



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE**

**CORSO DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA DELLA
RIABILITAZIONE**

**Verso un nuovo cuore totale artificiale: implementazione di soluzioni per il
miglioramento della funzionalità delle camere ventricolari**

**Relatore: Prof. Andrea Bagno
Correlatrice: Prof. Francesca Maria Susin
Correlatore: Ing. Mattia Scapinello**

Laureanda: Chiara Invidia

ANNO ACCADEMICO 2022– 2023

Data di laurea 12 dicembre 2023

*A mia Zia Rosa,
manchi oggi come il primo giorno.*

Indice

ABSTRACT	3
CAPITOLO 1: Il Sistema Cardiocircolatorio	4
1.1 Anatomia Cardiaca	5
1.2 Legge di Stirling e parametri cardiaci	8
1.3 Scompenso Cardiaco	9
1.4 Terapie.....	10
CAPITOLO 2: Il cuore totale artificiale padovano Heart-up	14
2.1 Specifiche di progetto.....	14
2.2 La membrana ibrida.....	15
2.3 Il prototipo TAH.....	16
CAPITOLO 3: Valutazione funzionale della camera ventricolare	20
3.1 Prove preliminari.....	22
CAPITOLO 4: Progettazione di uno stampo per le valvole siliconiche	27
4.1 Modellazione 3D	28
4.2 Stampa 3D	34
4.3 Valvole polimeriche siliconiche	40
4.4 Test delle valvole.....	41
CAPITOLO 5: Nuova valutazione funzionale	45
5.1 Valutazioni funzionali con amplitudine di 1 cm	45
5.2 Valutazioni funzionali con amplitudine di 1.5 cm	47
CAPITOLO 6: Conclusioni e sviluppi futuri	63
Bibliografia.....	65
Ringraziamenti	67

ABSTRACT

Il progressivo invecchiamento della popolazione ha determinato l'aumento dell'incidenza di patologie legate al Sistema Cardiocircolatorio; fra queste, lo scompenso cardiaco (Heart Failure, HF) risulta di particolare gravità. In Italia si stima che siano circa 600.000 le persone affette da scompenso cardiaco e che la sua prevalenza raddoppi ad ogni decade di età. Proprio per questo motivo, lo scompenso cardiaco è la prima causa di ricovero per i pazienti sopra i 65 anni in Italia [1]. Ciò ha indotto i ricercatori a sviluppare nuove cure, farmacologiche e non, per il trattamento di questa patologia. La terapia standard per un paziente affetto da scompenso cardiaco è in genere di tipo farmacologico; tuttavia, ci sono pazienti affetti da scompenso cardiaco biventricolare non responsivi ai trattamenti farmacologici che necessitano, come unica soluzione per la sopravvivenza, di essere sottoposti a trapianto d'organo biologico. Il trapianto d'organo biologico al momento rappresenta il gold standard per il trattamento di tutti quei pazienti colpiti da cardiopatie allo stato terminale. Tuttavia, il tempo medio di attesa per un trapianto di cuore ad oggi in Italia si attesta intorno ai 3.6 anni [2], motivo per cui molti pazienti non sopravvivono fino al trapianto. Per questo motivo la ricerca si è spinta verso lo sviluppo di dispositivi meccanici di assistenza al circolo alternativi al trapianto di organo biologico, in particolare verso lo sviluppo di cuori totali artificiali (Total Artificial Heart, TAH).

In questo contesto, anche l'Università di Padova sta sviluppando un progetto di un TAH innovativo, caratterizzato da dimensioni contenute, migliorata emocompatibilità ed un sistema di attuazione che permetta la compressione sincrona delle camere ventricolari con flusso pulsatile.

Il presente elaborato ha come obiettivo la valutazione funzionale della camera ventricolare concepita nell'ambito del progetto relativo al TAH innovativo, preceduta da una meticolosa fase di messa a punto del pulse duplicator disponibile presso il Laboratorio di Fluidodinamica Cardiovascolare (Dipartimento ICEA). Inoltre, sono state realizzate alcune valvole cardiache siliconiche, da applicare alla camera ventricolare in sostituzione delle valvole bioprotesiche.

I risultati ottenuti, ancorché lontani dei requisiti di progetto, permettono di formulare una valutazione affidabile della funzionalità della camera ventricolare e potranno in futuro servire per implementare le necessarie modifiche al progetto.

CAPITOLO 1: Il Sistema Cardiocircolatorio

L'sistema cardiocircolatorio è formato da:

- sangue: tessuto connettivo fluido, composto da una parte corpuscolata ed una sierosa; circola all'interno dell'apparato cardiocircolatorio che si comporta come un sistema chiuso;
- arterie e vene: costituiscono i veri e propri condotti del sistema; variano di diametro fino a raggiungere la dimensione dei capillari;
- cuore: organo muscolare cavo, con capacità contrattile; agisce da pompa per il sangue.

Il sistema cardiocircolatorio movimentata il sangue nella circolazione polmonare (piccola circolazione) ed in quella sistemica (grande circolazione). Nella circolazione polmonare, il sangue fluisce dall'atrio destro al ventricolo destro e per mezzo delle arterie polmonari giunge nei polmoni, in particolare nei capillari degli alveoli polmonari, dove avvengono gli scambi gassosi con l'ambiente esterno. Infatti, i capillari di questo distretto sono altamente fenestrati e di conseguenza cedono anidrite carbonica all'ambiente esterno e ricevono ossigeno per mezzo degli pneumociti di tipo I, garantendo quindi l'ossigenazione del sangue, che poi torna al cuore per mezzo delle vene polmonari che confluiscono nell'atrio sinistro. Dall'atrio sinistro parte invece la circolazione sistemica: in fase di sistole, il sangue fluisce del ventricolo sinistro in aorta per raggiungere tutti i tessuti del corpo, e poi tornare al cuore per mezzo delle vene cave superiore e inferiore, che sfociano nell'atrio destro [3].

Le arterie sono dei vasi particolarmente spessi costituiti da tre strati:

- tonaca avventizia, di tipo elastico;
- tonaca media, di natura connettivale;
- tonaca interna, costituisce lo strato più interno a contatto con il sangue ed è caratterizzata dalla presenza di tessuto endoteliale posto sulla lamina basale e lamina elastica interna.

Le proprietà elastiche sono determinate dall'elastina, che si distribuisce in quantità via via decrescenti dalle arterie principali alle periferiche e conferisce capacità alle arterie di deformarsi e tornare poi alla conformazione iniziale. Inoltre, la presenza di elastina consente di assorbire l'urto dato dal sangue, che esce in pressione dal ventricolo sinistro, e di convertire progressivamente il flusso da pulsatile a quasi continuo [4]. Le vene invece sono dei vasi con pareti più sottili, soggette ad una pressione residua del sangue, inferiore rispetto al versante arterioso.

Il sistema cardiocircolatorio assolve alle seguenti funzioni:

- scambia i gas respiratori e sostanze nutritive nei tessuti rimuovendo i prodotti del catabolismo che vengono poi smaltiti;
- garantisce la termoregolazione;
- veicola sostanze biologicamente attive, ad esempio ormoni;
- veicola molecole e cellule del sistema immunitario, garantendo la giusta risposta in presenza di agenti patogeni [3].

1.1 Anatomia Cardiaca

Il cuore è un organo muscolare striato involontario cavo, collocato nella regione mediale del mediastino, fra due piani ossei: quello sternocostale anteriormente e quello vertebrale posteriormente (Figura 1.1). In condizioni normali nell'adulto ha un peso di circa 270-320 g e presenta un diametro trasverso di 9-11 cm ed un diametro verticale di 7-9 cm [3]. Anatomicamente è collocato per un terzo del suo volume a destra e due terzi a sinistra rispetto alla linea mediana, anche se in rari casi può manifestarsi un difetto genetico, che porta a un'inversione nella lateralizzazione del cuore chiamata condizione di dextrocardia [5]. Inferiormente poggia sul diaframma, lateralmente ed anteriormente entra in contatto con le superfici laterali polmonari, che lo avvolgono proteggendolo dal contatto con le costole. Presenta una forma piramidale, con apice rivolto a sinistra anteriormente e base rivolta a destra e posteriormente. Il cuore è avvolto dal pericardio, una membrana che si divide in tre foglietti, uno di natura fibrosa che delimita i confini della regione mediale del mediastino, e due di natura sierosa, rispettivamente foglietto parietale adeso a quello fibroso, e foglietto viscerale adeso al muscolo cardiaco. Questi foglietti formano la cavità pericardica, dove si trova il liquido pericardico che facilita lo scorrimento fra le membrane durante i movimenti cardiaci. Al di sotto del pericardio viscerale si trova il miocardio che ha funzionalità contrattile, grazie alla presenza di cellule capaci di depolarizzarsi spontaneamente e ritmicamente, e poi l'endocardio che ricopre le pareti interne della cavità cardiaca e delle valvole. Il miocardio è irrorato di sangue per mezzo dell'arteria coronaria destra e dell'arteria discendente anteriore e dalla discendente posteriore. Una volta avvenuti gli scambi gassosi, il sangue carico di CO₂ proveniente dal muscolo cardiaco viene convogliato nel seno coronarico e di seguito nell'atrio destro.

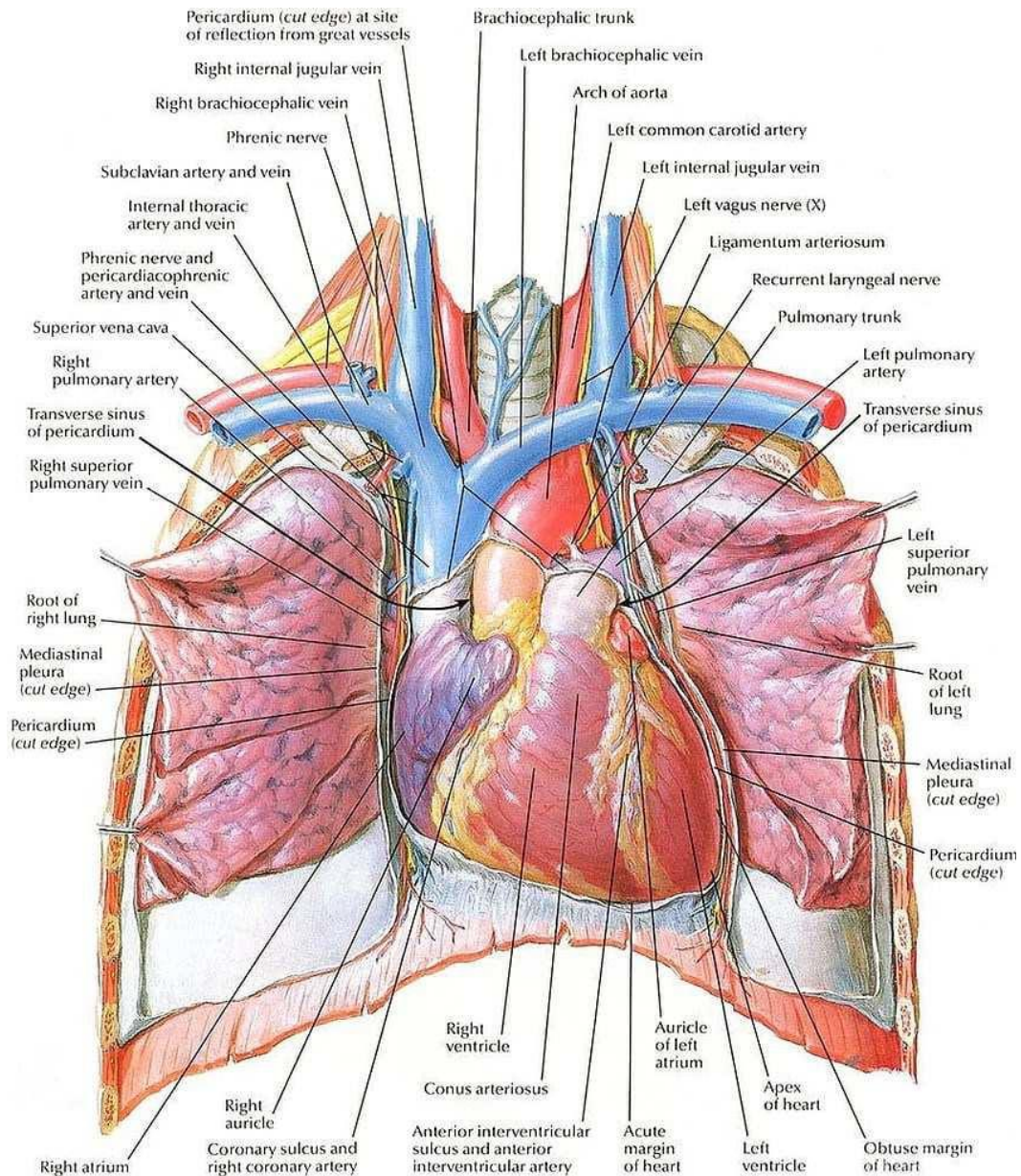


Figura 1.1: Faccia mediastinica del cuore.

Internamente il cuore è diviso in due metà non comunicanti, una destra ed una sinistra, separate dal setto interatriale e dal setto interventricolare.

La parte destra del cuore è formata da:

- atrio destro: presenta una parte interna liscia, che costituisce il seno della vena cava, dove sfociano la vena cava superiore e inferiore, che convogliano il sangue deossigenato rispettivamente da testa, collo ed arti superiori l'una, e arti inferiori e organi addominali l'altra. La superficie interna rimanente dell'atrio è rugosa, caratterizzata dalla presenza di fasci muscolari, chiamati muscoli pettinati, i quali nascono dal solco terminale presente nell'atrio. In corrispondenza del setto interatriale c'è la fossa ovale, una struttura che nella vita neonatale consente la comunicazione fra atrio destro e sinistro

per garantire la circolazione sistemica nel feto, che riceve il sangue ossigenato direttamente dalla madre; dopo la nascita tale comunicazione si chiude;

- ventricolo destro: è una camera a forma piramidale, con le pareti di spessore di 3-5 mm. Si divide in due parti: una camera di afflusso ed una di efflusso. Le due camere sono separate dalla presenza di un rilievo muscolare formato da cresta sovra-ventricolare, fascio settale, fascio moderatore. Il ventricolo riceve il sangue dall'atrio destro per mezzo dell'apertura della valvola tricuspide. Quando la pressione endocavitaria del ventricolo supera quella delle arterie polmonari con cui è direttamente collegato, si apre la valvola polmonare ed il sangue inizia il suo percorso verso i polmoni.

La parte sinistra del cuore è formata da:

- atrio sinistro: è una camera a forma ovoidale, con pareti più spesse dell'atrio destro e presenta un avvallamento che prende il nome di depressione della fossa ovale. Questa camera riceve il sangue ossigenato dalle quattro vene polmonari;
- ventricolo sinistro: a forma conica, presenta pareti spesse 8-12 mm in condizioni normali per sopportare le pressioni a cui è soggetto. Il ventricolo sinistro riceve il sangue ossigenato dall'atrio sinistro per mezzo dell'apertura della valvola bicuspidale e lo indirizza verso l'aorta dopo l'apertura della valvola aortica [3].

Le camere della parte destra del cuore sono anteriori rispetto alle camere della parte sinistra [5].

Le valvole atrioventricolari tricuspide e bicuspidale presentano dei lembi valvolari (leaflets) incernierati ad una struttura fibrosa nel miocardio che prende il nome di anello [6].

Il ciclo cardiaco (Figura 1.2) prevede l'alternarsi continuo e ritmico di una fase di sistole ed una di diastole. La prima è associata alla contrazione ventricolare, la seconda è associata al rilassamento del ventricolo. Si analizza il ciclo cardiaco partendo dalla diastole ventricolare, che è il momento di rilassamento dei ventricoli, durante il quale i ventricoli si riempiono di sangue proveniente dai rispettivi atri e da un rigurgito di sangue fisiologico proveniente dalle valvole semilunari e che concorre alla chiusura delle stesse. È importante sottolineare che l'ultima parte di riempimento dei ventricoli è data dalla contrazione degli atri. Quando i ventricoli sono pieni inizia la sistole, che comporta la contrazione dei ventricoli: si chiudono le valvole atrioventricolari, aumenta la pressione interna della cavità cardiaca e quindi si aprono le valvole semilunari (aortica e polmonare) [3].

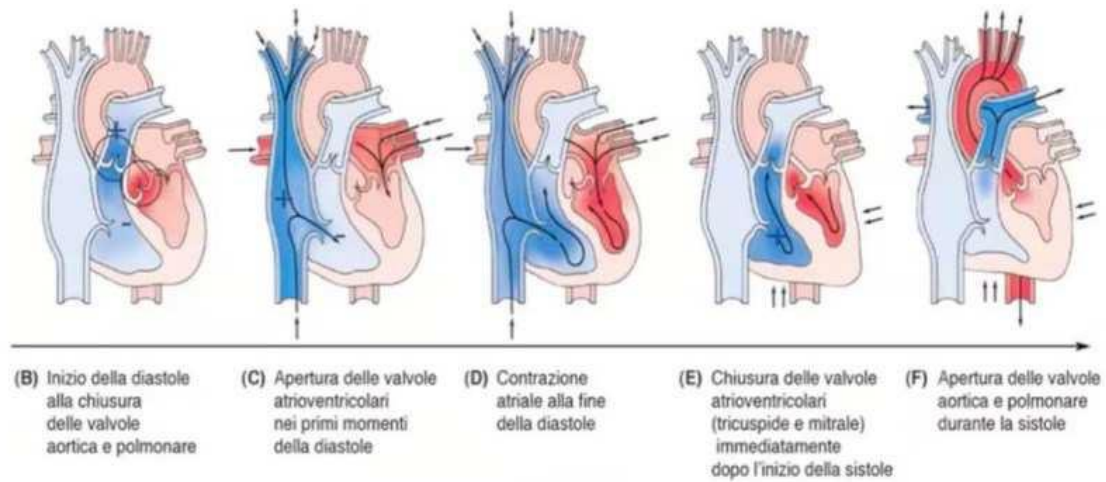


Figura 1.2: Ciclo cardiaco: fase di diastole e sistole.

1.2 Legge di Stirling e parametri cardiaci

Per analizzare la funzionalità cardiaca di un cuore biologico, si considerano alcuni parametri fondamentali, come ad esempio la frequenza cardiaca (heart rate, HR) cioè il numero di pulsazioni in un minuto. In un soggetto sano le pulsazioni vanno da 60 a 100 bpm in base al suo livello di allenamento. Le pulsazioni nel cuore biologico sono determinate dal numero di depolarizzazioni spontanee delle cellule del miocardio, che sono cellule contrattili. Il ritmo dominante in un cuore sano è dato dal nodo senoatriale.

Lo Stroke Volume (SV) è la quantità di sangue che viene eiettata dal cuore durante la contrazione ventricolare [7]. Il Cardiac Output (CO) indica la quantità di sangue pompata dal cuore in 1 minuto e si misura in litri/minuto: si calcola come prodotto di SV per la frequenza cardiaca. Dipende moltissimo dalla variazione del fabbisogno totale di ossigeno: pertanto in momenti di forte stress, quale un allenamento, il CO aumenterà per garantire un'adeguata perfusione dei tessuti. Inoltre, bisogna osservare che non tutto il volume di sangue che entra nel cuore a fine diastole (End Diastolic Volume, EDV) viene espulso dal cuore durante la sistole e pertanto il volume che rimane nel cuore a fine sistole è il volume sistolico finale (End-Systolic Volume, ESV) e SV può essere quindi calcolato come: $EDV - ESV$ [8].

La gittata cardiaca dipende da una serie di fattori quali contrattilità, precarico (preload) e post carico (afterload) [7], compliance arteriosa e ritorno venoso. La contrattilità descrive la forza con cui i miociti si contraggono: se questo parametro aumenta, tende ad aumentare anche SV [8]. Il precarico è determinato dal grado di allungamento delle fibre del miocardio prima della contrazione. In base alla Legge di Frank-Starling (Figura 1.3) si osserva che, quanto è maggiore il volume diastolico ventricolare, tanto più le fibre del miocardio sono allungate in diastole e di

conseguenza tanto maggiore è la forza di contrazione del ventricolo durante la sistole. In un cuore sano, le prestazioni cardiache aumentano continuamente all'aumentare del precarico [9]. L'afterload consiste nella resistenza che i ventricoli devono vincere per eiettare il sangue al di fuori del cuore: questa resistenza dipende dalla pressione arteriosa e dal tono vascolare [7].

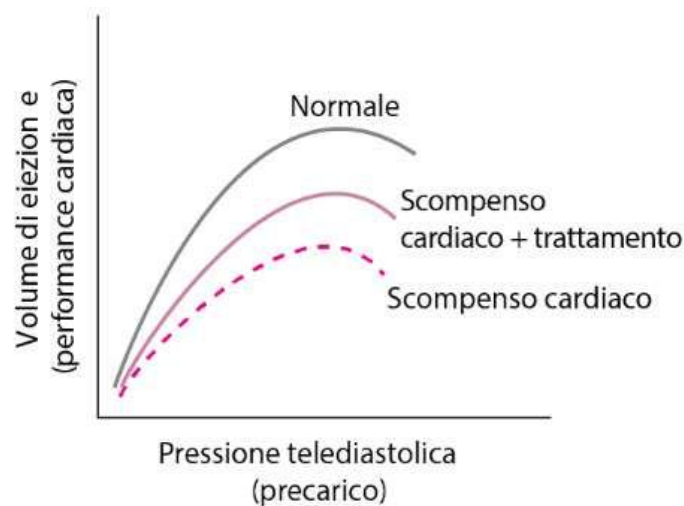


Figura 1.3: Le legge di Frank-Starling di un cuore sano (grigio) ed in scompenso cardiaco (tratteggiato).

1.3 Scompenso Cardiaco

Sono numerose le patologie che possono influenzare negativamente la funzionalità cardiaca. Lo scompenso cardiaco è una sindrome cronica complessa, che può essere causata da disfunzioni strutturali o funzionali del ventricolo che possono manifestarsi in fase di sistole o diastole, con conseguente incapacità del ventricolo di riempirsi completamente o di eiettare completamente il sangue. Lo scompenso cardiaco colpisce tipicamente soggetti di età superiore ai 65 anni ed insorge con maggior frequenza in pazienti fumatori o affetti da ipertensione, disfunzioni valvolari, diabete mellito, obesità, che praticano uno stile di vita sedentario. La sintomatologia comprende dispnea, affaticamento, sovraccarico cardiaco, rantoli polmonari e edema periferico. Dal punto di vista clinico, lo scompenso cardiaco sistolico affligge maggiormente la popolazione maschile specialmente in presenza di malattia coronarica (Coronary Artery Disease, CAD), invece lo scompenso cardiaco diastolico, anche noto come scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (Preserved Left Ventricular Ejection Fraction, PLVEF), è una patologia comune delle donne anziane, soggette a fibrillazione, ipertensione o ipertrofia ventricolare in assenza di CAD [10]. Per la prima sindrome si possiedono terapie ben validate, che mancano invece per la seconda. Nello scompenso cardiaco diastolico con frazione di eiezione preservata, il ventricolo contraendosi garantisce la normale portata volumetrica pari al 50% del suo volume, ma per fare ciò, esercita una maggiore

pressione di riempimento [11]. Inoltre, se per quanto riguarda lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta i casi stanno lentamente diminuendo, questo non vale per lo scompenso con frazione di eiezione preservata: i ricoveri e i decessi restano molto alti. Si è osservato che la riduzione della frazione di eiezione è un accurato predittore di mortalità.

La New York Heart Association ha classificato lo scompenso cardiaco in base alla severità dei sintomi in quattro classi:

- I. paziente asintomatico che non presenta limitazioni nell'attività fisica;
- II. paziente che presenta una leggera sintomatologia durante l'attività fisica pesante, ma che a riposo o con un'attività fisica leggera sta bene;
- III. paziente che presenta una marcata sintomatologia di scompenso cardiaco con attività fisica leggera;
- IV. paziente che presenta sintomatologia di scompenso cardiaco grave anche a riposo [10].

La diagnosi dello scompenso cardiaco non si basa solo sull'osservazione clinica dei sintomi, ma anche su alcuni accertamenti quali radiografie toraciche, ecocardiografie ed esami di laboratorio che testino il livello del BNP, una proteina prodotta dagli atri del cuore in condizioni di forte sotto stress, che agisce direttamente sui ventricoli cardiaci rilassandoli.

1.4 Terapie

Attualmente le terapie farmacologiche prevedono la somministrazione di diuretici, dell'inibitore dell'enzima della conversione dell'angiotensina (ACE inibitore), ma anche l'utilizzo di farmaci combinati come SACUBITRIL/VALSARTAN che sono inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor, ARNI) e beta bloccanti. Lo scopo di questi farmaci è quello di intervenire sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e sul rilascio di adrenalina e noradrenalina, con il compito di frenare la prolungata attività di questi sistemi che portano ad un aumento della contrattilità cardiaca, ma di conseguenza ad un sovraccarico del miocardio. I sopracitati farmaci risultano essere inefficaci per lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata [12].

Quando, nonostante la terapia farmacologica, non è più possibile stabilizzare le condizioni di salute del paziente, si può fare ricorso a dispositivi di supporto meccanico al circolo quali Ventricular Assist Device (VAD) e Total Artificial Heart (TAH) [13]. I VAD sono delle pompe collegate in cascata al ventricolo affetto da insufficienza; hanno lo scopo di supportare il ventricolo nella funzione di pompa e scaricarlo dall'eccessivo carico. Sono pensati per supportare il ventricolo sinistro (LVAD), il destro (RVAD) o entrambi (BiVAD). Tipicamente si ricorre all'utilizzo del VAD quando il paziente, troppo anziano per essere sottoposto a trapianto

di cuore, risulta emodinamicamente instabile o versa in condizioni troppo critiche per attendere i lunghi tempi d'attesa per il trapianto di organo biologico. I VAD sono stati concepiti come:

- Bridge to Transplant (BTT): soluzione ponte in vista di un futuro trapianto;
- Bridge to Recovery (BTR): in alcuni casi si è osservato un progressivo recupero di funzionalità del ventricolo biologico a seguito dell'impiego del VAD;
- Destination Therapy (DT): per tutti i pazienti non trapiantabili i VAD risultano la soluzione finale per la sopravvivenza.

In generale i VAD sono costituiti da:

- una pompa: che può essere volumetrica o centrifuga/assiale; la prima tipologia garantisce un flusso pulsatile, la seconda assicura invece un flusso continuo;
- una cannula di inflow ed una di outflow: la cannula di inflow si connette al ventricolo da assistere e quella di outflow ad un grande vaso arterioso;
- cavi percutanei per l'alimentazione e il controllo: tipicamente passano attraverso l'addome, in alcuni la connessione è dietro l'orecchio; consentono di collegare il VAD ad una batteria e al controller;
- batteria: fornisce l'alimentazione del dispositivo;
- controller: viene tipicamente inserito in una sacca legata all'addome del paziente [14].

