



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

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

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
BIOINGEGNERIA INDUSTRIALE**

Valutazione funzionale di una camera ventricolare innovativa per un cuore totale artificiale

**Relatore: Prof. Andrea Bagno
Correlatore: Ing. Mattia Scapinello**

Laureando: Alessandro Franco

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea 17 aprile 2023

*“C’è una forza motrice più forte del
vapore, dell’elettricità e dell’energia
atomica: la volontà”*

Albert Einstein

INDICE

INDICE.....	2
ABSTRACT	4
ABSTRACT INGLESE	5
GLOSSARIO	6
CAPITOLO 1: IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE	7
1.1 IL CUORE	8
1.2 PARAMETRI CARDIACI	14
1.3 LO SCOMPENSO CARDIACO	15
1.4 STENOSI VALVOLARE	17
1.5 TRATTAMENTI DELLO SCOMPENSO CARDIACO	18
CAPITOLO 2: DISPOSITIVI DI ASSISTENZA MECCANICA AL CIRCOLO.....	23
2.1 VENTRICULAR ASSIST DEVICE (VAD).....	23
2.1.1 VAD DI PRIMA GENERAZIONE	24
2.1.2 VAD DI SECONDA GENERAZIONE.....	26
2.1.3 VAD DI TERZA GENERAZIONE	28
2.2 TOTAL ARTIFICIAL HEART (TAH)	30
2.2.1 SYNCARDIA TAH.....	33
2.2.2 ABIOCOR.....	34
2.2.3 BIVACOR	35
2.2.4 REINHEART	37
2.2.5 CARMAT TAH	38
CAPITOLO 3: CONCEPT E SVILUPPO DEL NUOVO PROTOTIPO DI TAH	42
3.1 REQUISITI E SPECIFICHE DI PROGETTO	42
3.2 PROGETTO HEART-UP	43
3.3 PRIMO PROTOTIPO.....	46
3.4 NUOVO PROTOTIPO	49
3.4.1 CAMERA VENTRICOLARE	49
3.4.2 PISTONE	52
3.4.3 CHASSIS	54
3.4.4 ATTUATORE ELETTROMAGNETICO.....	60
3.5 MATERIALI PER IL PROTOTIPO DEFINITIVO	64
CAPITOLO 4: METODI E MATERIALI PER LA REALIZZAZIONE DELLE COMPONENTI DEL CUORE TOTALE ARTIFICIALE.....	65
4.1 RHINOCEROS	65
4.2 CURA	66
4.3 STAMPA 3D E FUSE DEPOSITION MODELING.....	68
4.4 ULTIMAKER 2+.....	69
4.5 ABS.....	70
4.6 PVA	72

4.7 CRISTAL RUBBER.....	73
4.8 DIPPING.....	75
4.9 SORIN AORTIC VALVE	77
CAPITOLO 5: TEST PER LA VALUTAZIONE FUNZIONALE DELLA CAMERA VENTRICOLARE INNOVATIVA	79
5.1 PULSE DUPLICATOR	79
5.2 SETUP E PROVE SPERIMENTALI	88
CAPITOLO 6: CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI	101
BIBLIOGRAFIA	104
RINGRAZIAMENTI	108

ABSTRACT

Nel corso degli ultimi decenni, nonostante i progressi e le innovazioni attuate dalla Rete Nazionale Trapianti, il numero di pazienti in lista di attesa per un trapianto d'organo biologico da donatore rimane estremamente elevato, in parte dovuto all'innalzamento della aspettativa e della qualità di vita; d'altra parte, il numero di potenziali donatori non è aumentato in modo altrettanto significativo e la qualità degli organi reperibili è peggiorata rispetto al passato. Attualmente in Italia vi sono circa settecentoventi pazienti inseriti in lista d'attesa per un "nuovo" cuore, con periodo di attesa stimato di 3,6 anni: purtroppo il 20% circa di questi pazienti non riesce ad arrivare al giorno del trapianto. Si rende dunque necessaria la ricerca di soluzioni alternative al fine di ovviare alla carenza di organi in generale e di cuori in particolare. Tutto ciò ha indotto il mondo della ricerca allo sviluppo di nuovi dispositivi artificiali in grado di assistere parzialmente o sostituire completamente il cuore. Lo sviluppo di nuovi cuori totali artificiali (Total Artificial Heart, TAH) che garantiscano il corretto funzionamento della circolazione cardiaca, nasce per rispondere alla sempre crescente domanda di pazienti affetti da gravi scompensi cardiaci in attesa di trapianto.

I cuori totali artificiali attualmente in commercio assicurano una buona funzionalità per la sopravvivenza dei pazienti, ma presentano limiti che vanno ad inficiare la loro qualità di vita. Fra le limitazioni più importanti vi è la scarsa biocompatibilità con la conseguente necessità di assumere terapie anticoagulanti e antiaggreganti, e le dimensioni decisamente elevate che impediscono l'impianto in soggetti di corporatura esile.

Da alcuni anni il Dipartimento di Ingegneria Industriale dell'Università di Padova si sta impegnando a portare avanti un progetto di ricerca e sviluppo volto alla realizzazione di un innovativo cuore totale artificiale. Il dispositivo che si intende realizzare avrà come prerogative: dimensioni più contenute (per consentirne l'impianto in una fascia più ampia di pazienti), una migliorata emocompatibilità (mediante l'impiego di materiali ibridi, di natura sia sintetica che biologica) e un sistema di pompaggio che produca le contrazioni delle camere ventricolari in modo sincrono con flusso pulsatile, come avviene nel cuore biologico.

In questo progetto di tesi, dopo una illustrazione complessiva degli obiettivi del progetto e dello stato dell'arte, verrà descritta la valutazione funzionale della camera ventricolare innovativa per il cuore totale artificiale, allo scopo di assicurare parametri di funzionamento adeguati rispetto ai requisiti di progetto.

ABSTRACT INGLESE

Over the last few decades, despite the progress and innovations implemented by the National Transplant Network, the number of patients on the waiting list for a biological organ transplant remains extremely high. This is partly due to the increase in the expectation and quality of life. Moreover, the number of potential donors has not increased significantly and the quality of the organs available has worsened compared to the past. Currently in Italy, there are about 7200 patients on the waiting list for a "new" heart with an estimated waiting time of 3.6 years: unfortunately, about 20% of these patients cannot get the transplant. The search for new alternative solutions is therefore necessary in order to remedy the shortage of organs in general, and hearts in particular. Therefore, the world of research has been forced to develop new artificial devices capable of partially assisting or completely replacing the heart. The development of new total artificial hearts (TAH), which guarantee the correct functioning of the cardiac circulation, allowed responding to the ever-increasing demand of patients suffering from severe heart failure awaiting a transplant.

The total artificial hearts currently on the market ensure good functionality for the survival of patients but have limitations that affect their quality of life. Among the most important limitations, there is the poor biocompatibility with the consequent need to administer anticoagulant and antiplatelet therapies, and the large dimensions, which prevent the implantation in subjects of slender build.

For some years now, the Department of Industrial Engineering of the University of Padua has been undertaking to carry out a research and development project aimed at creating an innovative total artificial heart. The device will possess the following features: small dimensions (to allow implantation in a wider range of patients), improved hemocompatibility (with hybrid materials, both synthetic and biological in nature), and a pumping system that produces the contractions of the ventricular chambers synchronously with pulsatile flow, as occurs in the biological heart.

In this thesis project, after an overall illustration of the project objectives and the state of the art, the functional evaluation of the innovative ventricular chamber for the total artificial heart of the University of Padua will be described, in order to ensure adequate functioning parameters with respect to the project requirements.

GLOSSARIO

HF	Heart Failure
TAH	Total Artificial Heart
VAD	Ventricular Assist Device
FDA	Food and Drug Administration
BTT	Bridge To Transplant
DT	Destination Therapy
HYME	Hybrid Membrane
MOF	Multi Organ Failure
BTC	Bridge To Candidacy
BTR	Bridge To Recovery
LVAD	Left Ventricular Assist Device
RVAD	Right Ventricular Assist Device
BiVAD	BiVentricular Assist Device
IABP	IntraAortic Balloon Pump
SV	Stroke Volume
CO	Cardiac Output
TET	Transcutaneous Transfer Energy
RF	Radio Frequency
ECM	Extra Cellular Matrix
FBR	Foreign Body Reaction
BPM	Beats Per Minute
HR	Heart Rate
ABS	Acrylonitrile butadiene styrene
PLA	Poly Lactic Acid
PVA	Poly Vinyl Alcohol
FDM	Fused Deposition Modeling

CAPITOLO 1: IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Il sistema cardiovascolare è composto dal cuore e da una rete di vasi sanguigni che permettono al sangue di circolare nell'organismo e di svolgere numerose funzioni. Tra le più importanti vi è il trasporto di sostanze nutritive e di ossigeno, l'allontanamento dei prodotti del catabolismo cellulare, la termoregolazione, la regolazione dell'omeostasi e il trasporto di cellule dotate di attività fagocitaria, di cellule immunocompetenti e di anticorpi. I vasi sanguigni si suddividono in *arterie, vene e capillari*.

Il sistema mantiene il turgore tissutale grazie alla pressione idrostatica. Il sangue redistribuisce e disperde il calore; circola all'interno di un sistema formato dal cuore, dalle arterie (che conducono il flusso ematico dal cuore alle parti periferiche del corpo) e dalle vene (attraverso le quali il sangue ritorna al cuore).

Il cuore è formato essenzialmente da una coppia di pompe muscolari, di cui una alimenta il circolo polmonare (responsabile degli scambi gassosi nei polmoni) e ha una bassa pressione idrostatica, e l'altra alimenta il circolo sistemico, ha una pressione idrostatica elevata e perfonde il resto del corpo. Con poche eccezioni, ciascun circolo è un sistema di tubi chiuso che di norma non consente al sangue di lasciare la circolazione spontaneamente [1]. Il sangue è spinto dal cuore nelle arterie aorta e polmonare simultaneamente.

Come detto, la circolazione sanguigna nell'uomo viene distinta in *grande circolo* o *circolazione generale* e *piccolo circolo* o *circolazione polmonare*; entrambi iniziano e terminano a livello del cuore. Il piccolo circolo ha inizio nel ventricolo destro con il tronco polmonare, che suddividendosi nelle arterie polmonari, trasporta il sangue venoso ai polmoni; qui cede anidride carbonica e assume ossigeno, diventando sangue arterioso, e ritorna al cuore attraverso le vene polmonari, immettendosi nell'atrio sinistro.

Il grande circolo origina dal ventricolo sinistro mediante un tronco arterioso, l'*aorta*, che ramificandosi si distribuisce progressivamente a tutto il corpo. A livello dei capillari, il sangue arterioso cede ossigeno e sostanze nutrienti e si carica di prodotti di scarto e anidride carbonica, diventando quindi venoso e ritornando al cuore, precisamente nell'atrio destro, attraverso la *vena cava superiore, inferiore* e il *seno coronarico* [2]. I due circoli sono intrecciati tra di loro e sono attivati dal cuore, quale pompa aspirante e premente (Figura 1.1).

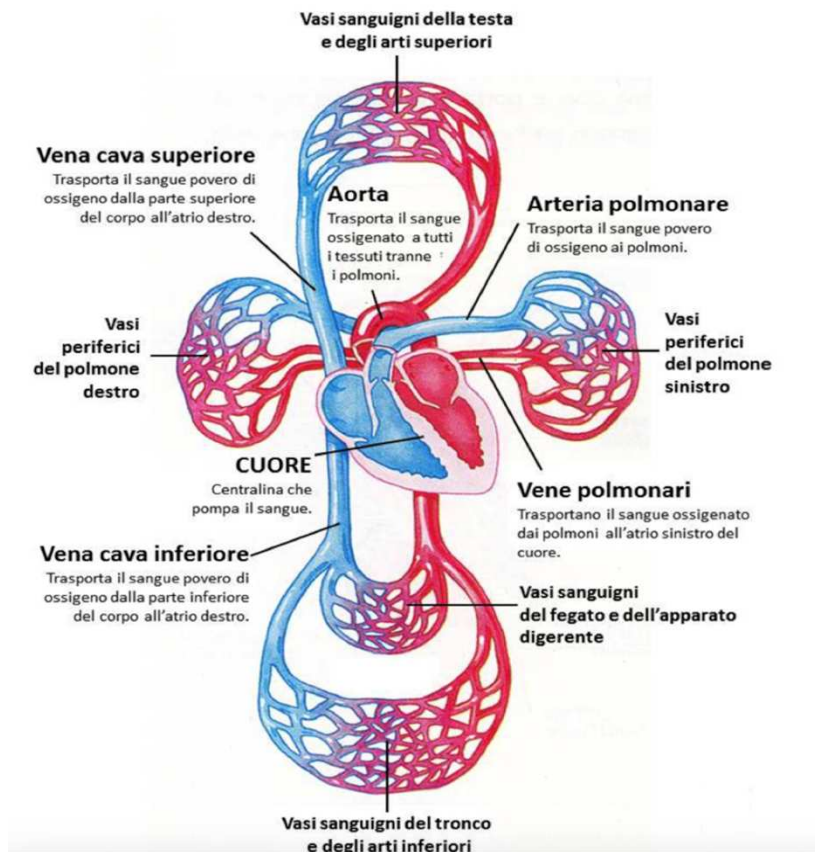


Figura 1.1 Schematizzazione della circolazione sanguigna; in blu il sangue deossigenato; in rosso il sangue ricco di ossigeno.

1.1 IL CUORE

Il cuore è un organo fibromuscolare cavo, avvolto dal pericardio (un sacco fibro-sieroso) (Figura 1.2). Ha una struttura conico-piramidale, con una base, un apice e dei margini; occupa la parte centrale del mediastino, interponendosi tra i polmoni e le pleure. Posto obliquamente nel torace, dietro al corpo dello sterno, alle adiacenti coste e cartilagini costali; per un terzo circa è posto a destra del piano mediale. Nell'adulto, il cuore ha mediamente una lunghezza di 12 cm dalla base all'apice, un diametro trasverso massimo di 8-9 cm e uno anteroposteriore di 6 cm. Il suo peso nel maschio varia da 280 a 340 grammi (in media 300 grammi) mentre nella femmina varia da 230 a 280 grammi (in media 250 grammi); in generale con valori superiori si può parlare di *ipertrofia cardiaca* [2]. Il peso del cuore costituisce lo 0,45% del peso corporeo nel maschio e lo 0,40% nella femmina. La differenza del peso del cuore tra maschi e femmine si manifesta dopo i 12 anni di età e il peso adulto si raggiunge tra i 17 e i 20 anni di età. Il cuore raggiunge il 50% delle sue dimensioni da adulto alla nascita, il 75% a 5 anni e il 90% a 12 anni. Il cuore è un organo formato da una coppia di pompe muscolari dotate di valvole che fanno circolare il sangue in serie attraverso la circolazione sistemica (cuore sinistro) e polmonare (cuore destro). La componente fibromuscolare e il tessuto di conduzione di queste pompe

fisiologicamente separate sono strutturalmente integrate. Delle quattro camere cardiache che compongono il cuore, i due atri ricevono sangue venoso e, pur essendo serbatoi debolmente contrattili, contribuiscono al completo riempimento dei due ventricoli, i quali forniscono la forza energica di contrazione propulsiva che spinge il sangue nei tronchi arteriosi principali.

Il “cuore destro” è formato dall'atrio destro che riceve il sangue venoso dalle vene cave superiore e inferiore e riceve il sangue refluo del cuore stesso attraverso il seno coronario. Il sangue, attraversando l'orifizio atrioventricolare destro, che è provvisto dalla valvola tricuspide, entra nel segmento di afflusso (venoso) del ventricolo destro. La contrazione di questo e in particolare della sua componente trabecolare apicale determina la chiusura della valvola tricuspide; l'ulteriore aumento della pressione intraventricolare determina l'espulsione del sangue attraverso il tratto infundibolare di deflusso nel tronco polmonare e quindi nel letto vascolare polmonare, che offre una resistenza relativamente bassa.

Il cuore sinistro è costituito dall'atrio sinistro che riceve il sangue ossigenato proveniente dai polmoni e una piccola parte del sangue refluo del circolo coronarico. Si contrae per riempire il ventricolo sinistro attraverso l'orifizio atrioventricolare sinistro, munito della valvola mitrale. La successiva contrazione ventricolare aumenta rapidamente la pressione a livello della componente trabecolare apicale, determinando la chiusura della valvola mitrale e l'apertura della valvola aortica. Il sangue viene allora spinto, attraverso il segmento di efflusso del ventricolo sinistro, nei seni aortici e nell'aorta ascendente e, successivamente nell'intero albero circolatorio sistemico, comprese le arterie coronarie. Questo ampio letto vascolare offre un'alta resistenza periferica che, insieme alle elevate esigenze metaboliche di alcuni tessuti (in particolare le esigenze elevate e costanti dell'encefalo) giustifica l'imponente organizzazione strutturale del cuore sinistro. Pertanto, la fase di eiezione del ventricolo sinistro è più breve di quella del destro, ma le modificazioni pressorie sono maggiori.

Il cuore è quindi, per necessità, una coppia funzionalmente e strutturalmente asimmetrica di pompe associate, con entrambi i ventricoli volti a espellere a ogni contrazione lo stesso volume di sangue in due circolazioni estremamente diverse [1].

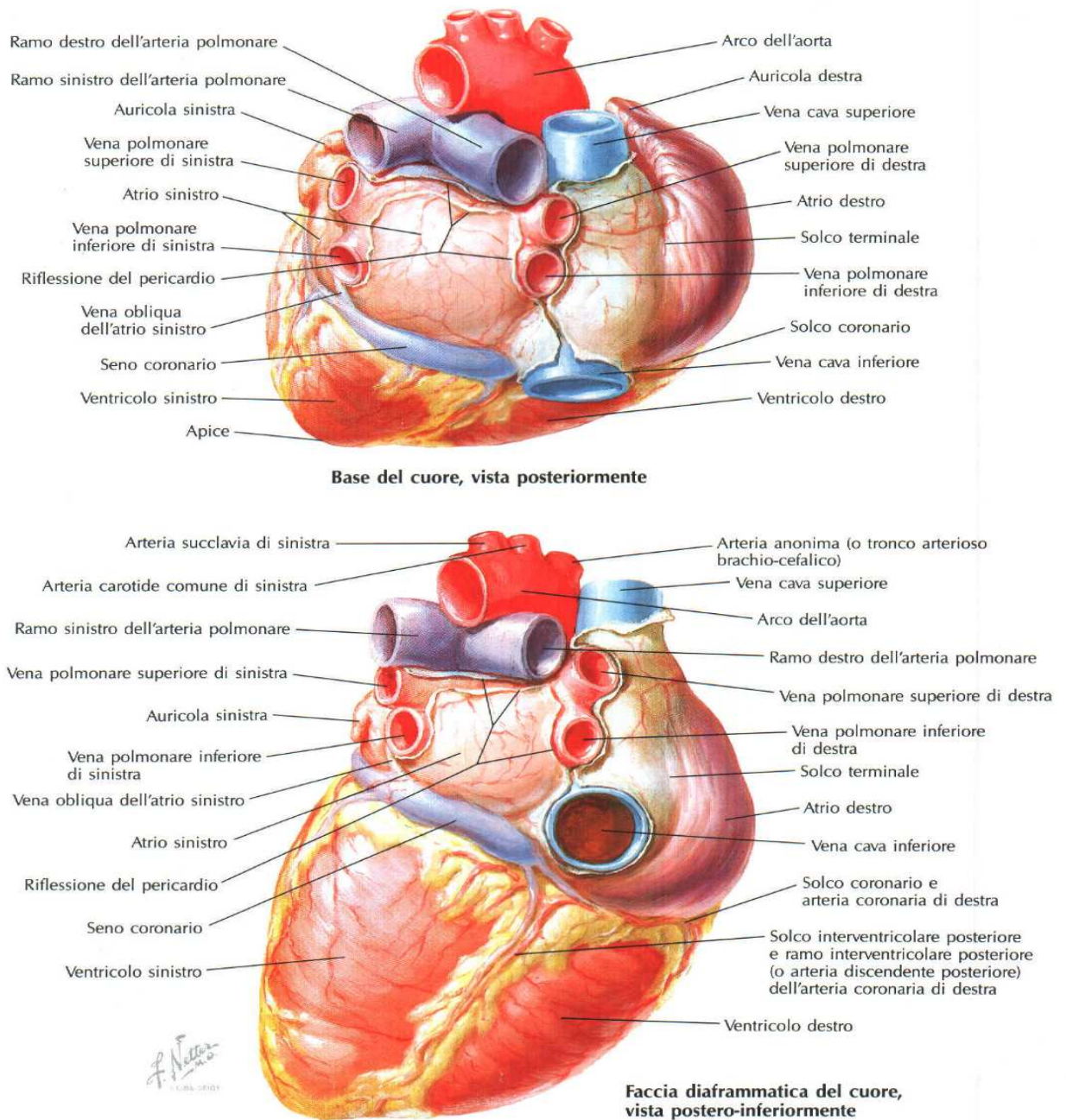


Figura 1.2 Sopra è riportata la vista posteriore della base del cuore; sotto vi è la faccia diaframmatica del muscolo cardiaco [3].

