallo: uscita del sensore A
- Bianco: uscita del sensore B

6.1.2 Arduino UNO e driver L298P

Il motoriduttore è controllato dalla scheda di controllo *open source* Arduino UNO, frequentemente utilizzata per costruire progetti di robotica, elettronica e automazione. Si tratta di una piattaforma hardware composta da una serie di schede elettroniche dotate di un microcontrollore basato su ATmega328. Il microcontrollore dispone di quattordici pin in ingresso/uscita, 6 ingressi analogici, un risonatore ceramico a 16 MHz, una connessione USB, un jack di alimentazione, un header ICSP e un pulsante di reset. Arduino UNO può essere alimentato tramite connessione USB o con un alimentatore esterno (Figura 6.2).



Figura 6.2: Scheda logica Arduino UNO utilizzato per gestire il controllo del motore.

Arduino UNO è una scheda programmabile grazie all'ambiente di sviluppo integrato, una componente software all'interno della scheda che eseguita su un computer e collegata tramite USB, viene usata per scrivere e caricare codice informatico nella scheda stessa. Tramite l'editor di testo fornito dal sito www.arduino.cc, si possono compilare i programmi desiderati usando il linguaggio di programmazione C o il C++.

Il motoriduttore descritto precedentemente per essere controllato da Arduino UNO necessita di un driver. Il driver scelto è il modello L298P (Figura 6.3).

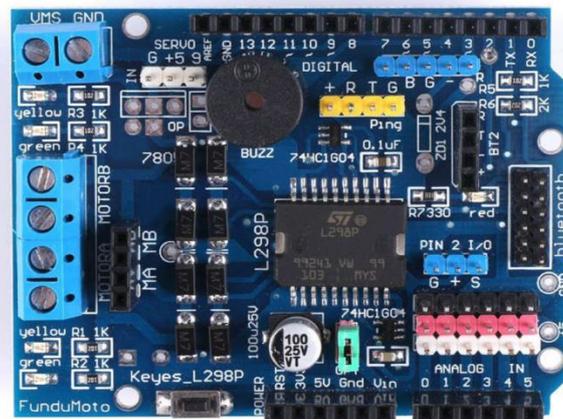


Figura 6.3: Driver L298P necessario per interfacciare Arduino UNO con il motoriduttore.

Il motoriduttore necessita di un'alimentazione esterna a 12 V in corrente continua. Arduino è in grado di fornire un voltaggio massimo di 5V insufficiente per poter alimentare il motoriduttore in esame.

Arduino UNO è collegato al pc tramite cavo USB: il driver si incastra direttamente sull'Arduino UNO sostituendo i pin ingresso/uscita per entrambe le estremità.

Il collegamento tra il dispositivo di controllo, il motoriduttore e l'alimentazione è mostrato in Figura 6.4.

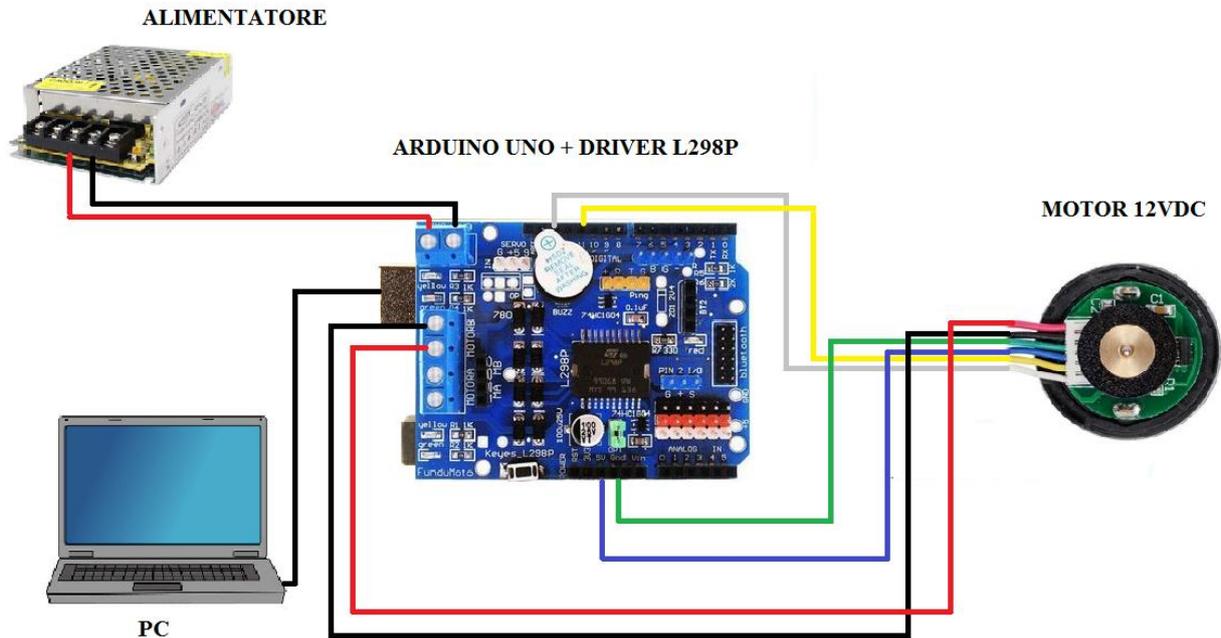


Figura 6.4: Schema di collegamento per il meccanismo di attuazione della camera ventricolare. Sono presenti i principali componenti: Alimentatore, PC, Arduino Uno + Driver L298P e il motore 12 VDC.

6.1.3 Meccanismo di attuazione

La rotazione del motoriduttore permette il movimento di un pistone tramite l'azionamento del meccanismo biella-manovella. Il meccanismo biella-manovella, conosciuto anche come meccanismo di spinta rotativa, è un sistema per la trasformazione di moto circolare in moto rettilineo alternato e viceversa. Il moto del pistone consente l'attuazione della piastra di sinistra per permettere la compressione della camera centrale.