I TAH sono invece dei dispositivi meccanici che sostituiscono in pieno il cuore ed il loro impiego è consigliato su pazienti in lista per il trapianto, con scompenso cardiaco biventricolare e che non risulterebbero responsivi ad altri tipi di assistenza al circolo. Per essere impiantati è necessario che il cuore biologico sia asportato quasi completamente [15]. Attualmente sul mercato sono presenti due TAH: CardioWest TAH e l'Aeson® TAH. Il primo ha ottenuto l'approvazione FDA nel 2004, il secondo nel 2021 per un primo studio di fattibilità su 10 soggetti in attesa di trapianto [16].

Il CardioWest TAH (SynCardia Systems Inc., Tucson, AZ) è un cuore totale artificiale ad azionamento pneumatico dal peso circa di 480 g e ingombro di 10x10x15 cm³ che nel torace occupa un volume pari a 400 cc (Figura 1.4). È caratterizzato dalla presenza di 2 ventricoli di poliuretano: il destro genera una pressione di 120-180 mmHg ed il sinistro di 30-60 mmHg e garantiscono uno stroke volume di 70 mL ciascuno. Ogni ventricolo prevede la presenza di due valvole meccaniche tilting disc, per assicurare la monodirezionalità del sangue. Il dispositivo lavora a frequenze di 1.7-2 Hz. I due ventricoli sono azionati pneumaticamente da una pompa esterna all'organismo collegata ai ventricoli mediante cavi percutanei (driveline). Il CardioWest viene impiantato previa sternotomia standard; poi vengono praticate due incisioni sull'addome

superiore sinistro in modo tale da creare dei tunnel nel muscolo retto dell'addome nei quali far passare i cavi di alimentazione. L'intervento viene eseguito sottoponendo il paziente a by-pass cardio-polmonare: infatti, l'impianto richiede la resezione totale dei ventricoli e delle valvole tricuspide e mitrale. I collegamenti con gli atri vengono rinforzati, così come gli innesti nelle arterie polmonari e nell'aorta [15]. La presenza delle driveline percutanee può essere causa di infezione; ulteriori complicanze sono associate a sanguinamento, trombosi, insufficienza renale e anemia cronica [16].

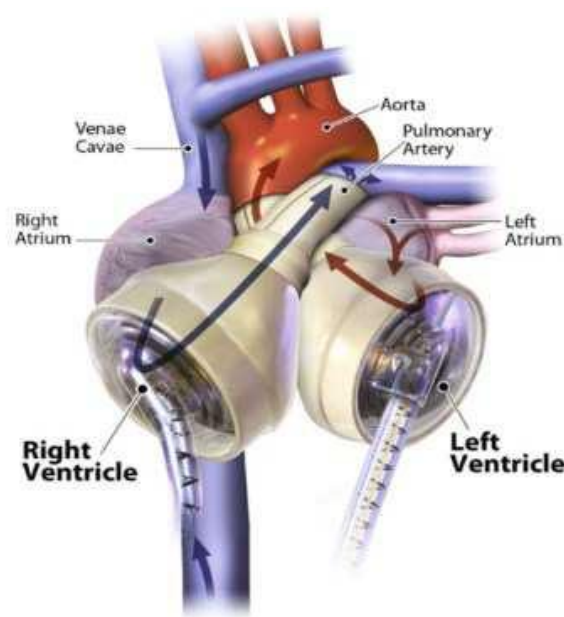


Figura 1.4: CardioWest TAH in posizione dopo la rimozione dei ventricoli.

L'Aeson® TAH (Carmat SA, Vélizy-Villacoublay, France) è un dispositivo ad azionamento elettroidraulico: presenta due camere ventricolari, ognuna delle quali è divisa in due parti da una membrana ibrida, per ospitare in una parte il fluido di azionamento e nell'altra il sangue del paziente (Figura 1.5) [17]. La membrana di separazione è una struttura resistente ma flessibile ed è costituita da poliuretano, nel lato a contatto con il fluido di azionamento, e di pericardio bovino trattato con glutaraldeide, per il lato a contatto con il sangue. Il fluido di azionamento è movimentato da due pompe rotative elettroidrauliche, che spostandolo generano una variazione di pressione sulla membrana ibrida e quindi determinano la movimentazione del sangue permettendo la fase di sistole e diastole. Per ogni ventricolo l'Aeson® TAH prevede:

- due valvole biologiche: per garantire l'unidirezionalità del flusso pulsatile;
- sensori di pressione: restituiscono informazioni relativamente a preload ed afterload per ogni ventricolo;

- un trasduttore ad ultrasuoni per misurare la posizione della membrana;
- microprocessori: monitorano ed autoregolano l'attività del TAH in relazione ai bisogni metabolici del paziente.

Questo TAH presenta drivelines di connessione percutanea dal diametro di 8 mm che collegano le componenti interne a quelle esterne. L'Aeson® TAH è caratterizzato da SV fra i 55-60 ml, heart rate fra 35–150 bpm, portata volumetrica da 2 a 9 L/min. Ciò che rende questo dispositivo unico è l'algoritmo di controllo che permette di adeguare il funzionamento del dispositivo alle necessità del paziente, intervenendo su preload ed afterload. In particolare, questo TAH può lavorare in auto-mode, ossia autoregolandosi sulla base della legge di Starling [18].

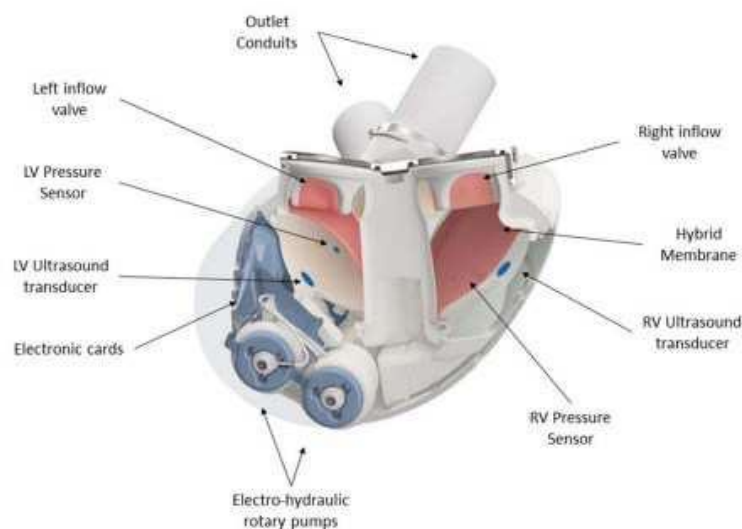


Figura 1.5: Sezione dell'Aeson® TAH: in azzurro il sistema di attuazione elettroidraulico, in rosso la membrana ibrida (che separa il compartimento ematico da quello di attuazione) e le valvole biologiche.

È bene ricordare che la terapia d'elezione per pazienti affetti da scompenso cardiaco bilaterale, che non possono essere stabilizzati con la terapia farmacologica, resta il trapianto d'organo biologico [13]: tuttavia questa soluzione prevede una lista d'attesa molto lunga, mediamente superiore ai 2 anni; pertanto, per salvare la vita dei pazienti e mantenerli in buone condizioni fino al trapianto d'organo, si rende necessario l'impiego dei dispositivi di assistenza al circolo.

CAPITOLO 2: Il cuore totale artificiale padovano Heart-up

L'Università di Padova sta sviluppando un progetto di ricerca chiamato "Heart-up", il cui obiettivo è progettare e realizzare un cuore totale artificiale innovativo. Il progetto nasce con l'intento di progettare un TAH che eguagli le prestazioni del Aeson® TAH e che contemporaneamente garantisca dimensioni più contenute e maggiore emocompatibilità. L'ingombro del dispositivo deve essere limitato, così da poter essere impiantato in donne e pazienti adolescenti e che non possono essere trattati con i dispositivi presenti attualmente in commercio. Inoltre, la migliorata emocompatibilità è ottenuta grazie all'impiego di una membrana ibrida prodotta accoppiando un polimero di sintesi (policarbonato uretano) e pericardio porcino decellularizzato per la realizzazione delle camere ventricolari.

2.1 Specifiche di progetto

Il TAH Padovano presenta i seguenti requisiti di progetto:

- dimensioni: altezza massima 120-130 mm, larghezza e profondità non superiori ad 80-90 mm;
- peso: inferiore a 800g;
- portata: 6-8 l/min;
- flusso pulsatile;
- attuazione elettromagnetica;
- sistema di alimentazione integrato ed autonomia prolungata;
- sensori per l'autoregolazione dei parametri di funzionamento;
- migliorata emocompatibilità;
- completa impiantabilità;
- silenzioso;
- resistenza a fatica meccanica ed usura;
- semplicità di impianto/espianto;
- applicazione come BTT o DT [16].

2.2 La membrana ibrida

Uno degli aspetti innovativi del progetto padovano consiste nell'utilizzo di una membrana ibrida per la realizzazione delle camere ventricolari: si tratta di un materiale ottenuto accoppiando un polimero di sintesi e pericardio porcino decellularizzato. In particolare, il polimero scelto (ChronoFlex ARLT) è biocompatibile ed emocompatibile, disponibile in soluzione quindi utile per essere lavorato per colata. Presenta una buona resistenza meccanica e flessibilità [19].

Il pericardio porcino viene decellularizzato mediante il protocollo TERGICOL che consiste nell'impiego di soluzioni ipotoniche ed ipertoniche e solventi ionici e non ionici; i residui di DNA vengono rimossi con l'impiego della Benzonase [20]. Questo pericardio, a differenza di quello impiegato nelle membrane dell'Aeson TAH, non viene trattato con glutaraldeide; pertanto, non è soggetto al rischio di calcificazione e non risulta citotossico, inoltre conserva la sua architettura istologica, fornendo quindi una buona base per la futura ricellularizzazione in vivo.

Una volta ottenuto il tessuto decellularizzato, esso è fissato ad una cornice metallica che lo mantiene disteso e poi si cola la soluzione polimerica e si lascia asciugare (Figura 2.1). Questo processo permette di ottenere le membrane ibride.



Figura 2.1: Membrana ibrida ottenuta per solvent casting.

2.3 Il prototipo TAH

Il primo prototipo del TAH Padovano vede la luce nel 2021 ad opera di una collaborazione tra medici ed ingegneri dell'Università. Il prototipo prevede (Figura 2.2):

- due camere ventricolari di volume pari a 140 cc ciascuna; le camere hanno una superficie ellittica piana a contatto con lo chassis di contenimento e una superficie concava che invece entra a contatto con il pistone;
- canali di inlet ed outlet e relativi raccordi per le connessioni con le strutture anatomiche del paziente;
- quattro valvole protesiche biologiche per garantire l'unidirezionalità del flusso;
- un motore elettromagnetico opportunamente progettato per garantire la compressione sincrona ed indipendente delle due camere;
- chassis di contenimento;
- cuffie atriali.

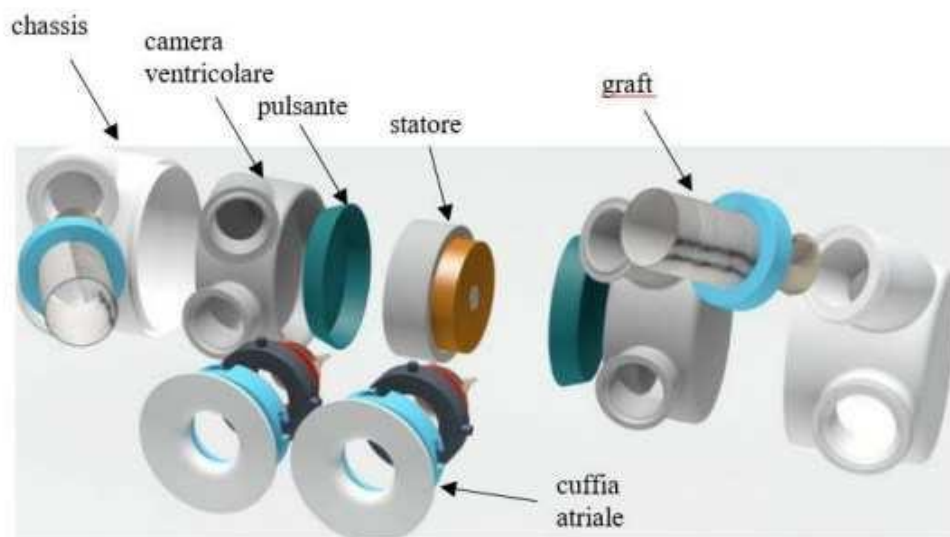


Figura 2.2: Vista esplosa delle componenti del primo prototipo di TAH.

Da progetto, in questo primo prototipo si prevede fra la camera destra e sinistra l'interposizione del motore elettromagnetico che è stato stimato in grado di generare circa 120 N per vincere la pressione aortica di 120 mmHg. Fino al 2023 tutte le componenti del TAH Padovano sono state progettate tramite Rhinoceros7, un CAD 3D che consente la modellazione sfruttando le NURBS (Non-Uniform Rational B-Splines), quindi è particolarmente utile nel caso di modellazione di superfici libere e per questo motivo è molto utilizzato nella progettazione industriale. Chassis e canali di inlet/outlet con relativi raccordi sono stati ottenuti tramite stampa

3D con ABS sfruttando la stampante Ultimaker 2+; la camera ventricolare siliconica è stata ottenuta per dip-coating.

La camera ventricolare di questo primo prototipo è stata testata tramite un attuatore lineare servo-idraulico in grado di spostare in avanti ed indietro un piatto ellittico per generare la fase di eiezione (sistole) e permettere il successivo riempimento (diastole); le corrette pressioni in ingresso e uscita venivano garantite da taniche d'acqua collocate ad altezza opportuna. A seguito delle prove a banco, è emersa subito un'importante criticità, ossia la scarsa efficienza di pompaggio della camera. Questa problematica è da attribuire alla geometria della camera ventricolare, che una volta compressa, determina un moto vorticoso che impedisce l'avanzamento del fluido verso l'uscita. Pertanto, si è reso necessario riprogettarla modificandone la forma. Si è deciso di conferire alla camera una geometria a “vescica”. Si è reso necessario inoltre aumentare l'ingombro previsto per l'attuatore elettromagnetico che è passato da 40 mm a 60 mm di spessore, riducendo lo spessore delle camere. Dato questo ulteriore vincolo, pertanto, le dimensioni della camera ventricolare sono diventate:

- altezza: $H = 80$ mm;
- larghezza: $L = 30$ mm;
- profondità: $D = 60$ mm.

Per disegnare la geometria “a vescica” della camera ventricolare si è sfruttato un ellissoide di base al quale si sono aggiunti i canali di inlet ed outlet (Figura 2.3). La camera, quando sarà prodotta con la membrana ibrida, potrà avere la parete di spessore 1.5 mm (1 mm di ChronoFlex ARLT e 0.5 mm di pericardio decellularizzato) e si è stimata una capacità di 62 cc.

La nuova configurazione della camera ventricolare è stata per il momento realizzata in silicone e testata a banco grazie al “Pulse Duplicator” disponibile presso il Laboratorio di Fluidodinamica Cardiovascolare (Dipartimento ICEA): si tratta di un circuito meccanico-idraulico a flusso pulsatile in grado di simulare la circolazione sistemica ed il comportamento dinamico del cuore [16] [21].

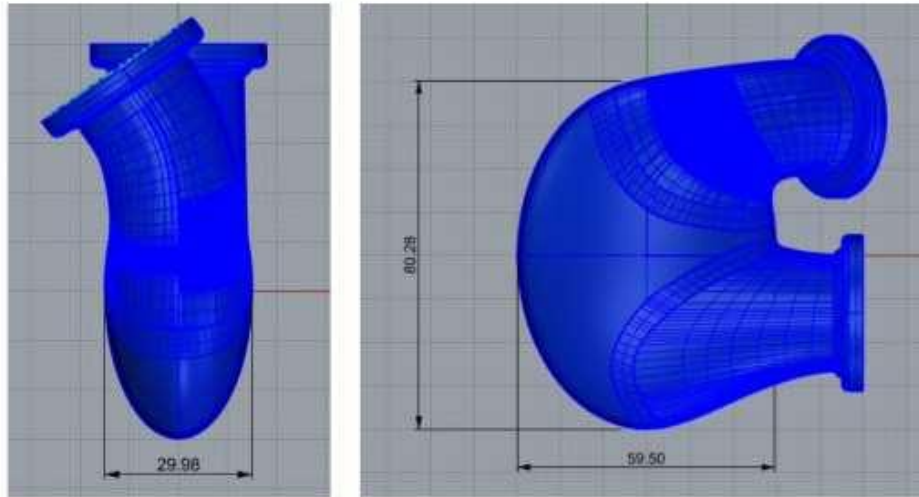


Figura 2.3: Geometria a "vescica" della camera ventricolare.

Per migliorare il rendimento della camera ventricolare si è riprogettato anche il pistone (Figura 2.4), partendo da una base ellittica opportunamente sagomata per ospitare due cavità in corrispondenza dei canali di inlet ed outlet. Alla superficie del pistone in contatto con la camera è stata data una forma bombata, capace di imprimere una compressione graduale ed una direzione preferenziale al fluido in uscita [16] [21].

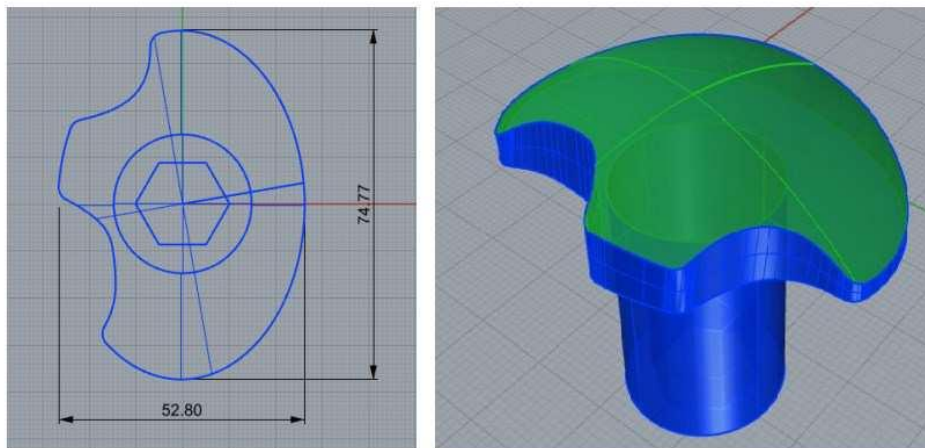


Figura 2.4: Disegno 2D e 3D del pistone.

La camera ventricolare è stata alloggiata in una semi-scocca appositamente disegnata e poi ottenuta per stampa 3D (Figura 2.5). Dai disegni risulta evidente che si è pensato di modellare questa scocca con una forma che richiama quella a vescica della camera, partendo da un'ellisse interna ed una più esterna, andando a consolidare i punti di maggiore sollecitazione del dispositivo. Inoltre, la scocca è stata pensata con un foro centrale per alloggiare un sensore di pressione da collocare all'interno della camera. I canali di inlet ed outlet non sono paralleli: in

particolare quello di inlet è stato modellato con una chiusura a tappo; pertanto, è stato stampato un raccordo filettato. Il canale di outlet, essendo inclinato rispetto al precedente, ha reso complicata la produzione di una filettatura mediante stampa. Si è risolto il problema stampando un segmento tubulare da unire alla camera sul quale è stato montato un sistema filettato in plastica con il relativo tappo [16] [21].

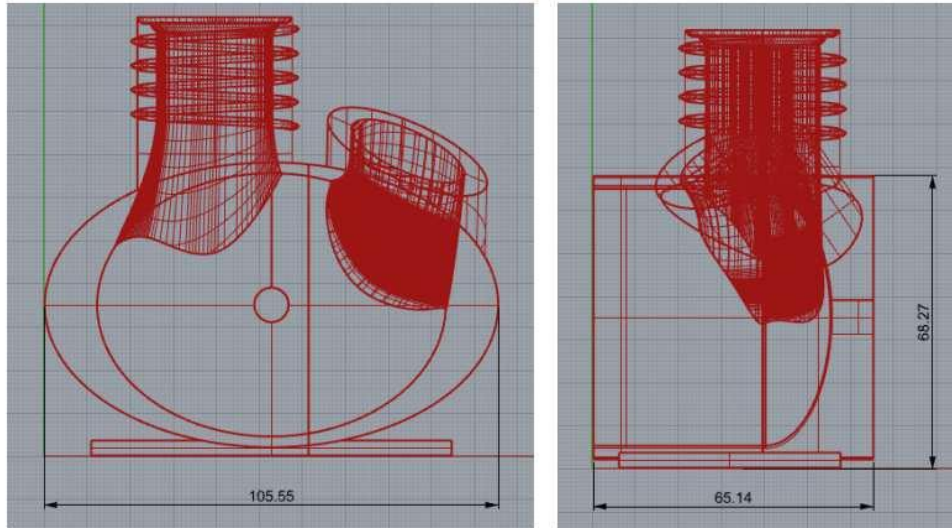


Figura 2.5: Disegno 2D dello chassis (scozza).

CAPITOLO 3: Valutazione funzionale della camera ventricolare

Per valutare la funzionalità della camera ventricolare sinistra, cioè quella soggetta alle maggiori contropressioni, sono state eseguite delle prove a banco. Per testare dispositivi di assistenza al circolo e TAH di solito si usano dei circuiti che rientrano nella categoria dei Mock Circulation Loop (MCL) ossia circuiti meccanico-idraulici che riproducono le condizioni della circolazione sistemica secondo quanto previsto dalla legge di Frank-Starling [22]. In generale, i MCL sono circuiti utilizzati per simulare la circolazione sistemica ma anche quella polmonare e renale [23]. In particolare, per realizzare i test funzionali della camera ventricolare del progetto Heart-up, è stato utilizzato il Pulse Duplicator disponibile presso il Laboratorio di Fluidodinamica Cardiovascolare del Dipartimento ICEA.

La configurazione del Pulse Duplicator prevede (Figura 3.1):

- un serbatoio atriale in plexiglass;
- tubature rigide che si collegano al canale di inlet ed outlet del TAH;
- arco aortico siliconico;
- camera di compliance: si tratta di un recipiente cilindrico chiuso in testa, graduato al lato (da 1 a 10) e riempito in parte d'aria ed in parte d'acqua, che simula l'effetto della deformabilità dei grandi vasi della circolazione sistemica sull'onda pressoria;
- due resistenze: sono costituite da due valvole di regolazione a tenuta morbida BOA-Control SAR di diametro nominale 25 mm della KSB;
- tre sensori di pressione: di tipo piezoelettrico Serie 1502 prodotti da Piezotronics, sono collocati rispettivamente uno nella parte rigida del canale di outlet, uno lungo l'arco aortico deformabile e l'ultimo alla fine dell'arco aortico in corrispondenza dello snodo della camera di compliance;
- un flussimetro ultrasonico, prodotto da Transonic Systems Inc e corredato di sonda e modulo di controllo, che misura la portata del fluido in movimento a valle della camera ventricolare;
- motore lineare elettromagnetico Parker PRA3810S;
- unità di condizionamento e controllo.

In aggiunta a questa configurazione sono state inserite due sonde Depstech di diametro di 5.5 mm corredate di luce a led rispettivamente nei tubi di inlet ed outlet per eseguire riprese video della dinamica valvolare.

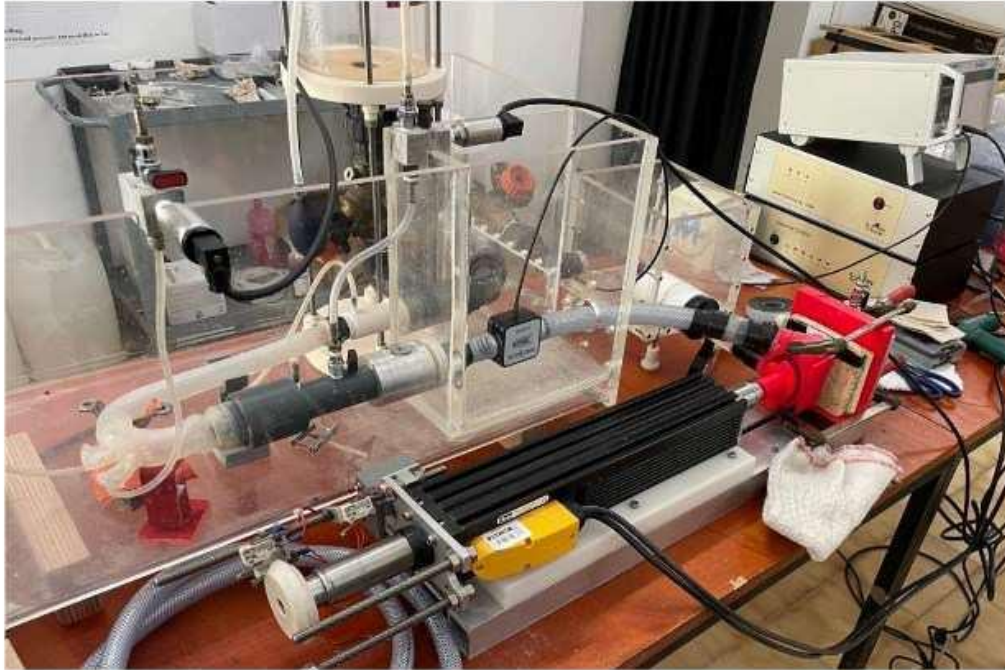


Figura 3.1: Circuito meccanico-idraulico del pulse duplicator nella configurazione per testare la camera ventricolare sinistra (in rosso).