Le quattro cavità che compongono l'organo, atri e ventricoli, sono separate rispettivamente dai setti interatriale e interventricolare. Quattro valvole, visibili in Figura 1.3, sono presenti per evitare il reflusso di sangue: due *valvole atrioventricolari*, situate nell'orifizio tra gli atri e i ventricoli, dette anche valvole a lembi o a cuspidi (la valvola tricuspide, nella parte destra del cuore, e la valvola bicuspidale o mitrale, nella parte sinistra), e due *valvole arteriose*, dette anche *a nido di rondine* o *semilunari*, situate in corrispondenza della giunzione di efflusso di ciascun

ventricolo e origine della rispettiva arteria: la *valvola aortica*, tra il ventricolo sinistro e l'arteria aorta, e la *valvola polmonare*, tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare [2].

Il meccanismo di pompa del cuore dipende da un sistema di conduzione costituito da tessuto miocardico modificato, detto *miocardio specifico*. Di questo sistema fanno parte: il nodo del seno, il nodo atrioventricolare, il fascio atrioventricolare e le sue diramazioni intraventricolari.

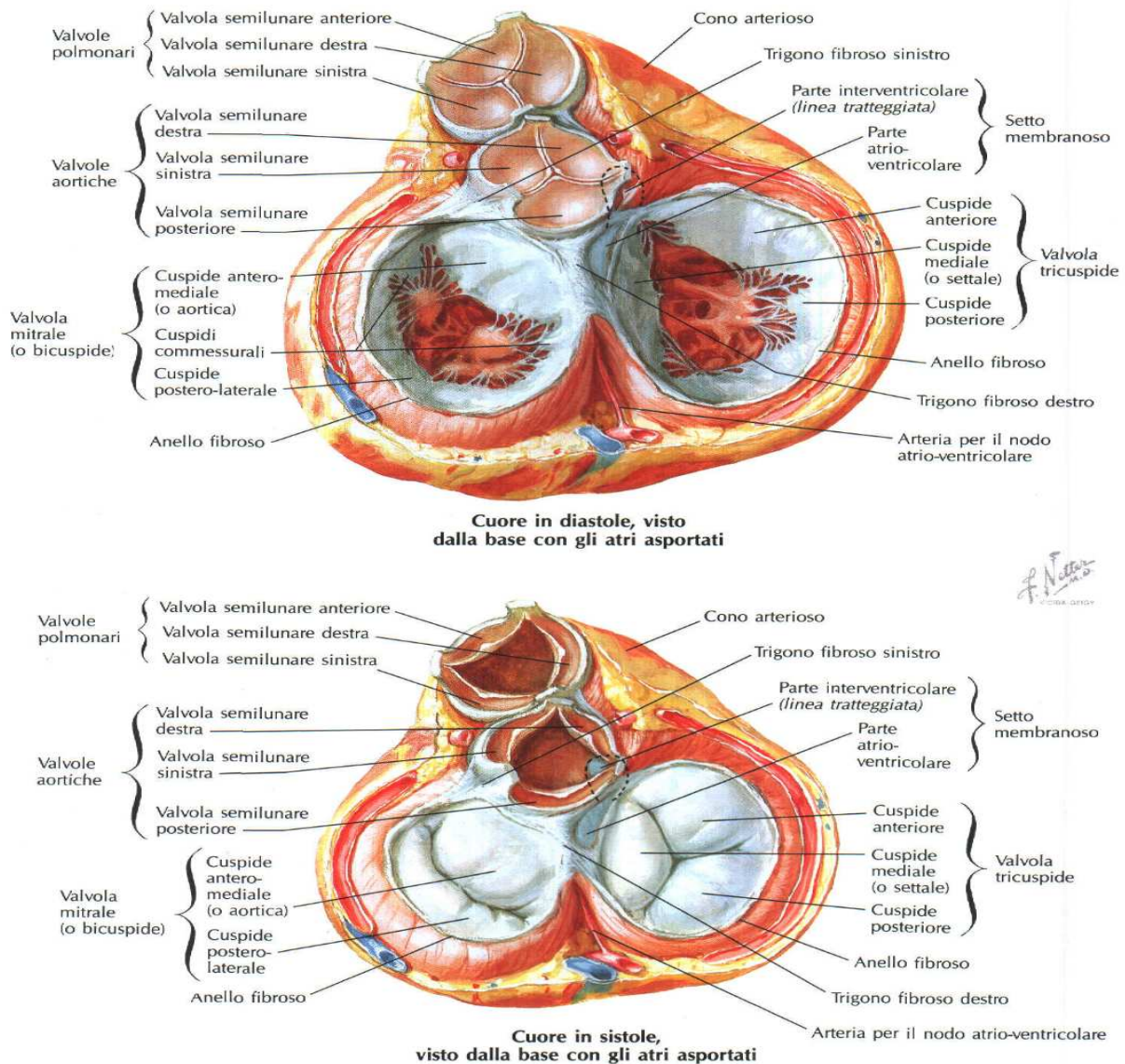


Figura 1.3 Vista del cuore rispettivamente in diastole e in sistole; gli atri sono rimossi per facilitare la visione [3].

Il *nodo del seno* o *senoatriale*, situato nella parete dell'atrio destro, funziona come un vero e proprio *pacemaker*, in quanto origina e diffonde ritmicamente e autonomamente lo stimolo contrattile responsabile del battito cardiaco. L'andamento del potenziale delle cellule pacemaker, come mostrato dal grafico in Figura 1.4, evidenzia come tali cellule siano in grado

di presentare uno stimolo elettrico in modo autonomo e ciclico. Il verificarsi del potenziale di azione è preceduto da una depolarizzazione lenta, posta temporalmente tra la fine di uno stimolo e l'inizio del successivo. Questa caratteristica depolarizzazione autonoma consente di incrementare il valore di potenziale ad un livello più alto rispetto al potenziale di riposo, di circa -70 mV. In tal modo viene superato un valore di soglia che provoca l'innesco del successivo potenziale di azione.

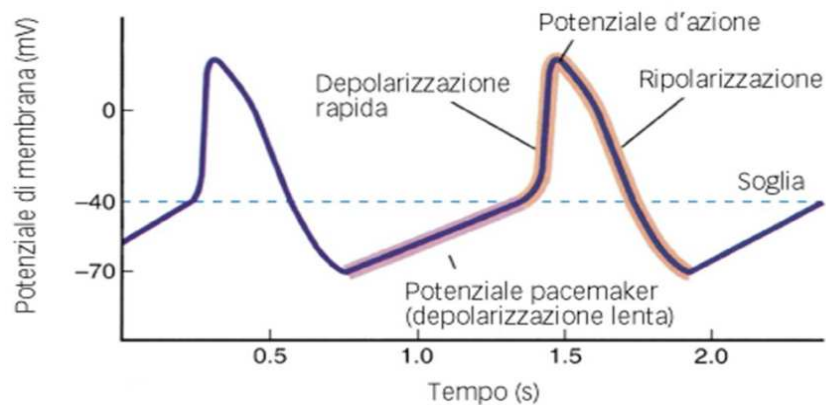


Figura 1.4 Tracciato cardiaco caratteristico dell'andamento del potenziale d'azione del cuore.

Il *nodo atrioventricolare (AV)*, situato sul lato destro della parte basale del setto interatriale, rallenta la conduzione elettrica per fare contrarre atri e ventricoli consequenzialmente [2].

Il *fascio atrioventricolare*, più comunemente conosciuto come *fascio di His*, si irradia dal nodo AV discendendo lungo il setto ventricolare e si divide in due rami, branca destra e sinistra, conducendo lo stimolo contrattile ai ventricoli [4]. Le due branche e i loro rami sono principalmente formate da cellule cardiache di conduzione, le *cellule di Purkinje*. Il sistema di conduzione completo è schematizzato in Figura 1.5.

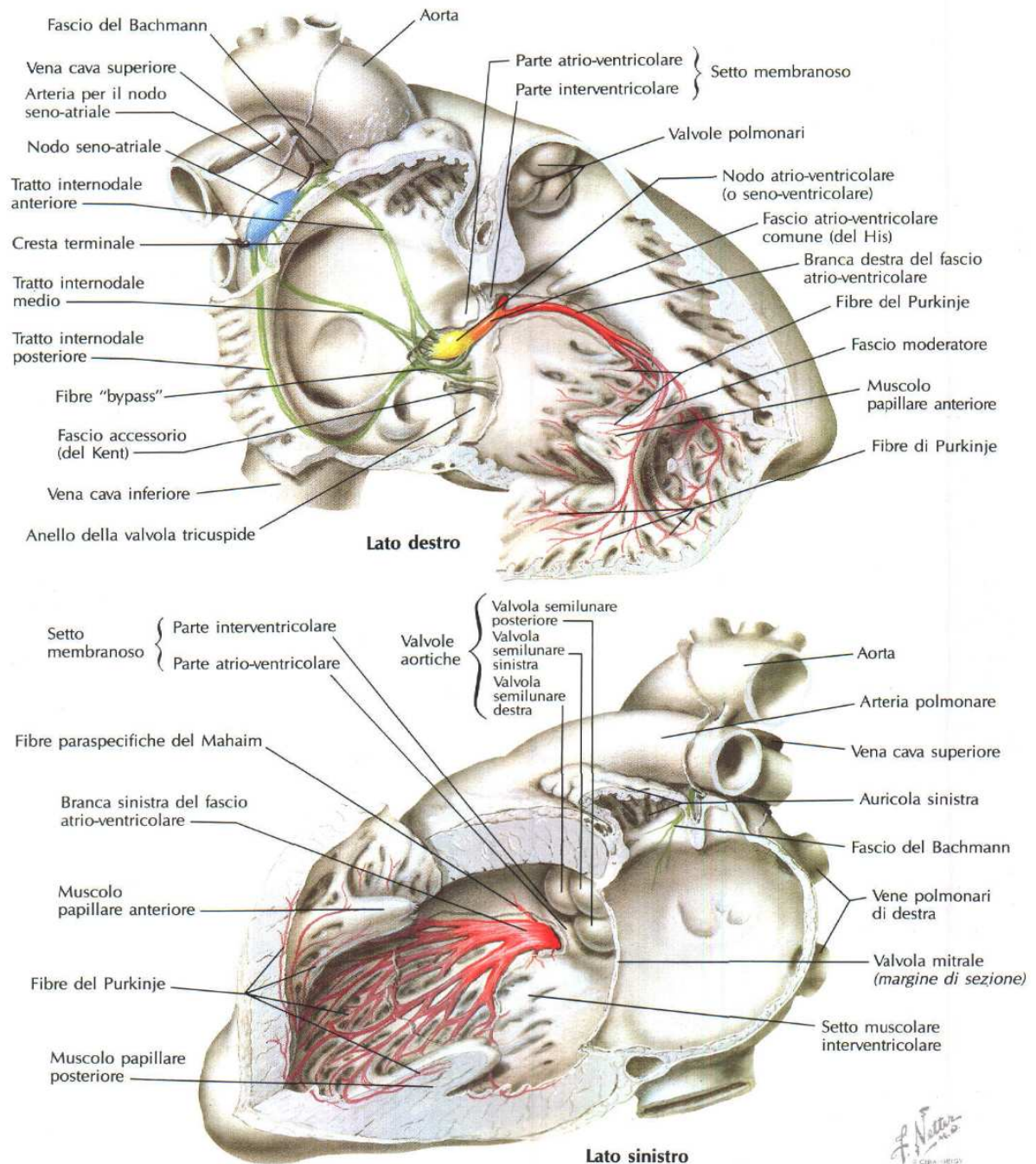


Figura 1.5 Sistema di conduzione del cuore [3].

Il ciclo cardiaco, o rivoluzione cardiaca, consiste invece nell'insieme dei fenomeni che avvengono tra un battito cardiaco ed un altro e dura poco meno di un secondo, circa 0.8 s. Viene diviso in due fasi principali, la *diastole* (rilassamento) e la *sistole* (contrazione), ed è caratterizzato dalla contrazione e riempimento delle camere e dall'apertura e chiusura delle valvole cardiache. Durante ogni battito, in condizioni normali, la gittata sistolica, o *stroke volume*, è di circa 70 ml e, con una frequenza di circa 75 battiti al minuto, la gittata cardiaca è

di circa 5 l/min. La gittata cardiaca media oscilla tra i 5 e i 7 l/min, ma sotto sforzo può arrivare fino a 20 l/min.

1.2 PARAMETRI CARDIACI

I parametri cardiaci per caratterizzare il funzionamento del cuore sono: la frequenza cardiaca, lo Stroke Volume e la pressione arteriosa (Tabella 1.1). La frequenza cardiaca è definita come il numero di pulsazioni che il cuore riesce a compiere in un minuto. Il numero oscilla tra i 60 e 100, per un soggetto sano non afflitto da scompenso cardiaco. Tale parametro deriva dalla frequenza di generazione dell'impulso elettro-chimico del cuore, quindi è dipendente dal sistema nervoso, che allunga o accorcia la durata del ciclo cardiaco.

Lo Stroke Volume (SV) definisce la quantità di volume di sangue espulso dal ventricolo durante la fase di sistole. È strettamente connesso al Cardiac Output (CO) che definisce la portata di fluido sanguigno relativa al cuore. Esso si ottiene moltiplicando il valore di SV per il valore della frequenza cardiaca, esprimendo la portata in l/min. Il valore fisiologico medio del Cardiac Output è pari a 5 l/min, in una persona sana.

La quantità di sangue eiettato dal ventricolo è correlata a tre elementi: il precarico, la contrattilità e il post-carico. Il primo quantifica il volume della camera ventricolare nell'istante in cui termina la fase di diastole (riempimento). Il valore di precarico è proporzionale al volume di sangue espulso a fine sistole (eiezione). Risulta interessante l'osservazione della relazione tra il volume di fine diastole e lo SV attraverso l'utilizzo della legge di Sterling, che descrive l'energia contrattile del muscolo cardiaco in proporzione alla lunghezza delle fibre cardiache.

La contrattilità rappresenta l'abilità del muscolo cardiaco di contrarsi; essa descrive il lavoro generato durante la fase di sistole a parità di frequenza cardiaca, precarico e post-carico e fornisce le informazioni relative all'efficienza cardiaca. Il post-carico è un parametro descrittivo della resistenza periferica imposta dai vasi sanguigni al ventricolo durante la fase di espulsione del sangue. I vasi sanguigni periferici, a causa della loro sezione ridotta rispetto ai grandi vasi, offrono una resistenza che il cuore deve vincere per poter procedere all'eiezione.

Un altro parametro indispensabile per monitorare lo stato di salute di un paziente è la pressione sanguigna, in particolare quella arteriosa. Durante la misura della pressione, si possono osservare due valori differenti: il primo corrisponde alla pressione arteriosa sistolica, misurata durante la fase di eiezione cardiaca; il secondo alla pressione arteriosa diastolica, misurata nel momento in cui il cuore è in fase di rilassamento. Valori di pressione fisiologici per un soggetto in salute sono pari a 120 mmHg per la pressione sistolica e 80 mmHg per la pressione diastolica.

GRANDEZZA	VALORE FISIOLÓGICO	UNITÀ DI MISURA
Frequenza cardiaca	60-100	Bpm
Cardiac Output (CO)	5	l/min
Pressione arteriosa sistolica	120	mmHG
Pressione arteriosa diastolica	80	mmHG

Tabella. 1.1 Parametri cardiaci e loro valori fisiologici.

1.3 LO SCOMPENSO CARDIACO

Le disfunzioni cardiache, in casi rari, si possono manifestare alla nascita o possono presentarsi più frequentemente nel corso dello sviluppo e della crescita dell'individuo, e possono essere di diversa natura. In questo paragrafo si esaminerà lo scompenso cardiaco che causa un'attività di pompaggio insufficiente a mantenere una circolazione sanguigna fisiologica. L'insufficienza cardiaca (*heart failure*, HF) costituisce la prima causa di morte in Italia e nel mondo ed è caratterizzata da disturbi della fisiologia cardiaca e da alterazioni funzionali e strutturali del miocardio, che influenzano negativamente la capacità di pompaggio del cuore [5] (Figura 1.6).

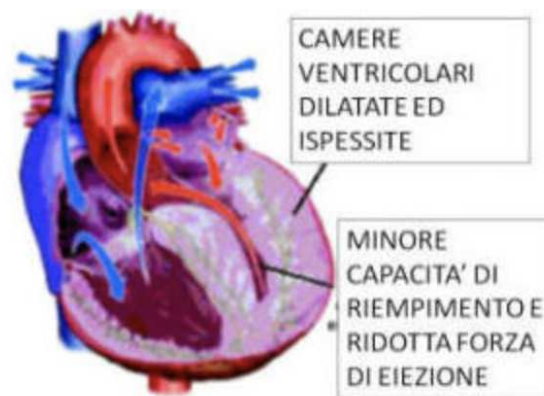


Figura 1.6 Deficit di un cuore scompensato.

In particolare, se le fasi di sistole e diastole sono caratterizzate da un comportamento anomalo o inadeguato, si parla rispettivamente di insufficienza cardiaca sistolica e diastolica. L'insufficienza cardiaca sistolica comporta la non adeguata attività di contrazione ventricolare, incapace quindi di eiettare sufficienti volumi di sangue a garantire una portata idonea. Quando il ventricolo manifesta una disfunzione nell'atto contrattivo, presenta al suo interno un volume di sangue anche se la fase sistolica è giunta al termine. Tutto ciò rende il muscolo cardiaco una pompa non efficiente (Figura 1.7). L'insufficienza cardiaca diastolica è invece caratterizzata da un'anomalia correlata alla fase di riempimento ventricolare, determinata dall'aumento della rigidità o dello spessore del muscolo cardiaco, provocato da un immagazzinamento di sangue negli atri e nei vasi sanguigni. Il mancato trattamento dell'HF può provocare nell'individuo:

dispnea, astenia, edemi periferici e più severamente dolore toracico e angina pectoris¹ [6], fino ad una sofferenza generalizzata degli organi sia da ipoperfusione che da congestione sanguigna che porta alla sindrome da insufficienza multiorgano (*multi organ failure*, MOF) [7].

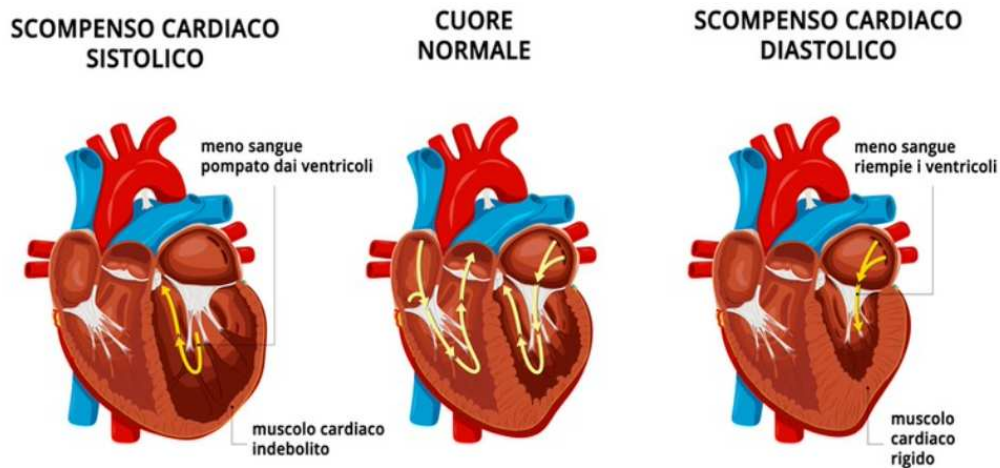


Figura 1.7 Differenza fra scompenso cardiaco sistolico (a sinistra del cuore normale) e diastolico (a destra del cuore normale).

La severità dello scompenso cardiaco è classificata in relazione al grado di limitazione nello svolgimento dell'attività fisica: a tale proposito la New York Heart Association distingue quattro classi di gravità, dalla più moderata alla più grave [8]. Tali classi vengono definite in relazione ai sintomi che si manifestano durante l'attività fisica:

- Classe I: paziente asintomatico. L'attività fisica abituale non provoca dispnea né affaticamento.
- Classe II: scompenso cardiaco lieve. L'attività fisica moderata provoca dispnea o affaticamento.
- Classe III: scompenso cardiaco da moderato a grave. L'attività fisica minima provoca dispnea o affaticamento.
- Classe IV: scompenso cardiaco grave. Astenia, dispnea o affaticamento presenti anche a riposo.

L'impatto che lo scompenso cardiaco ha sulla società è ormai comprovato; a tale proposito in Italia viene classificato come una patologia a larga prevalenza nella popolazione; infatti, si stima che circa il 2-3% ogni anno ne venga afflitto, tale dato risulta esponenzialmente più alto, nell'ordine del 10- 20%, se si considera un campione di individui nella fascia 70 - 80 anni [9].