Il meccanismo biella manovella è costituito da quattro elementi:

- **Manovella:** è l'elemento collegato con una coppia rotoidale all'albero motore e alla testa della biella.
- **Biella:** è l'elemento collegato alla manovella e allo spinotto del pistone.
- **Pistone:** è il componente che compie il moto rettilineo alternato, esso è ancorato allo spinotto cilindrico sul quale si articola l'estremità superiore della biella (piede di biella).
- **Telaio:** costituisce il supporto sul quale poggia il complesso; inoltre è l'elemento che evita la trasmissione di forze laterali al pistone, permettendone un moto rettilineo alternato.

Facendo ruotare la manovella, il pistone (o stantuffo) si muoverà con velocità variabile, lungo una traiettoria rettilinea, tra due punti estremi chiamati punto morto superiore (PMS) e punto morto inferiore (PMI). Punti nei quale è nulla la velocità dello stantuffo. La distanza tra questi due punti si chiama corsa ed è pari al doppio della manovella.

Il meccanismo descritto è stato progettato con il software CAD SolidWorks e stampato con la tecnica di stampa 3D descritta nel Capitolo 5.

Le dimensioni del meccanismo sono state progettate conformi rispetto alle grandezze della camera ventricolare e dell'albero motore del motoriduttore.

La piastra di sinistra del meccanismo di compressione della camera centrale dovrà spostarsi verso la piastra di destra, fissa, di 32 mm pari alla corsa del pistone. La lunghezza della manovella, tra l'origine del bottone di manovella e l'origine della coppia rotoidale collegata al motore, sarà dunque di 16 mm. Le componenti del meccanismo biella-manovella sono mostrati in Figura 6.5 e Figura 6.6. La manovella è stata successivamente modificata inserendo un perno per un migliore ancoraggio all'albero motore riducendo al minimo lo scivolamento.

Dopo aver stampato i modelli, sono state progettate e stampate le piastre che sorreggono la camera ventricolare e che ne permettono la pulsazione.

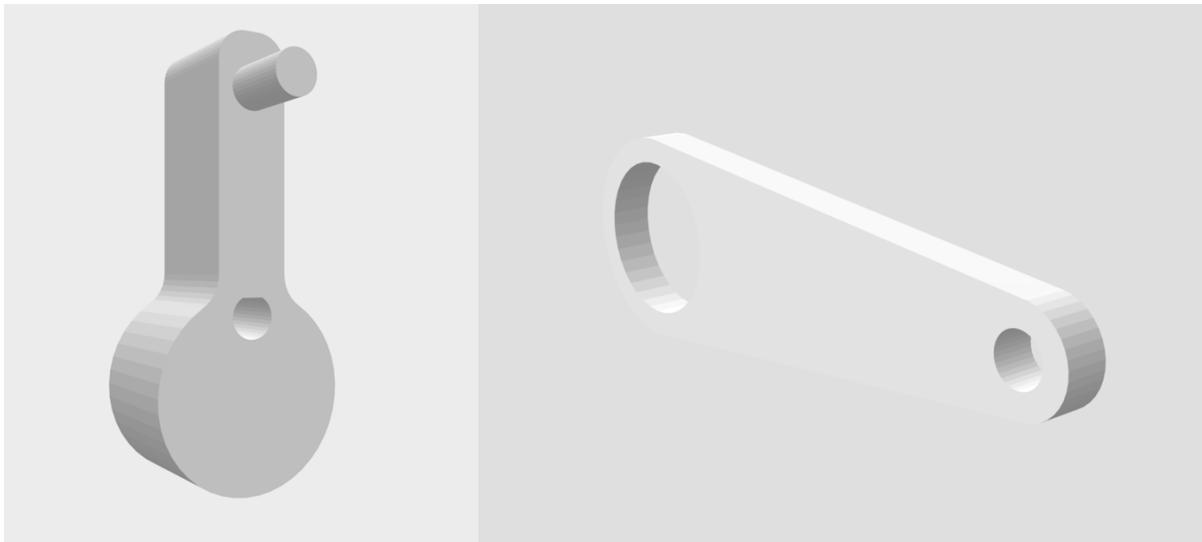


Figura 6.5: Da sinistra: modelli tridimensionali di manovella e biella utilizzati per la realizzazione del meccanismo di attuazione della camera ventricolare.

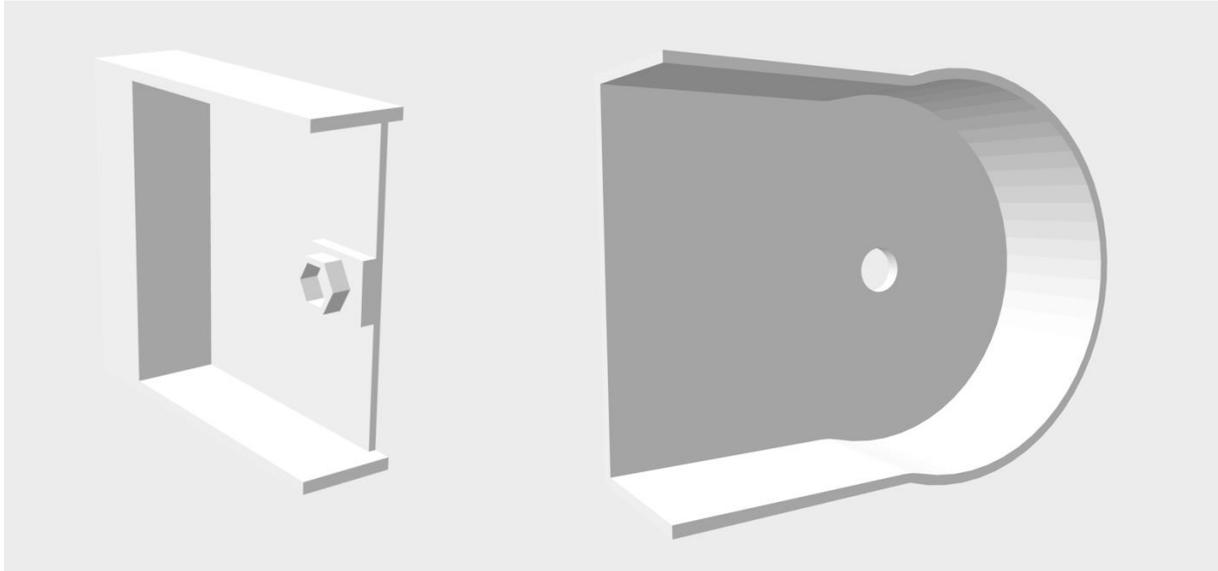


Figura 6.6: Da sinistra: modelli tridimensionali di pistone e telaio utilizzati per la realizzazione del meccanismo di attuazione della camera ventricolare.