Prima di eseguire delle prove al pulse duplicator, la camera ventricolare è stata dotata di due valvole Mitroflow (Sorin Group USA Inc) in posizione mitralica ed aortica. Per garantire la tenuta idraulica, i canali di inlet ed outlet sono stati sigillati con nastro in teflon ed esternamente con silicone. La camera è stata collocata su una base in metallo e ABS appositamente realizzata, allineandola al pistone montato sul motore lineare. Successivamente si sono seguite le istruzioni del manuale del Pulse Duplicator per condurre i test che prevedono:

- una fase preparatoria del circuito, durante la quale si riempie il circuito con circa 15 l d'acqua corrente a temperatura ambiente. In questa fase è necessario che il rubinetto di scarico dell'atrio sia chiuso e che invece restino aperti i rubinetti di sfiato dei sensori e della camera di compliance;
- una fase di calibrazione dei sensori e del motore: si esegue appena il circuito è riempito d'acqua e privo di bolle d'aria. Si imposta l'offset, ossia il valore di partenza del pistone, che viene valutato in base alla posizione di fine corsa del motore lineare. Se necessario si rimuove poi l'eventuale aria intrappolata nei tubi di collegamento dei sensori tramite siringa e in seguito, accesa l'unità di controllo e condizionamento, si procede a tarare i sensori tramite i comandi "Re Zero" dell'interfaccia di controllo;
- una fase di esecuzione del test: si variano le condizioni operative modificando tre parametri come indicato di seguito;

- una fase di salvataggio dei dati: a test avviato e stabile (allo scopo si verifica la qualità delle onde di pressione e di flusso tramite visualizzazione a schermo in tempo reale), si procede a creare un file .txt in cui salvare i dati misurati nel corso della prova. Il software del pulse duplicator salva per ogni ciclo cardiaco 100 punti per ogni sensore di pressione, per il flussimetro e per il sensore di spostamento del pistone.

Il settaggio delle condizioni di lavoro nel generico test avviene mediante l'interfaccia di LabView con la gestione di tre parametri:

- offset di posizione [cm]: è il punto di partenza dello spostamento del pistone. Una volta stabilito, resta costante per tutte le prove;
- ampiezza [cm]: definisce l'escursione dello spostamento del pistone (che per vincolo progettuale di Heart-up non può superare 1.5 cm);
- frequenza cardiaca [bpm]: sono le pulsazioni al minuto, variabile nel range 25-100 bpm.

È importante notare che per realizzare prove significative è essenziale riprodurre condizioni di pressione 'sistemica' quanto più simili a quelle fisiologiche, cioè ottenere un'onda di pressione misurata nella camera di compliance nel range 80/120 mmHg. La regolazione del minimo dell'onda pressoria è ottenuta principalmente dalla regolazione della valvola che riproduce l'effetto delle resistenze periferiche. La regolazione della pressione massima è invece compiuta mediante l'impostazione delle condizioni iniziali in camera di compliance (livello fluido e pressione dell'aria) e del grado di apertura della valvola che regola il flusso nella e dalla camera stessa.

3.1 Prove preliminari

L'attività sperimentale al Pulse Duplicator è stata avviata con l'esecuzione di un primo set di prove dedicate principalmente alla verifica del corretto funzionamento del sistema. Durante lo svolgimento delle prove si è deciso di riempire d'acqua la camera di compliance fino al livello 2 della scala graduata; la restante parte della camera di compliance era invece occupata dall'aria. Le condizioni di lavoro testate sono indicate in Tabella 3.1.

Offset [cm]	Ampiezza [cm]	BPM
2	1.5	80
2	1.5	86
2	1.5	100

Tabella 3.1: Condizioni di lavoro delle prove preliminari.

Il primo controllo effettuato sulla qualità del singolo test ha considerato il confronto tra la curva di spostamento imposta al pistone e la curva di spostamento misurata (Figura 3.2). Come si può

osservare la curva dello spostamento reale del pistone riproduce abbastanza fedelmente la curva di spostamento ideale.

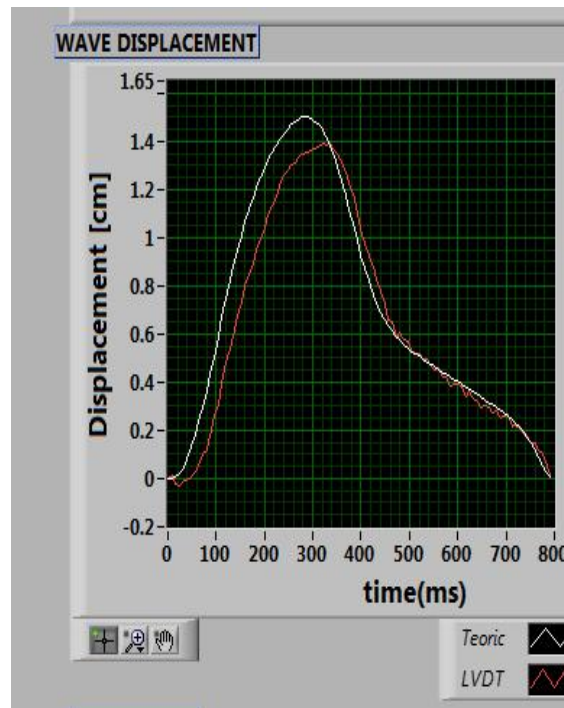


Figura 3.2: Schermata di controllo: la curva di spostamento del pistone (bianca la curva impostata, rossa la curva reale).

Il controllo ulteriore considera invece l'andamento, in tempo reale, dell'onda di pressione aortica e dell'onda di flusso a valle della valvola di outlet. La Figura 3.3, ottenuta per frequenza di battito pari a 80 bpm, mostra un andamento del flusso (curva verde) con un picco positivo, seguito da un progressivo calo fino ad evidenziare una zona del grafico dove la curva scende sotto lo zero in corrispondenza del flusso retrogrado (detto anche di backflow) indice della parte conclusiva della sistole. Questo andamento, dunque, è simil fisiologico e, tra le altre cose, suggerisce che la valvola di uscita sia ben funzionante.

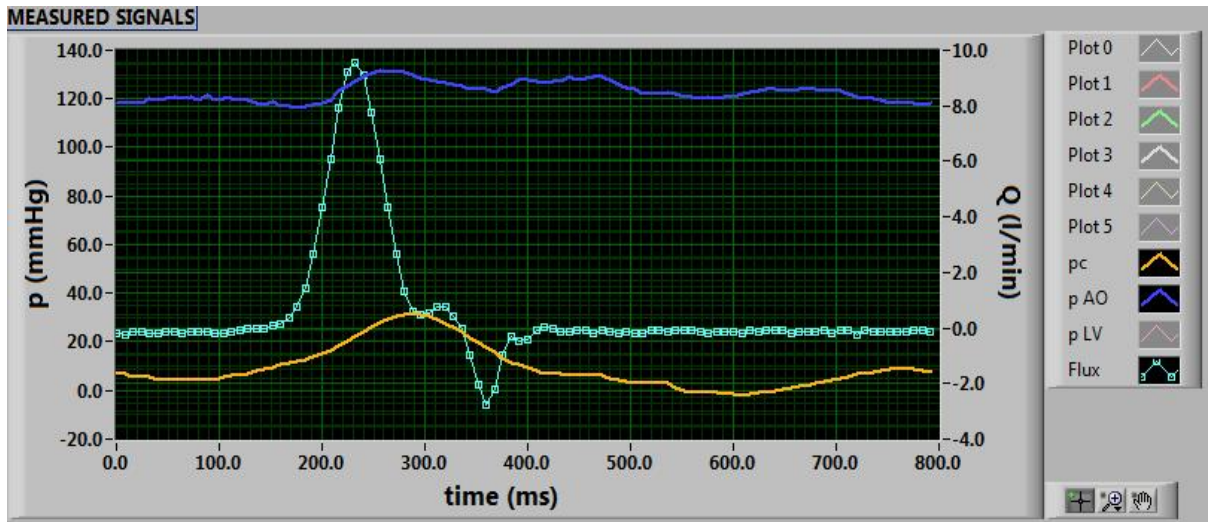


Figure 3.3: Curve di pressione a 80 bpm.

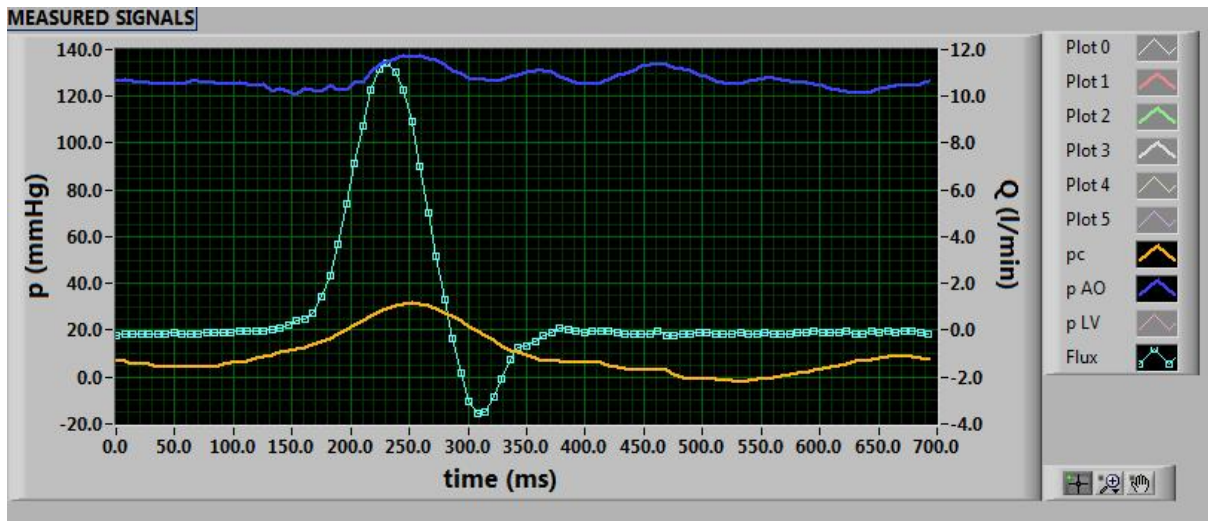


Figure 3.4: Curve di pressione a 86 bpm.

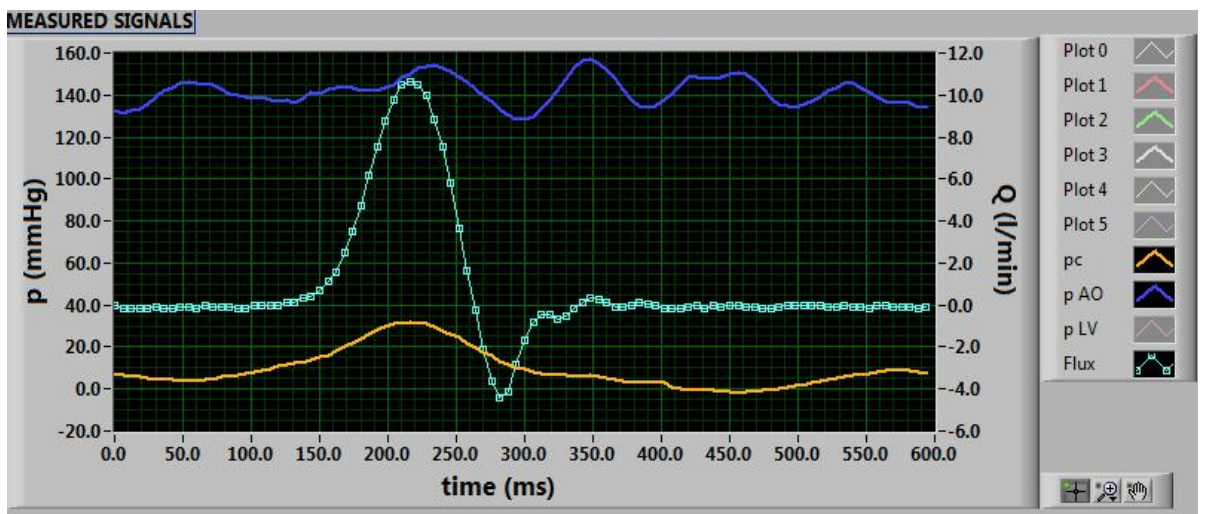


Figure 3.5: Curve di pressione a 100 bpm.

La curva della pressione aortica (curva blu) risulta oscillare tra 120 e 140 mmHg per tutti e tre i test effettuati: ciò è indice di un sistema fortemente rigido, incapace di smorzare il picco di pressione; pertanto, è ragionevole affermare che nel caso della Figura 3.3 e Figura 3.4, la camera ventricolare abbia lavorato in una condizione di ipertensione diastolica isolata di grado 3; nella Figura 3.5, invece, la camera ventricolare ha lavorato in una condizione di ipertensione arteriosa di grado 3 [24]. Al picco di pressione dovrebbe seguire un calo marcato fino a 70-80 mmHg a seguito del graduale ritorno elastico della deformazione aortica. L'esito di queste prove, poco conforme agli obiettivi ricercati in particolare per l'anomala onda di pressione, è risultato essere conseguenza del malfunzionamento delle valvole di regolazione della camera di compliance e di resistenza periferica, scarsamente mobili e dunque solo minimamente regolabili. Da notare che tale circostanza non solo ha impedito di ottenere misure affidabili e rappresentative della funzionalità della camera ventricolare, ma ha anche ostacolato l'acquisizione da parte dell'operatore della necessaria sensibilità nell'utilizzo del pulse duplicator.

Tramite le due sonde Depstech, è stato possibile registrare la dinamica delle due valvole di cui la camera ventricolare è dotata. In particolare, dai fotogrammi relativi al momento di massima apertura della valvola di inlet (Figura 3.6) si nota che essa presenta un'area orificiale ridotta e due leaflet verosimilmente nella posizione di chiusura. Si è quindi ipotizzato che la valvola di inlet fosse stenotica a causa di un possibile accumulo di calcare sui lembi valvolari. I fotogrammi della valvola di outlet hanno dimostrato invece una corretta apertura, influenzata appena da un leggero ritardo di uno dei lembi, come già ipotizzato dall'osservazione della curva di flusso nella Figura 3.3. La Figura 3.7 riporta il fotogramma dell'istante di massima apertura della valvola di outlet.

A seguito di questa verifica sulla funzionalità delle valvole protesiche utilizzate, è sorta la necessità di sostituirle con valvole perfettamente funzionanti.

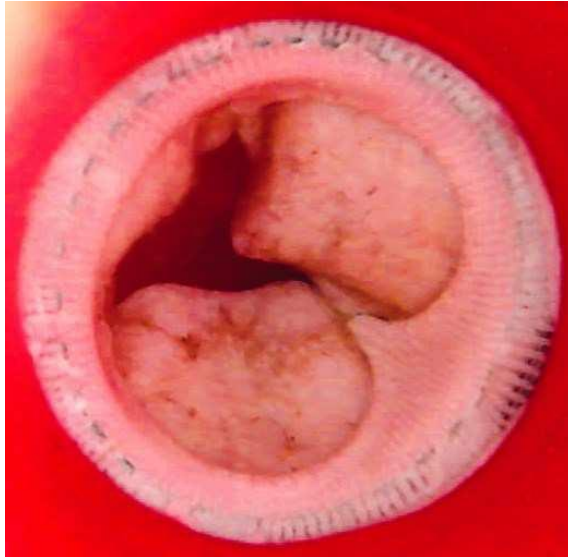


Figure 3.6: Fotogramma relativo alla massima apertura della valvola di inlet ormai calcificata.

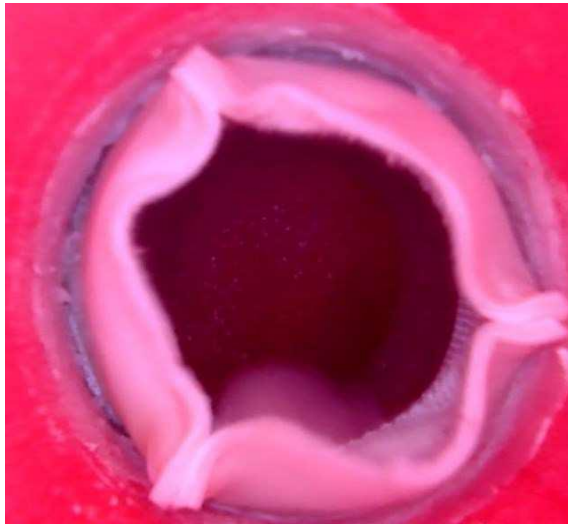


Figure 3.7: Fotogramma relativo alla massima apertura della valvola di outlet.

CAPITOLO 4: Progettazione di uno stampo per le valvole siliconiche

Il primo prototipo di TAH è stato pensato per essere equipaggiato con delle valvole aortiche Mitroflow (Sorin Group USA Inc) di diametro 23 mm. Queste valvole vengono applicate al bordo dei canali di ingresso e uscita della camera ventricolare. In particolare, il diametro interno del canale di inlet e di quello di outlet è di 25 mm, il diametro esterno di quello di inlet è 35 mm mentre l'esterno del canale di outlet di 36 mm: ne consegue che per entrambi i canali c'è un margine di 9-10 mm disponibile per fissare le valvole.

Le Mitroflow sono valvole bioprotesiche, ottenute da un unico foglio di pericardio bovino trattato e conservato in glutaraldeide, montato su uno stent di rinforzo in Delrin con un anello di Dacron. Si tratta di un prodotto ben consolidato sul mercato europeo e mondiale: si contano oltre 100.000 impianti in tutto il mondo. Tuttavia, un problema comune di questa tipologia di valvole è la degenerazione strutturale (Structural Valve Deterioration, SVD) che porta a calcificazione ed irrigidimento dei lembi valvolari. Questo fenomeno è stato particolarmente accentuato a causa della modalità di utilizzo e di conservazione del prototipo di camera ventricolare [25]. La camera, infatti, viene testata nel Pulse Duplicator con acqua corrente e le valvole vengono lasciate, tra una prova e la successiva, in acqua distillata e/o di rubinetto. Ciò ha comportato un deterioramento delle valvole in particolare di quella di inlet come si è potuto notare nei test (vedi Figura 3.7). Per risolvere questo problema, si è deciso di sostituire le valvole cardiache Mitroflow con valvole siliconiche appositamente progettate e realizzate.

Sfruttando le indicazioni di progetto della valvola aortica PERIMOUNT Magna Ease (Edwards Lifesciences) si è stabilito che le nuove valvole dovranno avere le seguenti caratteristiche:

- diametro interno 23 mm;
- diametro esterno compreso fra 28-30 mm;
- altezza 16 mm;
- i leaflet valvolari devono essere distanziati da angoli di 120° [26].

Per realizzare le nuove valvole siliconiche si è deciso di progettare uno stampo diviso in due parti, “maschio” e “femmina”, da produrre mediante stampa 3D in PLA e ABS. Le due parti complementari sono dotate di due perni che li bloccano in posizione di chiusura per evitare indesiderate rotazioni durante l'utilizzo, con il rischio di causare imperfezioni nello spessore del silicone. Per la progettazione dello stampo è stato usato il software di modellazione SOLIDWORKS, un CAD per il disegno 3D di tipo parametrico. L'ambiente di lavoro consiste in un'area grafica bianca (Drawing Area) dove è possibile selezionare piani e creare schizzi 2D. Nella parte alta dell'interfaccia è presente il Command Manager che contiene tutti i comandi

per produrre schizzi, quotarli ed attribuirne delle funzioni, tali per cui si riesce a passare dallo schizzo 2D al solido 3D. Inoltre, sulla sinistra l'aria grafica contiene il Feature Design Tree, ossia un menù albero che presenta in ordine tutti i diversi schizzi e componenti del disegno (feature) (Figura 4.1).

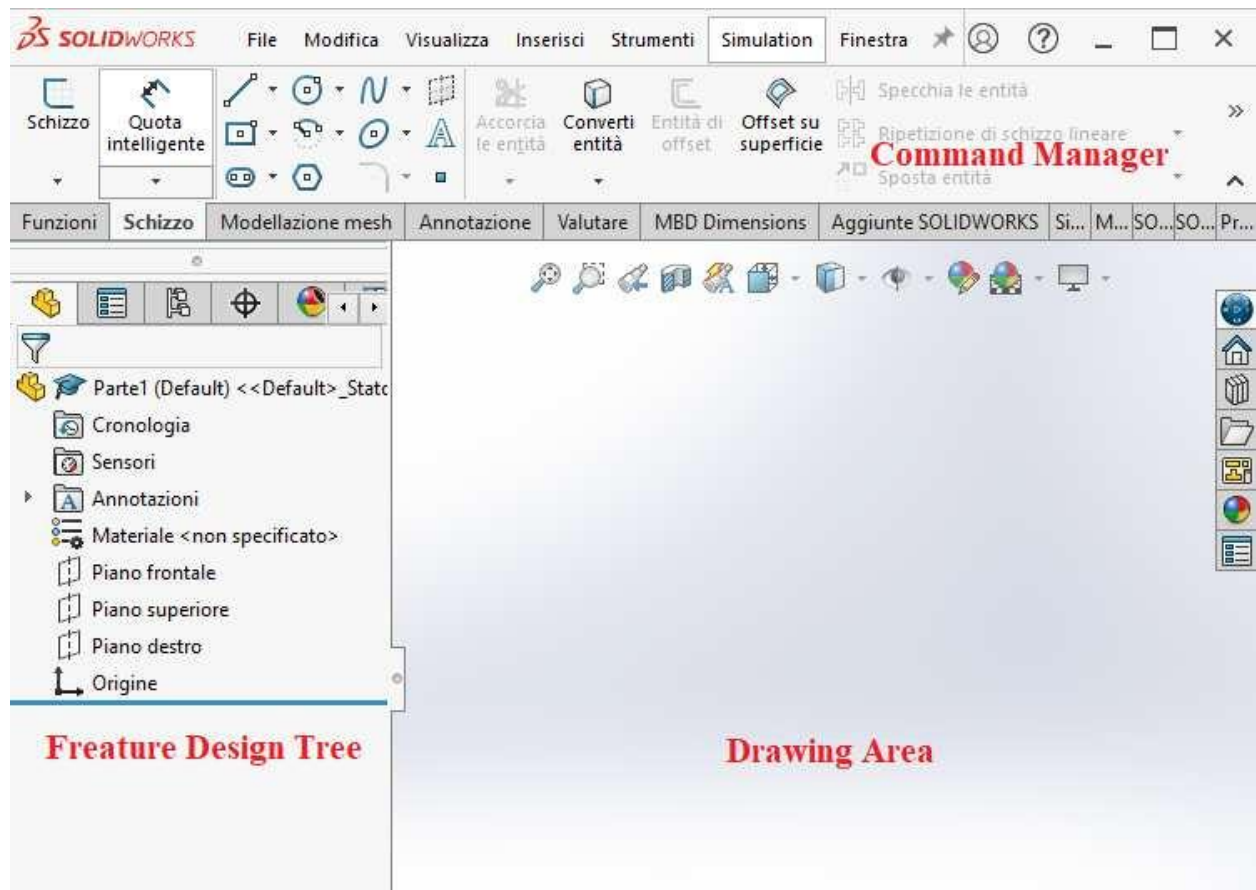


Figure 4.1: Ambiente di lavoro SOLIDWORKS.

4.1 Modellazione 3D

Per ottenere lo stampo completo, diviso in due parti, è servito creare:

- la parte “maschio” dello stampo, che funge da base dello stampo e che modella il cono valvolare generato dai leaflet;
- la parte “femmina” dello stampo, che chiude lo stampo determinando lo spessore dei leaflet e che possiede anche tre canali, in cui eseguire il rabbocco del silicone, ed un canale per la fuoriuscita dell'aria;
- due perni virtuali, utilizzati per generare le cavità in cui inserire i perni reali.

In SOLIDWORKS si possono eseguire disegni 2D su un piano selezionato, oppure direttamente in 3D. Di solito, quando si parte dal disegno di una superficie 2D, per ottenere un solido, si esegue una funzione definita di “estrusione”. Durante quasi tutto il processo di modellazione si è lavorato per disegni 2D estrusi poi in 3D. Per iniziare si è proceduto selezionando il piano superiore sul quale si è disegnata una circonferenza di diametro interno 21.50 mm: essa rappresenta il diametro interno della base della valvola. Dopo aver generato il disegno 2D ed averlo opportunamente quotato, si è selezionata la funzione di “estrusione/base”: essa, partendo da una geometria 2D chiusa e inserendo l’informazione relativa all’altezza desiderata, permette di ottenere un solido che proietti verso l’alto la faccia di base. In questo caso, la circonferenza è stata estrusa per 15 mm ottenendo così un cilindro (Figura 4.2). Sulla faccia superiore di tale cilindro sono state disegnate tre linee mediane distanziate di 120° , che fungono da guida per il progettista per orientare correttamente le superfici dei leaflet valvolari. Dopo si è proceduto selezionando un piano a 15 mm dalla superficie superiore del cilindro e si è disegnata una superficie a forma di Y con bracci distanziati di 120° .

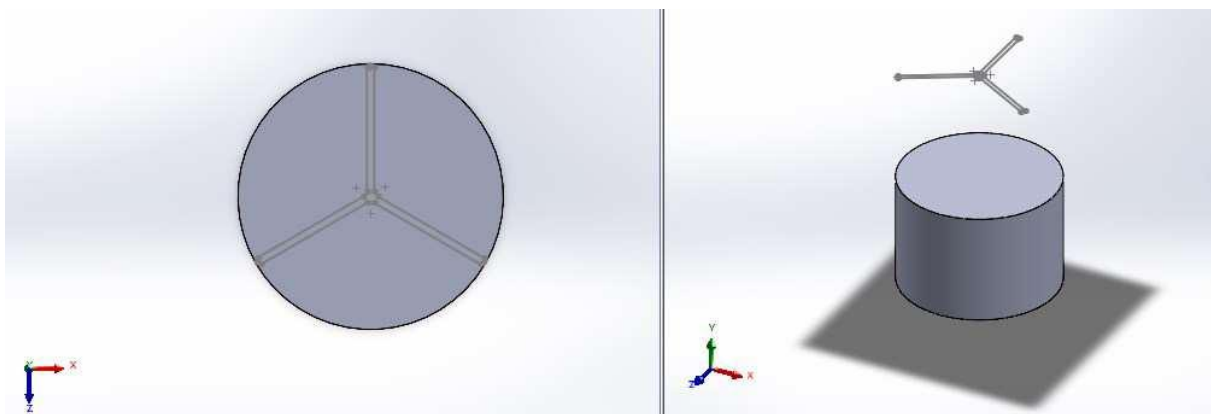


Figure 4.2: Cilindro alla base della valvola e disegno dell’apice dello stampo maschio.

Per ottenere il solido 3D che modelli il cono valvolare formato dai tre leaflet, si è usata la funzione “estrusione con loft” selezionando come profili di partenza ed arrivo rispettivamente la circonferenza apicale del cilindro in Figura 4.2 e la superficie ad Y. Questa funzione permette di ottenere solidi 3D selezionando due o più superfici di forma e grandezze diverse (Figura 4.3).