¹ detta anche angina da sforzo o angina cronica stabile, si manifesta con dolore al petto irradiato alle braccia, alla schiena, al collo ed alla mandibola; tale dolore è causato da uno scarso afflusso del sangue, temporaneo, che provoca ischemia.

Dai dati raccolti dal Ministero della Salute si evince come il tasso di ospedalizzazione registri circa 200.000 ricoveri per anno e una mortalità decisamente elevata, fino al 50% a 2 anni nei soggetti con scompenso cardiaco grave, ed un tasso di seconda ospedalizzazione pari al 31 % dei casi. Se ne deduce un costo unitario annuo per paziente di circa 11.000 euro, di questi l'85% per il solo ricovero, rappresentando l'1,4 – 2 % della spesa complessiva del Sistema Sanitario Nazionale [10]. Tale spesa è destinata ad aumentare nei prossimi decenni per via dell'invecchiamento progressivo della popolazione. Risulta dunque necessaria la promozione di corrette strategie di prevenzione e soprattutto lo sviluppo di nuove ed efficaci terapie nell'ambito delle malattie cardiovascolari.

A seguito degli effetti della pandemia di Covid-19, tra il 2020 e il 2022, il tasso di pazienti affetti da patologie del sistema cardiovascolare e insufficienza cardiaca è cresciuto in maniera non trascurabile. Si è infatti giunti alla definizione della cosiddetta sindrome da “Long Covid”, caratterizzata da sintomi che insorgono o persistono anche per settimane o mesi dopo la guarigione dal virus; tra le disfunzioni insorte si è potuto osservare un aumento nei casi di miocarditi e cardiomiopatie [11].

1.4 STENOSI VALVOLARE

Tra le malattie cardiache più comuni, oltre allo scompenso cardiaco, vi sono le disfunzioni valvolari. È possibile fare una distinzione fra la stenosi e l'insufficienza valvolare, associate alla non perfetta chiusura e apertura delle valvole, durante le fasi di riempimento e di eiezione ventricolare. La stenosi valvolare è la condizione patologica per la quale non vi è un adeguato flusso di sangue in uscita dalla valvola. In condizioni fisiologiche, considerando i flussi retrogradi determinati dal non ottimale funzionamento delle valvole cardiache, tutto il sangue entrante nei ventricoli deve essere eiettato durante la sistole, mantenendo l'unidirezionalità del flusso sanguigno durante l'attraversamento delle valvole. L'insufficienza valvolare porta al parziale/nullo impedimento del flusso retrogrado del sangue espulso dalla camera ventricolare: ciò è dovuto ad un repentino aumento di pressione che si verifica a valle della valvola stessa. In Figura 1.8 si riportano esempi di valvole aortiche sane e stenotiche. Gli effetti emodinamici iniziano a manifestarsi quando l'area valvolare si riduce di circa un quarto rispetto al normale. Quando l'area valvolare raggiunge 0,75-1 cm² e il gradiente pressorio medio supera i 40 mmHg, allora iniziano a presentarsi alterazioni clinicamente apprezzabili. I valori numerici vanno indicizzati alla superficie corporea.

La gravità della stenosi della valvola aortica viene suddivisa in tre livelli:

- Lieve: l'area valvolare è maggiore di $1,5 \text{ cm}^2$ ed il gradiente pressorio medio è inferiore a 25 mmHg .
- Moderata: l'area valvolare è compresa tra 1 e $1,5 \text{ cm}^2$ ed il gradiente medio è compreso tra 25 e 40 mmHg .
- Severa: l'area valvolare è minore di 1 cm^2 ed il gradiente medio è maggiore di 40 mmHg .

Le problematiche legate alla stenosi o alla insufficienza valvolare vengono generalmente trattate mediante la sostituzione delle valvole malate con valvole protesiche meccaniche o biologiche [12].

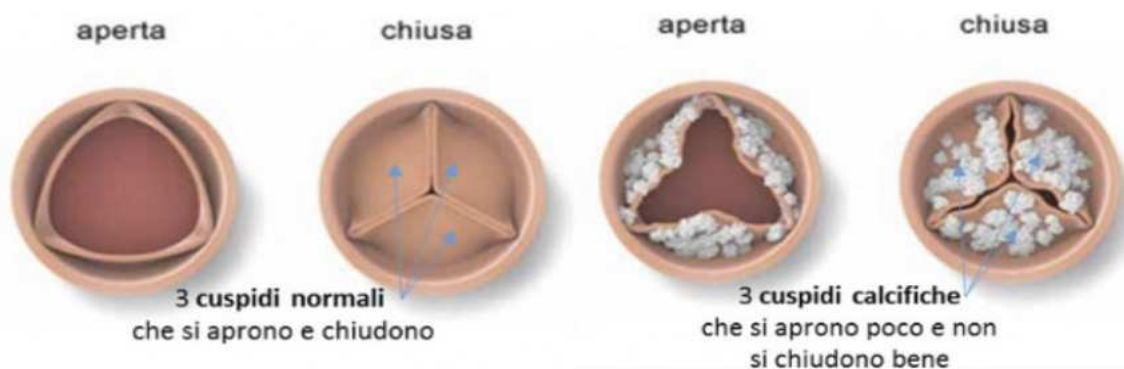


Figura 1.8 Differenza fra una valvola aortica sana (destra) ed una stenotica (sinistra).

1.5 TRATTAMENTI DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco viene trattato seguendo diverse strade in base al quadro clinico specifico del paziente. Ad esempio, vi è una sempre maggior convinzione che un paziente anziano, che presenti patologie quali ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica, abbia una maggiore probabilità di sviluppare una insufficienza cardiaca diastolica, conservando invece la funzione sistolica [13]. Numerosi trial clinici hanno evidenziato come in tali pazienti, attività fisica e controllo periodico e costante dei valori pressori, della glicemia e del peso corporeo, risultino fondamentali al fine di una prevenzione efficace. Risultano poi altrettanto indispensabili trattamenti farmacologici con ACE – inibitori e beta – bloccanti, allo scopo di consentire un pompaggio del cuore migliore; statine, per ridurre i livelli di colesterolo e mantenerlo in un range di sicurezza; diuretici, per consentire l'eliminazione dell'eccesso di sodio ed equilibrare i livelli di potassio; anticoagulanti, per diminuire il tasso di rischio di eventi tromboemolitici [14].

Un altro trattamento si basa invece sulla risincronizzazione cardiaca attraverso l'impianto di pacemaker o defibrillatori cardiaci.

Nei casi più gravi, si può ricorrere all'utilizzo di dispositivi di assistenza meccanica al circolo, come i dispositivi di assistenza ventricolari (VAD) che possono essere per un singolo ventricolo oppure biventricolari; quando lo scompenso cardiaco sia terminale e non si possa procedere al trapianto di organo biologico, il chirurgo può propendere per l'impianto di un cuore artificiale totale (TAH), che sostituisca in toto le funzioni del cuore scompensato del paziente.

Si tratta di dispositivi che richiedono ancora miglioramenti per assicurare ai pazienti una adeguata qualità di vita [14],[15].

Malgrado le attuali terapie per il trattamento dello scompenso cardiaco, il numero di pazienti, soprattutto giovani, destinati a invalidità o, peggio ancora, a morte dovuta a gravi forme di cardiopatia, rimane troppo elevato. Dal punto di vista clinico per i pazienti affetti da forme di cardiopatia terminale, il trattamento gold standard è rappresentato dal trapianto di cuore biologico (Figura 1.9) che garantisce al paziente trapiantato una prospettiva di sopravvivenza e una qualità di vita più elevata di quanto un dispositivo meccanico sia in grado di assicurare.

Il trapianto di cuore è un'operazione molto complessa che consiste nella sostituzione dell'intero cuore del paziente. La selezione dei pazienti avviene sulla base di rigidi criteri di accettazione che comprendono la prognosi di sopravvivenza inferiore a 1-2 anni, l'età biologica inferiore ai 55-60 anni, assenza di ipertensione polmonare irreversibile, adeguato supporto psicosociale, assenza di alcolismo, tossicodipendenza, infezioni, patologie neoplastiche, o condizioni che potrebbero interferire con il decorso postoperatorio portando al fallimento del trapianto [14].



Figura 1.9 Cuore biologico pronto per il trapianto.

Come detto, il tempo in lista di attesa risulta essere spesso eccessivo per i pazienti con grave scompenso cardiaco, che nella maggior parte dei casi necessitano di un intervento chirurgico

tempestivo. La procedura chirurgica richiede diverse ore e prevede dapprima l'espianto del cuore del donatore e poi di quello del ricevente, resecando gli atri a livello della parete media, lasciando integre le connessioni delle vene polmonari con l'atrio sinistro e sezionando l'aorta e l'arteria polmonare sopra le rispettive valvole semilunari. Il muscolo cardiaco espantato viene rimosso e fermato con una soluzione cristalloide fredda e successivamente raffreddato mediante l'uso di una soluzione ghiacciata.

Il trapianto presenta però importanti limiti che precludono a numerosi pazienti tale soluzione. La disponibilità di cuori biologici è bassa rispetto al numero di pazienti in lista d'attesa. Nel corso degli ultimi decenni questo quantitativo è andato a diminuire drasticamente, complice il fatto che il numero dei decessi di persone con un'età inferiore ai cinquantacinque anni, quindi solitamente in possesso di un cuore ben funzionante, è notevolmente diminuito per via dell'aumento della aspettativa di vita.

Una delle ultime innovazioni nel settore dei trapianti di organo è l'*Organ Care System Heart TransMedics* (Figura 1.10), un sistema di perfusione che mantiene il cuore del donatore, in attesa di trapianto, perfuso e battente in condizioni para-fisiologiche. Tale dispositivo permette la riduzione del rischio di danno ischemico.

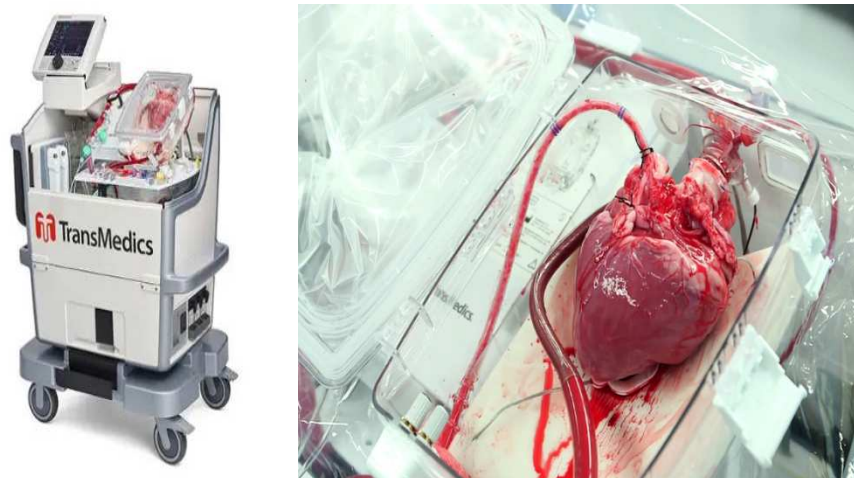


Figura 1.10 A destra il dispositivo *Organ Care System Heart TransMedics*; a sinistra il cuore pulsante e perfuso in attesa di essere trapiantato

Il postoperatorio di un paziente trapiantato prevede subito una terapia immunosoppressiva, con lo scopo di scongiurare il rigetto, e supporto cronotropo del nodo senoatriale nei giorni successivi all'intervento, con il collocamento di un pacemaker temporaneo o attraverso l'infusione di isoprenalina. Oltre al rigetto che è la complicazione più grave, vi sono altre possibili problematiche quali infezioni, neoplasie, insufficienza renale, vasculopatia. Il tasso di sopravvivenza di un paziente adulto è stimato essere di 10,7 anni, con una percentuale dell'82%

dei pazienti ancora in vita ad 1 anno e un buon 62 % a 5 anni dall'intervento. Il periodo più critico a livello di mortalità si manifesta nei primi 6 mesi post-trapianto, mentre ad un anno dall'intervento questo dato cala del 3,4 % ogni anno [16].

Il primo trapianto di cuore al mondo fu effettuato in Sud Africa nel 1967 dal chirurgo Christiaan Barnard; il paziente trapiantato decedette pochi giorni più tardi a causa di una polmonite acuta. In Italia il primo chirurgo ad effettuare un trapianto di cuore fu il Professore Vincenzo Gallucci a Padova (Figura 1.11), che operò un paziente affetto da cardiomiopatia dilatativa. Il paziente purtroppo morirà sette anni più tardi per un'infezione broncopolmonare causata da AIDS, a seguito di una trasfusione di sangue infetto.



Figura 1.11 Il professore Vincenzo Gallucci mentre esegue il primo trapianto di cuore umano in Italia.

Nel gennaio del 2022, è stato effettuato il primo trapianto di cuore di maiale al mondo. Il trapianto effettuato negli Stati Uniti, all'Università del Maryland, prevedeva l'utilizzo di un cuore porcino geneticamente modificato al fine di ridurre il rischio di rigetto. Tuttavia, il paziente morì pochi mesi più tardi, nonostante l'assenza di rigetto dell'organo impiantato (Figura 1.12).



Figura 1.12 Primo trapianto di cuore di maiale al mondo; nel riquadro, il chirurgo con il paziente trapiantato.

CAPITOLO 2: DISPOSITIVI DI ASSISTENZA MECCANICA AL CIRCOLO

Nei pazienti con scompenso cardiaco grave, quando il trattamento farmacologico fallisce, è necessario l'utilizzo di dispositivi di assistenza meccanica al circolo. L'uso di questi dispositivi è notevolmente aumentato vista la carenza di organi da donatori e grazie agli sviluppi tecnologici. Questi innovativi strumenti possono essere impiegati con tre differenti obiettivi: "Bridge to transplant" (BTT), "Destination Therapy" (DT) e "Bridge to Candidacy" (BTC) (Figura 2.1). Finché non si conosca lo stato del paziente per il trapianto di cuore (BTC), bisogna supportarlo clinicamente in attesa di una delle altre due soluzioni. Se i dispositivi vengono usati come BTT, la procedura prevede l'installazione del dispositivo medico per garantire che il paziente sopravviva per il periodo di attesa del cuore da donatore. In caso invece di DT, il dispositivo da impiantare rappresenta la soluzione definitiva, prolungando la vita del paziente fino alla sua naturale conclusione.

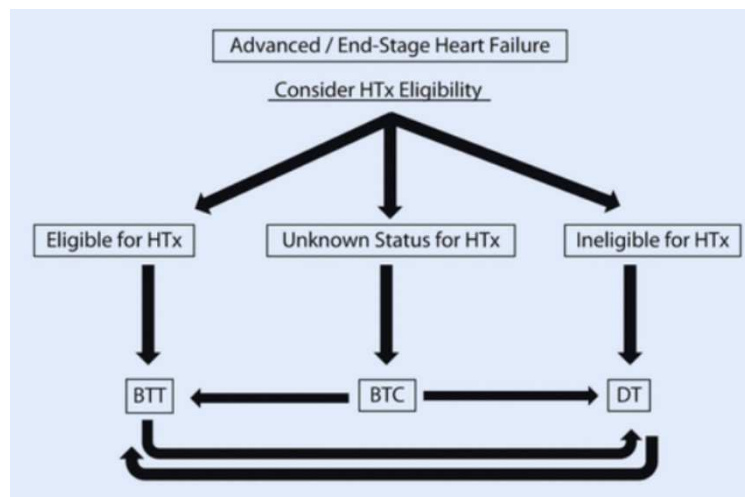


Figura 2.1 Schema esemplificativo delle terapie per pazienti affetti da grave/terminale scompenso cardiaco.

2.1 VENTRICULAR ASSIST DEVICE (VAD)

I dispositivi di assistenza meccanica al circolo si dividono in: assistenza ventricolare (VAD) e cuori totali artificiali (TAH). I VAD sono delle pompe meccaniche inserite in cascata al ventricolo affetto da scompenso cardiaco refrattario al trattamento medico. Si differenziano in LVAD, RVAD e BiVAD, rispettivamente supporti per il ventricolo sinistro, destro o entrambi, qualora questi non riescano più a svolgere una attività fisiologica adeguata. Solitamente i VAD vengono impiegati come soluzione temporanea in attesa di trapianto di cuore (BTT), anche se in diversi studi clinici viene riportato il loro utilizzo al fine di ripristinare le funzionalità del cuore biologico, cioè sono impiegati come "Bridge to Recovery" (BTR) [17].

Il VAD venne usato per la prima volta nel 1963 quando il chirurgo DeBakey inserì il dispositivo nel torace sinistro del paziente andando poi a mettere in comunicazione l'aorta discendente con l'atrio sinistro [14].

La funzione svolta dal VAD è quella di una pompa ausiliaria che coadiuva il ventricolo. Il sangue è prelevato dal ventricolo e viene pompato direttamente nell'arteria polmonare o nell'aorta. Questi dispositivi devono essere alimentati da batterie collegate attraverso un cavo percutaneo (driveline) in uscita dalla parete addominale. Questo cavo permette il collegamento con il controller, che gestisce il funzionamento del VAD e ne tiene monitorati i parametri fondamentali. Una delle limitazioni di questi dispositivi è legata all'ingombro e al peso di batterie e controller (circa 1,5 chilogrammi).

Le diverse tipologie di assistenza ventricolare possono essere classificate secondo criteri differenti, dal punto di vista ingegneristico e dal punto di vista di vantaggi e svantaggi legati alla qualità di vita del paziente. In particolare, i VAD si distinguono a seconda del flusso, delle modalità di impianto, delle dimensioni, della presenza di valvole e dal tipo di azionamento. È inoltre possibile effettuare una suddivisione in 3 diverse generazioni, che verranno trattate nei successivi paragrafi [18].

Gli eventi avversi correlati all'impianto di VAD comprendono sanguinamenti, scompenso cardiaco destro, sepsi e complicanze tromboemboliche.

2.1.1 VAD DI PRIMA GENERAZIONE

I VAD di prima generazione sono pompe volumetriche atte a supportare il circolo dal medio al lungo termine. Sono caratterizzati da un flusso sanguigno pulsatile e dalla presenza di valvole cardiache e possono essere intra o extra-corporei e dotati di azionamento pneumatico od elettromeccanico; sono dispositivi molto rumorosi, con impatto non trascurabile sulla qualità di vita dei pazienti. Altri aspetti negativi sono la trasmissione dei segnali e dell'energia per via percutanea, alta probabilità di fallimento o danno del dispositivo. La camera di pompaggio è collegata a due valvole, una di ingresso e una di uscita; questa si riempie e si svuota ad ogni ciclo generando uno Stroke Volume di circa 65- 83 ml.

I dispositivi più rilevanti di questa generazione sono il Thoratec pVAD (Thoratec Laboratories Corporation, CA, USA), il Novacor (World Heart Corporation, CA, USA), il LionHeart LVD2000 (Arrow International, PA, USA) e l'HeartMate IP100, VE e XVE (Thoratec Laboratories Corporation, CA, USA) [19].

Il Thoratec pVAD è un dispositivo para-corporeo attuato da un sistema pneumatico, progettato per utilizzi a lungo termine. Viene utilizzato come BTT ma anche come BTR (Figura 2.2) [20].

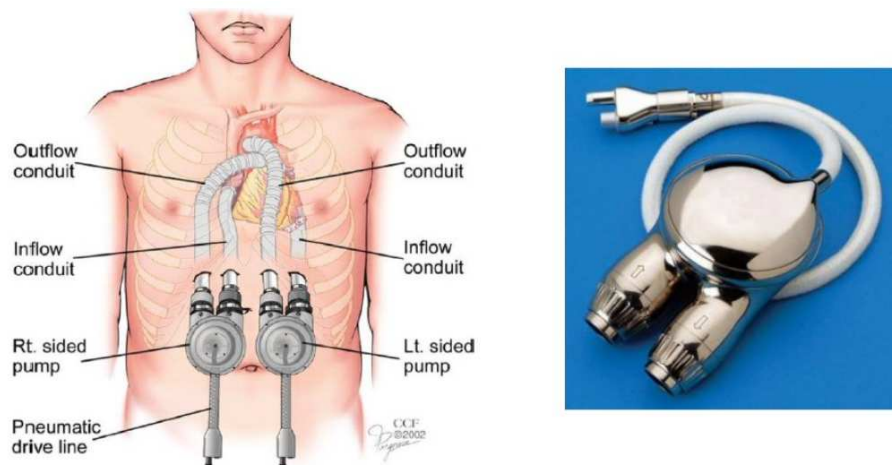


Figura 2.2: Rappresentazione schematica del posizionamento e aspetto del Thoratec pVAD.

L'HeartMate invece è progettato per il supporto al circolo a lungo termine, approvato dalla Food and Drug Administration come BTT e DT. Vi sono tre differenti modelli di HeartMate. Il primo è ad attuazione pneumatica, il secondo presenta una alimentazione elettrica e contiene un motore che comanda la pompa per il sangue, riceve l'energia e i segnali da un microprocessore posto all'esterno tramite una drive-line ventilata, mentre il terzo modello è una versione migliorata del secondo con maggiore durabilità. HeartMate monta valvole protesiche di derivazione biologica ottenute da pericardio bovino. Le superfici a contatto con il sangue sono texturizzate in modo da coprirsi di uno strato di pseudo-neo-intima, al fine di avere una bassissima probabilità di provocare eventi trombotici ed evitare al paziente trattamenti anticoagulanti (Figura 2.3).