Prima di inserire la camera ventricolare del TAH all'interno del meccanismo di attuazione, sono state inserite e allineate le valvole meccaniche descritte nel Capitolo 4 all'interno dei rispettivi alloggiamenti valvolari (Figura 6.7).

Il meccanismo di attuazione è stato completato con l'aggiunta di due barre filettate ancorate al pistone che permettono il movimento della piastra di sinistra. Il meccanismo di attuazione è visibile in Figura 6.8.



Figura 6.7: Le valvole cardiache meccaniche sono inserite all'interno della camera ventricolare del TAH.

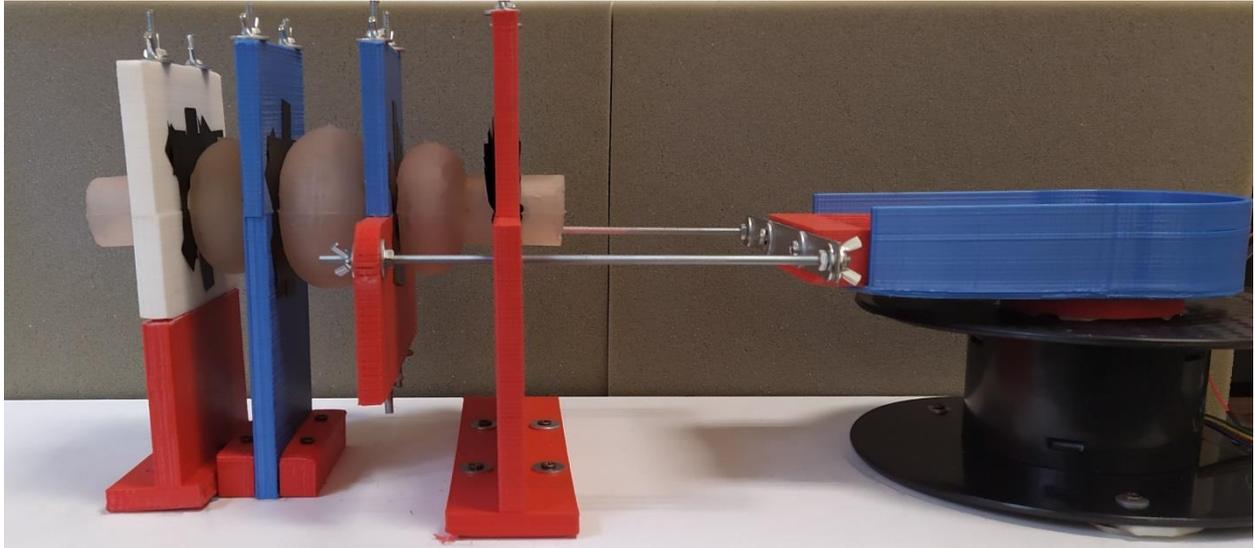


Figura 6.8: Meccanismo di attuazione della camera ventricolare del TAH.

6.2 Prova fluidodinamica sperimentale

Viene preparato il meccanismo descritto in precedenza e si procede con la prova sperimentale: misura della portata in litri al minuto della camera ventricolare.

Tramite raccordi si collegano due tubi, uno all'inflow e l'altro all'outflow della camera ventricolare; l'altra estremità di questi tubi è posizionata all'interno di due serbatoi separati, uno per l'inflow l'altro per l'inflow. Il primo serbatoio, per l'inflow, è riempito di acqua. Il secondo serbatoio verrà utilizzato per misurare il volume di acqua eiettato dalla camera ventricolare, è riempito solo in parte per permettere di immergere l'estremità del tubo di uscita. La camera ventricolare viene riempita completamente di acqua e vengono tolti i tappi dai tubi permettendo il circolo dell'acqua. Il setup è visibile in Figura 6.9.



Figura 6.9: Setup sperimentale per l'attuazione della camera ventricolare.

Si alimenta la scheda di controllo e la si collega al pc tramite cavo USB; tramite monitor seriale si imposta la velocità desiderata. La velocità del motore viene controllata tramite un segnale PWM: in Arduino si deve settare un valore in un range da 0 a 255, dove 255 equivale alla massima velocità del motore.

I pin di controllo del motore scelti sono il 13 per il segnale di controllo e attivazione del motore, l'11 per il segnale che controlla la velocità. Vengono testate due differenti velocità, la prima a 150 BPM, corrispondente al valore di 191 in Arduino e la seconda a 200 BPM, corrispondente a 255 in Arduino.

Si avvia il motore e hanno inizio le prove che verranno condotte per 15 secondi ciascuna.

Si ripetono le prove più volte, mantenendo costante la velocità del motore e si calcola il valore medio della portata in litri al minuto per ciascuna velocità.

Capitolo 7. Risultati

7.1. Risultati della prova di funzionamento

La camera ventricolare è stata testata nel meccanismo di attuazione per calcolare la portata. Nella fase di compressione della camera centrale (Figura 7.1) si può notare come le pareti della camera centrale siano compresse fino a una distanza di sicurezza per le valvole.