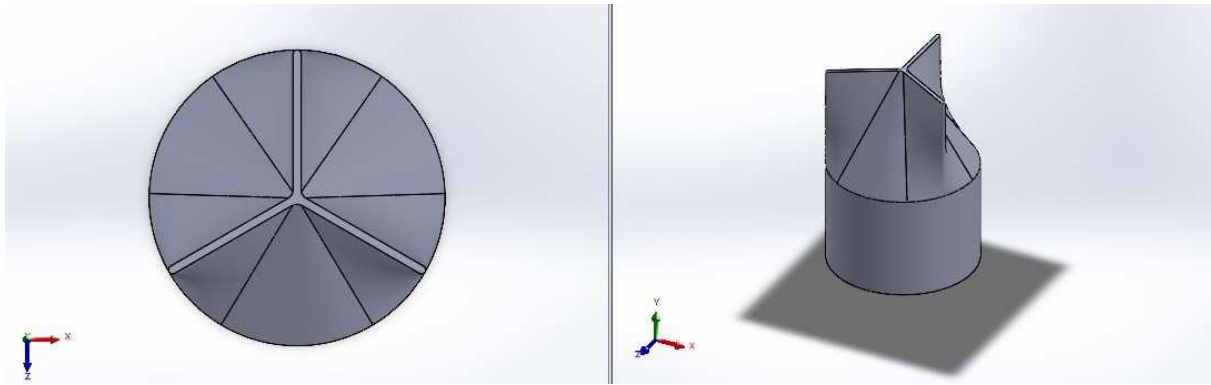


Figure 4.3: Nucleo originale dello stampo in 3D, la parte superiore modella il cono valvolare.

Dopo aver generato questa parte, si è proceduto a creare la parte sottostante, costituita dal disegno 2D di un quadrato di area $35 \times 35 \text{ mm}^2$, al quale successivamente è stata attribuita la funzione di “estrusione/base” di lunghezza di 15 mm. Così facendo, il corpo creato ha una base quadrata, in modo tale da poter ospitare le cavità per i perni.

Per ottenere l’anello valvolare sul quale si collegano i tre leaflet, si è proceduto a generare il disegno 2D di un rettangolo di dimensioni $4 \times 1.5 \text{ mm}^2$ sul piano frontale, immediatamente a contatto con la circonferenza interna dello stampo: a questo schizzo è stata attribuita la funzione di “taglio in rivoluzione”. Questa funzione prende come riferimento una forma geometrica ed un’asse intorno a cui eseguire un taglio in rivoluzione: in questo caso, l’asse considerato è stato quello centrale sul quale giace l’origine della circonferenza. L’ultimo passaggio per completare lo stampo è stato generare, su un file Solidworks separato, due perni in 3D partendo da una circonferenza di base di diametro 2 mm ed estrudendola per 40 mm (Figura 4.4). Queste due figure sono state usate per generare una cavità di 20 mm nello stampo maschio, così da creare l’alloggiamento per i perni in metallo.

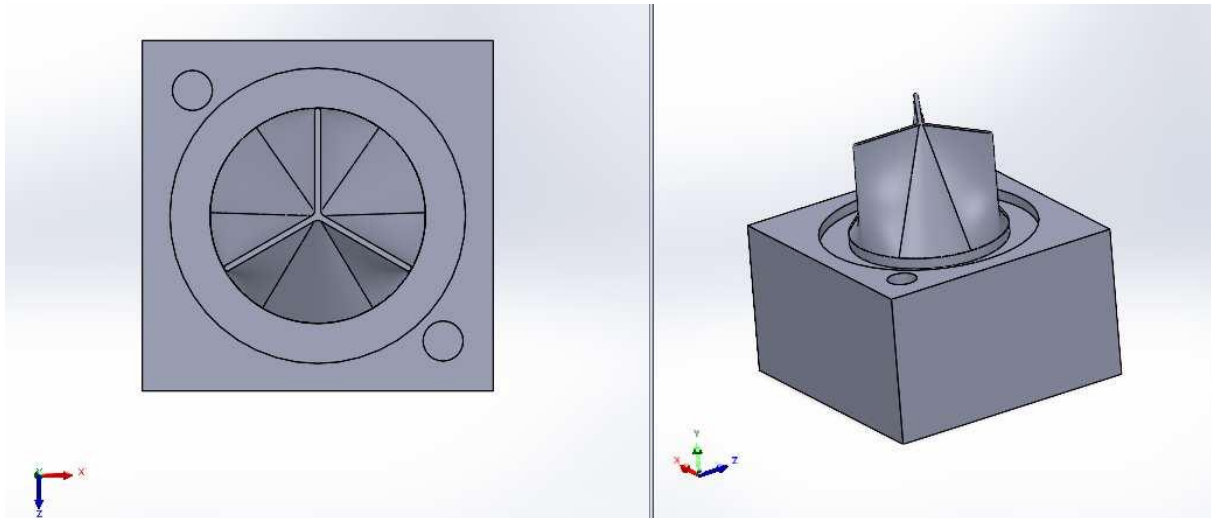


Figure 4.4: Stampo maschio finito.

Una volta ottenuta questa parte di stampo, si è generata la rispettiva parte femmina sfruttando la funzione che genera una superficie di offset, ossia una superficie identica a quella selezionata ma distanziata di un certo valore. Si è proceduto a selezionare tutte le superfici che concorrono a generare la parte del “cono valvolare” nello stampo finito, imponendo come distanza di offset 1 mm (Figura 4.5).

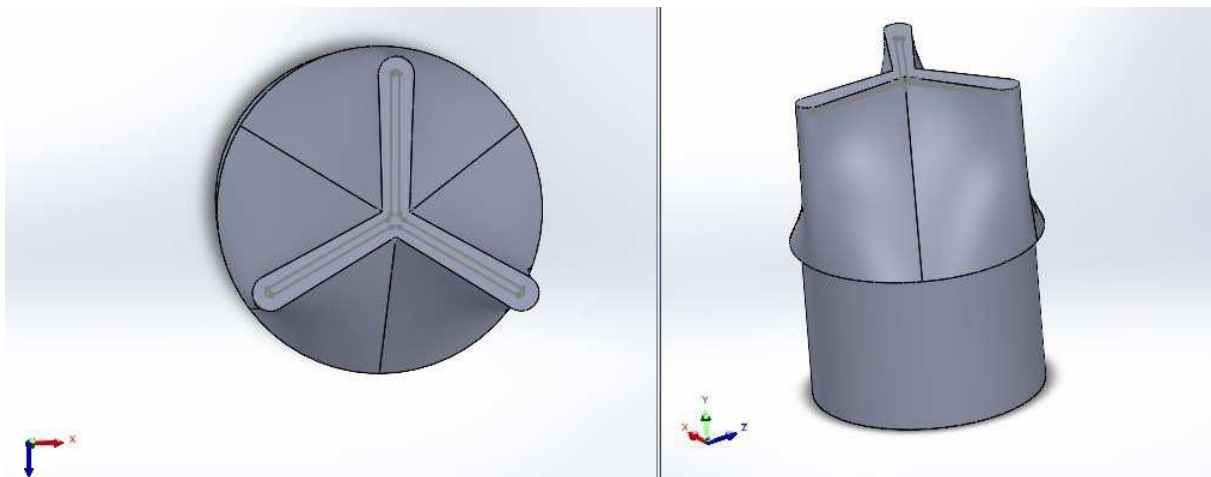


Figure 4.5: Superficie di offset.

Dopo aver generato la superficie di offset, si è proceduto rendendone indipendenti il bordo superiore ed il bordo inferiore ed eliminando la mesh. Così facendo, nel freature tree rimangono attivi soltanto i bordi della superficie di offset. A questo punto, sfruttando i due nuovi bordi, è stato generato un solido per “estrusione con loft”, in tutto e per tutto simile a quello in Figura 4.3, ma più largo di 1 mm lungo l’intero suo sviluppo (Figura 4.6).

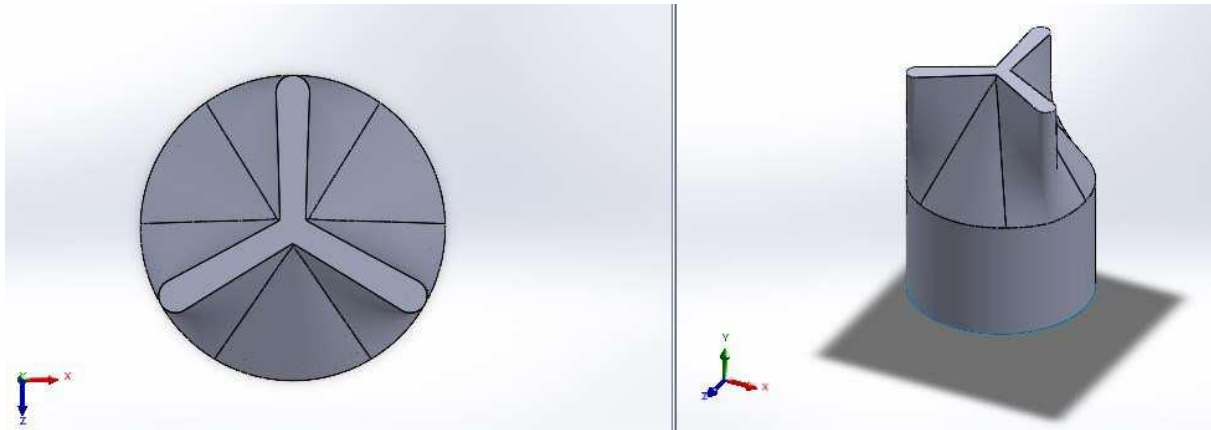


Figure 4.6: Solido generato sfruttando la superficie di offset.

Questo nuovo solido è stato importato in un file di assieme ed è stato utilizzato per generare una cavità, tramite l'omonima funzione, in un cubo di dimensioni $35 \times 35 \times 35 \text{ mm}^3$ preventivamente creato ed importato. È importante notare che non è possibile eseguire una funzione cavità sfruttando la superficie di offset come superficie che esegua il taglio, perché la funzione cavità nel file di assieme prevede l'impiego di soli volumi e non superfici.

Una volta ottenuto lo stampo femmina, sono stati generati i tre canali per il rabbocco del silicone. Sono state quindi disegnate tre circonferenze di 2,5 mm di diametro sulle superficie apicale esterna dello stampo. Queste tre circonferenze sono localizzate esternamente alla cavità valvolare e presentano centro coincidente con le linee mediane orientate a 120° ed equidistanti rispetto all'origine. Per creare il foro di uscita dell'aria è stata disegnata una circonferenza di raggio 1.5 mm che ricade al centro della superficie ad Y. Su questo schizzo è stata applicata la funzione di taglio estruso. Infine, si è proceduto ad inserire le cavità per i due perni cilindrici in metallo, importando lo stampo femmina in un file di assieme e i perni virtuali.

Questo primo disegno (Figura 4.7) ha subito alcune modifiche successive sfruttando una superficie di offset di 0.5 mm per ottenere delle valvole più sottili. Una volta ottenuti i due CAD di interesse, si sono esportati i file in formato .STL. Così facendo si ottiene un file all'interno del quale permane la figura disegnata in 3D ma la sua superficie è discretizzata in elementi finiti triangolari. La discretizzazione risulta più fitta nei punti che richiedono maggior dettaglio (Figure 4.8 e 4.9).

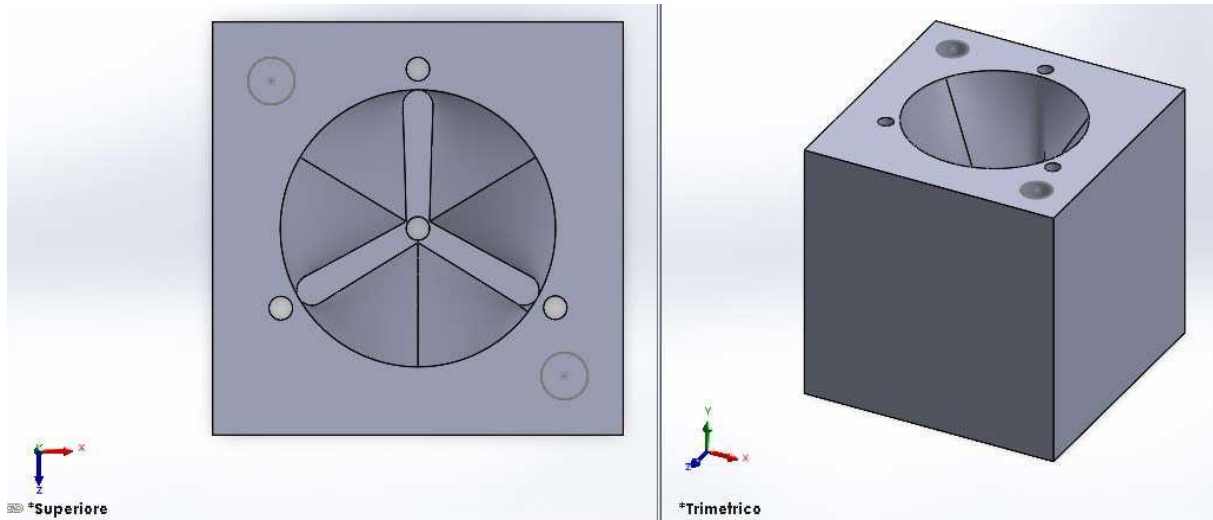


Figure 4.7: Stampo femmina finito ottenuto con superficie di offset di 1 mm.

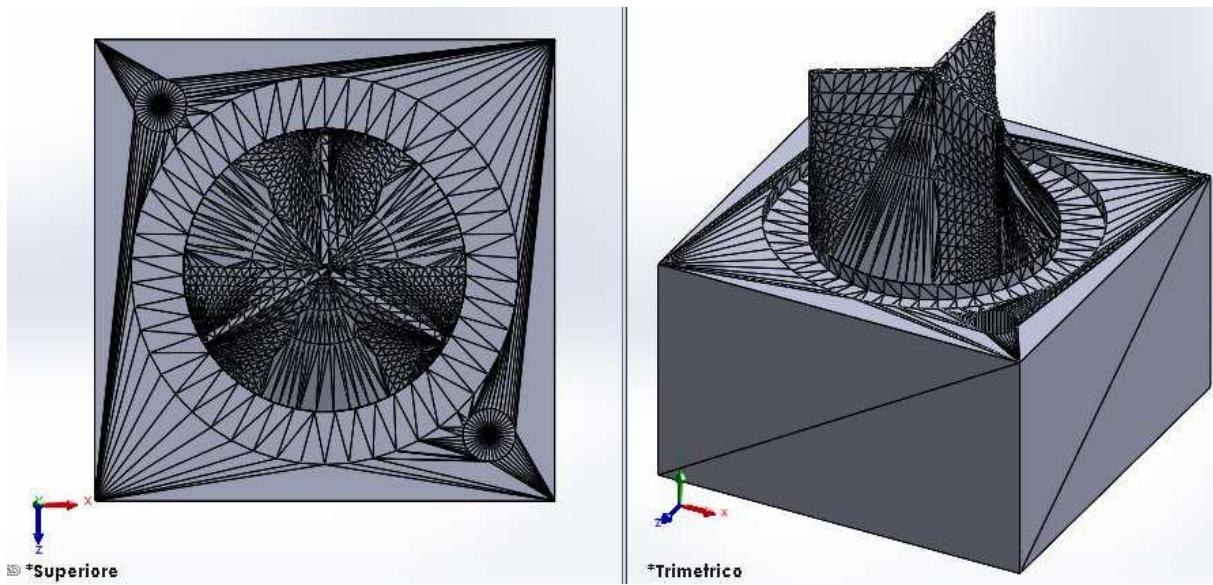


Figure 4.8: Vista dello stampo maschio in stl.

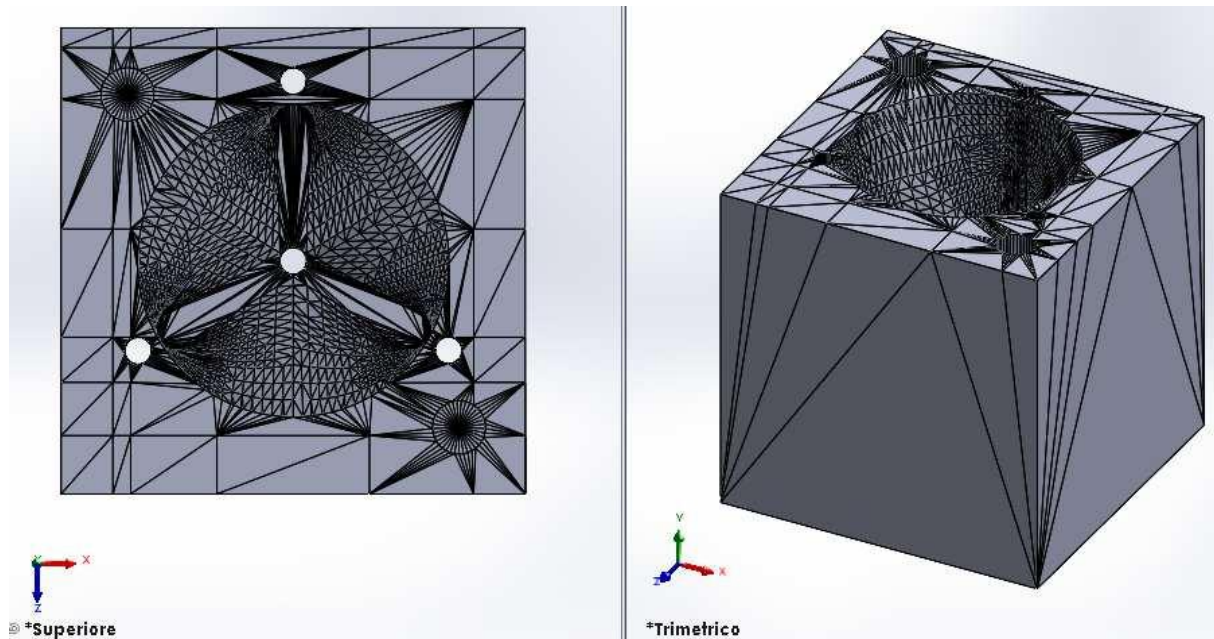


Figure 4.9: Vista dello stampo femmina in stl.

4.2 Stampa 3D

Per eseguire la stampa 3D dei file si è utilizzata la stampante Ultimaker 5s (Figura 4.10), disponibile presso il Dipartimento di Ingegneria Industriale. L'Ultimaker 5s è una stampante 3D che sfrutta la tecnica FDM (Fused Deposition Modelling), ossia la deposizione continua di filamento fuso di polimero su un piano. Questo particolare modello è pesa 18 kg circa ed occupa un volume di $495 \times 457 \times 520 \text{ mm}^3$. Presenta un volume di stampa di dimensioni $330 \times 240 \times 300 \text{ mm}^3$, due estrusori con sistema di sollevamento automatico degli ugelli dalla testa di stampa. La risoluzione di questo modello può variare in base al diametro dell'ugello. Questo modello dispone di ugelli da 0.25 mm, 0.4 mm o 0.8 mm. Gli ugelli utilizzati hanno diametro di 0.4 mm e pertanto assicura una risoluzione di 200-20 micron. Ultimaker 5s prevede una velocità di stampa $< 24 \text{ mm}^3/\text{s}$, temperatura del piatto da $20-140^\circ$, temperature dell'ugello che possono variare fra $180-280^\circ\text{C}$, tempo di riscaldamento dell'ugello $< 2 \text{ min}$. Il tempo di riscaldamento del piatto è inferiore a 4 min fra i 20 e 60° . Il rumore in attività raggiunge al massimo di 50 dBA.



Figure 4.10: Stampante Ultimaker 5s.

Una volta creati i due file in formato .stl, sono pronti per essere ulteriormente elaborati con il software Ultimaker Cura, che è un software di conversione e slicing open source programmato da Ultimaker e compatibile con molte stampanti 3D anche personalizzate (Figura 4.11 e Figura 4.12). Tramite Cura si possono attribuire al modello 3D delle proprietà fisiche e dare informazioni di stampa. Il software, a partire dal formato STereoLitografico, definisce un percorso macchina univoco che la testa di stampa deve compiere, per depositare correttamente il filamento di polimero sul piatto caldo realizzando l'oggetto di interesse. In Cura, si importa il file .stl e si orienta l'oggetto da stampare sul piano in base alla logica di stampa: nel caso in esame, il maschio dello stampo viene orientato con la parte del cono valvolare rivolta verso l'alto; anche la femmina viene stampata con cavità rivolta verso l'alto, questo per garantire una buona riuscita della stampa ed evitare lo spreco di materiale dovuto dall'impiego di eventuali supporti. Dopo aver importato il file .stl, si seleziona il nome della stampante Ultimaker 5s e si seleziona il materiale di stampa. Successivamente, alla voce Print Setting si inseriscono le varie opzioni di stampa personalizzate in base al fatto che il profilo selezionato sia Default, Visual, Engineering, Draft. Dopo alcune prove per prendere confidenza con la stampante, si è deciso di utilizzare il profilo Default con risoluzione 0.1 mm, densità di riempimento 30%, pattern di riempimento "cubico". Di questi parametri il più importante sicuramente è la risoluzione, che regola lo spessore del filo depositato e di conseguenza la definizione della stampa: d'altra parte, filamenti sottili comportano elevata precisione nell'oggetto stampato ma lunghi tempi di

esecuzione, mentre filamenti più grandi determinano tempi d'attesa più brevi ma qualità inferiore. Inoltre, la voce di "Infill Density" regola la distribuzione delle proprietà meccaniche dell'oggetto: riempimenti compresi tra 20-30 % conferiscono buone proprietà meccaniche, con tempi di stampa ragionevoli. Cura permette di scegliere anche la tipologia di pattern di riempimento interno: in questo caso si è utilizzato un pattern cubico perché più resistente a sollecitazioni meccaniche.

Una volta selezionate tutte le opzioni di stampa, si chiude il menu e si clicca su slicing: così facendo, il software seziona il modello 3D e simula anche il movimento dell'ugello, mostrando dunque il percorso macchina. In questa fase viene restituito un valore abbastanza preciso circa il tempo di stampa. Lo stampo maschio prevedeva un tempo di stampa di 3 h 24 min, lo stampo femmina circa 5 h. Tutte le informazioni necessarie per la stampa 3D sono memorizzate in un file di estensione .ufp (UltiMaker Format Package).

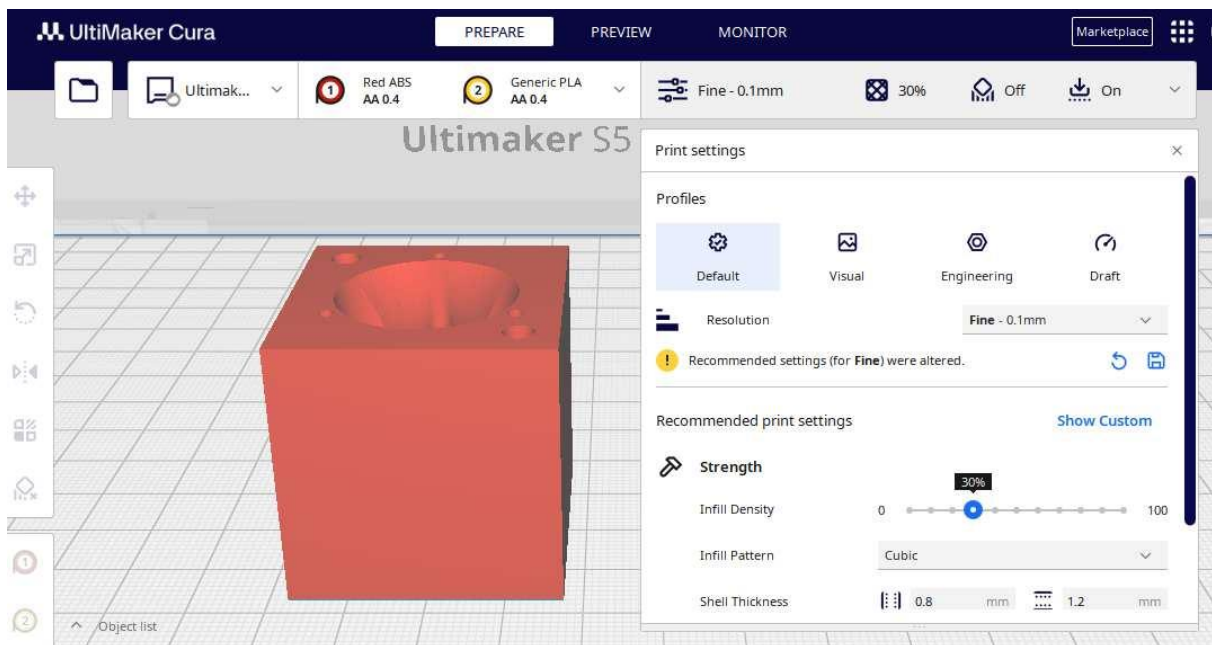


Figure 4.11: Impostazioni di stampa per lo stampo femmina in Ultimaker Cura.

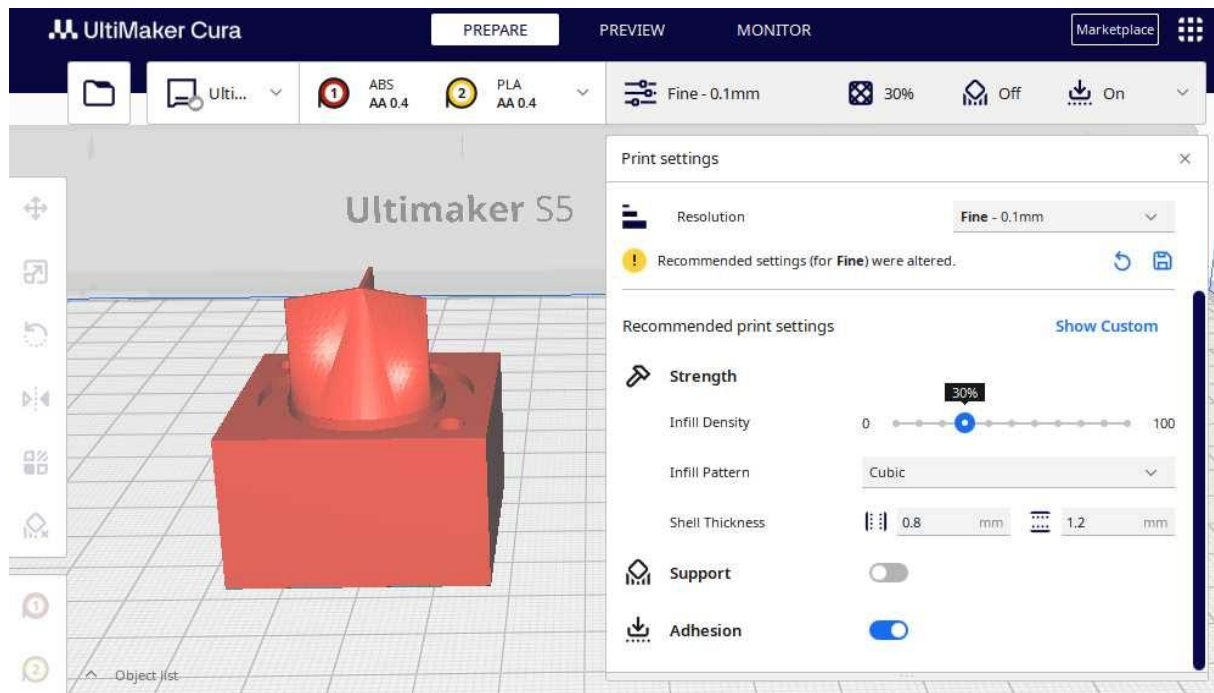


Figure 4.12: Impostazioni di stampa per lo stampo maschio in Ultimaker Cura.