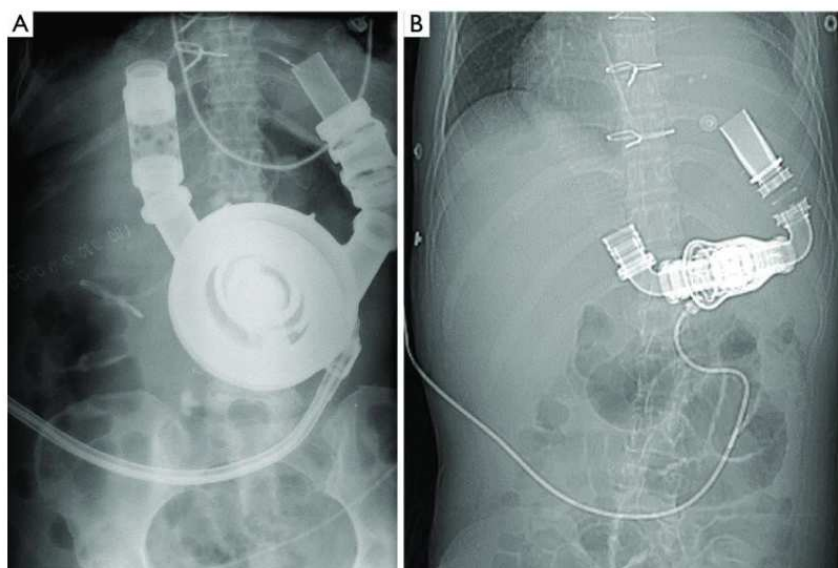


Figura 2.3: A) radiografia di un paziente con HeartMate I; B) radiografia di un paziente con HeartMate II.

2.1.2 VAD DI SECONDA GENERAZIONE

La seconda generazione di dispositivi di assistenza al circolo è caratterizzata da dispositivi impiantabili di dimensioni ridotte, che permettono un flusso continuo assiale grazie ad un rotore. Le pompe sono composte da un rotore interno, sospeso tra due cuscinetti, che imprime al sangue energia cinetica fornendogli una velocità tangenziale. Questi VAD risultano più facili da impiantare e comportano di conseguenza un minor rischio di infezioni. Le componenti meccaniche sono di dimensioni contenute e non sono richieste valvole per dirigere il flusso sanguigno. Le superfici a contatto diretto con il sangue e la richiesta di energia per il funzionamento sono decisamente minori rispetto ai VAD di prima generazione, rendendo semplificati tali dispositivi e aumentandone la durabilità. Gli svantaggi dei VAD di questa generazione sono la presenza di cavi di alimentazione percutanei, il contatto tra le parti meccaniche con conseguente usura, e la possibilità di provocare suzione ventricolare.

Fanno parte di questa generazione l'HeartMate II (Thoratec Laboratories Corporation, CA, USA), il Jarvik 2000 (Jarvik Heart, NY, USA) e il DeBakey VAD (MicroMed, TX, USA) [19]. L'HeartMate II si compone di una pompa rotativa e da due connessioni, una di entrata e una di uscita. Le superfici risultano altamente levigate sulle facce degli statori, in ingresso ed in uscita; tuttavia, il paziente deve effettuare una terapia anticoagulante. È approvato dalla FDA come terapia BTT (Figura 2.4) [21].

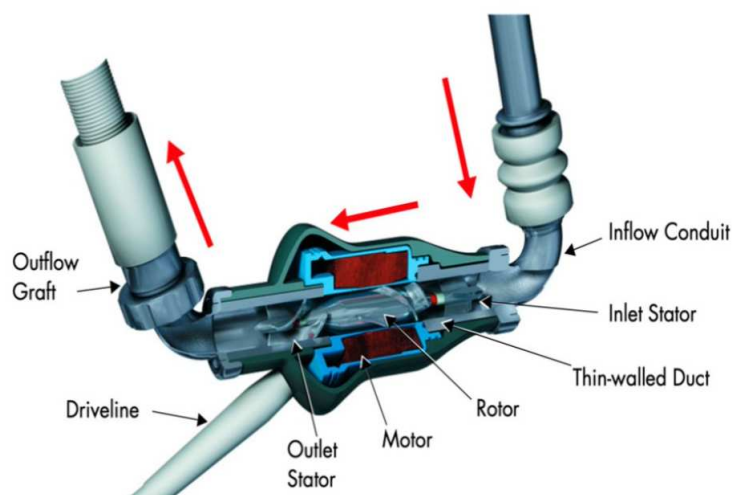


Figura 2.4: Il dispositivo HeartMate II.

Il Jarvik 2000 è costituito da una pompa miniaturizzata a flusso assiale, di diametro 24 mm e lunghezza 55 mm. Presenta performance ottimali andando ad assistere lo svuotamento del ventricolo sinistro e consentendo il rimodellamento inverso con conseguente eiezione ventricolare completa. Tutto ciò permette di ottenere una gittata cardiaca adeguata. Rappresenta un'ottima opzione per pazienti candidati all'uso di VAD come Destination Therapy, grazie alla

sua affidabilità e durabilità (Figura 2.5). Esistono anche modelli di Jarvik 2000 con dimensioni più contenute (15 mm), realizzati per poter assistere i pazienti in età pediatrica (Figura 2.6) [22].

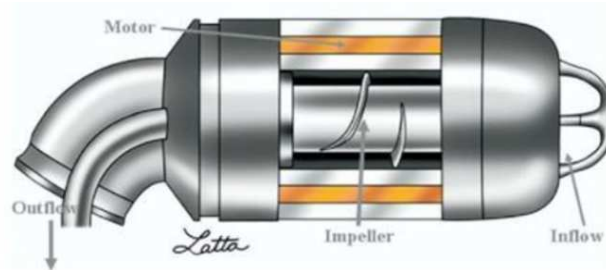


Figura 2.5: Il dispositivo Jarvik 2000.



Figura 2.6: Il dispositivo Jarvik 2000 per uso pediatrico.

Il DeBakey VAD (Figura 2.7) ha una lunghezza di 86 mm, una larghezza di 25 mm e un peso di 95 g. Le dimensioni contenute estendono l'impianto a persone di corporatura esile (come donne piccole e persino bambini). È alimentato tramite un piccolo cavo percutaneo flessibile e presenta un minor rischio di infezione rispetto ai dispositivi più grandi. Un altro vantaggio di questo VAD a flusso assiale è la semplicità nel suo design. Con una sola parte mobile, il dispositivo fornisce un flusso continuo dal ventricolo sinistro con una portata fino a 10 l/min e presenta il vantaggio teorico di essere più durevole dei dispositivi pulsatili. Le prime esperienze suggeriscono che il DeBakey VAD è più facile da impiantare, con tempi di impianto chirurgico di circa 1,5 ore. Per concludere la qualità della vita del paziente è migliorata [23].

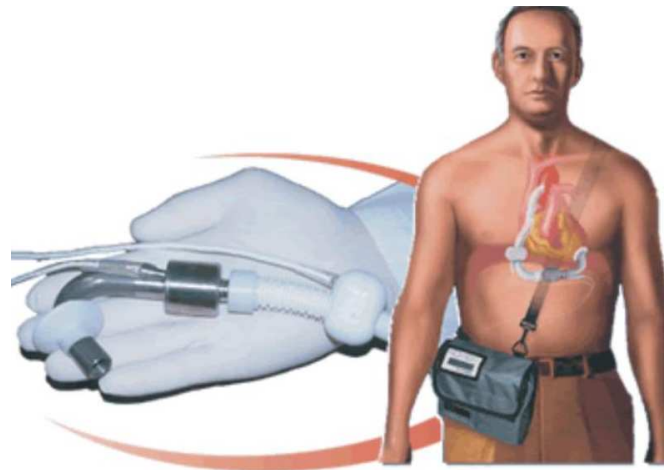


Figura 2.7: Il dispositivo DeBakey VAD e rappresentazione schematica di impianto.

2.1.3 VAD DI TERZA GENERAZIONE

La terza generazione di VAD è caratterizzata da dispositivi attuati da una pompa a flusso continuo centrifugo con un rotore (*impeller*) sospeso nel percorso del flusso sanguigno, per mezzo di cuscinetti contactless, mediante levitazione magnetica o idrodinamica. Questo ultimo sistema permette di mantenere sospesa la girante senza alcun tipo di contatto meccanico, annullando così gli effetti dovuti all'usura da attrito e riducendo la generazione di calore. Tutto ciò conferisce ai dispositivi di questa generazione superiori durabilità ed affidabilità. Esempi di questi VAD sono il VentrAssist (Ventracor, Sydney, Australia), il DuraHeart (Terumo, MI, USA), HVAD (HeartWare Corporation, FL, USA), l'EVAHEART (Sun Medical Technology Research Corporation, Negano, Japan) e l'HeartMate III con tecnologia MagLev (Abbott Laboratories, IL, USA) [19][24]. Il dispositivo VAD di terza generazione più impiegato è l'HeartMate III.

VentrAssistTM (Figura 2.8) è un LVAD centrifugo di terza generazione. Consiste in una pompa ematica che viene impiantata in una piccola tasca creata sul lato sinistro del corpo, sotto il diaframma e dietro la guaina del muscolo retto posteriore. Una cannula, collegata al ventricolo sinistro, porta il sangue dal cuore al VentrAssistTM e una seconda cannula dal VentrAssistTM all'aorta ascendente. Un sottile elettrocateretere percutaneo proveniente dalla pompa esce dal corpo nel quadrante superiore destro e si collega a un controller. Il controller è alimentato da batterie ricaricabili indossate su una cintura esterna o uno zaino. Il controller gestisce le batterie, dispone di allarmi utente acustici e visivi e registra e visualizza i parametri di sistema, come la velocità della pompa, la potenza e il flusso stimato. Il VentrAssistTM pesa 298 g, misura 60 mm di diametro e funziona a 1800-3000 giri al minuto (rpm) nell'impostazione normale. I componenti della pompa ematica sono sigillati ermeticamente in un alloggiamento in titanio. Il VentrAssistTM ha solo una parte mobile, la girante [25].



Figura 2.8: Il dispositivo VentrAssist™.

HeartMate 3 è una pompa a flusso centrifugo con un motore senza cuscinetti, a levitazione completamente magnetica insieme a un supporto magnetico attivo (Figura 2.9). Il motore incorpora una tecnologia contactless ed è costituito dal rotore con magneti passivi per l'azionamento, dal cuscinetto, dallo statore con bobine elettromagnetiche per l'azionamento e la levitazione, dai sensori e dal microcontrollore. L'applicazione di pompe ematiche rotative con rotori a levitazione magnetica migliora l'impiantabilità del LVAD per un arco di tempo da 10 a 15 anni. Il volume occupato dalla pompa HeartMate 3 è circa un terzo di HeartMate I e meno di tre volte quello di HeartMate II. L'HeartMate 3 è in grado di pompare fino a 10 l/min di sangue, consentendo ai pazienti di impegnarsi in più fasi di attività fisica, facilitando la perdita di peso, l'aumento muscolare e un miglioramento generale della salute. Rispetto ai precedenti tipi di VAD, questo LVAD si distingue per caratteristiche quali le dimensioni ridotte e la posizione nello spazio pericardico. Non richiede la preparazione di una tasca nel torace per l'impianto. La presenza di un rotore senza contatto e senza attrito rende il dispositivo più durevole e riduce al minimo lo stress da taglio sulle componenti del sangue, minimizzando il rischio di complicanze postoperatorie. Una nuova caratteristica è la capacità di creare una specie di pulsazione, grazie a variazioni controllate della velocità della girante, producendo una frequenza cardiaca di 30 battiti al minuto. Questa caratteristica distingue HeartMate 3 dagli altri LVAD approvati dalla FDA. Il design della pompa ha lo scopo di ridurre i danni ai globuli rossi, l'anticoagulazione e quindi il rischio di sanguinamento, la formazione di trombi. L'HeartMate 3 ha ricevuto il marchio CE nel 2015 [26].



Figura 2.9: A destra è mostrato l'impianto di un dispositivo HeartMate 3; a sinistra è riportato lo spaccato del dispositivo con particolare attenzione sul largo percorso sanguigno.

I criteri emodinamici affinché sia possibile l'impianto dei VAD sono di seguito riportati: indice cardiaco $< 2 \text{ l/min/m}^2$, pressione sistolica $< 80 \text{ mmHg}$ nonostante supporto inotropo, pressione capillare polmonare $> 20 \text{ mmHg}$ e terapia medica massimale comprendente farmaci inotropi e IABP² [27].

2.2 TOTAL ARTIFICIAL HEART (TAH)

Il cuore artificiale totale (TAH) rappresenta un'alternativa al trapianto e comporta una sostituzione totale dell'organo del paziente con un dispositivo meccanico. Nel 1935 l'ingegnere aeronautico Charles Lindbergh realizzò la prima pompa a perfusione che permetteva la circolazione del sangue durante interventi chirurgici e grazie all'aiuto del chirurgo Alexis Carrell dimostrò al mondo che un dispositivo meccanico totalmente realizzato dall'uomo consentiva di mantenere la funzione circolatoria e respiratoria di un organo vivo all'esterno del corpo, in un ambiente artificiale.

La ricerca sul tema del cuore artificiale totale iniziò negli USA nel 1963 sotto l'impulso del Congresso americano; tuttavia, incontrò presto numerosi ostacoli come: l'emocompatibilità, l'adattamento del funzionamento alle esigenze fisiologiche del paziente, la miniaturizzazione, la fonte di energia portatile e l'affidabilità a lungo termine.

Il primo TAH, chiamato Liotta-Heart, fu impiantato da Denton Cooley nel 1969 a Houston (Texas, USA) in un paziente maschio di 47 anni che sopravvisse per 65 ore fino a quando non fu possibile il trapianto di cuore. Questo primo TAH, di poliestere e silicone connesso ad un

² contropulsatore aortico: si tratta di un dispositivo meccanico per il ventricolo sinistro costituito da un catetere con palloncino che viene collocato nell'aorta ed è collegato ad un dispositivo esterno che permette di gonfiare e sgonfiare il palloncino in sincronia con l'attività del cuore; viene gonfiato durante la diastole e sgonfiato durante la sistole. Il dispositivo riduce il carico di lavoro del cuore, permettendogli di pompare più sangue.

compressore esterno [28][29], fu sviluppato dal chirurgo argentino Domingo Liotta assunto al Baylor College of Medicine di Houston come direttore del programma per il cuore artificiale da Michael DeBakey nel 1961. Il successivo TAH, chiamato Jarvik-7, fu sviluppato dal fisico Robert Jarvik e fu impiantato nel 1982 a un dentista in pensione. Tale dispositivo era costituito da due pompe alimentate da un compressore dal peso di 180 chilogrammi. Il paziente sopravvisse 112 giorni, ma non poté mai essere dimesso per via del compressore non trasportabile. Il cuore Jarvik-7 suscitò un notevole interesse nei media. Nel frattempo, il cuore originale Jarvik-7 fu ulteriormente migliorato, venne poi denominato CardioWest e finalmente immesso sul mercato con il nome di Syncardia TAH. Il Syncardia TAH ha due ventricoli ad azionamento pneumatico, dotati di due valvole meccaniche ciascuno. È stato originariamente impiantato principalmente in Europa (Francia e poi Germania). Nel 2004, il dispositivo è stato approvato dalla FDA come BTT, consentendone l'impianto in diversi centri cardiocirurgici statunitensi. Grazie all'introduzione dei driver portatili nel 2010, i pazienti da allora poterono essere dimessi e l'utilizzo del Syncardia TAH venne esteso.

In 30 anni ne sono stati impiantati più di 1700. La società ha ricevuto nel 2012 un'esenzione per i dispositivi umanitari al fine di testare il suo TAH per la DT, ma non ha ancora iniziato le sperimentazioni cliniche per questa indicazione. Il paziente sopravvissuto più a lungo con il Syncardia TAH è stato operato a Padova e portato con successo al trapianto di cuore dopo quattro anni di supporto.

Il Syncardia TAH ha ventricoli da 70 ml, che non si adattano a donne più piccole e pazienti adolescenti. Nel frattempo, Syncardia ha sviluppato una versione più piccola con ventricoli da 50 ml. Robert Jarvik in seguito fondò la Jarvik Heart che realizzò il Jarvik 2000 un LVAD a ricarica wireless, impiantato per la prima volta nel 2018 in Kazakistan [28].

Nel 1990 iniziò la realizzazione dell'AbioCor® TAH, sviluppato dalla società AbioMed e impiantato per la prima volta nel 2001 in un paziente escluso dalla lista trapianti [30]. È stato il primo cuore artificiale al mondo completamente impiantabile e completamente autonomo. La batteria interna è caricata da un sistema di trasferimento transcutaneo di energia (TET). Un uomo di 71 anni è sopravvissuto per 17 mesi con l'AbioCor TAH. Uno studio di fattibilità su quattordici pazienti con end-point della sopravvivenza a 60 giorni, ha portato a un rifiuto iniziale da parte del comitato consultivo dei dispositivi del sistema circolatorio della FDA. Nel 2006, la FDA ha approvato l'AbioCor TAH come dispositivo per uso umanitario a causa del suo mercato limitato per i pazienti non idonei al trapianto.

Il SynCardia TAH, grazie alla sua elevata affidabilità, rimane uno dei cuori artificiali più impiantati al mondo, con un tasso di sopravvivenza tra il 72 e l'86% ad un anno dall'intervento [31].

Lo sviluppo del CARMAT TAH è iniziato nel 1993 a Parigi da un gruppo guidato da Alain Carpentier in collaborazione con un gruppo di ingegneri di Matra Defense, una consociata di Airbus Group (allora EADS). Nel 2008 è stata fondata una società (CARMAT SAS) per accelerare lo sviluppo e la produzione del dispositivo. Nello stesso anno fu annunciato lo sviluppo di un cuore artificiale totale innovativo, caratterizzato da [32]:

- biocompatibilità: le superfici a contatto con il sangue sono totalmente realizzate con materiali bio ed emo-compatibili, riducendo notevolmente il rischio di trombosi;
- pulsatilità: il dispositivo è dotato di due pompe elettroidrauliche che riproducono le fasi di sistole e diastole e contiene quattro valvole biologiche per regolare il flusso di sangue;
- auto-regolazione: è un dispositivo "intelligente", che grazie all'integrazione di sensori e di intelligenza artificiale, è in grado di adattarsi ai bisogni fisiologici del paziente.

I primi prototipi di TAH erano concepiti con il fine di fornire assistenza alla circolazione dall'esterno, oggi invece la ricerca biomedica è focalizzata sullo sviluppo di dispositivi che mirano a sostituire permanentemente il cuore umano. Lo studio e la ricerca per la realizzazione di nuovi cuori artificiali totali innovativi, in grado di soddisfare requisiti come biocompatibilità, efficienza di pompaggio, impiantabilità totale, dimensioni e peso adeguati, migliore qualità di vita del paziente, stanno procedendo in tutto il mondo.

In generale, i criteri di eleggibilità per l'impianto di un TAH sono [33]:

- pazienti inseriti in lista di attesa per il trapianto cardiaco con condizioni cliniche che possono metterli in pericolo di vita nelle 48 ore successive o che rischiano di diventare ineleggibili al trapianto;
- indice cardiaco < 90 mmHg o pressione venosa centrale > 18 mmHg e/o 2 farmaci inotropi;
- resistenze vascolari polmonari < 8 unità Wood;
- assenza di infezioni sistemiche;
- assenza di insufficienza epatica o renale;
- livello di anticorpi citotossici $< 10\%$.

Di seguito verranno riportati i principali modelli di cuori totali artificiali e le loro caratteristiche specifiche.

2.2.1 SYNCARDIA TAH

SynCardia (CardioWest) TAH (Figura 2.10) è un cuore totale artificiale ad azionamento pneumatico. Occupa un volume complessivo di 400 cc una volta inserito nel torace ed ha un peso pari a 160 g. I ventricoli protesici sono prodotti in poliuretano e innestati agli atri mediante apposite cuffie. Quattro protesi valvolari meccaniche monodisco (Medtronic-Hall, Medtronic Inc) controllano l'unidirezionalità del flusso di sangue: hanno diametri di 27 mm per le valvole di entrata e 25 mm per le valvole di uscita. Ogni ventricolo ha un volume di 70 ml e comprende un diaframma in silicone che separa il sangue dalla camera pneumatica. L'iniezione pulsata di aria compressa permette il movimento ciclico del diaframma e quindi il riempimento e lo svuotamento di sangue dai ventricoli, che sono collegati ad una console esterna tramite 2 driveline (Figura 2.11). L'avvento delle drivers mobili (Companion II) e drivers portatili (Excor TAH-t e Freedom) ha permesso una maggiore mobilità ai pazienti [34].