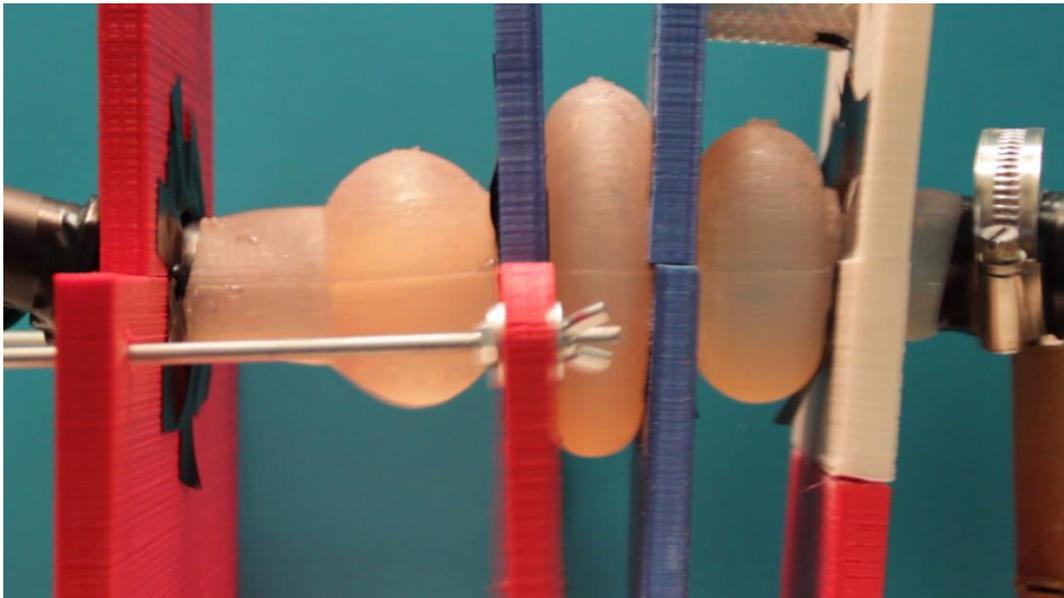


Figura 7.1: La camera centrale viene compressa permettendo l'eiezione del flusso. Il pistone, in questa fase, si trova alla massima distanza dall'albero motore.

Durante le prove effettuate, tale distanza, dettata dalla lunghezza della manovella, passa da 1 cm a 1.8 cm circa. Questo è dovuto al lieve movimento della piastra di destra, che oscilla permettendo al pistone di completare la sua corsa. Infatti, nella fase di compressione, la camera centrale mostra una forza elastica che spinge entrambe le piastre verso l'esterno, muovendo la piastra di destra e permettendo un migliore ritorno del pistone. La camera di sinistra, nella quale avviene l'inflow, viene allungata, ma ancor di più viene allungato l'innesto vascolare che, partendo da una condizione di quasi strozzamento, tende ad allargarsi, man mano che si avvicina alla camera di sinistra trascinando il tubo di ingresso verso la piastra di destra. Il movimento del tubo di ingresso non è positivo. Vi è dunque la necessità di ancorare l'estremità di sinistra alla piastra esterna; questo porterebbe a maggiori dilatazioni della camera di sinistra ma a minori movimenti dell'innesto. La camera di destra, pur non subendo particolari fenomeni di compressione, riceve una spinta verso l'outflow così come anche il tubo di uscita.

Nella fase di ritorno del pistone (Figura 7.2), la camera centrale torna nella sua posizione neutra. Risulta interessante vedere il comportamento della camera e dell'innesto di sinistra: la camera tende a schiacciarsi così come l'innesto. L'innesto schiacciandosi riduce la portata di ingresso. La camera di destra, invece, pare essere leggermente schiacciata così come anche l'innesto di uscita. La camera di destra tende a contrarsi verso sinistra, così facendo comprime il tubo di uscita. Come nella fase precedente, il tubo di uscita segue il moto della piastra in movimento e viene tirato verso sinistra.

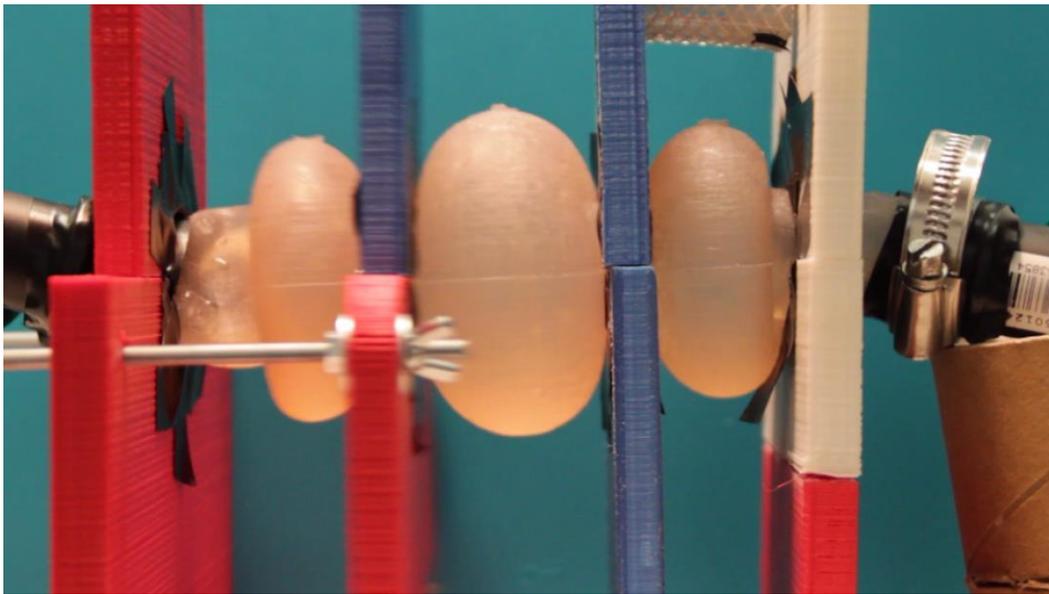


Figura 7.2: Rilassamento della camera centrale e pistone nel punto di minima distanza dall'albero motore. La camera centrale è del tutto riempita. Non vi è eiezione del flusso.

Risulta interessante un'analisi sulla effettiva utilità della camera destra, la quale, con questo tipo di attuazione, pare non avere un'ampia utilità.

Inserendo dei grani polimerici come tracciante si è potuto visualizzare il flusso all'interno della camera ventricolare.

Il moto viene ripreso da una videocamera e dal filmato si può notare come il flusso sia in moto turbolento: si generano dei vortici sia nella camera centrale che in quella di destra. Il moto turbolento non è indicato nella fluidodinamica vascolare poiché potrebbe danneggiare la componente corpuscolare del sangue. Il fatto che ci sia la presenza di vortici nella camera di destra potrebbe indicare che la camera esterna aiuta a stabilizzare il flusso in uscita dal TAH.