Pronti i relativi file .ufp, si è proceduto avviando la stampante Ultimaker 5S dopo avere caricato il filamento di stampa seguendo la procedura guidata tramite lo schermo touch della stampante. Per ottenere più velocemente le valvole, si è deciso di procedere stampando una prima coppia di stampe in due materiali: ABS rosso e PLA Black Tough. La variazione del materiale ha comportato una variazione delle temperature a cui ha lavorato la testa di stampa dell'Ultimaker 5S, ma non dei tempi di stampa. Quando le stampe sono pronte vengono lasciate nella stampante a raffreddarsi prima di essere staccate dal piatto, così da evitare l'eventuale shock termico del materiale che potrebbe causare difetti (Figure 4.13 e 4.14).

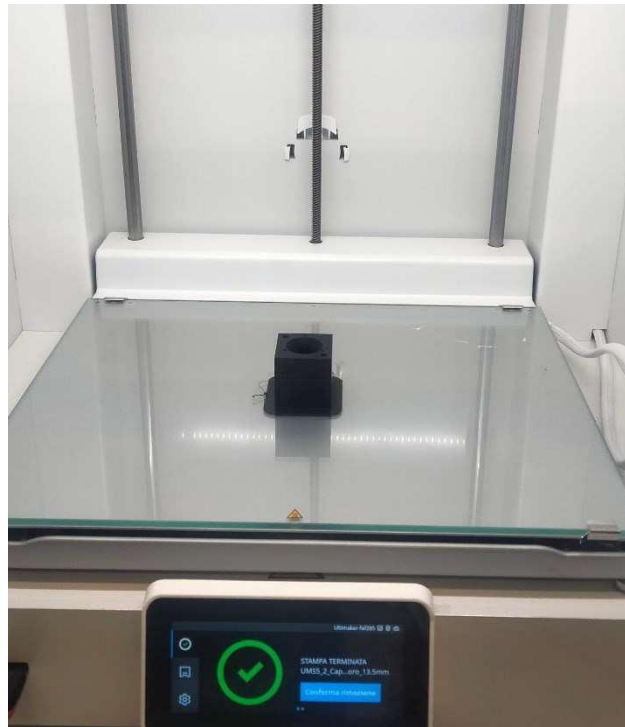


Figure 4.13: Stampo femmina in PLA nero nella stampante Ultimaker 5s.

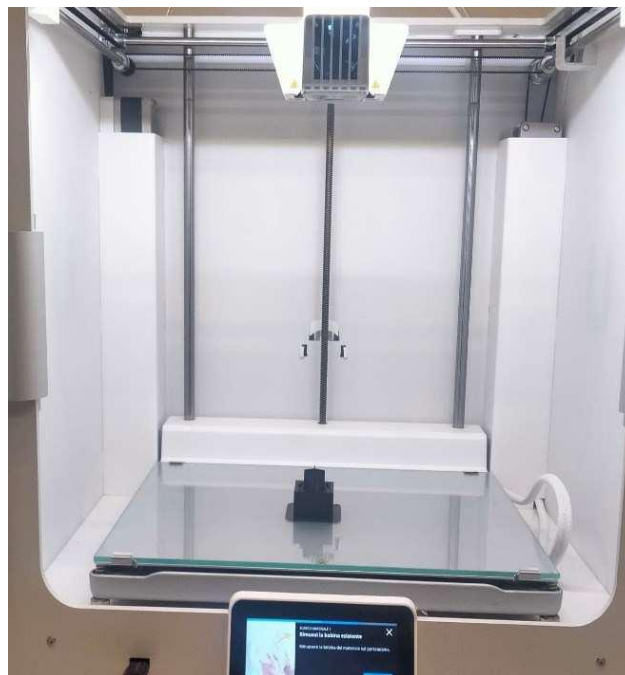


Figure 4.14: Stampo maschio in PLA nero nella stampante Ultimaker 5s.

Quando gli stampi sono pronti, i fori predisposti per il rabbocco del silicone liquido vengono allargati con un trapano BOSH con una punta da 1,5 mm per il foro centrale e da 2,5 mm per tutti gli altri, facendo attenzione a non danneggiare gli stampi. Successivamente lo stampo di ABS è stato inserito in un bacher sotto cappa ventilata ed esposto ai vapori di acetone per due ore circa, in modo tale da rendere la superficie interna liscia e lucida. A questo punto agli stampi

sono stati applicati i perni in metallo per garantire l'accoppiamento corretto in fase di chiusura dello stampo (Figura 4.15). Prima di eseguire le colate di polimero siliconico, si è accertato che gli stampi combaciassero correttamente e non ci fossero difficoltà durante la chiusura (Figura 4.16).

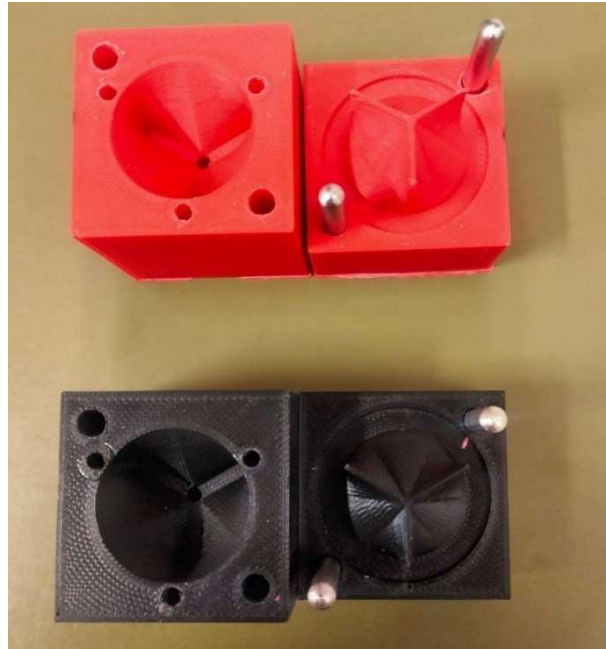


Figure 4.15: Stampi in ABS e PLA dotati dei perni metallici.

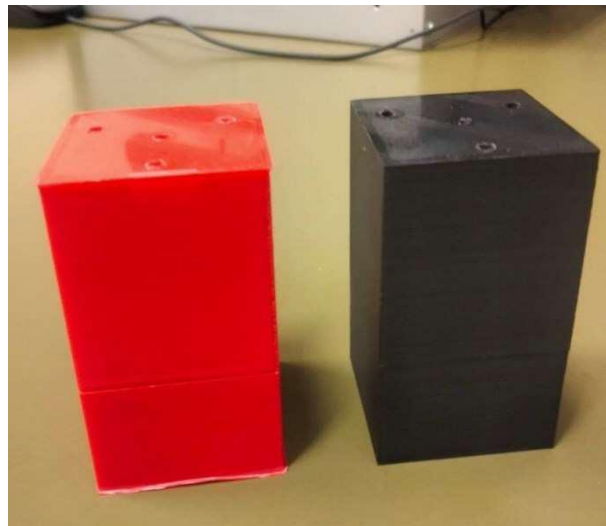


Figure 4.16: Prova di chiusura degli stampi.

4.3 Valvole polimeriche siliconiche

Ottenuti gli stampi, si è proceduto a preparare il silicone per la colata. Il materiale scelto è Cristal Rubber di Prochima: si tratta di una gomma siliconica per poliaddizione di due componenti. Il Cristal Rubber tende a vulcanizzare a freddo e presenta numerosi vantaggi come bassa retrazione lineare, trasparenza e stabilità. Inoltre, è non tossico. Per essere utilizzato, deve essere miscelato in parti uguali di componente A e B [27]. La miscela viene inserita nelle due metà di entrambi gli stampi aperti, sui quali è stato preventivamente spruzzato un distaccante. Successivamente, gli stampi sono stati chiusi e si è proceduto ad inserire un po' di silicone liquido anche nei canali per il rabbocco tramite una siringa da 20 ml. Dopo aver eseguito la colata, gli stampi sono bloccati con dei morsetti e messi in frigo per un giorno, eseguendo un rabbocco di silicone ogni due ore. La gomma siliconica esposta alle temperature del frigo tende a non solidificare e questo permette di eliminare le bolle. Dopo questa prima giornata in frigo, lo stampo è lasciato ad asciugare per due giorni a temperatura ambiente. Una volta aperti gli stampi, le valvole siliconiche sono state accuratamente estratte (Figura 4.17).



Figure 4.17: Prima coppia di valvole siliconiche.

Ad una prima ispezione, le valvole appaiono integre ma presentano delle bolle e delle imperfezioni; pertanto, si è deciso di prolungare il tempo in frigorifero a due giorni, con rabbocchi ogni due ore. Così sono state ottenute delle valvole prive di bolle d'aria. Una volta ottenute le valvole, con le forbici vengono recisi i filamenti di silicone dei canali degli stampi

e sulla parte apicale della valvola vengono aperti i leaflet con l'utilizzo di un bisturi. Lo spessore della prima coppia di valvole è stato misurato attraverso un micrometro ottenendo i seguenti valori: 1.261 mm; 1.168 mm; 1.437 mm.

Per ottenere spessori inferiori, si è utilizzata la coppia di stampi ottenuti con un offset di 0.5 mm (Figura 4.18).

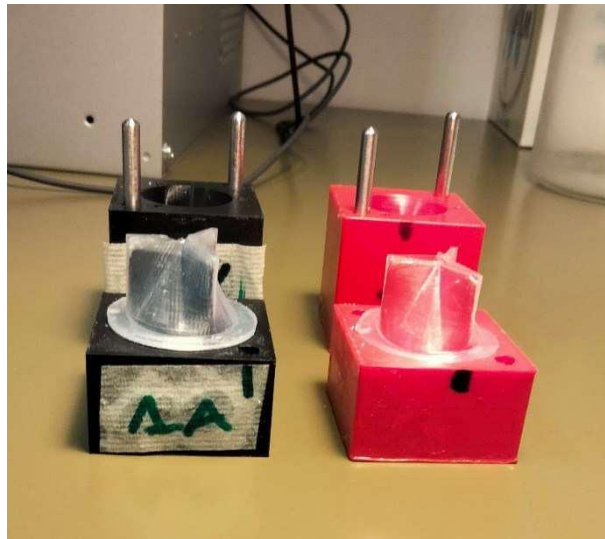


Figure 4.18: Valvole polimeriche di spessore inferiore.

Queste valvole sono più sottili: 0.481 mm, 0.586 mm e 0.615 mm; per la valvola ottenuta con lo stampo in PLA; 0.242 mm, 0.304 mm e 0.425 mm per la valvola ottenuta con lo stampo in ABS.

Prima di testare al Pulse Duplicator le tre coppie di valvole, sono stati svolti dei test di tenuta riempiendo di acqua la camera ventricolare e comprimendola manualmente per osservare la dinamica di apertura/chiusura. La coppia di valvole più sottili tende a prolassare in fase di chiusura e sono quindi state escluse dalle prove al Pulse Duplicator. Le valvole con spessori compresi da 0.481 a 0.615 mm invece sembrano sopportare meglio la pressione esercitata dall'acqua, anche se in fase di chiusura eseguono un leggero movimento di torsione dei lembi valvolari. Le valvole realizzate con spessori fra 1.26 ed 1.68 mm sono quelle che resistono meglio alla contropressione dell'acqua e sono state pertanto selezionate per le prove a banco.

4.4 Test delle valvole

Dopo aver ottenuto le valvole siliconiche, sono state svolte delle prove di funzionalità della camera ventricolare a banco con il Pulse Duplicator, questa volta equipaggiandola con le

valvole cardiache siliconiche di spessore medio 1.50 mm. Le valvole sono state preventivamente fissate con silicone per garantire la tenuta, poi i canali di inlet ed outlet sono stati ulteriormente sigillati con nastro di teflon ed isolante. Dai video acquisiti nel corso degli esperimenti, ci si è accorti che inizialmente entrambe le valvole tendevano ad aprirsi con difficoltà ma a chiudersi nella maniera corretta; successivamente, la valvola di inlet è però prolassata ed i suoi lembi valvolari si sono bloccati mentre si trovavano rivolti verso l'interno della camera ventricolare, mentre dovrebbero rivolgersi verso l'aorta. Il test è stato pertanto ripetuto, ma questa volta entrambe le valvole, dopo un certo periodo di funzionamento corretto, sono risultate estroflesse (Figure 4.20 e 4.21) ancor prima di raggiungere livelli normali di pressione nel circuito (Figura 4.22).

Questo comportamento potrebbe essere determinato sia dallo spessore non perfettamente omogeneo delle valvole, sia dall'assenza di un supporto di rinforzo tipicamente presente nelle valvole bioprotesiche (Figure 4.23 e 4.24).

A seguito di questo risultato, risulta necessario riprogettare lo stampo visto nel Capitolo 4 in modo tale da rinforzare i bordi valvolari e la parte inferiore a contatto con l'anello valvolare.



Figure 4. 20: Valvola di inlet estroflessa (vista laterale).



Figure 4.21: Valvola di inlet estroflessa vista dall'alto.

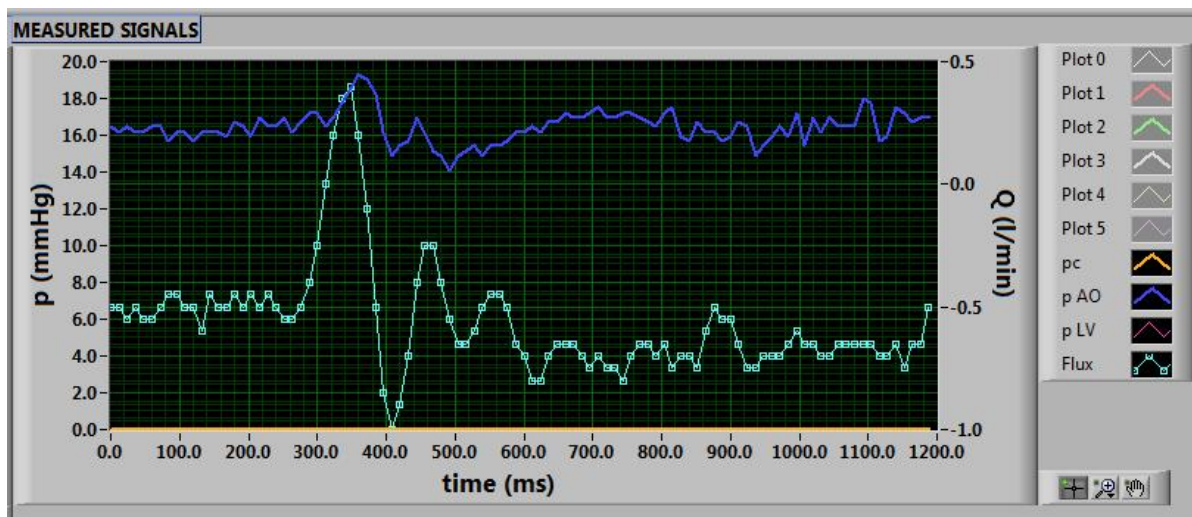


Figure 4.22: Curva di flusso(verde) e pressione aortica (blu) al momento dell'estroflessione delle valvole.

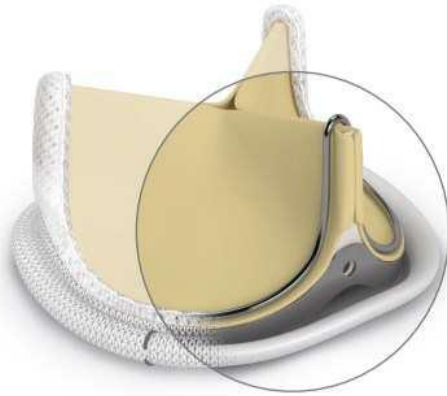


Figure 4.23: Valvola aortica protesica Perimount, particolare del supporto di rinforzo.

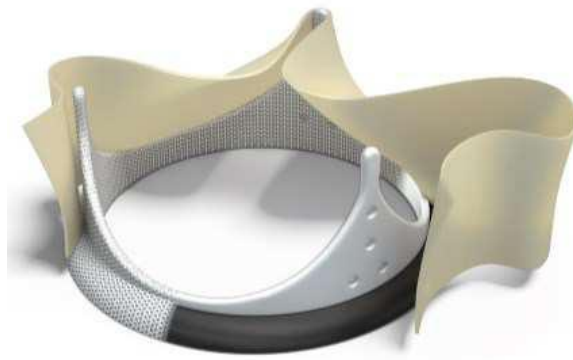


Figure 4.24: Valvola aortica Perimount: in evidenza la forma del supporto di rinforzo.

CAPITOLO 5: Nuova valutazione funzionale

A seguito del mancato funzionamento delle valvole polimeriche, si è deciso di tornare a testare la camera ventricolare con le valvole bioprotesiche. È stata eseguita una vasta sessione di prove per raccogliere i dati sugli esiti delle valutazioni funzionali relative all'escursione del pistone di 1 cm e 1.5 cm. Si è provveduto anche alla sostituzione delle valvole di compliance e di resistenza del pulse duplicator con una coppia di nuove valvole BOA-Control SAR.

In questa fase sono stati condotti dei test funzionali montando sulla camera ventricolare le valvole bioprotesiche in posizione invertita rispetto alle prove preliminari. Questa volta si è notato che entrambe le valvole presentavano un leaflet bloccato in posizione di chiusura. A seguito di questa ulteriore evidenza, si ritiene quindi che la non perfetta apertura valvolare non sia dovuta tanto ad un deterioramento valvolare, quanto ad una distribuzione eterogenea delle pressioni sui lembi valvolari a causa della conformazione geometrica della camera e di eventuali difetti di fabbricazione. In particolare, si ritiene probabile che la massa di fluido spostata, movimentata dalla compressione del pistone sulla camera ventricolare, determini una distribuzione eterogenea del fluido nella camera e delle anomale pressioni generate sui lembi valvolari. Si ritiene quindi necessario, per il futuro, valutare con maggiore attenzione la dinamica della valvola di inlet variando l'orientazione dei leaflet, mantenendo la valvola aortica in posizione quanto più simile a quella nativa. Questo studio permetterebbe di ottenere un primo dato, seppur qualitativo, circa la distribuzione delle pressioni nella camera siliconica.

5.1 Valutazioni funzionali con amplitudine di 1 cm

I test sono stati condotti selezionando un valore di offset (0.5 cm) che tiene conto del fatto che durante la fase preparatoria dell'esperimento, la camera ventricolare subisce una leggera compressione ad opera del pistone posto manualmente a contatto con la camera ventricolare. Si è preferito per questo motivo impostare un offset di 0.5 cm in modo tale da evitare un'eccessiva compressione durante le prove, che potesse portare a rottura della camera ventricolare o dello chassis.

Si è deciso inizialmente di testare la camera per un'escursione del pistone di 1 cm. Il controllo sull'escursione imposta al pistone è stato svolto anche attraverso misura manuale. Le pressioni ottenute durante queste prove ricadevano nel range dei 65/110 mmHg. I test sono stati condotti unicamente per due valori della frequenza di battito: 67 e 75 bpm. In Tabella 5.1 si riportano i valori dei parametri di lavoro.

Offset [cm]	Amplitude [cm]	Battiti [bpm]
0.5	1	67
0.5	1	75
0.5	1.5	75

Tabella 5.1: Condizioni operative delle prove sperimentali.

La Figura 5.1 illustra l'andamento delle pressioni e del flusso misurati nella prova 67 bpm. È immediato osservare che le pressioni sono risultate più elevate rispetto alle prove preliminari. Inoltre, si è osservata una risposta migliore del sistema alla variazione delle condizioni operative grazie alla sostituzione delle valvole di controllo lungo il circuito. A favore di ulteriori test da svolgere in futuro, si riporta quanto segue: il valore consigliato per il grado di apertura della valvola che controlla la camera di compliance è di 1.9, con un livello fluido nella camera di compliance circa pari ad 1; contestualmente, la resistenza periferica deve essere chiusa fra 0.9 e 0.6, per permettere alle curve di pressione di collocarsi entro il range fisiologico (Figura 5.1).

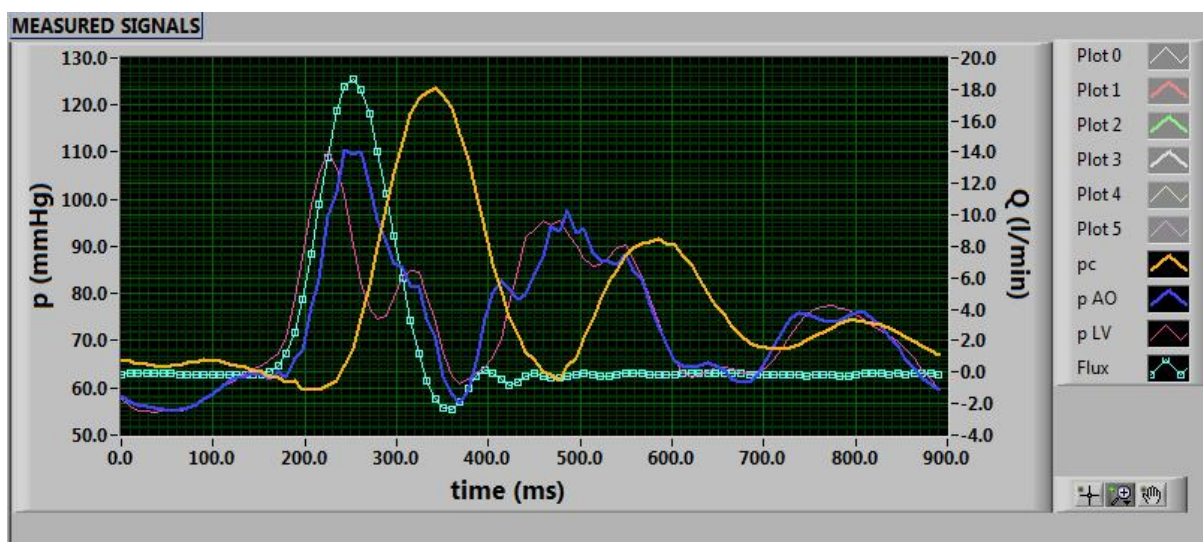


Figure 5.1: Curve di pressione e di flusso per offset 0.5 cm, amplitudine 1 cm, 67 bpm.

La curva di flusso inoltre presenta un andamento prossimo a quello reale, indice di un corretto funzionamento delle valvole protesiche. Ritornando alle onde di pressione, più nel dettaglio si osserva che: i) la curva della pressione aortica è compresa fra 110/60 mmHg; ii) la curva pc (gialla), che rappresenta la pressione sistemica modulata dall'effetto della camera di compliance, presenta oscillazioni probabilmente dovute a fenomeni di riflessione presenti lungo il sistema; iii) la curva rossa, per la parte sistolica può dirsi in qualche misura rappresentativa della pressione in ventricolo. Di seguito vengono illustrate le curve anche per i successivi due test (Figure 5.2 e 5.3).

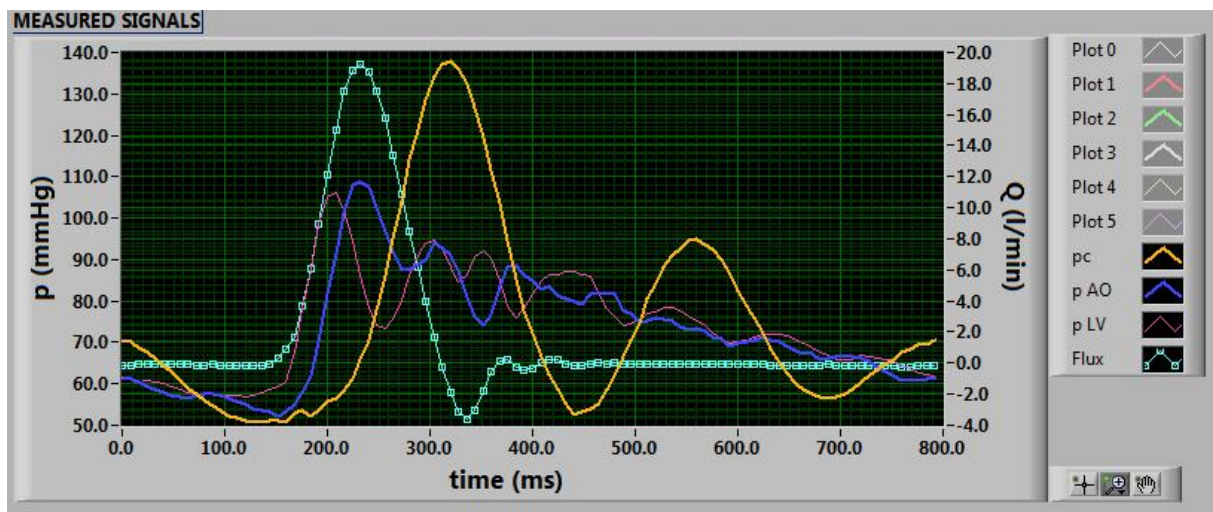


Figure 5.2: Curve di pressione e flusso per offset 0.5 cm, amplitudine 1 cm, 75 bpm.