Il Syncardia riesce a vincere una pressione di 180-200 mmHg dal ventricolo sinistro, 30-60 mmHg dal ventricolo destro e ha una frequenza di funzionamento di 1,7-2 Hz. Questo dispositivo ha ricevuto l'approvazione dalla FDA [35], [36].

Il Syncardia presenta alcune limitazioni: può comportare infezioni, principalmente dovute alle connessioni transcutanee, sanguinamento, trombosi, collasso dei reni e anemia cronica.

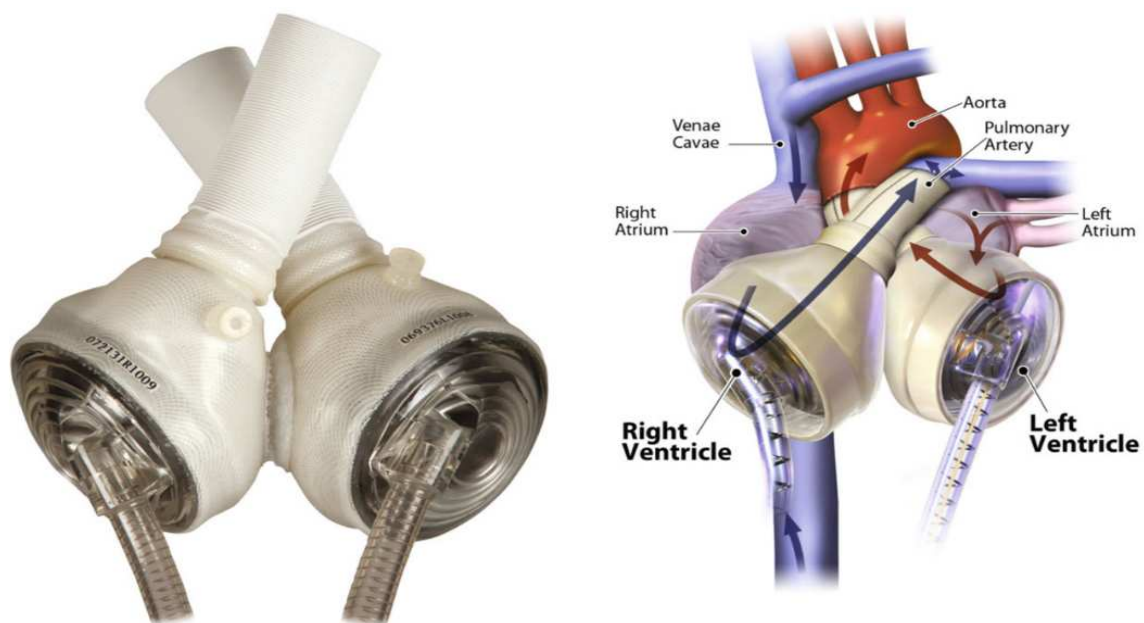


Figura 2.10: Il dispositivo SynCardia TAH e le connessioni ai vasi.



Figura 2.11: Rappresentazione schematica di impianto del dispositivo SynCardia TAH.

2.2.2 ABIOCOR

Il sistema AbioCor IRH è il primo sistema cardiaco artificiale che non richiede linee percutanee o la necessità di accesso percutaneo. Questo sistema è costituito da componenti sia esterne che interne. I quattro componenti interni sono l'unità toracica AbioCor, la batteria, il controller e la bobina per il trasferimento transcutaneo di energia (TET) (Figura 2.12). L'unità toracica AbioCor (Figura 2.13) viene collocata nel torace in posizione ortotopica dopo l'escissione dei ventricoli. L'unità toracica è costituita da un convertitore di energia e da due camere di pompaggio che fungono da ventricoli sinistro e destro. Il convertitore di energia è situato tra i ventricoli e contiene una pompa centrifuga miniaturizzata ad alta efficienza che funziona in modo unidirezionale per pressurizzare un fluido idraulico a bassa viscosità. Una valvola di commutazione a due posizioni viene utilizzata per alternare la direzione del flusso idraulico tra le camere di pompaggio sinistra e destra, che si traduce in una sistole sinistra e destra alternate. La velocità della valvola di commutazione determina la velocità di battimento del dispositivo e può essere variata tra 75 e 150 BPM, risultando in una gamma di flussi da 4 a 8 l/min.

È presente una camera di equilibrio atriale che consente di ridurre la gittata sistolica destra per mantenere l'equilibrio destro e sinistro. Una parte del fluido idraulico viene deviata nella camera di bilanciamento anziché nella camera di pompaggio idraulica destra. La girante del motore della pompa e la valvola di commutazione sono le principali parti mobili del convertitore di energia. Tutte le parti a diretto contatto con il sangue dell'unità toracica AbioCor, comprese le valvole a tre lembi (diametro interno 24 mm), sono in polietere uretano (Angioflex [ABIOMED, Inc, Danvers, MA]), che assicura una superficie liscia e continua dai polsini di afflusso agli innesti di deflusso.

La batteria interna è agli ioni di litio ed è in grado di alimentare l'unità toracica per brevi periodi di tempo (fino a 20 minuti). Il controller interno aziona il convertitore di energia nell'unità toracica, monitora i componenti impiantati e trasmette i dati sulle prestazioni del dispositivo a una console al posto letto tramite la telemetria a radiofrequenza (RF). Queste trasmissioni RF dal controller interno alla console esterna forniscono informazioni, tra cui la telemetria continua in tempo reale delle forme d'onda della pressione idraulica, i parametri operativi del sistema, lo stato della batteria, la temperatura dei componenti e gli eventuali allarmi [37].

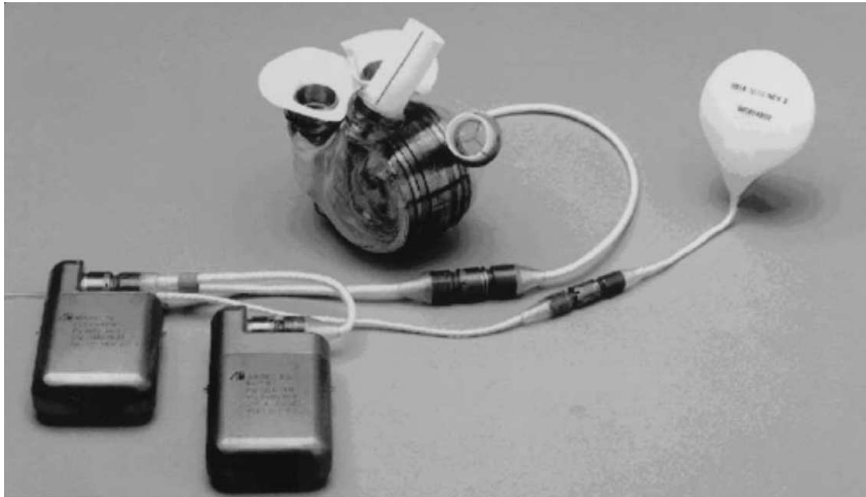


Figura 2.12: I componenti impiantabili del dispositivo AbioCor TAH.



Figura 2.13: L'unità toracica del dispositivo AbioCor TAH.

2.2.3 BIVACOR

Il BiVACOR-TAH (Texas Heart Institute e BiVACOR Inc, Houston, Texas, TX, USA) (Figura 2.14) è un sistema rotante miniaturizzato completamente impiantabile. È costituito da due palette posizionate su un mozzo rotante che formano una girante centrifuga a doppia faccia (Figura 2.15). La rotazione della girante genera un flusso sanguigno continuo per la circolazione

polmonare e sistemica. La gittata cardiaca dipende dalla velocità di rotazione, dal precarico e dal postcarico. La bassa sensibilità di precarico e la complementare alta sensibilità al postcarico della pompa rotativa potrebbero potenzialmente causare eventi di aspirazione non voluti. Queste ultime vengono però evitate grazie ad un movimento assiale anticipato del rotore che permette quindi di mantenere le variazioni fisiologiche del flusso polmonare e sistemico ad una velocità operativa costante. Il dispositivo è in grado di pompare più di 8 l/min da ciascuno dei suoi lati.

Al fine di massimizzare la capacità di esercizio, sono in fase di sviluppo vari sistemi di controllo. Il BiVACOR-TAH è attualmente in fase di test in un modello animale cronico [38].



Figura. 2.14: Il dispositivo BiVACOR-TAH.

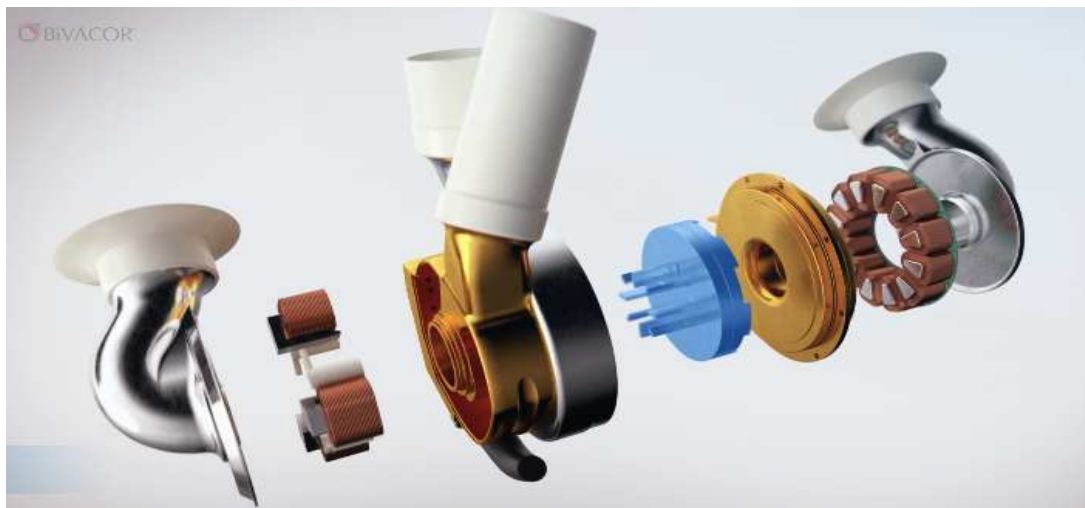


Figura 2.15: Vista esplosa dei componenti del dispositivo BiVACOR-TAH.

2.2.4 REINHEART

Il ReinHeart TAH (Dipartimento di ingegneria medica applicata e ReinHeart TAH GmbH, Aquisgrana, Germania) (Figura 2.16) è un sistema pulsatile completamente impiantabile, attualmente in fase di sviluppo. L'elemento centrale dell'unità pompante è un motore lineare azionato elettromagneticamente, che consente il riempimento dei ventricoli artificiali ed è sensibile alla pressione imitando il meccanismo di Frank-Starling del cuore naturale senza la necessità di sensori di pressione. A seconda della frequenza del battito e del volume di riempimento, il sistema può generare una gittata cardiaca di 7,5 l/min. Le valvole di afflusso e deflusso sono meccaniche (SJM; St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, USA). I ventricoli artificiali sono costituiti da un copolimero termoplastico altamente biocompatibile. Un sistema TET viene utilizzato come trasferimento di energia. L'unità di controllo interna è costituita da batterie ricaricabili al litio, da un sistema elettronico motorizzato, da un raddrizzatore per la trasmissione di energia transcutanea e da un microcontrollore la cui funzione è quella di monitorare il funzionamento del sistema TAH (Figura 2.17). Una camera di compliance regola l'equilibrio tra il ventricolo sinistro e destro. In base ai test di durata a lungo termine delle parti meccaniche (molle e cuscinetti), ReinHeart TAH può garantire in sicurezza il supporto circolatorio per almeno cinque anni. Il sistema è attualmente in fase di test in un modello animale subcronico [38].

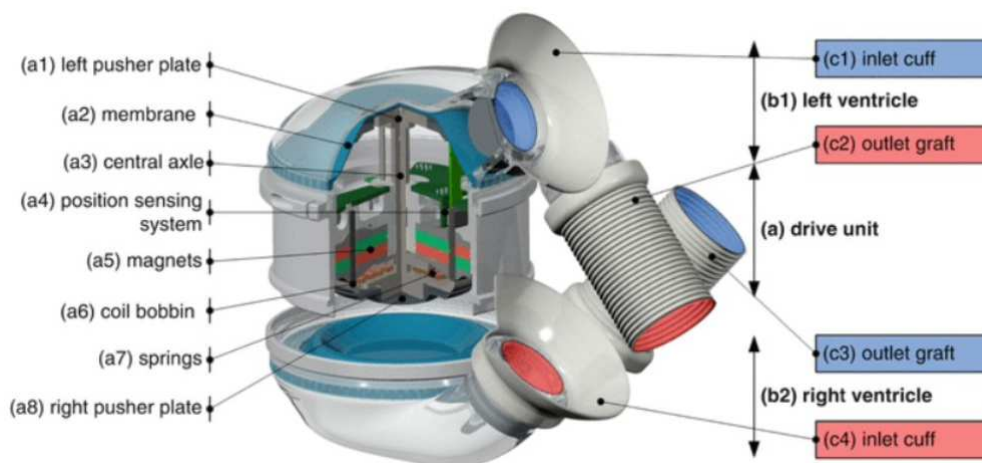


Figura 2.16: Vista esplosa del dispositivo ReinHeart TAH.

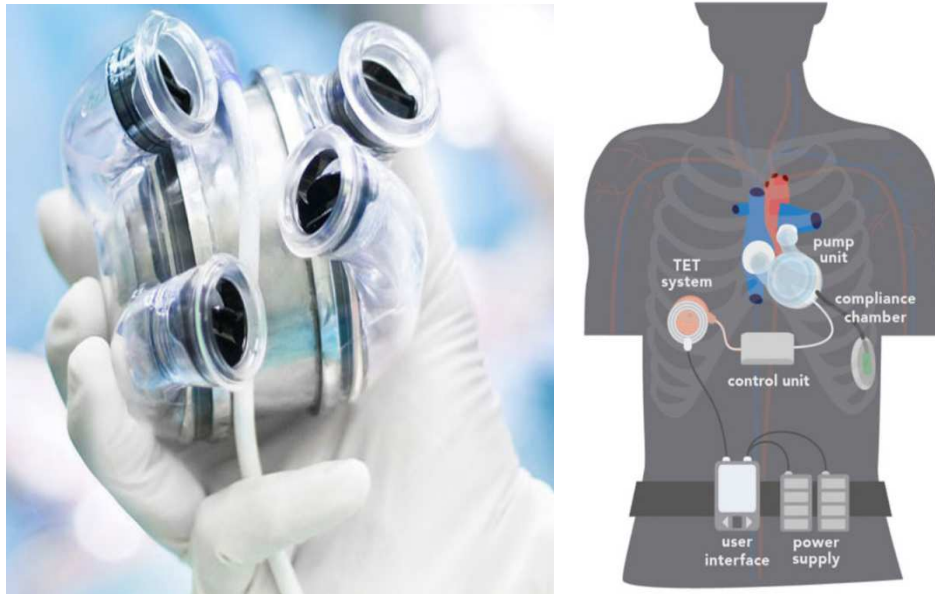


Figura 2.17: Il dispositivo ReinHeart TAH e il relativo schema di impianto.

2.2.5 CARMAT TAH

Il CARMAT-TAH (CARMAT, Vélizy Villacoublay, Francia) (Figura 2.18), attualmente commercializzato con il nome di Aeson TAH, è un sistema elettroidraulico completamente impiantabile. Il movimento della pompa idraulica determina lo spostamento sincrono di due membrane in materiale ibrido, una per ventricolo, che producono un flusso sanguigno pulsatile. La frequenza del battito e la gittata cardiaca sono regolate automaticamente da sensori di pressione integrati, che forniscono informazioni sul precarico venoso e sul postcarico arterioso. Il flusso sanguigno risultante varia da 2 a 9 l/min, a seconda delle esigenze del paziente. I sensori, l'elettronica e il microprocessore che regolano il sistema sono incorporati all'interno della protesi. Sebbene ciò possa ridurre il rischio di errori dell'interfaccia utente, i componenti difettosi non possono essere sostituiti senza espantare il dispositivo. La protesi è stata progettata per imitare la forma del cuore naturale. Con il volume dei ventricoli (65 ml ciascuno), del liquido di attivazione e dei componenti incorporati, il volume di spostamento è di almeno 750 ml [39].

Al fine di massimizzare la biocompatibilità e diminuire la trombogenicità del sistema, le membrane flessibili sono costituite da pericardio bovino trattato con glutaraldeide mentre le valvole di afflusso e deflusso sono biologiche (Carpentier Edwards; Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) (Figura 2.19).

Nel contesto di uno studio di fattibilità che esaminava la sopravvivenza a 30 giorni, il CARMAT-TAH è stato impiantato in quattro pazienti non idonei al trapianto, a rischio imminente di morte. Tre pazienti hanno raggiunto l'endpoint dello studio, sopravvivendo

rispettivamente a 74, 270 e 210 giorni. Di recente, CARMAT ha annunciato l'avvio della sperimentazione cardine prospettica multicentrica volta a ottenere la certificazione CE per il suo sistema TAH. Il primo impianto è stato eseguito nel settembre 2016 presso l'ospedale Pitié-Salpêtrière ed è stato seguito da un impianto nell'ottobre 2017 presso il National Research Center for Cardiac Surgery di Astana/Kazakistan e da un impianto nel novembre 2017 presso il Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare presso l'Istituto di Medicina Clinica e Sperimentale di Praga, Repubblica Ceca [38]. CARMAT ha ricevuto l'approvazione dalla Food and Drugs Administration (FDA) nel febbraio 2021 per condurre un primo studio di fattibilità della loro piattaforma di cuore artificiale totale negli Stati Uniti. In precedenza, avevano ricevuto l'approvazione della FDA all'inizio del 2020 per arruolare 10 soggetti idonei al trapianto per l'impianto; tuttavia, questa recente approvazione incorporerà una nuova versione migliorata del dispositivo (Figura 2.20). Secondo le dichiarazioni dell'azienda, erano già in grado di formare tre centri statunitensi nel 2020 nonostante la pandemia e la loro prima iscrizione era prevista nel primo trimestre del 2021. Questa notizia segue da vicino il recente ottenimento della marcatura CE per la loro piattaforma Aeson TAH nel dicembre 2020, che ne consente l'uso nei paesi affiliati come indicazione bridge-to-transplant. I pazienti sono eleggibili per Aeson TAH se hanno insufficienza cardiaca biventricolare allo stadio terminale ma non sono candidati per il dispositivo di assistenza ventricolare sinistra o la terapia medica massimale. Devono anche avere probabilità di ricevere un trapianto di cuore entro 180 giorni dall'intervento [40].

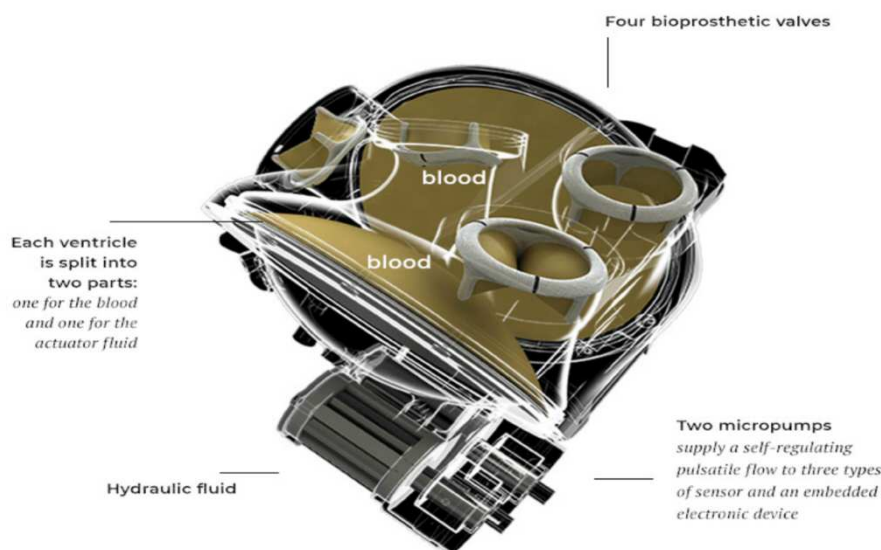


Figura 2.18: Vista del dispositivo Aeson TAH in cui è possibile notare le valvole biologiche, le membrane ibride e le turbine che permettono il movimento del fluido.