Pur con tutti limiti del caso, il risultato è interessante: a 150 bpm la camera ventricolare ha eiettato una media di 4.4 L/min mentre a 200 bpm la camera ventricolare ha eiettato una media di 6.2 L/min. Per entrambe le velocità del motore, la portata eiettata è ridotta rispetto ai valori attesi.

Il moto osservato in uscita dalla camera ventricolare del TAH si conferma pulsatile ma si dovrà analizzare il comportamento e l'entità del flusso eiettabile della camera in uscita durante la fase di riempimento della camera centrale.

7.2 Aspetti legati alle dimensioni della camera ventricolare

Risulta interessante, ai fini dei risultati, visualizzare le dimensioni della camera ventricolare in Cristal Rubber all'interno di un torace. Attraverso una simulazione tridimensionale è possibile inserire il modello della camera ventricolare in un paziente "tipo".

Inizialmente è stata effettuata una tomografia computerizzata di un paziente giovane di corporatura robusta. Attraverso il software Horos Project, *free e open-source*, e al software 3D Medical Mimics Materialise, le bioimmagini sono state segmentate. La cassa toracica è stata segmentata e successivamente rielaborata per mezzo di software di post-produzione 3D: MeshMixer. Le due camere ventricolari sono state inserite all'interno della cassa toracica utilizzando il software FUSION 360 (Figura 7.4).

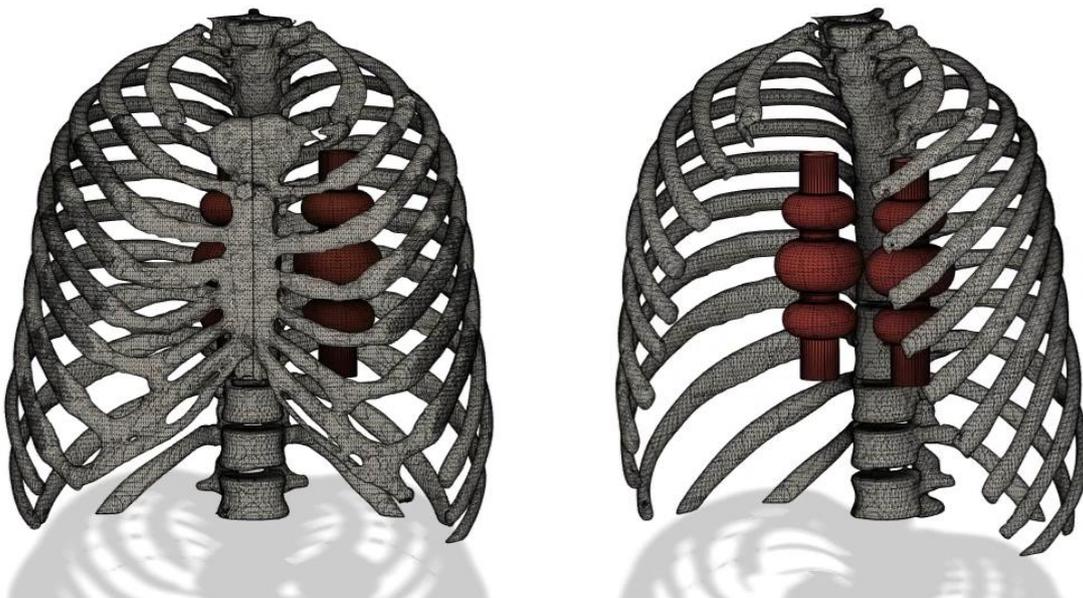


Figura 7.4: Le due camere ventricolari sono posizionate verticalmente all'interno della cassa toracica al posto del cuore. A sinistra: vista frontale. A destra: rotazione del modello tridimensionale dopo sternotomia.

L'ubicazione delle due camere ventricolari è conforme alla posizione e alla geometria del cuore, è stato scelto di inserirle verticalmente, ma non si esclude una diversa inclinazione a favorire la connessione del TAH con i vasi del paziente. In tutti i casi, appare evidente che l'ingombro del modello di TAH ottenuto per semplice accoppiamento delle due camere ventricolari è eccessivo.

Conclusioni

La necessità di un nuovo cuore artificiale totale è del tutto attuale: gli organi disponibili non sono sufficienti a colmare le richieste dei pazienti in lista d'attesa e i dispositivi utilizzati non riescono, ad oggi, a garantire una adeguata qualità di vita.

In questo lavoro di tesi si è partiti dal brevetto pubblicato dal Gerosa et al. [83] e, dopo alcune rivisitazioni e personali revisioni, si è giunti ad un primo prototipo di cuore artificiale lineare.

Le dimensioni della camera ventricolare sono importanti, ma in linea con i vincoli stabiliti all'inizio dello studio. Durante le fasi di compressione e rilassamento, le dimensioni della camera centrale cambiano da 60 mm a 80 mm di spessore. Risulta proprio la fase di compressione il punto in cui si ha maggior ingombro della camera ventricolare: lo schiacciamento dovuto alla compressione causa infatti un aumento di diametro complessivo che porta l'ingombro a circa 15 cm, ben oltre i limiti prescritti per il torace di una persona di media corporatura.

Dal punto di vista dell'attuazione, qualsiasi sia la scelta, deve esserci la presenza di almeno una piastra mobile che permetta la compressione della camera centrale. In assenza di questa non vi sarebbe eiezione di fluido. La presenza di piastre aumenta le dimensioni e l'ingombro del cuore artificiale totale. L'attuazione costituita dal meccanismo biella-manovella-pistone, seppur di semplice funzionamento, costituisce un ingombro notevole. Vi è la necessità di creare un meccanismo di attuazione con ingombro minimo e che possibilmente agisca attorno alle camere ventricolari: l'idea di un'attuazione di tipo elettromagnetico potrebbe essere la futura strada percorribile.