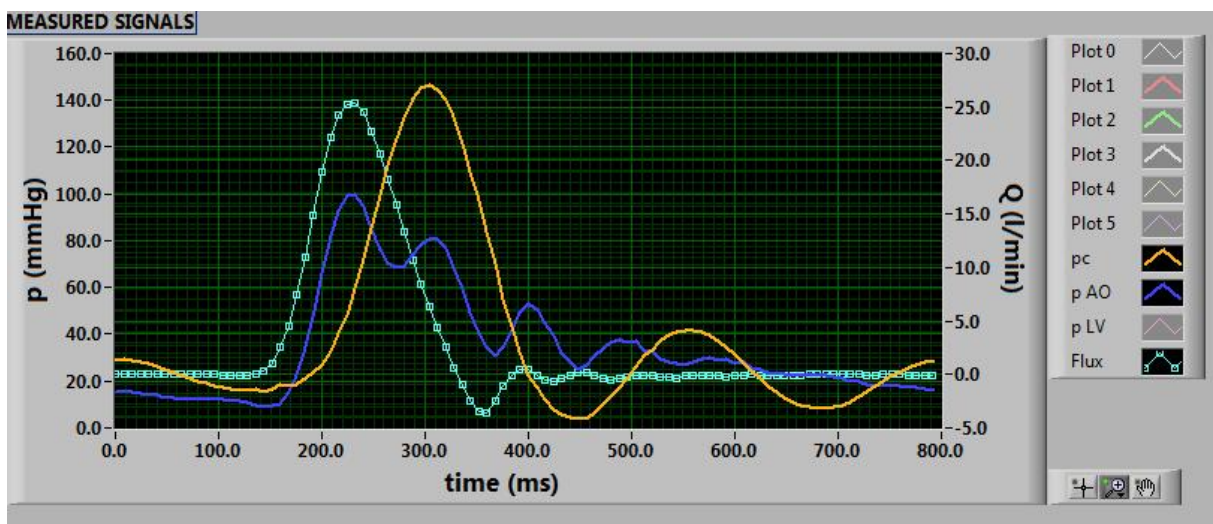


Figure 5.3: Curve di pressione e flusso per offset 0.5 cm, amplitudine 1.5 cm, 75 bpm.

5.2 Valutazioni funzionali con amplitudine di 1.5 cm

La campagna di prove più vasta e affidabile è quella della quale si approfondisce l'analisi nel corso di questo paragrafo. Sono state inizialmente svolte cinque prove fissando l'amplitudine del pistone a 1.5 cm, e variando le frequenze di lavoro rispettivamente a 60 bpm, 67 bpm, 75 bpm, 86 bpm e 100 bpm. Successivamente si è mantenuta fissa la frequenza a 75 bpm e si è variato il valore dell'amplitudine del pistone a 1.1 cm, 1.3 cm, 1.5 cm, 1.7 cm, 1.9 cm. La Tabella 5.2 riporta tutte le condizioni di lavoro, nella cosiddetta croce sperimentale:

					A= 1.1 cm Hr=75 bpm					
					A= 1.3 cm Hr=75 bpm					
A= 1.5 mm Hr=60 bpm	A= 1.5 mm Hr=67 bpm	A= 1.5 cm Hr=75 bpm	A= 1.5 mm Hr=86 bpm	A= 1.5 mm Hr=100 bpm						
					A= 1.7 cm Hr=75 bpm					
					A= 1.9 cm Hr=75 bpm					

Tabella 5.2: Croce sperimentale delle prove.

Di seguito si riportano, a titolo di esempio, per la prova con amplitudine $A=1.5$ cm e frequenza $HR=75$ bpm le curve ‘sequenziali’ (relative cioè ai 10 cicli consecutivi misurati) di: spostamento del pistone, pressioni misurate nel sistema, flusso. Le altre prove hanno mostrato comportamenti simili e pertanto non se ne riporta la rappresentazione grafica. Le pressioni misurate sono:

- la pressione nella camera ventricolare sinistra (PLV). A rigore, la PLV dovrebbe essere misurata tramite un sensore di pressione collocato in camera ventricolare; tuttavia, l’attuale configurazione della camera ventricolare non permette di introdurre una sonda di pressione. Di conseguenza, la registrazione del segnale di pressione per mezzo di un sensore alloggiato lungo il tratto rigido del condotto di outlet immediatamente a valle della camera può essere interpretato come un’approssimazione di PLV nell’intervallo di tempo in cui la valvola di outlet è aperta (cioè in sistole, ossia quando il flusso in uscita è diverso da zero);
- la pressione nell’arco aortico (Pao), misurata da un sensore collocato nell’arco aortico deformabile;

- la pressione nella camera di compliance (Pc), risente per l'appunto del contributo funzionale della compliance del PD e rappresenta dunque la pressione arteriosa sistemica.

La camera di compliance in un sistema come il Pulse Duplicator ha il ruolo di smorzare l'onda pressoria derivante dalla sistole cardiaca, facendo anche sì che il flusso pulsatile proveniente dall'aorta venga trasformato, a livello capillare, in un flusso quasi continuo. La compliance, quindi, agisce ammortizzando parte dell'energia proveniente dalle onde pressorie e la sua influenza è ben visibile in Figura 5.16, in quanto i minimi della curva sono provocati proprio dalla presenza della colonna di compliance; se questa non ci fosse, si osserverebbe una curva pressoria con valori sempre molto prossimi ai 140 mmHg. Per quanto detto quindi, la curva di pressione Pc riportata può essere intesa come una curva di pressione sistemica. Le Figure da 5.4 a 5.8 mostrano con evidenza che tutti i diversi cicli presentano un comportamento che si ripete in maniera simile. Alla medesima conclusione si giunge anche con i grafici dalla Figura 5.9 alla Figura 5.13 in cui i 10 cicli di ciascuna grandezza misurata sono tutti rappresentati nel medesimo intervallo temporale: le curve misurate non evidenziano infatti valori estremi (outliers), a garanzia della stabilità del sistema nel corso delle prove e giustificando l'analisi dei risultati, da qui in avanti, con riferimento al ciclo medio.

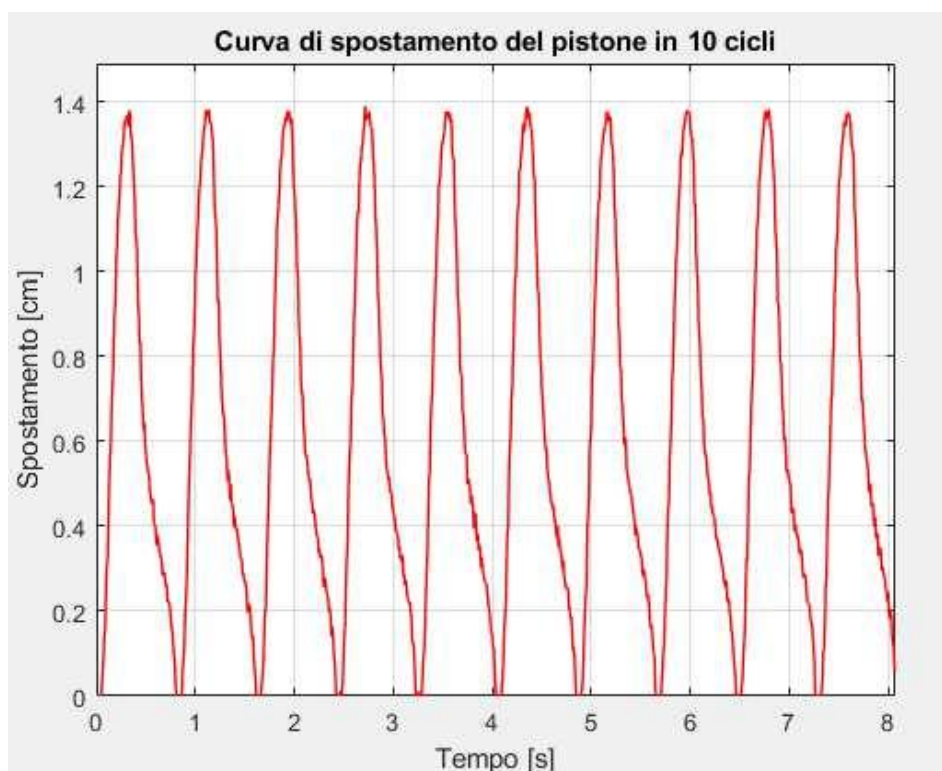


Figure 5.4: Curva di spostamento del pistone in 10 cicli per $A=1.5$ cm e $Hr=75$ bpm.

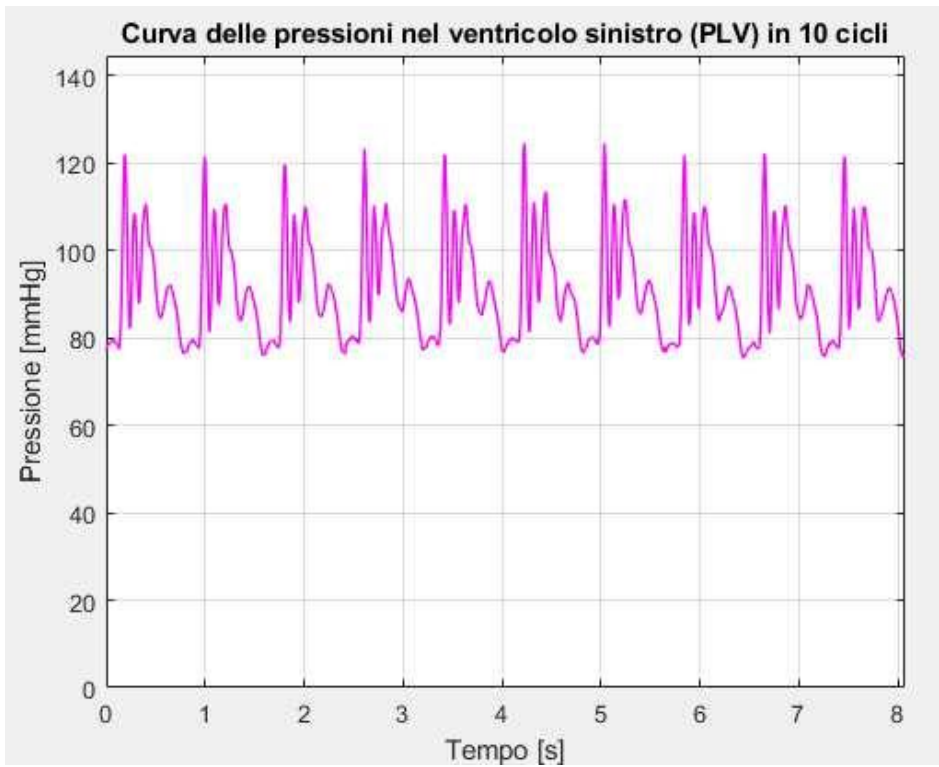


Figure 5.5: Curva delle pressioni nel ventricolo sinistro (PLV) in 10 cicli per $A=1.5$ cm e $Hr=75$ bpm.

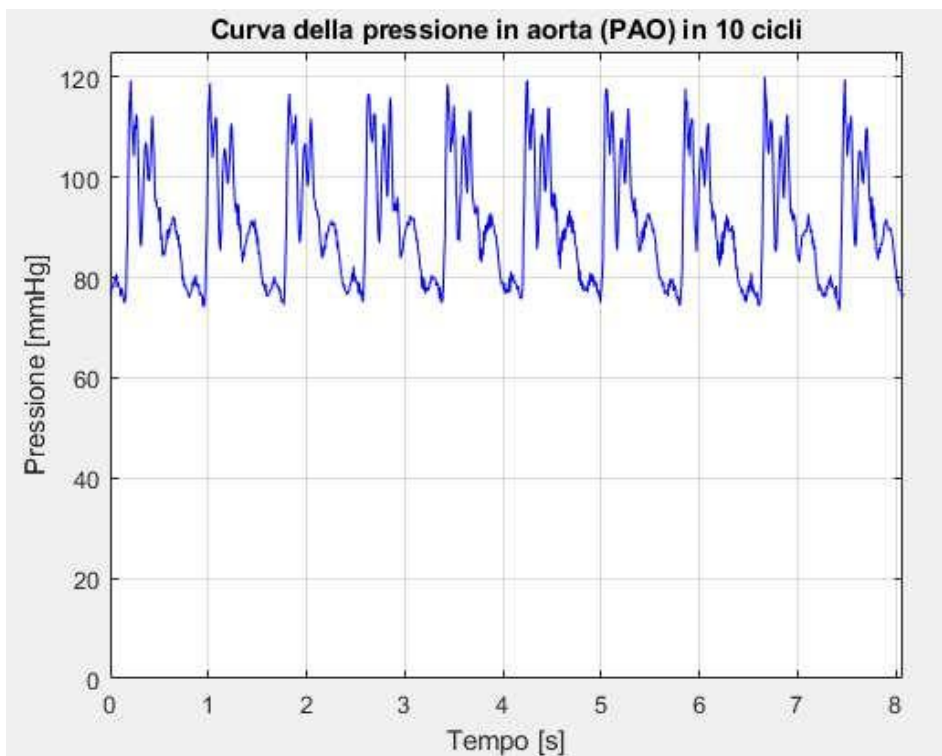


Figure 5.6: Curva delle pressioni in aorta per 10 cicli per $A=1.5$ cm e $Hr=75$ bpm.

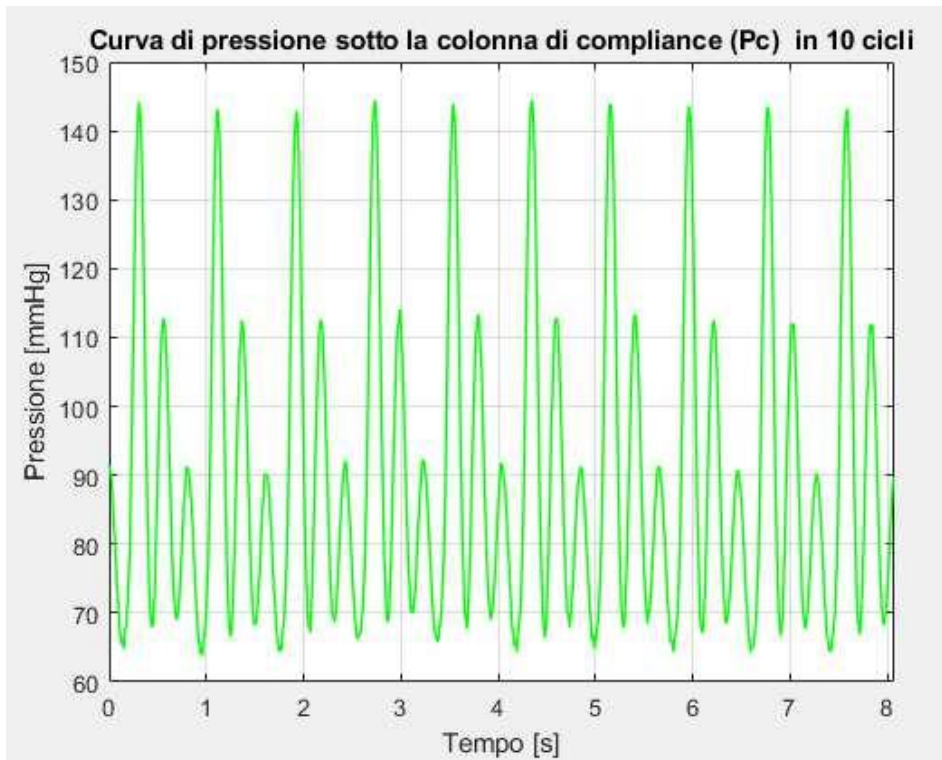


Figure 5.7: Curva delle pressioni misurate nell'arco aortico sotto la colonna di compliance per $A=1.5\text{ cm}$ e $Hr=75\text{ bpm}$.

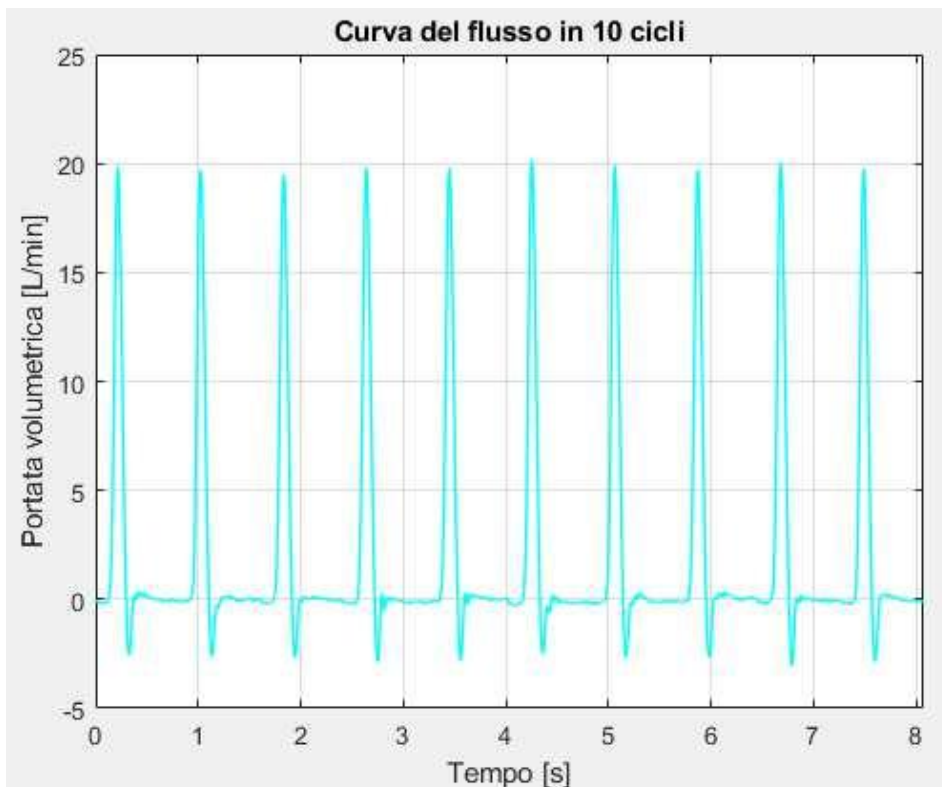


Figure 5.8: Curva del flusso in 10 cicli per $A=1.5\text{ cm}$ e $Hr=75\text{ bpm}$.

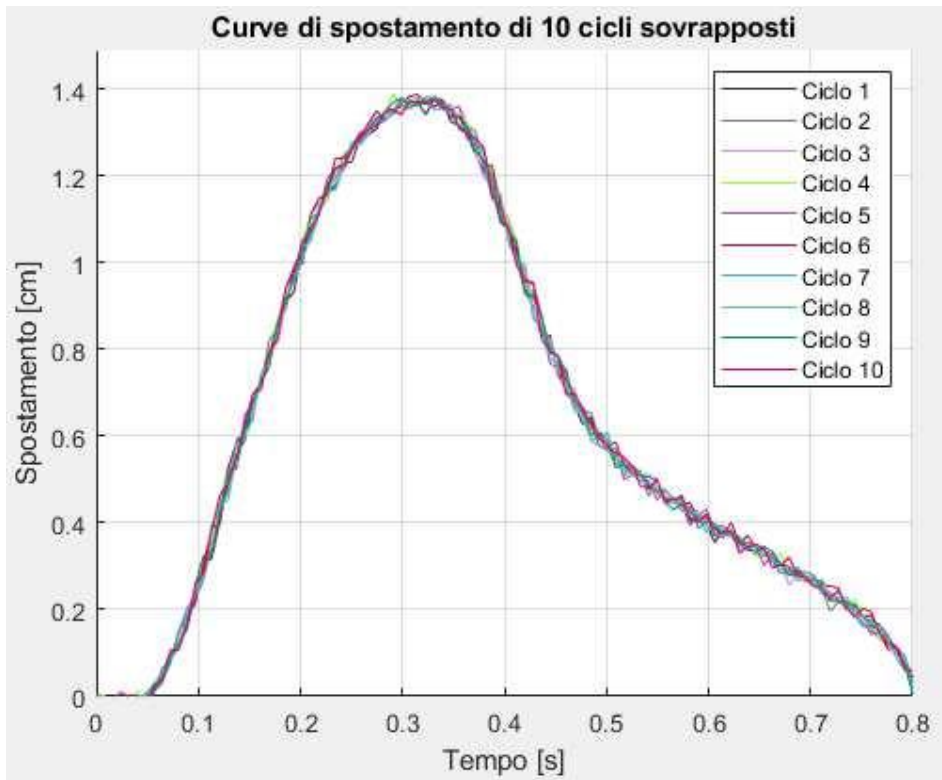


Figure 5.9: Curve di spostamento dei 10 cicli sovrapposti per $A=1.5$ cm e $Hr=75$ bpm.

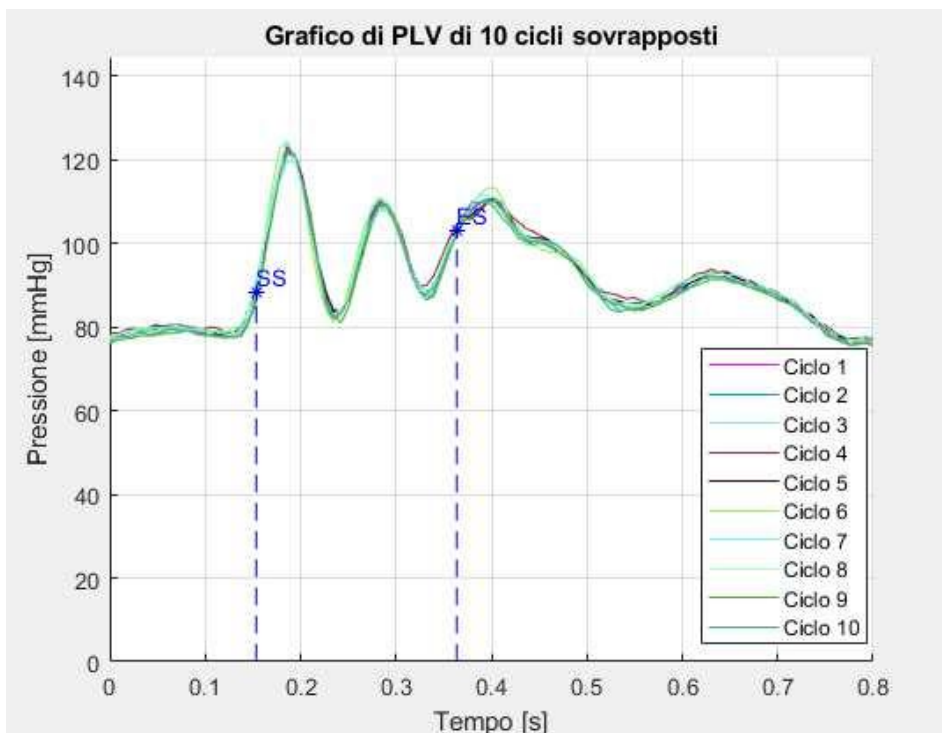


Figure 5.10: Curve di pressione del ventricolo sinistro (PLV) dei 10 cicli sovrapposti per $A=1.5$ cm e $Hr=75$ bpm. In figura si è evidenziata la fase di sistole, indicata con i punti Start Systole (SS) ed End Systole (ES).

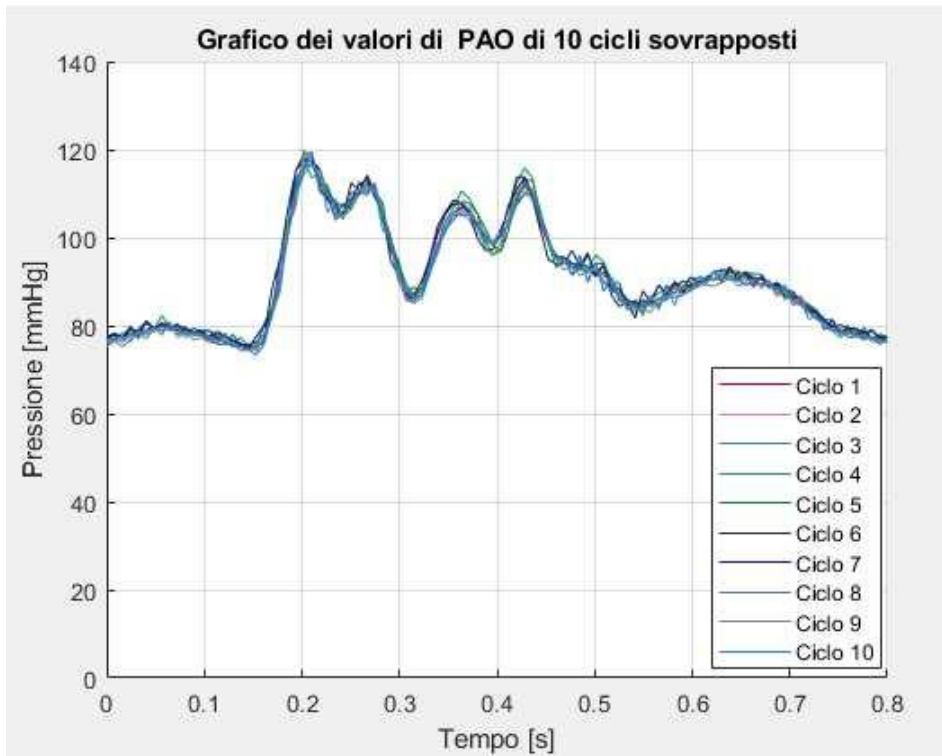


Figure 5.11: Curve di pressione aortica (PAO) in 10 cicli sovrapposti per $A=1.5$ cm e $Hr=75$ bpm.

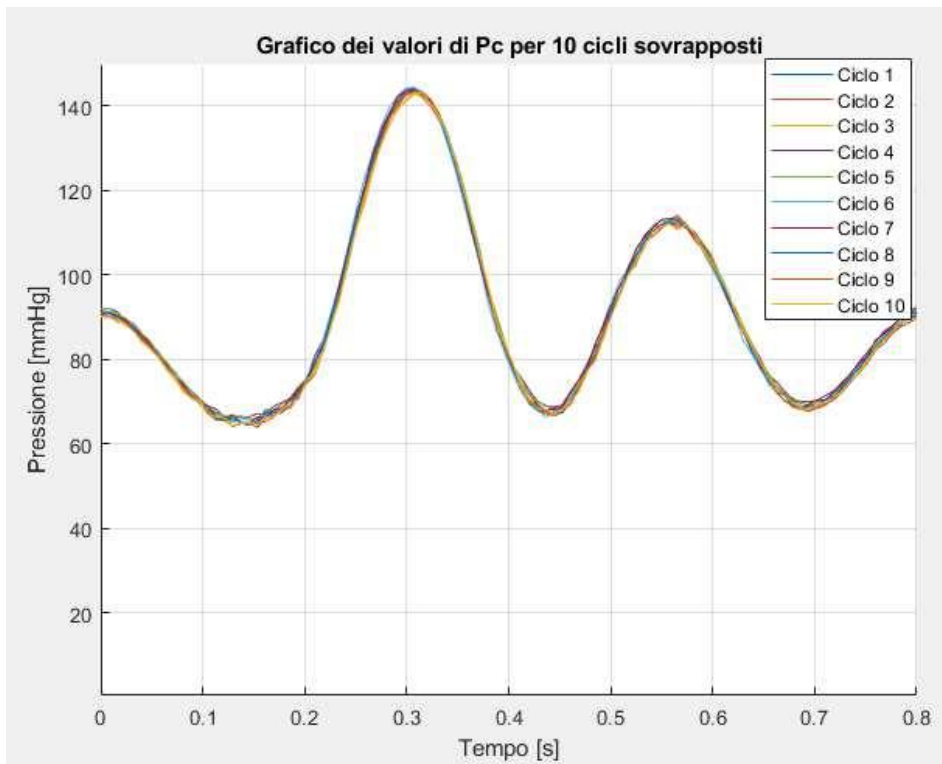


Figure 5.12: Curve di pressione sotto la colonna di compliance P_c in 10 cicli per $A=1.5$ cm e $Hr=75$ bpm.