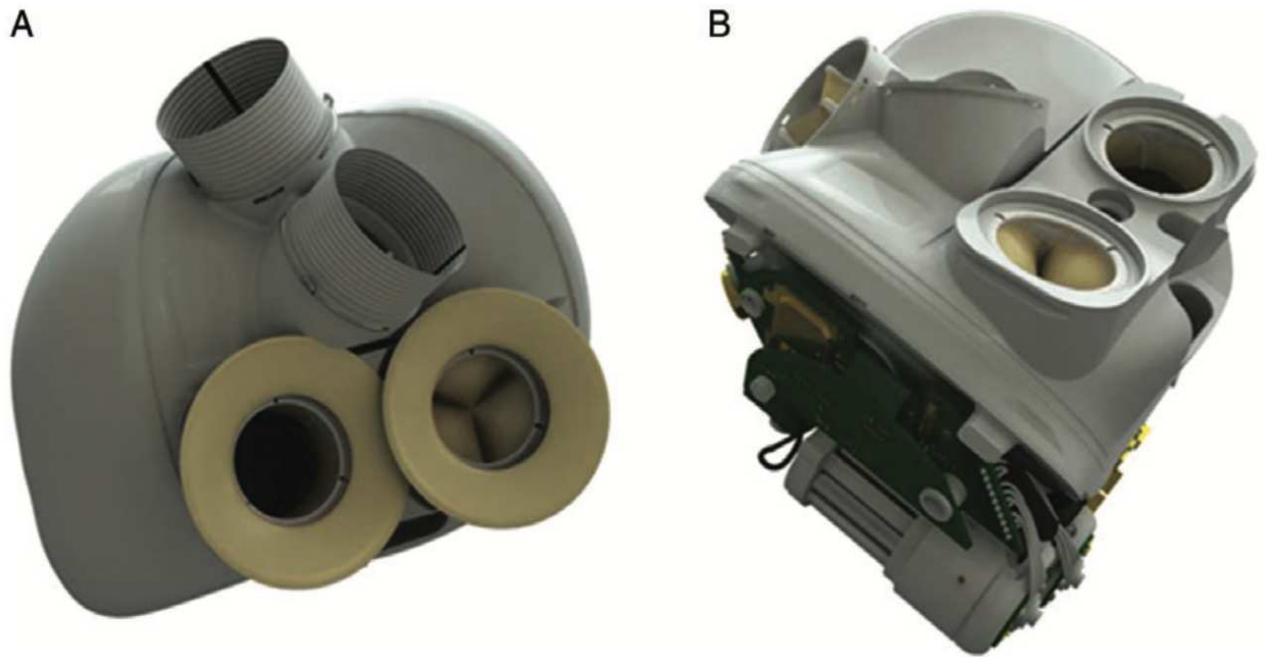


Figura 2.19: A) Struttura esterna del CARMAT TAH, con in evidenza le flange di sutura atriale e i condotti di eiezione. B) Vista parzialmente aperta dell'elettronica incorporata e dei gruppi motore-pompa.

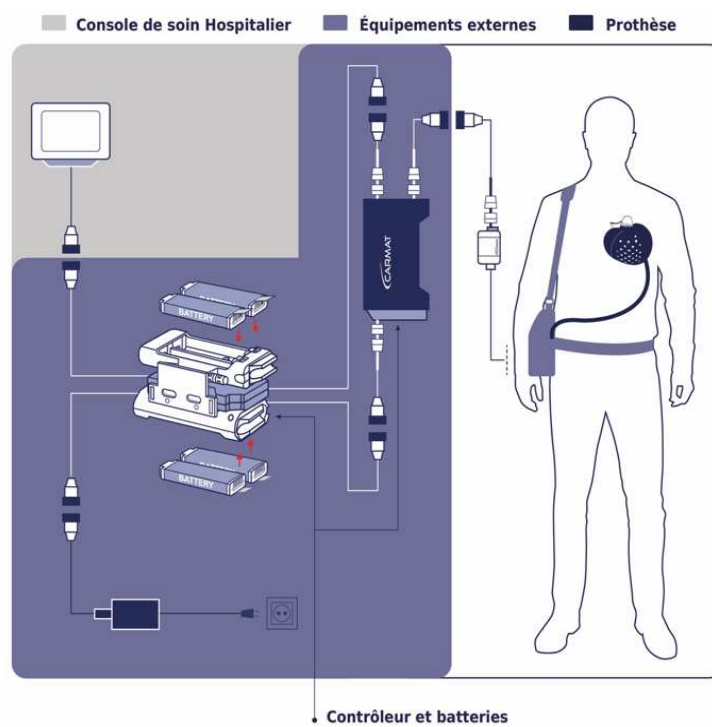


Figura 2.20: Il più recente dispositivo Aeson TAH e rappresentazione schematica di impianto.

CAPITOLO 3: CONCEPT E SVILUPPO DEL NUOVO PROTOTIPO DI TAH

Il progetto “Heart-Up”, in corso presso l’Università di Padova attraverso la collaborazione tra gruppi di ricerca che afferiscono a dipartimenti di area medica e di area ingegneristica, ha per obiettivo la realizzazione di un cuore totale artificiale innovativo: il dispositivo dovrà assicurare prestazioni analoghe a quelle del CARMAT-TAH ma con caratteristiche di migliorata emocompatibilità e con la possibilità di gestire diastole e sistole sincrone tra le due camere ventricolari.

Verranno di seguito riportati i requisiti di progetto alla base dello sviluppo del prototipo di TAH.

3.1 REQUISITI E SPECIFICHE DI PROGETTO

I componenti principali di un cuore artificiale possono essere suddivisi in cinque sistemi, come evidenziato nel 1972 da Tetsuzo Akutsu [41]:

- la fonte di energia;
- il sistema di controllo e di funzionamento;
- il sistema di conversione dell’energia;
- l’attuatore;
- le parti a contatto con il sangue.

Le caratteristiche di progetto devono rispondere a vincoli in termini di geometria, funzione e biocompatibilità. I vincoli che dovranno essere imposti al dispositivo innovativo sono [42]:

- dimensioni (Figura 3.1): altezza massima 120-130 mm, larghezza e profondità non superiori ad 80-90 mm;
- peso inferiore ad 800 grammi;
- estesa possibilità di impianto (anche su donne e adolescenti);
- flusso pulsatile;
- totalmente impiantabile, con riduzione al minimo del rumore;
- sistema di alimentazione integrato e con un’autonomia prolungata;
- portata compresa tra 6-8 litri al minuto;
- utilizzabile come terapia BTT e DT;
- dotato di sensori per la regolazione automatica dei parametri di funzionamento, in grado di adattarsi al bisogno fisiologico del paziente;
- resistente alla fatica meccanica;
- resistente alla degradazione dei materiali;

- semplicità delle procedure di impianto ed espianto;
- migliorata emocompatibilità delle superfici a contatto con il sangue grazie all'impiego di membrane ibride, per ridurre la necessità di terapia anticoagulante/antiaggregante.

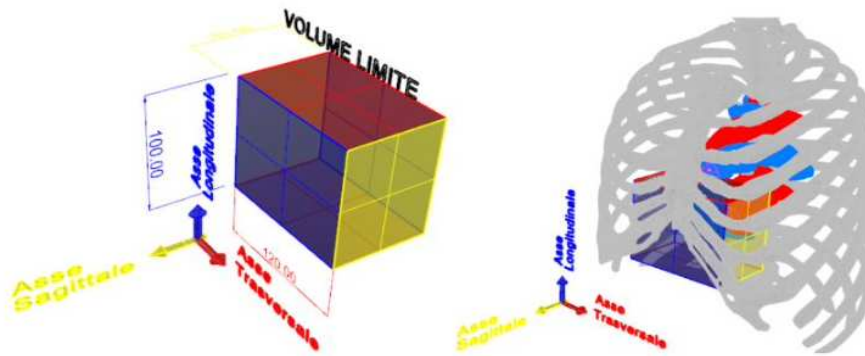


Figura 3.1: Rappresentazione 3D dell'ingombro stimato per il TAH innovativo in relazione alle dimensioni della cassa toracica di un individuo di media corporatura.

3.2 PROGETTO HEART-UP

Il progetto “HEART-UP” ha come obiettivo preliminare lo sviluppo di una camera ventricolare innovativa, in grado di soddisfare i requisiti definiti nel precedente paragrafo. Le specifiche del progetto del prototipo di camera ventricolare sono:

- portata media di circa 8 l/min per un numero di battiti non superiore a 100 bpm;
- portata minima di circa 5 l/min;
- azionamento con attuttore elettromagnetico in grado di vincere una contropressione di 100-120 mmHg con uno spostamento dell'attuttore di 15 mm;
- utilizzo di materiali ibridi emocompatibili;
- utilizzo di valvole cardiache biologiche per l'unidirezionalità del flusso.

Sicuramente innovativo è il materiale per la produzione delle camere ventricolari: si tratta infatti di un materiale ibrido creato dall'unione di un polimero di sintesi, il ChronoFlex ARLT con spessore di circa 1 mm (a contatto con l'attuttore) e pericardio porcino decellularizzato (Figura 3.2), a diretto contatto con il sangue.



Figura 3.2: Tessuto pericardico decellularizzato di derivazione porcina.

Il polimero, prodotto dalla società AdvanceSource Biomaterials (Wilmington, Massachusetts, USA), è un policarbonato uretano aromatico altamente emocompatibile.

Il pericardio viene decellularizzato per rimuovere tutto il materiale cellulare e nucleare dalla matrice extracellulare (ECM) al fine di scongiurare le possibili reazioni avverse, mantenendo inalterate le proprietà meccaniche della ECM. La decellularizzazione viene effettuata seguendo il protocollo TERGICOL che comprende trattamenti chimici, enzimatici, fisici e meccanici (Figura 3.3).

Il primo step prevede l'utilizzo di soluzioni ipertoniche e ipotoniche, che inducono la lisi cellulare per shock osmotico. Si utilizzano poi in successione il Tergitol, che è un detergente non ionico, che blocca le interazioni tra DNA e proteine, lipidi e proteine e lipidi e lipidi; e il sodio colato, un detergente ionico che solubilizza le membrane cellulari e nucleari, denaturando le proteine. In seguito, si utilizzano dei solventi per causare la lisi cellulare per disidratazione e per eliminare i lipidi. Infine, si effettua un trattamento con Benzonase, un enzima che scinde le catene di acidi nucleici in frammenti più piccoli.

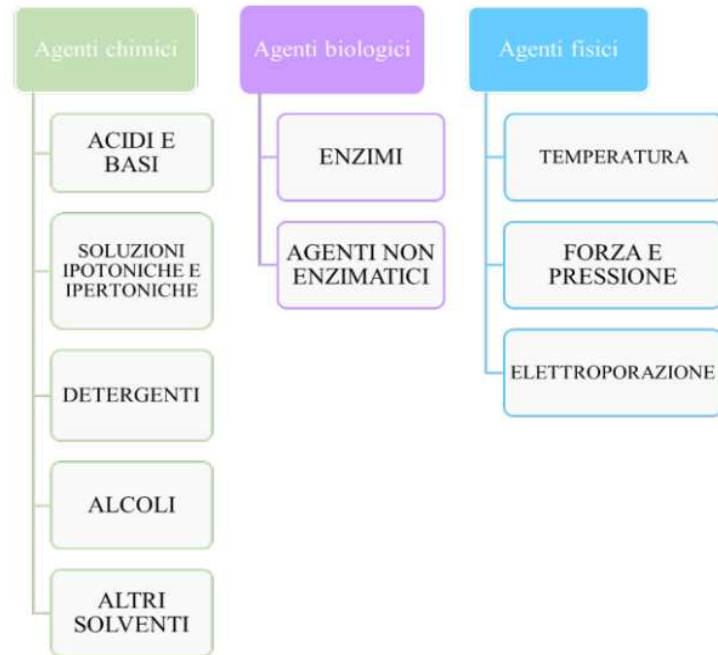


Figura 3.3: Schema dei trattamenti del protocollo di decellularizzazione TERGICOL, divisi per tipologia.

Per verificare che il tessuto sia decellularizzato correttamente, si devono verificare almeno tre requisiti [43]:

- quantitativo di dsDNA minore di 50 ng/mg di tessuto secco;
- lunghezza dei frammenti di DNA minore di 200 paia di basi;
- l'analisi istologica non deve evidenziare nuclei cellulari visibili.

La membrana ibrida si ottiene mediante la tecnica di “solvent casting” versando il polimero in soluzione sul pericardio fissato in una cornice metallica (Figura 3.4) [44].



Figura 3.4: Membrana ibrida ottenuta mediante *solvent casting*.

Le norme internazionali che dettano i protocolli per la valutazione dei dispositivi medici a contatto con il sangue sono le ISO 10993 [45]. Tali norme prevedono che sia testata l'emocompatibilità dei dispositivi, in particolare le ISO 10993-4 vanno ad indagare quali reazioni comportano le interazioni tra il device e la circolazione sanguigna (risposta immunitaria, riparazione del tessuto, apporto di ossigeno e nutrienti, smaltimento dei metaboliti), mentre le ISO 10993-5 descrivono i test da realizzare per valutare la citotossicità in vitro.

3.3 PRIMO PROTOTIPO

Il primo prototipo di TAH del progetto "HEART-UP" è stato realizzato nel 2021, ed è costituito da camere ventricolari, chassis e connessioni per l'ingresso e l'uscita del sangue. Vengono riportati di seguito il render e la vista esplosa di questo prototipo rispettivamente nelle Figure 3.5 e 3.6.

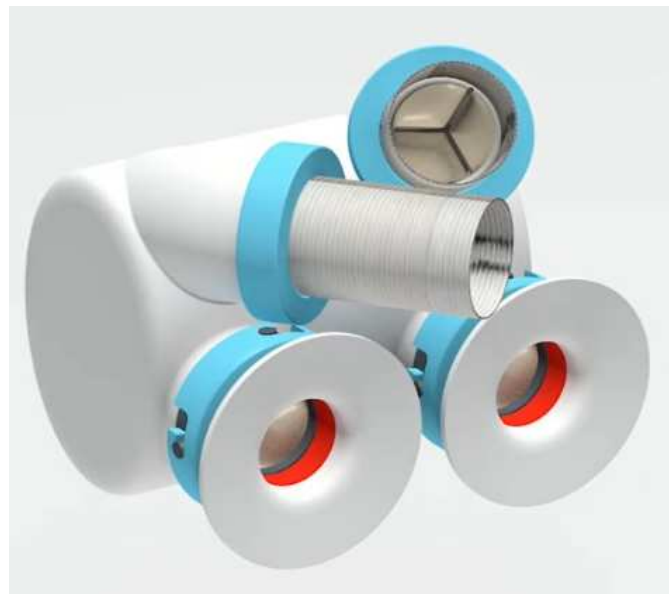


Figura 3.5: Render del primo prototipo di TAH.

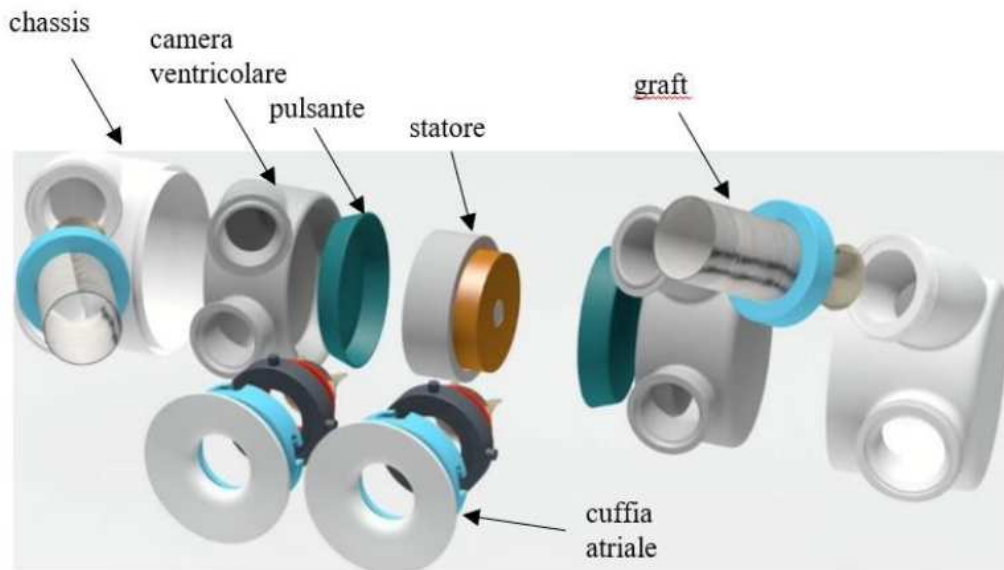


Figura 3.6: Vista esplosa del primo prototipo di TAH.

Questo primo TAH è caratterizzato da due camere ventricolari di volume interno pari a 140 cc, una sezione trasversale ellittica ed una larghezza di 40 mm. Entrambe le camere presentano la faccia del piatto ellittico che poggia sullo chassis, mentre la faccia caratterizzata dalla concavità (atta ad ospitare il pulsante di attuazione nelle fasi di spinta e di ritorno) è a contatto con il pistone (Figura 3.7). I condotti in ingresso ed in uscita delle camere ventricolari sono stati orientati opportunamente per le connessioni con le strutture anatomiche del paziente. L'unidirezionalità del flusso nei due ventricoli viene garantita da due valvole protesiche biologiche.

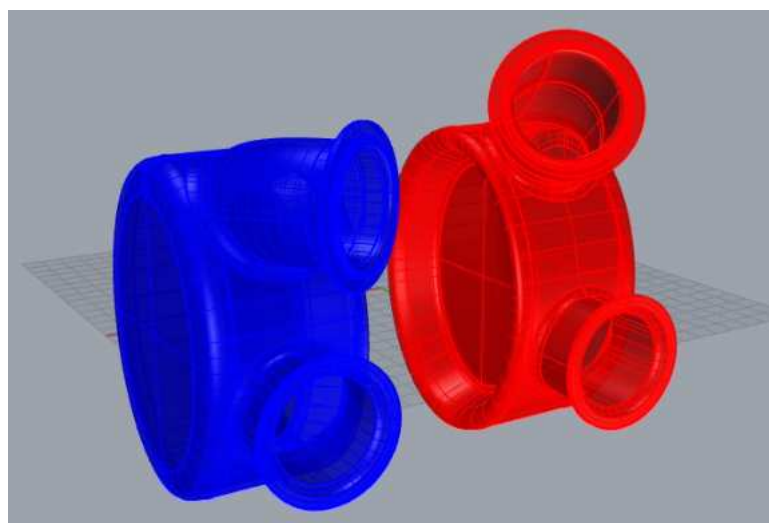


Figura 3.7: Vista delle camere ventricolari del primo prototipo di TAH: in blu la camera sinistra ed in rosso quella destra.

La scocca mostrata nella Figura 3.5 è stata realizzata con l'intento di rendere minimo l'ingombro complessivo del dispositivo, tenendo conto della presenza del motore elettromagnetico centrale di lunghezza presunta pari a 40 mm. Questa componente di attuazione deve comprimere sincronicamente entrambe le camere fornendo una spinta in ciascuno dei due versi per un massimo di 140 N (stimati attraverso prove a banco) in fase di compressione, allo scopo di vincere una contropressione di 120 mmHg. Lo chassis e le connessioni di ingresso e uscita sono state realizzate attraverso stampa 3D (Figura 3.8), utilizzando ABS e HIPS [46].

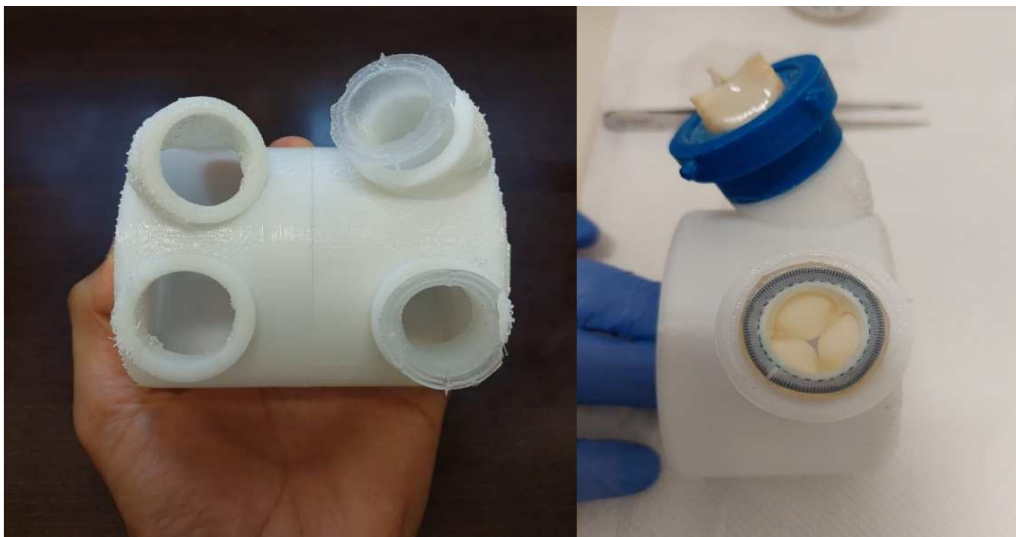


Figura 3.8: A sinistra è riportata la scocca al cui interno è stata inserita la camera ventricolare destra. A destra invece è mostrata la porzione destra della scocca contenente la camera ventricolare e le valvole cardiache biologiche.

La prima versione di camera ventricolare è stata realizzata in silicone mediante dip-coating, è stata testata a banco, tramite un attuatore lineare servo-idraulico in grado di spostare un piatto ellittico per produrre le fasi di riempimento (espansione della camera) e svuotamento (compressione della camera); sono state utilizzate taniche contenenti acqua posizionate all'altezza necessaria per avere valori di pressioni adeguati in prossimità delle connessioni per l'entrata e l'uscita; i raccordi tra il circuito idraulico e la camera ventricolare sono stati realizzati attraverso l'utilizzo di due innesti vascolari in Dacron (Figura 3.9). Infine, è stata effettuata una pesata per quantificare la portata del fluido in uscita. I risultati del test hanno evidenziato che la portata generata non è sufficiente mentre il dispositivo è però in grado di vincere una contropressione di 100 mmHg [46].