La compressione e la dilatazione della camera ventricolare, per poter generare una portata fisiologica minima, deve essere dell'ordine di 2.5-3 Hz, corrispondenti a 150-200 bpm. Tali velocità potrebbero indurre fenomeni fluidodinamici e tensioni rilevanti all'interno dei vasi sanguigni di grosso calibro non abituati a supportare pulsazioni a frequenze così elevate.

La prova fluidodinamica è stata positiva in termini di portata, garantendo una eiezione media di 6.2 L/min a 200 bpm. D'altra parte, le oscillazioni della camera ventricolare, il flusso turbolento e la presenza di vortici e di ristagni nelle camere possono ridurre l'eiezione, danneggiare la componente particolata del sangue e sollecitare maggiormente sia l'attuazione che le pareti.

Il dispositivo funziona, il flusso viene eiettato, ma vi è la necessità di valutare il funzionamento delle valvole per essere certi che l'eiezione avvenga grazie alla loro apertura-chiusura e/o per

la strizione dei raccordi vascolari alle estremità delle valvole. Inoltre, con frequenza di compressione e dilatazione così elevate, si deve tenere esaminare la reale capacità di apertura e chiusura delle valvole (26-33 ms).

In queste condizioni di esercizio, è necessario porre molta attenzione alla resistenza e all'usura dei materiali. I risultati ottenuti sono, nonostante tutto, incoraggianti. Tenendo conto dei fenomeni fluidodinamici e dell'ingombro vi è, tuttavia, la necessità di rivedere la conformazione delle camere, cercando di ridurre le turbolenze, le sollecitazioni e soprattutto le dimensioni. Di pari passo si dovrà trovare il corretto meccanismo di attuazione che non comporti un ulteriore aumento dell'ingombro del TAH e, al contempo, riesca efficacemente a movimentare le parti mobili del dispositivo senza eccessivo consumo di energia.

Bibliografia

- [1] V. S. Dee U. Silverthorn. *Fisiologia umana, un approccio integrato*, sesta edizione, Pearson, 2013, pp. 481-490.
- [2] www.tess.com
- [3] S. Fiocca. *Fondamenti di anatomia e fisiologia umana*, Sorbona, 2000, p. 189–260.
- [4] W. F. Ganong. *Fisiologia medica*, tredicesima edizione, Piccin, 2011.
- [5] wikipedia.org.
- [6] www.cardiochirurgia.com.
- [7] K. L. Moore, A. D. Dalley e A. Agur. *Anatomia umana e orientamento clinico*, terza edizione, Casa editrice Ambrosiana, 2015, pp. 147-175.
- [8] F. L. Dini, S. Gallina, M. Mele e et all. *I principi della dinamica cardiovascolare nella prospettiva dell'ecocardiografia*, Il Pensiero Scientifico Editore, 2008.
- [9] Zipes, Libby, Bonow e Braunwald. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 7th edition, vol. 2, Elsevier Health Sciences, pp. 1400-1430, 2004.
- [10] F. L. Dini, G. C. Nardi, P. Di Napoli e G. Pedrizzetti. *Fisiologia clinica dell'apparato cardiovascolare: un'introduzione alla cardiologia razionale*, CESI, pp. 73-129, 2007.
- [11] H. Suga e K. Sahawa. *Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine leftventricle.*, vol. 35, *Circulation Research*, pp. 117-126, 1974.
- [12] C. Yancy. *Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology Foundation*, vol. 128, *Circulation*, pp. 10-11, 2013.
- [13] www.humanitas.it.
- [14] www.treccani.it.

- [15] A. Go. Heart disease and stroke statistics: a report from the American Heart Association., vol. 127, *Circulation*, pp. 6-245, 2013.
- [16] L. Curtis. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, vol. 168, *Arch Intern Med*, pp. 418-24, 2008.
- [17] H. Bahrami. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis, vol. 168, *Arch Intern Med*, pp. 2138-45, 2008.
- [18] urmc.rochester.edu.
- [19] www.cardiopeople.com.
- [20] www.annals.it.
- [21] SIT. Attività complessiva di donazione 1992-2017. Dati definitivi al 31 Dicembre 2017, Report CRT, 1992, 2018.
- [22] M. S. A Cheng. Heart transplantation, *Journal of Thoracic Disease*, vol. 6, n. 8, p. 1105–1109, 2014.
- [23] M. C. Deng. Cardiac transplantation, *Heart British Cardiac Society*, vol. 87, n. 2, pp. 177-184, 2002.
- [24] A.Cheng, J. Trivedi, V. V. Berkel, H. Massey e M. Slaughter. Comparison of total artificial heart and biventricular assist device support as bridge-to-transplantation, *J Card Surg.*, vol. 31, n. 10, pp. 648-653, 2016.
- [25] ccforum.biomedcentral.com.
- [26] M. Bonacchi, M. Massetti e G. Sani. Ruolo attuale dell'assistenza cardiocircolatoria nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, *Cardiochirurgia, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università degli Studi, Firenze, Chirurgie Thor.*
- [27] E. Rose, A. Gelijns e A. Moskowitz. For the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group

- Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure.,» N Engl J Med , vol. 345, pp. 1435-1443, 2001.
- [28] W. Pae e A. A. J.M. Connel. For the CUBS Study Group. Neurologic events with a totally implantable left ventricular assist device: European LionHeart Clinical Utility Baseline Study (CUBS), J Heart Lung Transplant , vol. 26, pp. 1-8, 2007.
- [29] G. Faggian, F. Santini, G. Franchi e A. M. P.M. Portner. Insights from continued use of a Novacor Left Ventricular Assist System for a period of 6 years, J Heart Lung Transplant, vol. 24, p. 1444, 2005.
- [30] Y. Wakisaka, Y. Taenaka e K. Chikanari. Long-term evaluation of a nonpulsatile mechanical circulatory support system, Artif Organs, vol. 997, n. 21, pp. 639-644.
- [31] J. Haft, W. Armstrong e D. Dyke. Hemodynamic and exercise performance with pulsatile and continuous-flow left ventricular assist devices, Circulation, vol. 116, pp. I8-I15, 2007.
- [32] S. Agarwal e K. High. Newer-generation ventricular assist devices, Best Pract Res Clin Anaesthesiol, vol. 26, n. 2, p. 117–130, 2012.
- [33] J.G.Rogers, K. Aaronson, A. Boyle, S. Russell, C. Milano, F. Pagani e B. Edwards. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients, J Am Coll Cardiol, vol. 27, n. 17, pp. 1826-1834., 2010 .
- [34] A. Pratt, N. Shah e S. Boyce. Left ventricular assist device management in the ICU, Crit Care Med, vol. 42, n. 1, p. 158–168, 2014.
- [35] D.Feldman, S. Pamboukian, J. Teuteberg, E. Birks, K. Lietz, S. Moore e J. Morgan. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary, J Heart Lung Transplant, vol. 32, n. 2, p. 157–187, 2013.