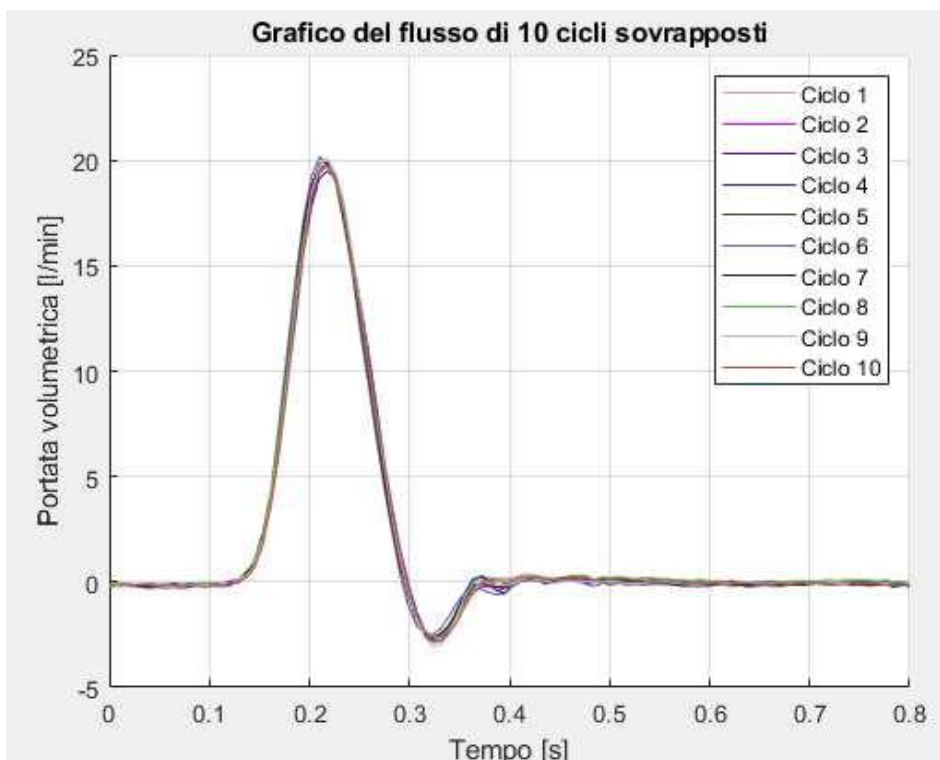


Figure 5.13: Curve di flusso in 10 cicli sovrapposti per $A=1.5$ cm e $Hr=75$ bpm.

Essendo stata verificata l'assenza di outliers, è più che ragionevole eseguire le elaborazioni sui dati provenienti dal ciclo medio perché perfettamente rappresentativo di ciò che accade nel sistema durante ogni ciclo.

Di seguito vengono riportati i cicli medi per le curve di: spostamento del pistone, PLV, PC, flusso, relative alla prova con $A=1.5$ cm e $Hr=75$ bpm. Le Figure, dalla 5.15 alla 5.17, mostrano ovviamente i caratteri già illustrati nel descrivere le modalità di svolgimento delle prove effettuate. Si osserva peraltro, per quanto riguarda le onde di flusso, che alcune prove hanno mostrato un flusso positivo con doppio picco, come evidente nelle Figure 5.18 e 5.19 per le prove a 60 bpm e 67 bpm e amplitudine 1.5 cm. Il motivo della presenza del doppio picco non è completamente chiaro, ma è certamente legato alla risposta che il sistema, costituito da ventricolo deformabile e dalla valvola aortica, produce per le sollecitazioni e pressioni imposte.

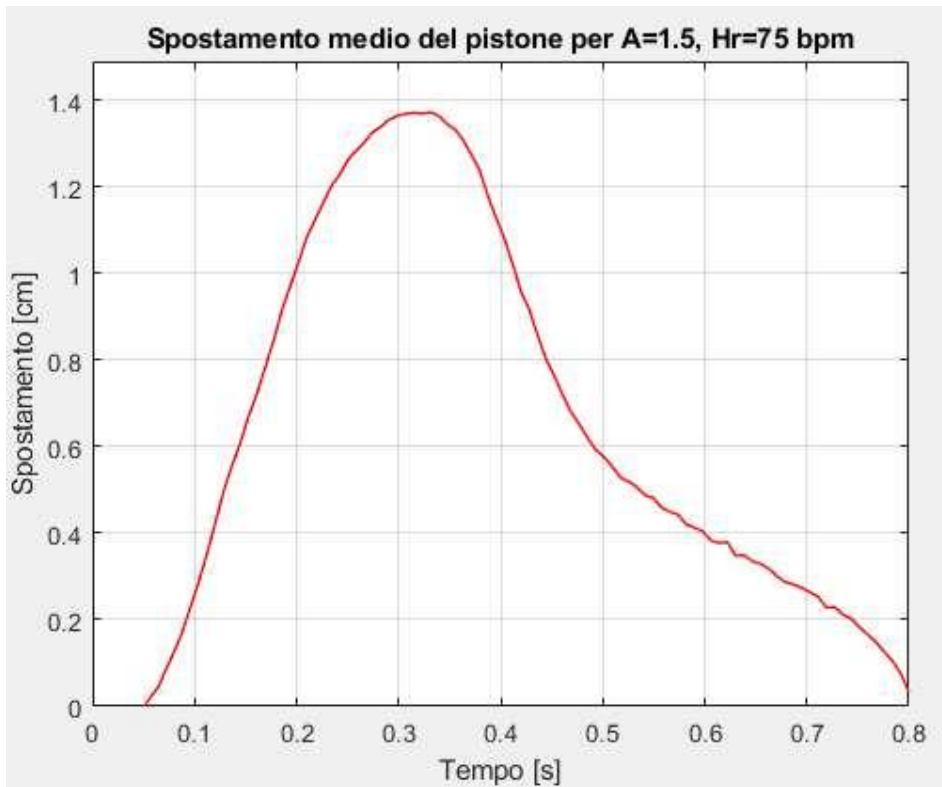


Figure 5.14: Ciclo medio dello spostamento del pistone per $A = 1.5$ cm, $Hr = 75$ bpm.

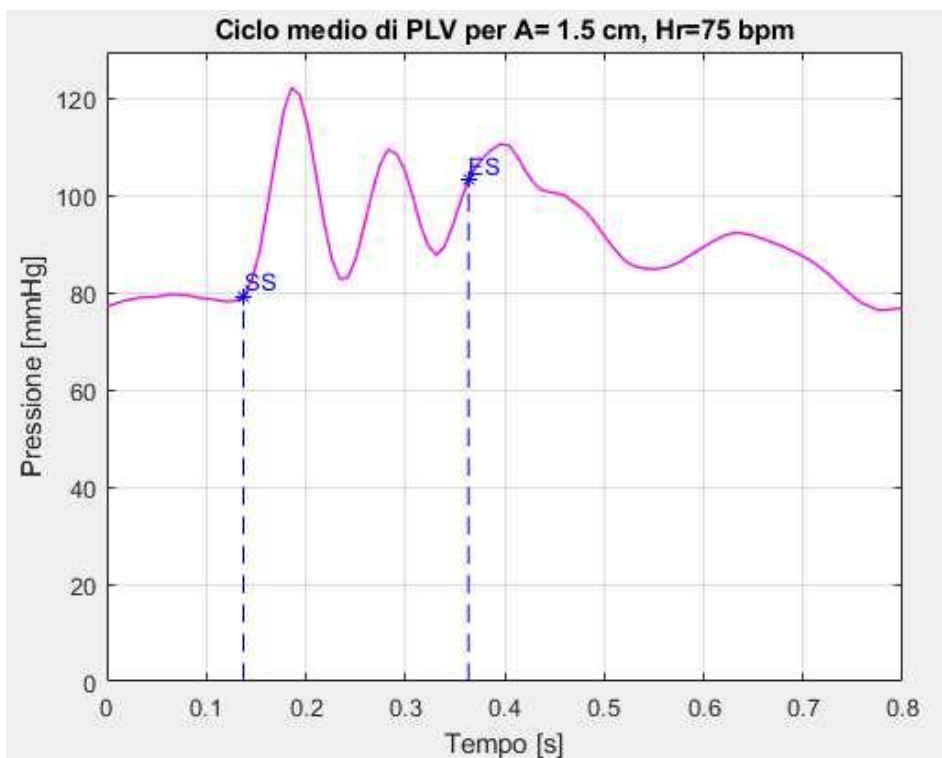


Figure 5.15: Ciclo medio di PLV per $A = 1.5$ cm, $Hr = 75$ bpm. Si è evidenziata in blu la fase di sistole, delimitata con i punti Start Systole (SS) ed End Systole (ES).

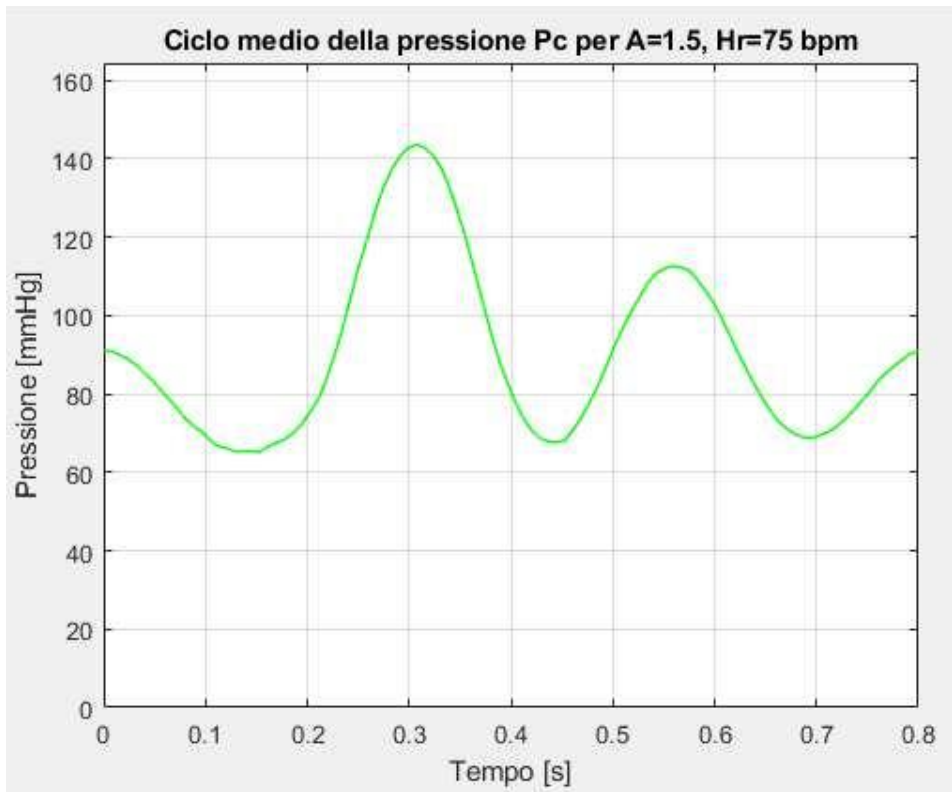


Figure 5.16: Ciclo medio della pressione P_C per $A = 1.5$ cm, $H = 75$ bpm.

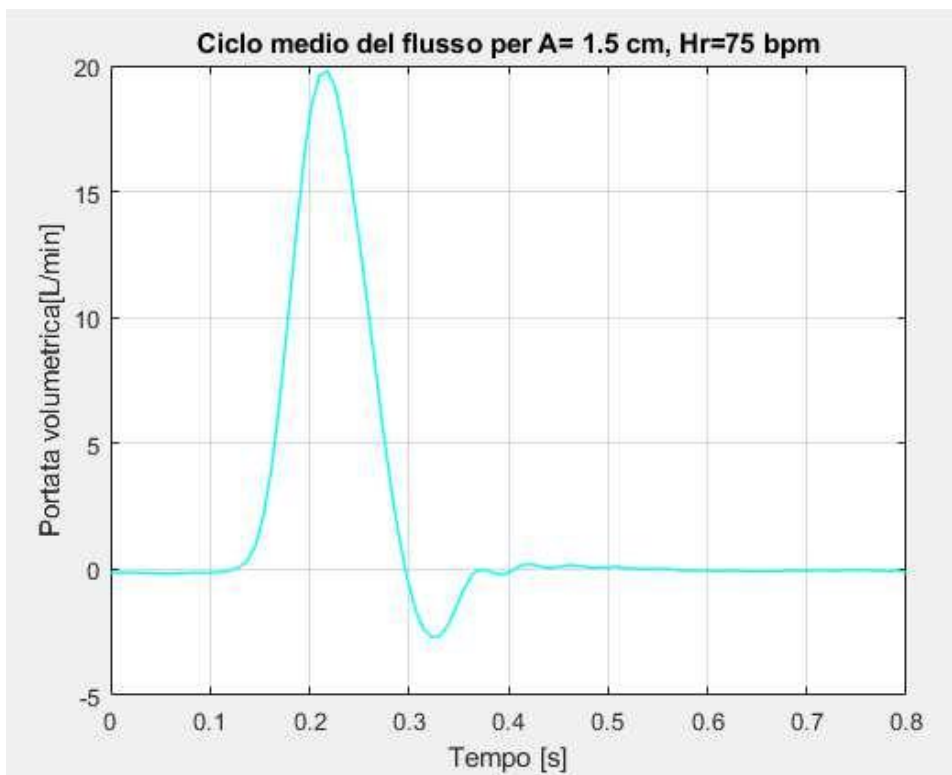


Figure 5.17: Flusso medio per $A = 1.5$ cm, $H = 75$ bpm.

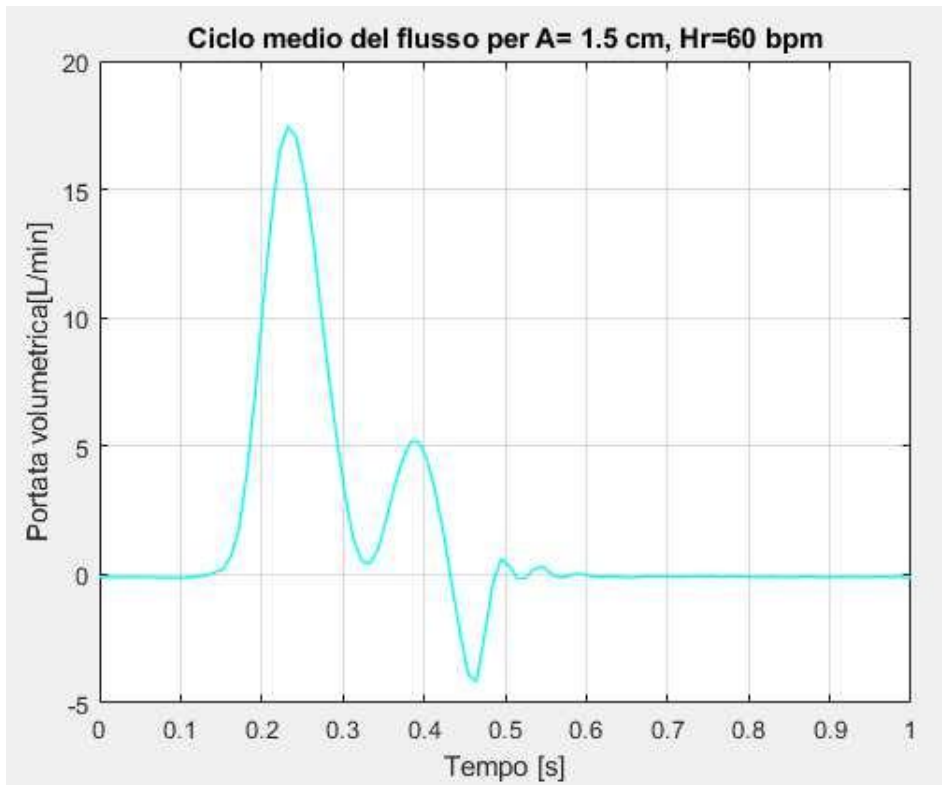


Figure 5.18: Ciclo medio “anomalo” del flusso per $A = 1.5$ cm, $Hr = 60$ bpm.

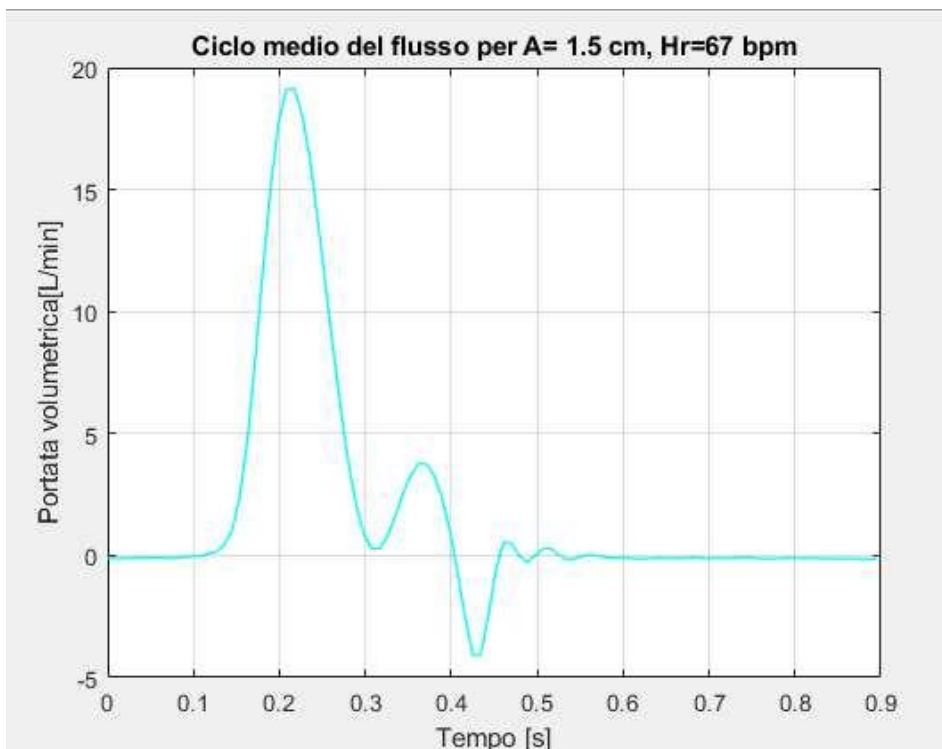


Figure 5.19: Flusso medio “anomalo” per $A = 1.5$ cm, $Hr = 67$ bpm.

Le misure di pressione e di flusso consentono la quantificazione della funzionalità idrodinamica globale della camera ventricolare nelle diverse condizioni di lavoro riprodotte. Di seguito si illustrano i passaggi dell'elaborazione dei dati e i relativi risultati.

Dai dati della curva di pressione P_c , in MATLAB è possibile calcolare il valore massimo della pressione arteriosa definito come Systolic Blood Pressure (SBP) ed il valore minimo della pressione arteriosa chiamato Diastolic Blood Pressure (DBP). Da questi valori si può ricavare il valore medio della pressione arteriosa sfruttando la formula della Mean Arterial Pressure (MAP):

$$MAP = DBP + (SBP - DBP)/3.$$

La MAP rappresenta la pressione arteriosa media nel ciclo cardiaco completo, costituito da sistole e diastole. La formula della MAP viene usata in questo elaborato per mantenere l'aderenza con l'ambito clinico, nel quale questa formula trova vasta applicazione. Nella Tabella 5.3 sono elencate le condizioni operative, in termini di amplitudine del pistone, frequenza cardiaca e pressioni DBP, SBP ed MAP. Inoltre, è stato anche eseguito il calcolo della pressione arteriosa media sfruttando la funzione "mean" di MATLAB. Questo ulteriore controllo viene eseguito a titolo di confronto con il valore della MAP, principalmente utilizzata in ambito clinico. Dai risultati si osserva che la maggior parte delle prove è stata effettuata con MAP nel range 91-97 mmHg, in accordo con la normativa.

A [cm]	Hr [bpm]	DBP	SBP	MAP	PC Media
1.5	60	75.648	140.338	97.211	96.515
1.5	67	67.273	138.886	91.144	88.384
1.5	75	65.199	143.709	91.369	90.147
1.5	86	68.725	155.849	97.764	99.469
1.5	100	63.435	124.781	83.884	87.794
1.1	75	73.547	132.767	92.934	93.287
1.3	75	50.627	120.140	73.798	72.844
1.7	75	65.976	139.067	90.340	89.041
1.9	75	66.625	154.313	95.854	93.396

Tabella 5.3: Tabella riassuntiva delle condizioni operative per ogni prova e delle relative pressioni arteriose massime (SBP), minime (DBP) e medie (MAP), (PC Media).

L'interesse finale di questa raccolta di dati è quello estrarre il comportamento dello Stroke Volume (SV) e Cardiac Output (CO) in funzione dell'ampiezza (A) e della frequenza (Hr). Riprendendo le definizioni fornite al Capitolo 1 (paragrafo 1.2), SV è la quantità di sangue che viene eiettata dal cuore durante la contrazione ventricolare [7]. La Figura 5.20 illustra

graficamente lo SV (area azzurra), e il BV (area rossa), cioè la quantità di sangue che torna in ventricolo a fine sistole, durante la fase terminale di chiusura della valvola aortica.

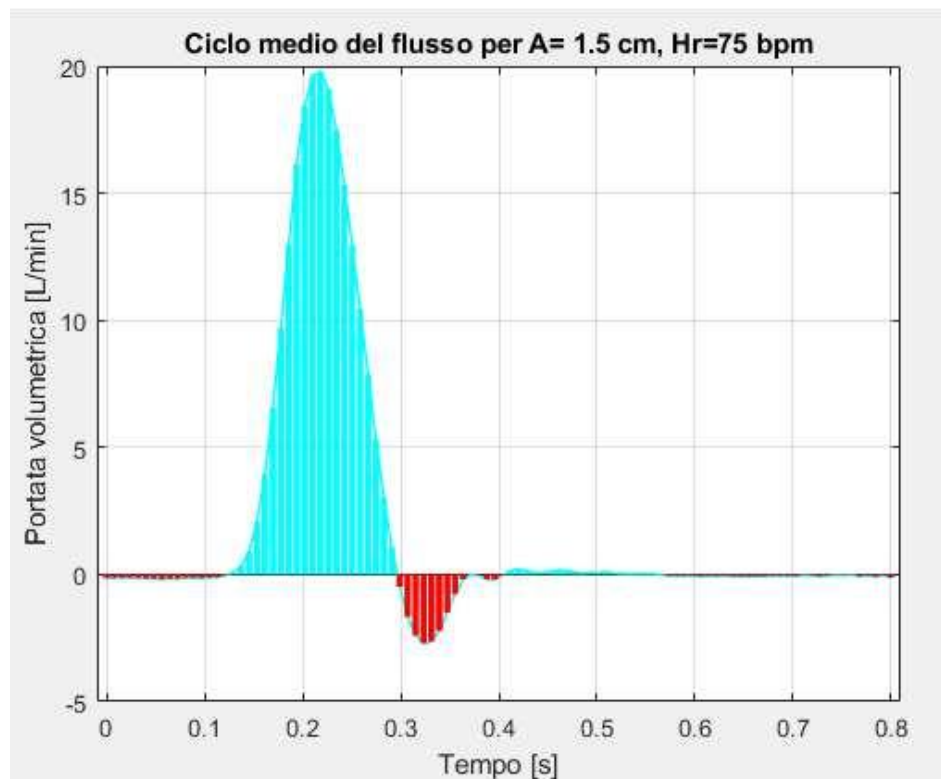


Figure 5.20: Rappresentazione di SV (area azzurra) e BV (area rossa).

Nella Figura 5.20 si evidenziano, oltre ai ‘picchi’ positivi e negativi maggiori, anche una serie di picchi più piccoli che costituiscono una sorta di “rumore” del segnale. Questi sono probabilmente provocati dalla riflessione degli elementi di volume nel sistema del Pulse duplicator: per il calcolo di SV e BV vengono trascurati. SV e BV sono stati calcolati per ciascuna delle prove della croce sperimentale integrando numericamente il segnale del flusso del ciclo medio.

Per calcolare il Cardiac Output si utilizza usualmente la seguente formula:

$$CO = SV * HR$$

Per le prove qui illustrate, caratterizzate in ciascun battito da un volume eiettato (SV) ma anche da un volume di reflusso (BV), sembra opportuno eseguire il calcolo del valore massimo e minimo del CO, definendoli come:

- $CO_{max} = SV * Hr$
- $CO_{min} = (SV - |BV|) * Hr$

Di seguito si riporta la Tabella 5.4 con le condizioni operative in termini di A e Hr ed i valori di SV, BV misurati in ml, e di CO_{min} e CO_{max} in l/min.

A [cm]	Hr [bpm]	BV [mL]	SV [mL]	CO [L/min]	
				Min	Max
1.5	60	-1.972	24.108	1.328	1.446
1.5	67	-2.073	26.713	1.651	1.790
1.5	75	- 1.769	26.962	1.889	2.022
1.5	86	-2.319	25.324	1.979	2.178
1.5	100	-2.411	22.090	1.968	2.209
1.1	75	-0.319	20.128	1.486	1.510
1.3	75	-2.053	21.297	1.443	1.597
1.7	75	-2.164	24.293	1.660	1.822
1.9	75	-2.278	31.571	2.197	2.368

Tabella 5.4: Tabella riassuntiva dei valori di SV, BV, CO_{min} e CO_{max} per ogni prova.