Figura 3.9: A sinistra è riportata la configurazione definitiva delle prove a banco eseguite sul primo prototipo di TAH. A destra invece la configurazione del prototipo con i raccordi alle condotte del sistema idraulico.

Durante le prove la scocca è stata posizionata orizzontalmente (Figura 3.9): in questa configurazione i raccordi di ingresso e di uscita risultano alla stessa altezza geodetica. Considerando il normale funzionamento del dispositivo, quest'ultimo deve essere in grado di lavorare sia in posizione orizzontale sia verticale, mantenendo il condotto di ingresso ad una altezza inferiore rispetto a quello di uscita. Questa configurazione del sistema risulta sfavorevole in quanto il flusso in uscita dalla camera ventricolare è costretto a vincere l'inerzia dovuta dalla forza di gravità.

3.4 NUOVO PROTOTIPO

3.4.1 CAMERA VENTRICOLARE

La progettazione della camera ventricolare si è basata sulla necessità di definire l'orientamento delle valvole di entrata e uscita e delle connessioni con gli atri e i vasi del paziente. L'intento è stato quello di realizzare una geometria che faciliti la procedura chirurgica di impianto del TAH. La definizione della disposizione valvolare è a tutti gli effetti un vincolo progettuale. In Figura 3.10 vengono rappresentate le porzioni terminali delle camere ventricolari, orientate secondo le direzioni definite per le valvole: in rosso sono rappresentate le estremità di entrata e di uscita per la camera ventricolare destra, mentre in blu quelle per la camera ventricolare sinistra.

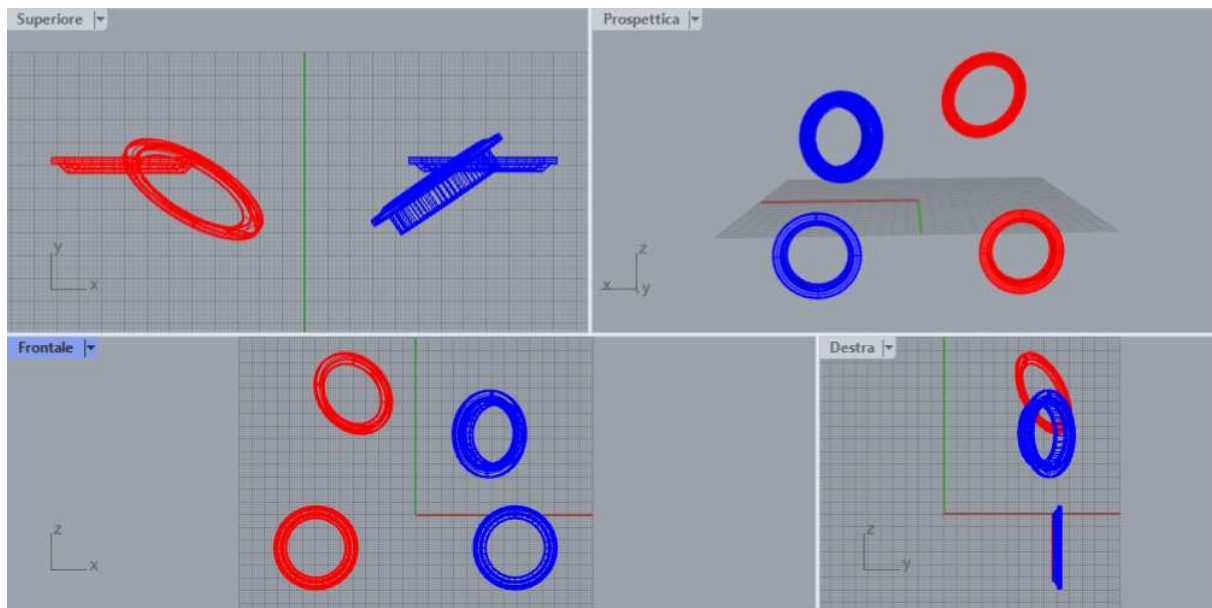


Figura 3.10: Differenti visualizzazioni delle estremità delle camere ventricolari, in blu vengono rappresentate le porzioni terminali della camera del ventricolo sinistro, in rosso quelle del destro.

Il diametro interno di ogni porzione terminale è di 23 millimetri, tale specifica è stata scelta per ospitare valvole cardiache di derivazione biologica (Mitroflow, Sorin Group USA Inc) (Figura 3.11). In aggiunta ad ogni componente è stato sagomato un invito al fine di incassare ed accogliere l'anello valvolare.



Figura 3.11: Valvola aortica biologica (Mitroflow, Sorin Group USA Inc).

La nuova camera ventricolare sinistra deve essere in grado, in fase di espulsione del fluido, di vincere una contropressione di 120 mmHg e sopportare un carico di lavoro maggiore rispetto alla camera destra. L'obiettivo posto per la nuova geometria è quello di ottenere una camera e un pistone che siano in grado di facilitare e favorire il moto del fluido, dal basso verso l'alto, per ottenere una portata maggiore in uscita, utilizzando un pistone adeguatamente sagomato per

migliorare il rendimento del sistema. La camera ventricolare è stata riprogettata a partire da una geometria ellissoidale per far sì che assuma la forma “a vescica”. La progettazione 3D delle componenti del TAH è stata effettuata con il software Rhinoceros 7.

In questo prototipo di TAH si è dovuto aumentare l’ingombro dell’attuatore elettromagnetico (paragrafo 3.4.4), le cui dimensioni di ingombro assiale sono state portate a 61 millimetri contro i 40 inizialmente previsti. Di conseguenza è stato ridotto a 30 millimetri lo spazio laterale per le camere ventricolari.

Al fine di rimanere nei vincoli progettuali, è necessario che l’ellissoide non superi le seguenti dimensioni:

- altezza: $H = 80/81$ mm
- larghezza: $L = 30$ mm
- profondità: $D = 60$ mm

La superficie dell’ellissoide presenta sviluppi tubolari per raggiungere le estremità valvolari nelle rispettive posizioni. Le suddette diramazioni sono state sagomate per estrusione di perimetri (linee chiuse giacenti sulla superficie dell’ellissoide e sulle estremità valvolari) lungo linee generate da punti di controllo [47]. Le curvature, realizzate al fine di evitare bruschi cambiamenti di direzione e spigoli, favoriscono lo scorrimento del fluido al loro interno possibilmente minimizzando fenomeni di turbolenza e dissipazione di energia. In Figura 3.12 è riportata la camera ventricolare con le relative quote, mentre in Figura 3.13 vi è la vista prospettica: in blu è evidenziata la superficie esterna e in verde la superficie interna, ottenuta tenendo conto dello spessore stabilito della camera.

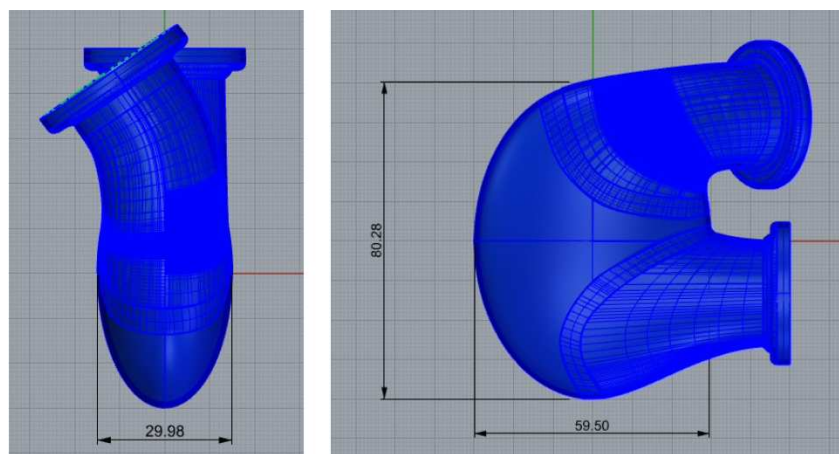


Figura 3.12: Rappresentazione della nuova camera ventricolare; a sinistra è rappresentata la visualizzazione laterale con rispettive quote ed a destra la visualizzazione posteriore.

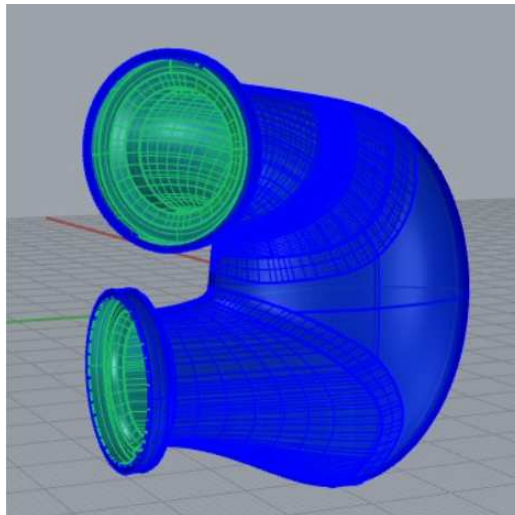


Figura 3.13: Vista prospettica della camera ventricolare innovativa; la superficie blu rappresenta l'esterno della camera mentre quella verde l'interno. Non vengono rappresentate dello stesso colore perché così facendo è possibile definire lo spessore della camera.

Lo spessore definito per questa camera ventricolare è pari a 1.5 mm (membrana ibrida composta da circa 1 mm di ChronoFlex e da circa 0.5 mm di pericardio decellularizzato). Il volume interno della camera ventricolare risulta pari a $V(\text{int}) = (4 \cdot \pi \cdot 1.35 \cdot 2.83 \cdot 3.87) / 3 = 62 \text{ ml}$. Prendendo in considerazione una frequenza di eiezione pari a 1.3 Hz, indicativamente 78 pulsazioni al minuto, con rendimento del 100%, la camera ventricolare potrebbe erogare una portata di circa 5 L/min. Dal momento che non sarà possibile lavorare con efficienza di pompaggio del 100%, per ottenere la portata voluta si renderà necessario aumentare la frequenza di battito.

Per definire il volume interno della camera ventricolare si può considerare una porzione arbitraria dello spazio totale disponibile fino alle estremità valvolari. Per determinare il volume di fluido effettivamente eiettato dalla camera ventricolare ad ogni pulsazione, saranno quindi necessarie prove a banco per misurare sperimentalmente il valore di portata in funzione della frequenza di battito. Il valore di Stroke Volume verrà ricavata di conseguenza.

3.4.2 PISTONE

Al fine di incrementare il rendimento della camera ventricolare è stata modificata la forma del pistone per cercare di imprimere al fluido uno scorrimento preferenziale verso l'imboccatura di uscita. Il pistone è stato sagomato per adattarsi alla camera ventricolare senza indurre elevate tensioni e stress in prossimità dei punti critici, rappresentati dai punti di contatto dei condotti di uscita ed entrata della camera ventricolare con lo chassis; un'eccessiva sollecitazione di queste parti della camera potrebbe comportare lacerazioni della stessa. Sulla superficie ellittica in testa

al pistone (a contatto con la superficie esterna della camera), sono state realizzate due rientranze con il preciso scopo di non sollecitare eccessivamente la camera nelle zone dei condotti di entrata e uscita del fluido. La camera non risulta così compressa in prossimità delle valvole protesiche e il fluido è libero di entrare e uscire dai condotti con maggiore facilità. In Figura 3.14 viene riportata la vista posteriore del pistone con relative quote.

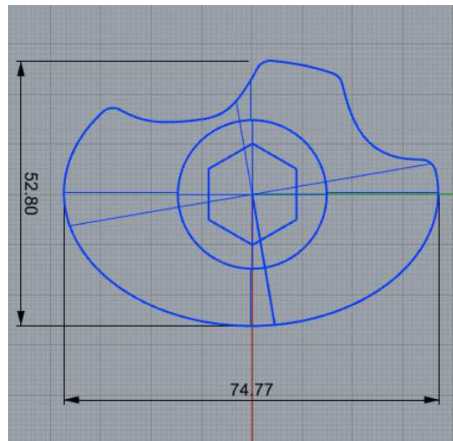


Figura 3.14: Vista frontale del pistone con relative quote.

La superficie del pistone è stata realizzata con una bombatura per offrire una compressione della camera di tipo incrementale durante la corsa di 15 mm; in Figura 3.15 la bombatura viene evidenziata in verde.

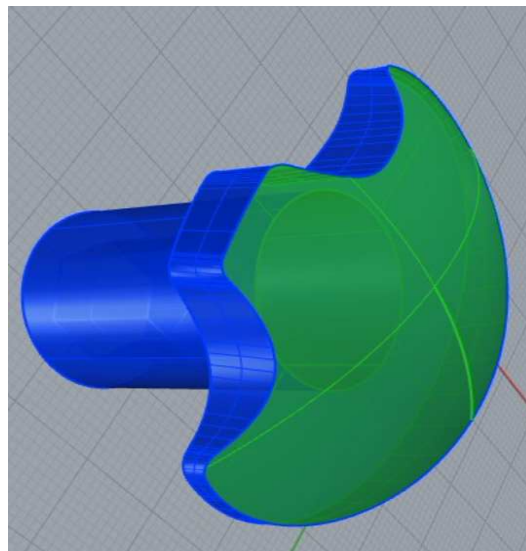


Figura 3.15: Vista prospettica del pistone: in evidenza la bombatura (verde) presente sulla parte anteriore.

In Figura 3.16 è rappresentata una vista prospettica del pistone: in particolare è mostrato l'alloggiamento per i due dadi M10 utilizzati per il fissaggio allo stelo dell'attuatore elettromagnetico lineare in dotazione al sistema per le prove a banco.

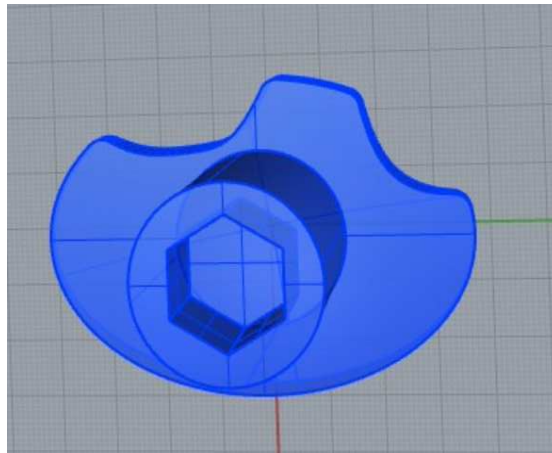


Figura 3.16: Rappresentazione posteriore del pistone per evidenziare l'alloggiamento esagonale per i dadi M10 utili all'avvitamento del pistone all'attuatore.

3.4.3 CHASSIS

Tutte le componenti di questo progetto, esclusa la camera ventricolare, sono state prodotte utilizzando una stampante 3D. Il polimero scelto per la stampa è l'ABS (Acrilonitrile Butadiene Stirene). È possibile realizzare strutture in ABS compatte e rigide, regolare il livello di densità e il grado di riempimento degli oggetti. Un limite di questa tecnologia di stampa è rappresentato dal livello di adesione tra strati adiacenti, che non consente ai dispositivi stampati di resistere a sollecitazioni elevate senza il rischio rotture. Durante i test effettuati, l'utilizzo di tubazioni semirigide per il collegamento con il circuito idraulico di prova, ha provocato l'insorgenza di momenti flettenti e torsioni in corrispondenza delle zone di entrata e di uscita dello chassis di ABS della camera ventricolare. Quindi si è deciso di aumentare gli spessori in tutte le zone della scocca maggiormente sollecitate, nel rispetto dei limiti di progetto. Si è prodotto anche un supporto per il banco prova per avere un montaggio rapido e sicuro delle componenti: è stato quindi realizzato lo chassis per una camera ventricolare a cui sono stati allungati i condotti di entrata e uscita. Tutto ciò ha facilitato l'assemblaggio delle diverse componenti del prototipo all'interno del circuito idraulico, assicurando una adeguata tenuta.

In Figura 3.17 sono riportate la camera ventricolare realizzata secondo le specifiche di progetto e la camera ventricolare utilizzata per i test, con i condotti di entrata e di uscita allungati. Tale modifica ai condotti non dovrebbe comportare variazioni nel comportamento del fluido, in quanto le dissipazioni continue di energia per un allungamento rettilineo di 10 millimetri sono trascurabili rispetto alle perdite di energia locali e continue del circuito utilizzato durante i test.



Figura 3.17: A sinistra è riportata la camera ventricolare prodotta secondo le specifiche di progetto; a destra la camera ventricolare con allungamento dei condotti di entrata e uscita per facilitare il montaggio.

Il dorso della scocca è stato realizzato piatto per poter essere fissato al supporto metallico verticale, vincolato all’attuatore lineare presente nel circuito idraulico delle prove a banco. Le parti terminali dello chassis, che collimano con le aperture circolari della camera, devono ospitare i lembi della camera e le valvole protesiche biologiche (vedi Figura 3.18). Per fissare queste componenti al fine di una perfetta tenuta idraulica, è stata realizzata una chiusura “a tappo”, con una filettatura sul profilo dei tubi di entrata e di uscita. In Figura 3.19 è mostrato lo chassis realizzato, frontalmente e superiormente, con le rispettive quote. Presenta un dorso piatto e un piano di appoggio sulla destra utile al posizionamento e allineamento alla staffa di supporto in modo da orientarla correttamente all’albero dell’attuatore, è inoltre evidenziata la cavità sagomata atta ad ospitare la camera ventricolare e la filettatura ricavata per il condotto di entrata.

La tubazione filettata del condotto di uscita è stata realizzata separatamente dalla scocca, in quanto la filettatura durante la stampa 3D risultava imperfetta e non resistente per l’impossibilità di inserire supporti di stampa e per l’incapacità di estrudere il materiale in direzione normale rispetto al piatto di stampaggio. Il raccordo di uscita è stato realizzato per poter ospitare il collo filettato e il tappo di chiusura al fine di assicurare un’adeguata tenuta idraulica [47]. In Figura 3.20 è riportato il raccordo di uscita nell’immagine di sinistra, mentre in quella di destra il raccordo viene capovolto per facilitare la visualizzazione delle superfici di interesse: in marrone vi è la superficie di incollaggio con lo chassis, mentre in verde è riportata la superficie sulla quale viene inserito il collo con la filettatura.

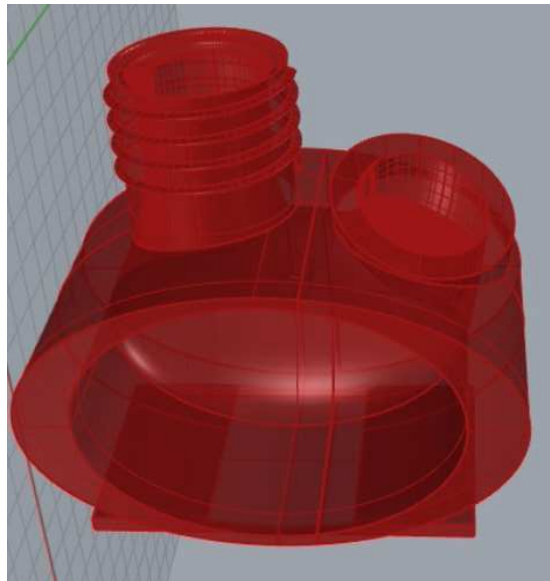


Figura 3.18: Vista prospettiva dello chassis.

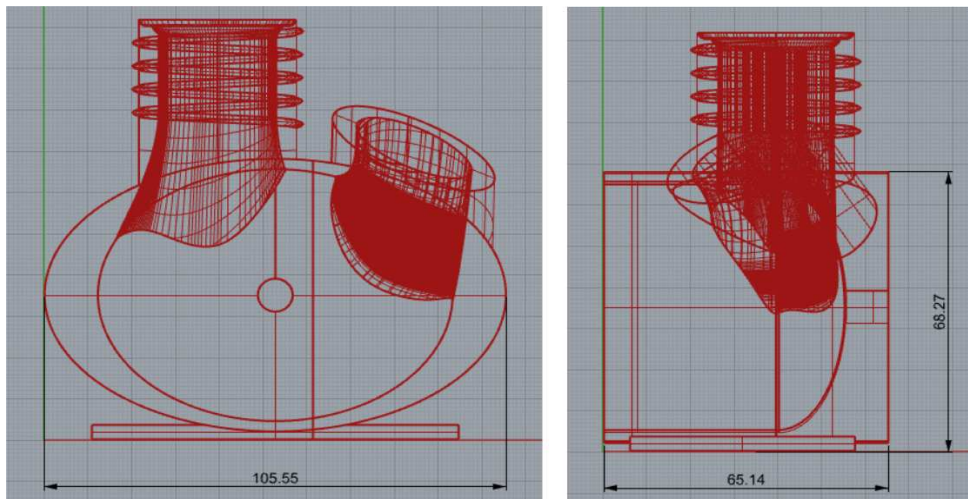


Figura 3.19: A sinistra è rappresentata la vista frontale dello chassis con le rispettive quote; a destra è rappresentata la vista superiore con le rispettive quote.