- [36] R. John. Current axial-flow devices – the HeartMate II and Jarvik 2000 left ventricular assist devices, *Semin Thorac Cardiovasc Surg* , vol. 20, pp. 264-272, 2008.
- [37] L. Miller, F. Pagani e S. Russell. For the HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation, *N Engl J Med*, pp. 885-896, 2007.
- [38] N. Moazami, K.Fukamachi, M.Kobayashi, N. Smedira, K. Hoercher, A. Massiello e S.Lee. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: a translation from pump mechanics to clinical practice, *J Heart Lung Transplant*, vol. 32, n. 1, p. 1, 2013.
- [39] J. Larose, D. Tamez, M. Ashenuga e C. Reyes. Design concepts and principle of operation of the HeartWare ventricular assist system, *ASAIO J*, vol. 56, n. 4, pp. 285-289, 2010.
- [40] www.cardiobrief.org.
- [41] S. Westaby, O. Frazier e A. Banning. Six years of continuous mechanical circulatory support, *N Engl J Med*, vol. 335, pp. 325-327, 2006.
- [42] E. Potapov, M. Jurmann e T. Drews. Patients supported for over 4 years with left ventricular assist devices, *Eur J Heart Fail* , vol. 8, pp. 756-759, 2006.
- [43] www.jarvikheart.com.
- [44] O. Frazier, T. Myers, S. Westaby e I. Gregoric. Use of the Jarvik 2000 left ventricular assist system as a bridge to heart transplantation or as destination therapy for patients with chronic heart failure, *Ann Surg*, vol. 237, p. 631–637, 2003.
- [45] A. Blitz e C. James. *Ventricular Assist Devices and Total Artificial Hearts, Device Therapy in Heart Failure*, 2010.
- [46] M. Siegenthaler, O. Frazier e F. Beyersdorf. Mechanical reliability of the Jarvik 2000 Heart, *Ann Thorac Surg* , vol. 81, n. 1752-1758, 2006.

- [47] O. Frazier, M. Courtney, B. Timothy e J. Myers. HeartMate II Left Ventricular Assist System: From Concept to First Clinical Use, *Ann Thorac Surg*, vol. 71, pp. 116-120, 2001.
- [48] O. Frazier, R. Delgado, B. Kar, V. Patel, I. Gregoric e T. Myers. First clinical use of the redesigned HeartMate II left ventricular assist system in the United States: a case report, *Tex Heart Inst J* , pp. 31-333, 2004.
- [49] R. John. Mechanical Ventricular Assistance as Destination Therapy for End-Stage Heart Failure: Has it Become a First Line Therapy?, *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2015.
- [50] L. Lund, L. Edwards e A. Kucheryavaya. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report-2014; focus theme: retransplantation, *J Heart*, 2005.
- [51] K. Thanavaro, D. Tang e R. Cooke. Characteristics and survival of patients with the total artificial heart implanted for indications other than biventricular failure, *J.Heart Lung Transplant* , vol. 32 , n. 4, p. S231, 2013.
- [52] C. Barnard. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town,» *S Afr Med J* , vol. 41, pp. 1271-1274, 1967.
- [53] D. Cooley, D. Liotta e G. Hallman. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement,» *Am J Cardiol* , vol. 24, pp. 723-730, 1969.
- [54] W. Curran. The first mechanical heart transplant: informed consent and experimentation, *N Engl J Med* , vol. 291, pp. 1015-1016, 1974 .
- [55] D. Cooley. The total artificial heart, *Nat Med*, vol. 9, pp. 108-111, 2003.
- [56] J. Copeland, M. Levinson e R. Smith. The total artificial heart as a bridge to transplantation. A report of two cases, *JAMA* , vol. 256, pp. 2991-2995, 1986.

- [57] R. Emery e J. Copeland. Heart transplantation in Arizona, *J Heart Transplant*, vol. 4, pp. 203-205, 1985.
- [58] J. Copeland, R. Smith e F. Arabia. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation, *N Engl J Med*, vol. 351, pp. 859-867, 2004.
- [59] J. A. Cook, K. B. Shah, M. A. Quader, R. H. Cooke, V. Kasirajan, K. K. Rao, M. C. Smallfield, I. Tchoukina e D. G. Tang. The total artificial heart, *J Thorac Dis*, vol. 7, n. 12, p. 2172–2180, 2015.
- [60] K. Shah, M. Smallfield e D. Tang. Mechanical circulatory support devices in the ICU, *Chest*, vol. 146, pp. 848-857, 2014.
- [61] M. Kirsch, J. Mazzucotelli e J. Roussel. Survival after biventricular mechanical circulatory support: does the type of device matter?, *J Heart Lung Transplant*, vol. 31, pp. 501-508, 2012.
- [62] S. Drako, L. Janicki e B. Horne. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation, *Am J Cardiol*, vol. 105, pp. 1030-1035, 2010.
- [63] J. Matthews, T. Koelling e F. Pagani. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates, *J Am Coll Cardiol*, vol. 51, pp. 2163-2172, 2008.
- [64] W. DeVries, J. Anderson e L. Joyce. Clinical use of the total artificial heart, *N Engl J Med*, vol. 310, n. 5, p. 273–278, 1984.
- [65] S. Khan e W. Jehangir. Evolution of Artificial Hearts: An Overview and History, *Cardiol Res*, vol. 5, n. 5, pp. 121-125, 2014.
- [66] S. Sale e N. Smedira. Total artificial heart, *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, vol. 26, n. 2, p. 147–165, 2012.