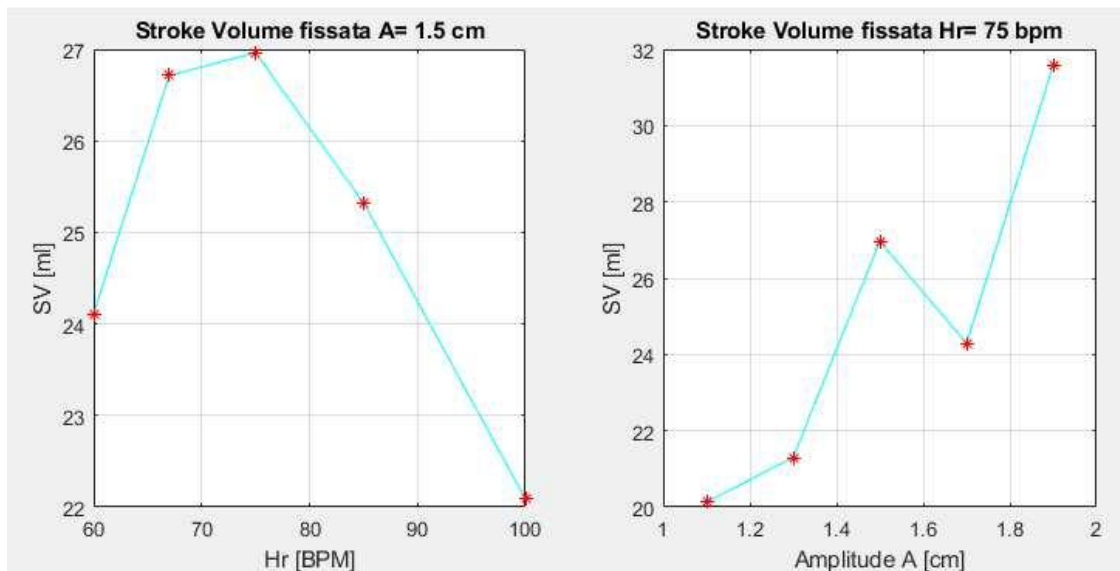


Figure 5.21: Confronto dell'andamento dello SV in funzione di Hr e di A.

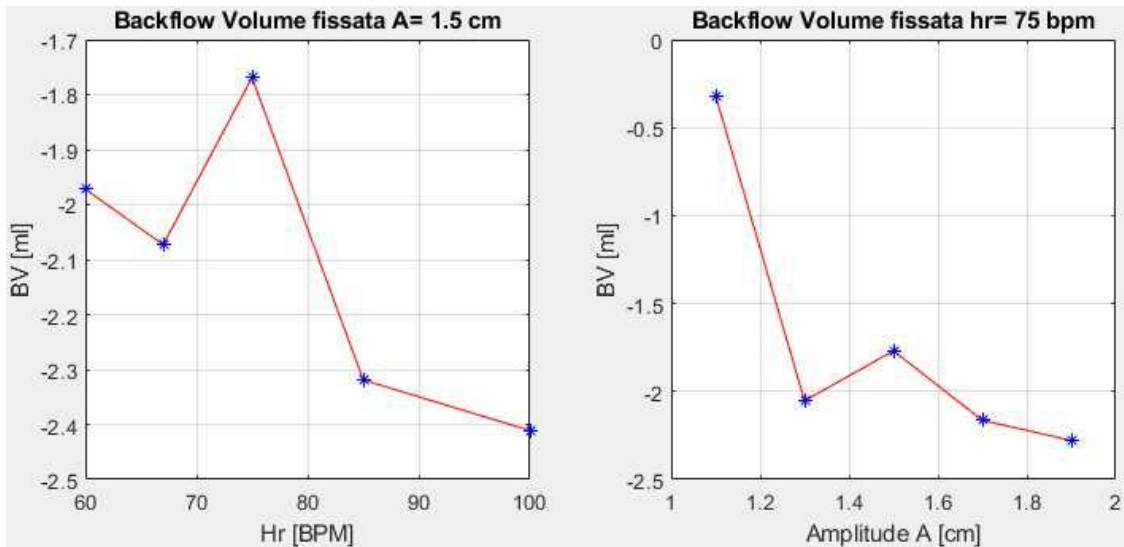


Figure 5.22: Confronto dell'andamento di BV in funzione di Hr e di A.

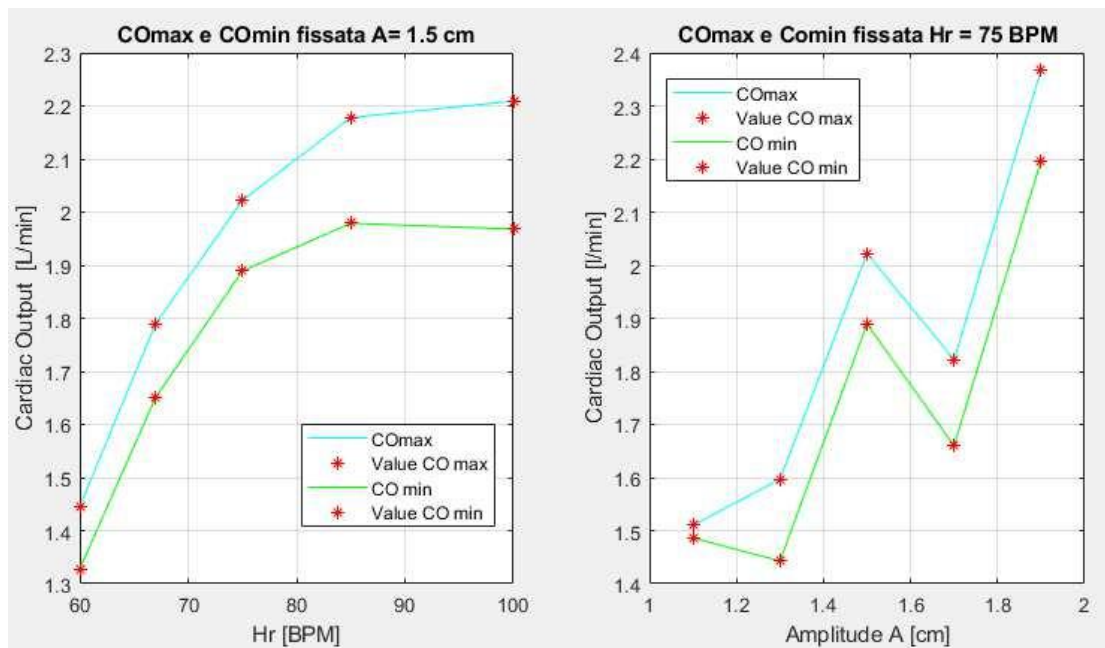


Figure 5.23: Andamento di CO_{min} e CO_{max} in funzione di Hr e di A.

Osservando l'andamento dello Stroke Volume in Figura 5.21, appare evidente che la camera ventricolare lavora in range 'ottimale' per Hr compresa fra 70-80 bpm e per amplitudine di 1.5 cm; invece, fissata Hr, lo SV continua ad aumentare all'aumentare dell'ampiezza A. Tuttavia, il valore di amplitudine massima da imporre al pistone è di 1.5 cm come da vincolo progettuale, quindi ci si limita ad osservare un range di amplitudine ottimale fra 1.4 ed 1.5 cm. Dalla Figura 5.22 si nota anche che il BV diminuisce all'aumentare di Hr: l'unica eccezione a questa tendenza sembra essere il valore di BV per Hr = 75 bpm che rappresenta un outlier. Per quanto

riguarda invece la variazione dell'ampiezza si evidenzia che al crescere di A diminuisce anche BV .

Da queste prime considerazioni, risulta che in termini di volume nel singolo battito la camera ventricolare lavora in condizioni ottimali per $Hr = 80$ bpm circa e $A = 1.5$ cm. Con riferimento al comportamento del Cardiac Output, dalla Figura 5.23 si evidenzia una crescita sia di CO_{min} che di CO_{max} fino ad un valore di frequenza intorno a 86 bpm. Successivamente si manifesta una sorta di plateau, indice del fatto che la camera ventricolare ha efficienza limitata superiormente. Inoltre, si evidenzia che, fissata $HR=75$ bpm, all'aumentare del valore di A aumentano sia CO_{min} sia CO_{max} , arrivando a valori di circa 2.4 l/min per le condizioni sperimentate.

In conclusione, le prove qui presentate mostrano che:

- come atteso, la performance della camera ventricolare è dipendente dalla frequenza di lavoro e dall'ampiezza della compressione imposta dal pistone;
- verosimilmente esiste una frequenza di lavoro ottimale (presumibilmente legata alla risposta in frequenza delle valvole di inlet e outlet) che si manifesta con un picco nello SV e con un plateau nel CO;
- la prestazione può essere migliorata, fissata la frequenza di lavoro, aumentando l'ampiezza della compressione imposta.

È risultato altresì evidente che per migliorare la significatività delle prove a banco è necessario migliorare l'accoppiamento tra la testa del pistone e la parete della camera ventricolare, sia in termini di superficie di contatto che in termini di controllo della posizione reciproca, almeno all'istante iniziale della fase di spinta.

CAPITOLO 6: Conclusioni e sviluppi futuri

Questo elaborato ha avuto come obiettivo principale lo studio della funzionalità della camera ventricolare siliconica innovativa concepita per il prototipo di TAH in fase di sviluppo all'Università di Padova. Dai dati raccolti sperimentalmente, si è osservato che la portata volumetrica prodotta dalla camera ventricolare non supera i 2.2 l/min, valore lontano dai 6 l/min minimi desiderati.

Nell'attuale prototipo si è evidenziata una scarsa aderenza fra la filettatura in plastica utilizzata per creare il raccordo del canale di outlet ed il silicone applicato per garantire la tenuta idraulica durante le prove a banco. Si è osservato inoltre il comportamento "anomalo" delle valvole cardiache bioprotesiche, che tendono a non aprirsi in modo completo; in particolare, si è notato che la valvola maggiormente penalizzata in fase di apertura è quella di inlet, mentre la valvola di outlet presenta un'apertura non del tutto sincrona dei tre lembi valvolari. Potrebbe essere utile, una volta fissata la posizione della valvola di outlet, ruotare la valvola di inlet in modo tale da studiare il comportamento di ogni lembo valvolare in uno specifico settore dell'orificio valvolare, così da determinare verso quale direzione si orientano le pressioni esercitate dal fluido.

Ai fini di una più completa caratterizzazione funzionale della camera ventricolare, sarà opportuno svolgere simulazioni numeriche in relazione allo studio della distribuzione del flusso per determinare l'entità delle pressioni/deformazioni imposte sulla camera e sulle valvole cardiache. Potrebbe anche essere utile eseguire una simulazione della distribuzione del fluido sull'intero Pulse Duplicator, così da valutare la risposta della camera ventricolare nel sistema e identificare gli elementi fisici che determinano fenomeni di rebound quali, ad esempio, quelli osservati in Figura 5.15 e Figura 5.17. In questo modo si potrebbero implementare delle soluzioni per ottenere, nelle future sperimentazioni, onde di pressione con minori disturbi.

Dai dati raccolti, risulta evidentemente necessario riprogettare la camera ventricolare definendo una configurazione diversa, con l'obiettivo di assicurare le portate previste da progetto. In questa fase, sarà determinante il ricorso alla simulazione numerica per valutare possibili soluzioni alternative prima di realizzare e provare a banco la camera. Sarà necessario prevedere il posizionamento di un sensore di pressione all'interno della camera ventricolare, per misurare lì e non altrove le pressioni esercitate durante le fasi del ciclo cardiaco.

Per facilitare lo svolgimento delle prove a banco e la conservazione della camera ventricolare, sarà utile passare all'utilizzo di valvole polimeriche siliconiche, come è stato tentativamente proposto già per questo elaborato.

In tutti i casi, i risultati fin qui ottenuti, ancorché lontani dei requisiti di progetto, permettono di formulare una valutazione affidabile della funzionalità della camera ventricolare e costituiscono una solida base per ideare e applicare le necessarie modifiche.

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute, «Alleanza italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari,» 27 09 2022. [Online]. Available: www.salute.gov.it/.
- [2] «Sistema Informativo Trapianti,» [Online]. Available: https://trapianti.sanita.it/statistiche/liste_attesa_1.aspx. [Consultato il giorno 24 11 2023].
- [3] R. L. Drake, A. W. Vogl and A. W. Mitchell., *Gray's Anatomy for students*, 4th Edition, 2019.
- [4] A. J. Cocciolone, J. Z. Hawes, M. C. Staiculescu, E. O. Johnson, M. Murshed e J. E. Wagenseil., «Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease,» *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory of Physiology* , 2018.
- [5] R. H. Anderson, R. Razavi e A. M. Taylor., «Cardiac anatomy revisited,» *The Journal of Anatomy*, 2004.
- [6] S. Mori, J. T. Tretter, D. E. Spiecer, D. L. Bolender e R. H. Anderson., «What Is the Real Cardiac Anatomy?,» *Clinical Anatomy*, 2019.
- [7] J.-L. Vincent, «Understanding cardiac output,» *Critical Care* , 2008.
- [8] J. King e D. R. Lowery., «Physiology, Cardiac Output,» *StatPearls [Internet]*,, 2023.
- [9] A. V. Delicce e A. N. Makaryus., «Physiology, Frank Starling Law,» *StatPearls [Internet]*, 2023.
- [10] J. K. M. King e B. Casey., « Diagnosis and Evaluation of Heart Failure,» *American Family Physician*, 2012.
- [11] A. Mosterd e A. W. Hoes., «Clinical epidemiology of heart Failure,» *BMJ journal* , 2007.
- [12] A. Mascolo, G. d. Mauro, D. Cappetta e A. D. Angelis., « Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure,» *Pharmacological Research*, 2022.
- [13] D. Tomasoni, M. Adamo, C. M. Lombardi e M. Metra., «Highlights in heart failure,» *ESC Heart Failure*, 2019.
- [14] E. L. Franca, R. Iacona, L. Ajello, A. Sansone, M. Caruso e P. Assennato., «Heart Failure and Mechanical Circulatory Assist Devices,» *Global Journal of Health Science*, 2013.
- [15] 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,» *Journal of Thoracic Disease*, 2015.
- [16] A. Franco., «Valutazione funzionale di una camera ventricolare innovativa per un cuore totale artificiale,» Tesi di laurea magistrale, 2023.
- [17] U. Richez, H. D. Castilla, C. L. Guerin, N. Gendron, G. Luraghi, M. Grimme, W. Wu, M. Taverna, P. Jansen, C. Latremouille, F. Migliavacca, G. Dubini, A. Capel, A. Carpentier e D. M. Smadja.,

«Hemocompatibility and safety of the Carmat Total Artificial Heart hybrid membrane,» *Heliyon* , 2019.

- [18] I. Netuka, Y. Pya, B. Pointier, P. Ivak, M. Konarik, J.-C. Perlès, Z. Blažejová, H. Riha, M. Bekbossynova, A. Medressova, F. Bousquet, C. Latrémouille e P. Jansen., «First Clinical Experience With the Pressure Sensor–Based Autoregulation of Blood Flow in an Artificial Heart,» *ASAIO Journal* , 2021.
- [19] M. Todesco, C. Zardin, L. Iop, T. Palmosi, P. Capaldo, F. Romanato, G. Gerosa e A. Bagno., «Hybrid membranes for the production of blood contacting surfaces: physicochemical, structural and biomechanical characterization,» *Biomaterials Research* , 2021.
- [20] R. Gemelli, M. Todesco, E. Carniel, G. Gerosa e A. Bagno., «Mechanical characterization of hybrid membrane suitable for biomedical application,» 2023.
- [21] A. Portinari, «Sviluppo di una nuova geometria e valutazione del comportamento meccanico di una camera ventricolare per un cuore totale artificiale,» Tesi di laurea magistrale, 2022.
- [22] A. Rajeev, N. Sivakumaran, S. Sujesh e C. V. Muraleedharan., «A Linear After-load Model for a Cardio-vascular Pulse Duplocator,» in *International Conference on Advances in Computing, Communications and Informatics (ICACCI-2012)*, 2012.
- [23] K.-W. Xu, Q. Gao, M. Wan e K. Zhang, «Mock circulatory loop applications for testing cardiovascular assist devices and in vitro studies,» *Frontiers in Physiology*, 2023.
- [24] European Society of Hypertension, Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, 2023.
- [25] L. B. Balsam e A. DeAnda., «The Mitroflow aortic valve: A past, present, and future illuminate.,» *The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2016.
- [26] «Surgical aortic pericardial valves,» Edwards, [Online]. Available: <https://www.edwards.com/healthcare-professionals/products-services/surgical-heart/aortic-pericardial>.
- [27] «DatasheetCristalRubber,» Prochima, [Online]. Available: <https://www.prochima.it/files/Gomma-siliconica-CRISTAL-RUBBER.pdf>.

Ringraziamenti

Quando ho deciso di iscrivermi al corso di Laurea Magistrale di Bioingegneria, uno dei motivi che mi ha spinto a scegliere l'Università di Padova è stato la presenza nel piano di studi del corso di "Organi Artificiali". Quell'interesse si è tenuto vivo per tutti gli anni di studio. Organi Artificiali è stato il primo esame che ho sostenuto in questo percorso ed avrei sempre voluto svolgere la tesi in questo ambito, così quando il Prof. Andrea Bagno mi ha contattata per comunicarmi che ero la prossima tesista candidata per un lavoro di tesi in questo ambito quasi non ci credevo. Questa materia è stata "l'alfa e l'omega" di questo percorso ad ingegneria. Perciò vorrei ringraziare il Prof. Bagno, che ha reso tutto ciò possibile. Inoltre, non posso dimenticare la sua presenza costante in questi mesi di attività, il tempo che ha speso a seguire la mia ricerca, la pazienza e la dedizione con cui ha letto e revisionato questo elaborato. Oggi vorrei sapere che è stato per me un privilegio partecipare a questo progetto.

Un'altra figura molto importante durante questo percorso di studi è stata la Prof.ssa Francesca Maria Susin. L'ho "conosciuta" la prima volta mentre seguivo da casa il suo corso di Cardiovascular Flows Modelling durante il primo anno della magistrale. Già tramite Zoom mi aveva fatto un'ottima impressione, in quanto ho pensato fosse una professoressa molto preparata, estremamente umana ed empatica. Tale impressione è rimasta inalterata durante lo svolgimento di questo progetto. Sono stati mesi di lavoro intensi, in cui la professoressa mi ha vista spesso in laboratorio e ci tengo moltissimo a ringraziarla per la pazienza con cui mi ha seguita come correlatrice in questo progetto, per il confronto con lei in molti ambiti. Vorrei sapere che per me è un modello, come professionista e come donna.

Inoltre, vorrei menzionare l'Ing. Mattia Scapinello, che mi ha seguita durante la parte di svolgimento dei laboratori e anche di progettazione. Vorrei ringraziarlo per il suo aiuto, non solo nella fase di ricerca di questo progetto, ma anche per tutti i consigli relativi alla futura vita lavorativa. L'Ing. Scapinello è probabilmente una delle prime persone a cui ho parlato dell'interesse maturato durante gli ultimi periodi dell'università per l'ambito dell'Ingegneria Meccanica, ambito che oggi finalmente posso dire di essere riuscita in qualche modo a sfiorare con il mio lavoro.

A tutte queste persone devo un sincero grazie, perché sono dei professionisti preziosi, sempre pronti ad ascoltarmi e chiarire i miei dubbi. Ognuno di voi ha lasciato un segno molto importante, non solo in questo percorso, ma nel mio approccio con quella che sarà la mia professione. A tutti voi grazie.

Inoltre, vorrei ringraziare l'Ing Martina Todesco e l'Ing. Alessandro Franco, per i vostri preziosi consigli, confrontarmi con voi è sempre stato illuminante.

Un doveroso ringraziamento va inoltre a tutto il personale del Dipartimento ICEA che ho avuto il piacere di conoscere durante l'attività in laboratorio. Siete stati tutti molto gentili e disponibili con me durante le fasi di manutenzione del Pulse Duplicator.

Passando alla famiglia, un ringraziamento particolarmente sentito va ai miei genitori per il supporto in questi anni a tratti difficili. Vorrei dire grazie a mia madre che mi ha dato coraggio tutte le volte che avevo difficoltà a passare un esame specialmente durante i primi anni della triennale. Grazie per non avermi mai messo pressioni. Vorrei dirti grazie per averci creduto che potevo mettere il titolo di Ing accanto al mio nome. Ti voglio bene.

Vorrei ringraziare mio padre che, quando avevo un dubbio tecnico ha sempre cercato di aiutarmi. Ad oggi anche se mi fregio della laurea, il vero tecnico fra noi rimani comunque sempre tu. Continuerò ancora a chiamarti chiedendoti con quanta acqua devo miscelare la pittura o come posso provare ad aggiustare il rubinetto di casa. Ti voglio bene. Spero di aver preso i tratti migliori di entrambi. Questa laurea è mia quanto vostra, ce l'abbiamo fatta!

Grazie a mia nonna, che mi ha accudita e cresciuta con amore aiutando i miei genitori quando ero piccola. Grazie perché ci hai dato supporto mentre crescevo ed hai permesso ai miei genitori di lavorare in tranquillità, sapendo che in loro assenza ero con te. Grazie perché, quando ero bambina mi infilavo nel tuo letto il pomeriggio e mi raccontavi tante storie, grazie per tutte le volte ti mettevi a disegnare con me, anche se la mano ti tremava. Grazie per quando mi stavi vicina quando mi ammalavo. Ti voglio bene, per me è molto importante sapere che ci sei anche in questo giorno.

Un immenso grazie ad Assunta, per il tuo sostegno in tutto il mio percorso di studi, dalle superiori all'università. Questo è il punto massimo di questo percorso iniziato diversi anni fa con la triennale, grazie per avermi sempre incoraggiata, anche quando le cose si facevano difficili, per avermi ascoltata quando ero preoccupata e triste. Grazie per i nostri confronti e per le riflessioni che ne sono scaturite. In te ho trovato una zia e un'amica molto importante. Ti voglio tanto bene.

Ci tengo poi a ringraziare il mio punto fisso: Giorgia. Sei entrata nella mia vita che eravamo due ragazzine di undici anni, oggi ne abbiamo qualcuno in più, siamo diventate grandi senza quasi accorgercene. Quando appena diplomata ti raccontavo che avrei voluto fare l'ingegnere

e che ero un po' scoraggiata, che temevo di non farcela tu mi dicevi “secondo me diventerai una bellissima ingegnera”. Avevi ragione. Questo è l’inizio di quella vita di cui ci raccontavamo da adolescenti. Sempre insieme allora come oggi. Ti voglio bene mia metà.

Ad Emanuele grazie, perchè dal giorno che ti ho conosciuto fino ad oggi non mi hai mai fatto mancare il tuo sostegno in tutto quello che ho deciso di fare! E non sono decisamente poche le cose che ho scelto: l'esame di Anatomia, la tesi, il lavoro. Ad esempio, se non fosse stato per te, quel giorno, non mi sarei mai candidata all’annuncio di Enginsoft! Grazie per essere entrato nella mia vita ed essere rimasto in un periodo così pieno, dove a volte faccio difficoltà persino a trovare dieci minuti liberi. Sono felice che sei arrivato proprio ora, sul più bello, così non ti sei perso tutte gli eventi più importanti, non ti sei perso questa magnifica trasformazione che da studente mi sta portando a diventare una professionista. Grazie per aver ascoltato ogni pensiero, ogni dubbio, riflessione e paura. Grazie perché mi sono sentita accolta ed amata fin dal primo momento. Grazie perché, quando mi scoraggio, mi abbatto e vedo tutto nero, resti lì, a ricordarmi che la vita va molto oltre le mie quattro paure. Grazie perché tu in me non hai visto solo “l’ingegnere”.

Ad Eugenia grazie, per la tua presenza costante, prima a Padova e poi dalla tua amata Sicilia, non ho mai smesso di sentirti vicina da quando sei partita. Vorrei ringraziarti perchè non è semplice mantenere delle amicizie a distanza lo so bene, ma ti impegni a farlo continuamente. Oggi più che mai sono felice che sei con me a festeggiare questo giorno. Inoltre, vorrei dirti che ammiro la tua sensibilità e il tuo impegno nella lotta contro la violenza sulle donne. Sono sicura che porterai avanti questo impegno anche nella tua vita professionale e che sarai parte di quel cambiamento che sto aspettando ed al quale spero di collaborare. Ho piena fiducia in ciò che farai.

Grazie a Marta, amica preziosa e compagna di chiacchierate, passeggiate a Venezia, di spritz e di ingegneria. Padova con te ha assunto proprio un altro colore! Grazie per la tua vicinanza ed il tuo affetto che sento ogni giorno. Sono felice che oggi tu sia con me a festeggiare questo traguardo. Anche tu come Eugenia penso sarai parte di quel cambiamento di donne nuove, che non può più aspettare. Non vedo l'ora di festeggiarti mia cara Ing.

Grazie a Michela, il nostro è stato un incontro meraviglioso e l’inizio di un’amicizia profonda che nel tempo permane. Da quando ti ho conosciuta ho sempre sentito un fortissimo legame con te. Sono felice che oggi sei qui con me a Padova, a festeggiare questo traguardo di cui spesso abbiamo parlato. Vorrei ringraziarti per il tempo passato insieme, per le nostre

passaggiate infinite per Bologna e per le nostre risate. Grazie per tutta la luce di quelle giornate! Grazie perché, con la tua presenza sei stata una potente cura per l'anima.

Grazie a Daniele, per essere da ormai due anni abbondanti presenza continua in questa esperienza Padovana. Grazie per le nostre chiacchierate, per le volte che mi hai vista a pezzi e mi hai aiutata. Grazie per il tuo memorabile "la vuoi una fatica?". Non vedo l'ora di fare una partita a D&D con te e bere anche un po' di sambuca insieme.

Grazie a Chiara, primo incontro ed amicizia a Padova. Penso che tu sia una delle persone che più ha visto la trasformazione in questi anni intensi ed a volte travagliati. Grazie per la tua ospitalità, per le cene buonissime e le passeggiate, per la tua compagnia, che mi ha sempre rallegrata moltissimo e mi ha fatto riflettere. Io il film "Perfetti Sconosciuti" guardato insieme quella sera, non me lo sono dimenticato. Grazie. Sappiamo entrambe, che resteremo l'una per l'altra memorizzate sempre come "Chiara Monocale" anche quando saremo ricche con una casa su tre piani con ascensore e piscina.

Grazie a Larissa per la tua presenza, per le serate insieme ed il confronto continuo. Sono contenta che il nostro rapporto non venga comunque intaccato dall'attuale distanza che ci separa. Sono contenta di riuscire ad assistere al tuo magnifico fiorire verso quella strada che è solo tua. Grazie per esserci.

Ancora ci tengo a ringraziare, Giulia e Teresa due amiche molto importanti, conosciute in periodi diversi della mia vita. Anche se siamo lontane siete sempre con me. Non vedo l'ora di vedervi, festeggiare con voi. E poi andare a prendere un bel caffè in ghiaccio con latte di mandorla vista mare in vostra compagnia. Vi voglio bene.

A tutti i miei amici dico grazie, perché come minimo mi avrete sopportata per un giorno della vostra vita mentre mi lamentavo di quanto era difficile qualche esame. So di avervi stressati tutti.

Oggi vorrei tornare indietro nel tempo per un momento, ed abbracciare la me stessa appena iscritta all'università, che si mortificava nel pensare di non essere abbastanza brava per arrivare alla fine di questo percorso. Tu eri abbastanza.