- [67] G. Gerosa, S. Scuri, L. Iop e G. Torregrossa. Present and future perspectives on total artificial hearts, *Ann Cardiothorac Surg*, vol. 3 , n. 6, p. 595–602, 2014.
- [68] J. Copeland. Out of hospital total artificial heart patients, *Texas Heart Inst J*, vol. 37, pp. 654-655, 2010.
- [69] www.syncardia.com.
- [70] G. Torregrossa, A. Anyanwu, F. Zucchetta e G. Gerosa. SynCardia: the total artificial heart, *Ann Cardiothorac Surg*, vol. 3, n. 6, p. 612–620, 2014.
- [71] T. Finocchiaro. Investigation of A Linear Drive Concept for A Fully Implantable Total Artificial Heart, Aachen: Shaker Verlag, 2013.
- [72] R. Koerfer, A. El-Banayosy, M. Morshuis, G. Tenderich, N. Reiss e L. Arusoglu. Total artificial heart-implantation technique using the CardioWest or the Thoratec system, *Multimed Man Cardiothorac Surg* , 2007.
- [73] B. Pelletier, S. Spiliopoulos, T. Finocchiaro, F. Graef e K. Kuipers. System overview of the fully implantable destination therapy-ReinHeart-total artificial heart, *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 47 , n. 19, 2015.
- [74] A. Yusuke, I. Takashi, S. Itsuro e Y. Terumi. Design concept and elemental technologies of the helical flow total artificial heart, *J-STAGE*, vol. 4, 2014.
- [75] Y. Abe, T. Isoyama, I. Saito, S. Mochizuki, M. Nakagawa, N. Taniguchi, N. Mitsumune, A. Sugino, M. Mitsui e K. Takiura. Development of mechanical circulatory support device at the University of Tokyo, *J Artif Organs*, vol. 10, n. 2, pp. 60-70, 2007.
- [76] Y. Abe, K. Ishii, T. Isoyama, I. Saito, Y. Inoue, M. Sato, S. Hara, K. Hosoda, K. Ariyoshi, H. Nakagawa, T. Ono, K. Fukazawa, K. Ishihara e K. Imachi. The helical flow total artificial heart: implantation in goats, *Eng Med Biol Soc*, pp. 2720-2723, 2013.

- [77] M. Kyomoto, T. Moro, Y. Iwasaki, F. Miyaji, H. Kawaguchi, Y. Takatori e K. Nakamura. Lubricity and Stability of Poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) Polymer Layer on Co-Cr-Mo Surface for Hemi-arthroplasty to Prevent Degeneration of Articular Cartilage, *Biomaterials*, vol. 31, n. 4, pp. 658-668, 2010 .
- [78] J. Glynn, H. Song, B. Hull, S. Withers, J. Gelow, J. Mudd, A. Starr e R. Wampler. The OregonHeart Total Artificial Heart: Design and Performance on a Mock Circulatory Loop, *Artif Organs*, vol. 41, n. 10, pp. 904-910, 2017 .
- [79] www.bivacor.com.
- [80] D. Timms. Bivacor A Magnetically Levitated Biventricular Artificial Heart, *Proceedings Of The 20th Magda Conference In Pacific AsiaKaohsiung*, pp. 482-487, 2011.
- [81] M. Kleinheyer, D. Timms, N. Greatrex, T. Masuzawa, O. Frazier e W. Cohn. Pulsatile operation of the BiVACOR TAH - Motor design, control and hemodynamics, *Med Biol Soc*, pp. 5659-62, 2014.
- [82] C. Latrémouille, D. Dubeau, B. Cholley e L. Zilberstein. Animal studies with the Carmat bioprosthesis total artificial heart, *J Cardiothorac Surg*, vol. 47, n. 5, pp. 172-8, 2015 .
- [83] S. T. G. Scuri, F. Mantovani, T. Perlato, G. Gerosa, F.M. Susin. Artificial Heart. US20160310651A1.
- [84] C. Di Bello, A. Bagno. *Interazioni tra biomateriali e tessuti*. Pàtron Editore, pp. 154-157. 2009.
- [85] E. Dal Sasso, A. Bagno, S.T.G. Scuri, L. Iop and G.Gerosa. The Biocompatibility Challenges in the Total Artificial Heart Evolution. *Annu Rev Biomed Eng*, 2019.
- [86] E. Dal Sasso. *Towards an increased biocompatibility in total heart replacement: a new hybrid membrane for artificial blood pumps and the whole bioengineered heart*, University of Padua, 2018.

[87] M. Jamshidian, E. Tehrany, M. Imran, M. Jacquot and Desobry. S.Poly-Lactic Acid: Production, Applications, Nanocomposites, and Release Studies. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9: 552–571, 2010.

Ringraziamenti

Ed è proprio questo l'unico momento, quello dei ringraziamenti, in cui posso scrivere senza essere veramente letto. La prima persona che voglio ringraziare è il professor Andrea Bagno che per la seconda volta decide di farmi da relatore, Maestro più che professore. Sempre una parola di conforto, grande attenzione per il lavoro, compagno di strada. La seconda persona che vorrei ringraziare è il professor Gino Gerosa che mi ha dato la possibilità di lavorare per questo progetto tanto difficile quanto ambizioso. Un'altra persona che merita i miei ringraziamenti è la dottoressa Assunta Fabozzo che mi ha seguito durante questo progetto, aiutandomi e consigliandomi sempre con grande pazienza e gentilezza. I ringraziamenti vanno poi ai miei compagni di laboratorio: Martina, Carlo e Valentina. Necessitano di almeno un dolce per tutto quello che gli ho fatto fare e per avermi assecondato in ogni mia pazzia. Ringrazio i miei compagni di corso e i miei amici. Ringrazio la mia famiglia per essermi stata vicina e mio padre, che anche per questa tesi, mi ha aiutato nella realizzazione del progetto. Ringrazio Serena che c'è sempre stata in ogni momento condiviso con lei, gioioso e difficile, di questo lungo percorso.

Ringrazio me stesso per essermi sempre rialzato in questi anni.