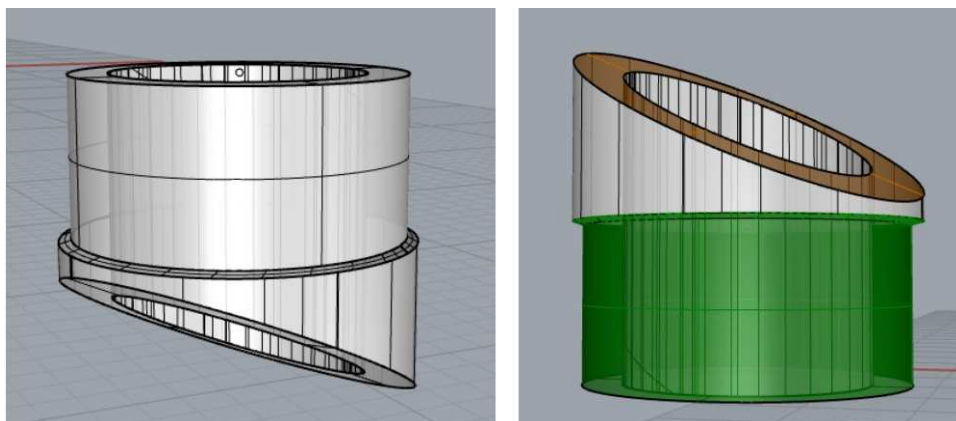


Figura 3.20: A sinistra è rappresentato il raccordo di uscita; a destra il raccordo è capovolto per facilitare la visualizzazione delle superfici di interesse.

Nella Figura 3.21 sono riportate in arancione le superfici da incollare tra loro dello chassis e del raccordo di uscita.

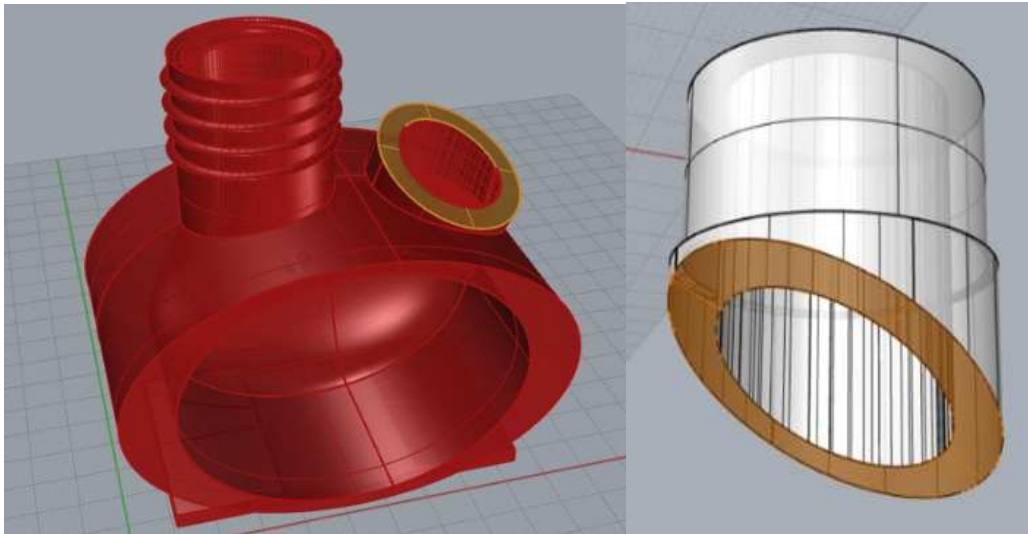


Figura 3.21: Rappresentazione dello chassis e del condotto di uscita; in arancione sono evidenziate le superfici da incollare.

Inserito il collo filettato nel condotto di uscita, si è deciso di forare il tappo di chiusura con un'apertura di diametro 24 millimetri. Così facendo si riesce ad avere un'apertura adeguata in corrispondenza della valvola di uscita e l'anello circolare abbastanza largo da comprimere la valvola contro il lembo della camera. Al tappo si è successivamente incollato un tubo di 50 millimetri con diametro esterno 30 millimetri e interno 24 millimetri. Infine, si è realizzata una guarnizione in silicone interna al tappo per migliorare la tenuta e ridurre al minimo le perdite di acqua durante i test di valutazione funzionale della camera ventricolare (Figura 3.22).

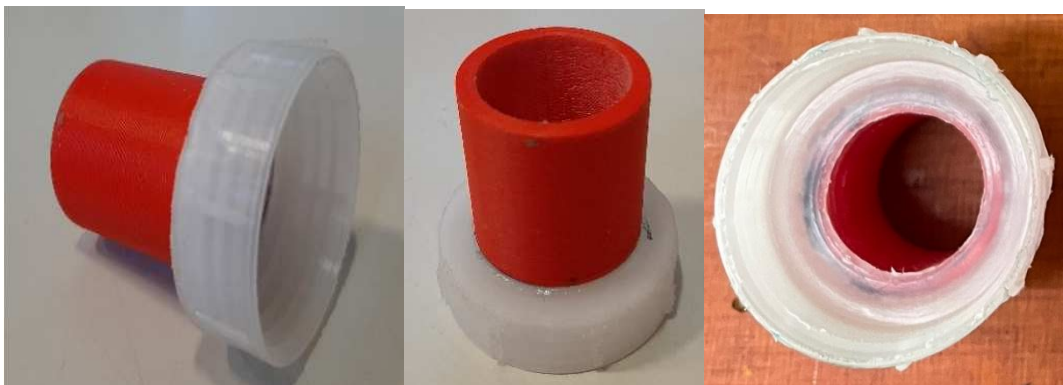


Figura 3.22: Il tappo del condotto di uscita dello chassis con guarnizione in silicone per una migliore tenuta nel punto di incastro della valvola.

Il tappo del condotto di ingresso dello chassis è stato realizzato in modo che la filettatura corrispondesse esattamente (tolleranza di 0,5 millimetri) al condotto per facilitare

l'avvitamento in fase di montaggio (Figura 3.23). Presenta un orifizio con diametro di 24 millimetri in corrispondenza della valvola di entrata, un anello per comprimere la valvola e il bordo della camera ventricolare ed è stato collegato ad un tubo di diametro esterno di 30 millimetri e diametro interno di 24. Successivamente si è realizzata una guarnizione di silicone in corrispondenza del punto di fissaggio della valvola al fine di aumentare la tenuta e limitare le perdite di acqua in fase di test.

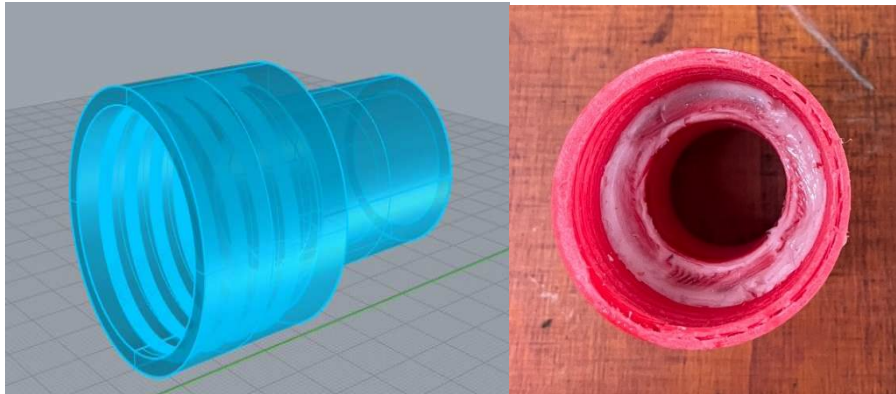


Figura 3.23: A sinistra è mostrato il tappo del condotto di entrata dello chassis; a destra invece il condotto di ingresso stampato e siliconato in corrispondenza del punto di aggancio della valvola cardiaca.

Per facilitare l'adesione dello chassis alla staffa in acciaio dell'attuatore si è realizzata una piastra di appoggio che è stata resa solidale al banco prova con l'utilizzo di viti passanti tra piastra e staffa. In Figura 3.24 è riportata una vista di insieme delle componenti disegnate su Rhinoceros7. Vengono evidenziati in verde lo chassis, in rosso la camera ventricolare modificata con i condotti allungati di entrata e uscita, in azzurro il tappo in entrata, in grigio l'estensione per ospitare il filetto e in blu il pistone.

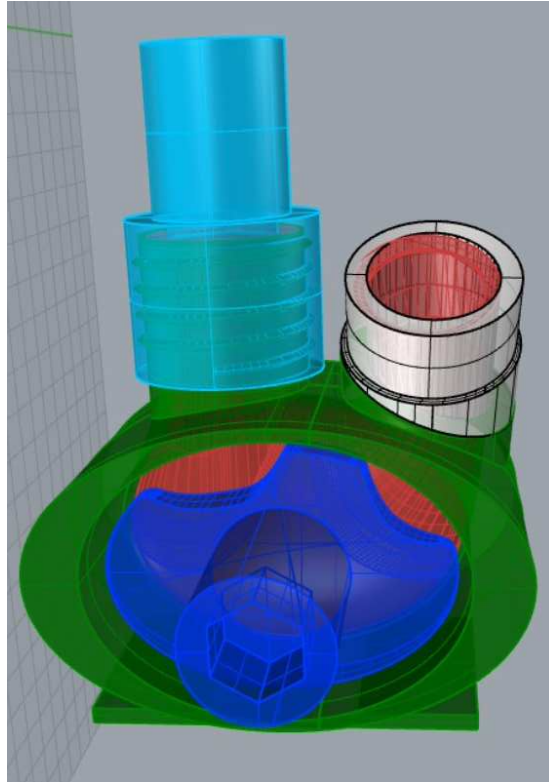


Figura 3.24: Vista del prototipo di camera ventricolare per le prove a banco: chassis (verde), camera ventricolare (rosso), pistone (blu), tappo entrata (azzurro).

Per limitare le perdite di acqua durante le prove a banco, si è deciso di siliconare la camera ventricolare allo chassis; in particolare sono state fissate le estremità della camera con la scocca per evitare che si sfilassero e collassassero all'interno della scocca. In Figura 3.25 è possibile osservare lo chassis con le estremità delle camere siliconate in corrispondenza dei bordi dei condotti di entrata ed uscita.

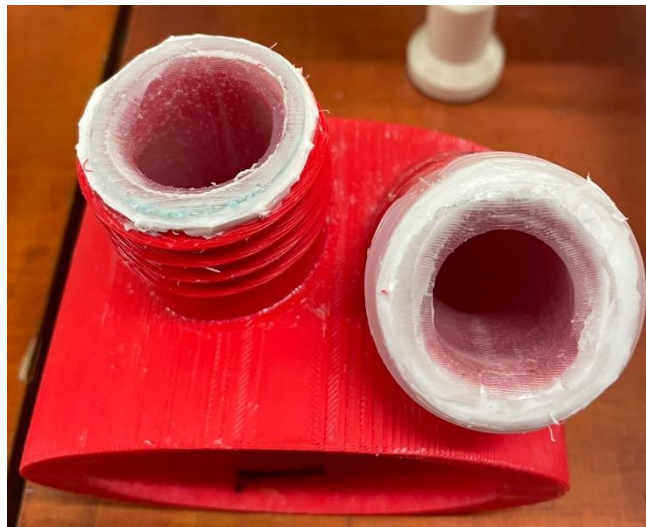


Figura 3.25: Estremità della camera ventricolare siliconate ai condotti di ingresso ed uscita dello chassis.

3.4.4 ATTUATORE ELETTROMAGNETICO

Nell'ambito del progetto "HEART-UP" è stato progettato un attuatore elettromagnetico composto da uno statore e due mover a geometria tubolare, entrambi corredati di un pistone per la compressione di una delle due camere ventricolari. In Figura 3.26 vengono indicati i valori di ingombro del motore del TAH.

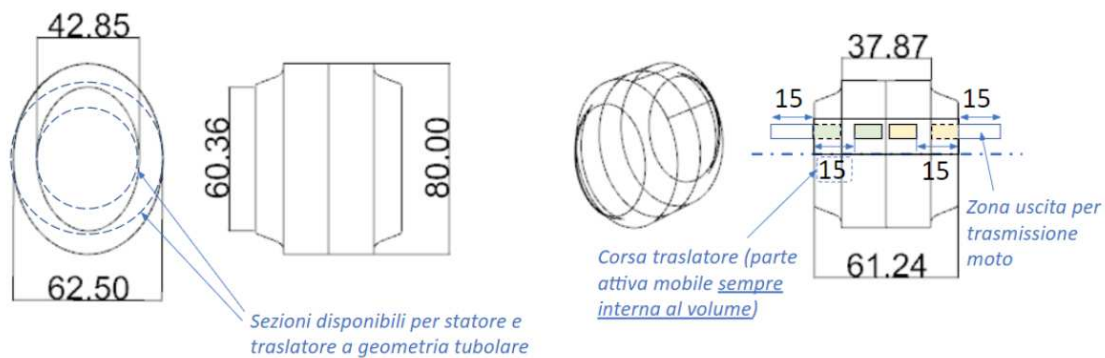


Figura 3.26: Componenti dell'attuatore elettromagnetico con relative quote.

Si tratta di un attuatore lineare oscillante a doppio effetto: si compone di uno statore e due mover, in grado di operare in modo sincrono e indipendente sulle due camere ventricolari. Considerando il fatto che le fasi di eiezione e riempimento delle camere devono essere sincrone, i mover devono muoversi simultaneamente, avanzando con moto rettilineo in direzioni opposte. I vincoli progettuali definiti sono i seguenti:

- corsa di ciascun mover: $s = 15 \text{ mm}$
- range di frequenza di oscillazione, $f = 1-1.3 \text{ Hz}$
- forza massima di spinta per la camera sinistra: $F_{sMax} = 70 \text{ N}$
- forza massima di spinta per la camera destra: $F_{dMax} = 17 \text{ N}$
- forza media di spinta per la camera sinistra: $F_s = 50 \text{ N}$
- forza massima di spinta per la camera destra: $F_d = 12 \text{ N}$
- tensione massima di alimentazione: $V = 24 \text{ V}$

Fra gli obiettivi del progetto, uno dei principali è che il picco di forza erogata da ogni mover sia generato nella fase iniziale della corsa. A tale scopo la configurazione del motore, per rispettare i requisiti di progetto, è di seguito riportata [47]:

- statore asimmetrico con doppia bobina, caratterizzato da una bobina sovradimensionata in corrispondenza dell'equipaggio che deve fornire la forza superiore;

- mover, caratterizzato da soli magneti mobili con magnetizzazione radiale, per rendere più efficace la magnetizzazione e per diminuirne il peso;
- cava centrale atta a rendere maggiore il disaccoppiamento tra i due equipaggi.

In Figura 3.27 viene riportato il motore con le quote delle diverse componenti. A destra viene visualizzato un semi-spaccato del motore, dove vengono evidenziati in rosso scuro il nucleo statore, in rosso chiaro lo statore che contiene le due bobine, in verde scuro la bobina in corrispondenza della camera destra, in verde chiaro la bobina sovradimensionata in corrispondenza della camera sinistra, in giallo i due mover.

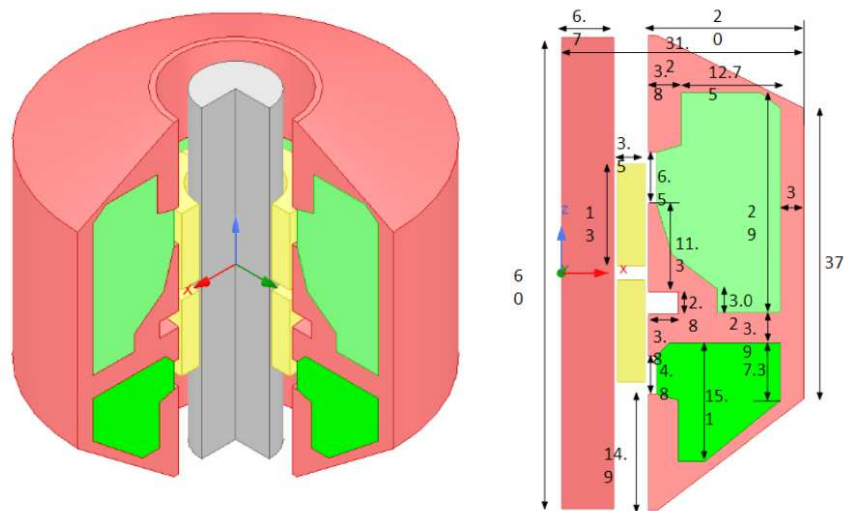


Figura 3.27: L'attuatore elettromagnetico e schema con le quote dei componenti.

In Figura 3.28 è riportato il rendering del posizionamento del motore all'interno dello chassis.

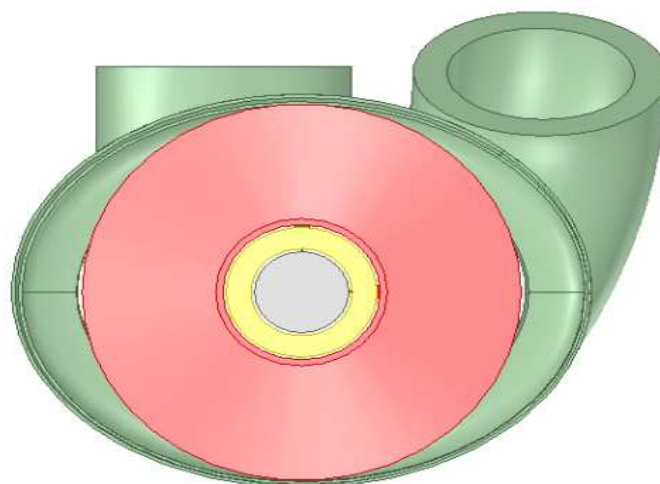


Figura 3.28: Render dello chassis del TAH innovativo con all'interno l'attuatore elettromagnetico.

La configurazione può essere modificata per quanto riguarda lo spessore radiale del giogo fisso, che può essere aumentato da 6.7 a 10.7 millimetri, ottenendo un incremento del diametro interno dello statore da 22.4 millimetri a 30.4 millimetri. Così facendo si incrementa la forza di spinta dei mover a parità di corrente totale fornita al circuito: il mover sinistro subisce un aumento di forza pari al 60%, avvicinandosi ai 105 N, mentre il mover di destra subisce un aumento di forza pari al 40% (Figura 3.29).

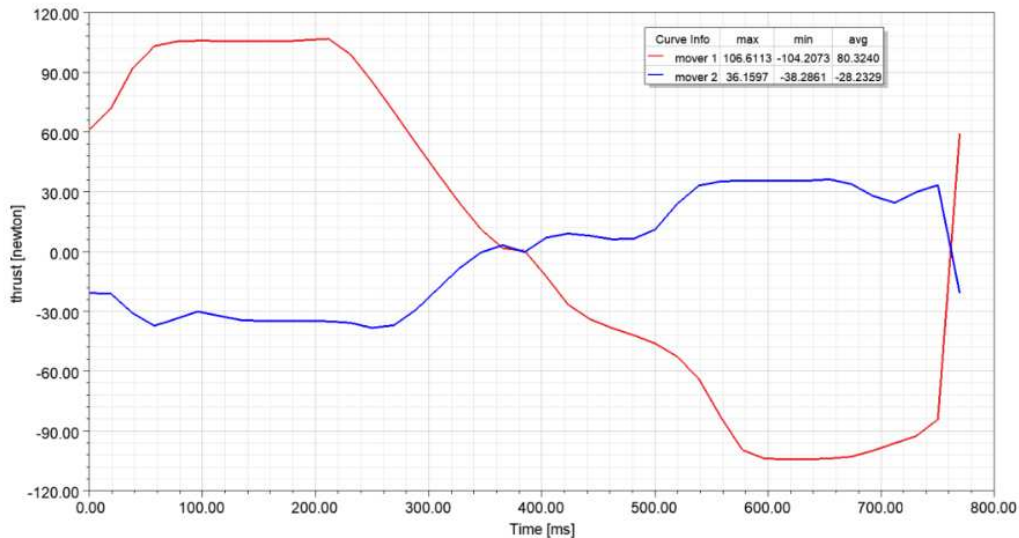


Figura 3.29: Andamento della forza erogata [Newton] dall'attuatore nel tempo [millisecondi].

Risulta possibile anche lo spostamento della cava nel giogo in posizione di mezzeria, con lo scopo di regolarizzare il cogging, una forza parassita, nei riguardi dell'equipaggio rivolto verso la camera destra e per diminuire la saturazione nella parte centrale del nucleo. Questa modifica comporta un ulteriore incremento di spinta nel mover di sinistra e in quello di destra, rispettivamente del 9% e dell'11%. In Figura 3.30 viene riportato l'andamento della forza erogata dai mover nel tempo e la struttura dell'attuatore modificata, con riposizionamento della cava in posizione centrale e ingrandimento delle dimensioni del giogo fisso.

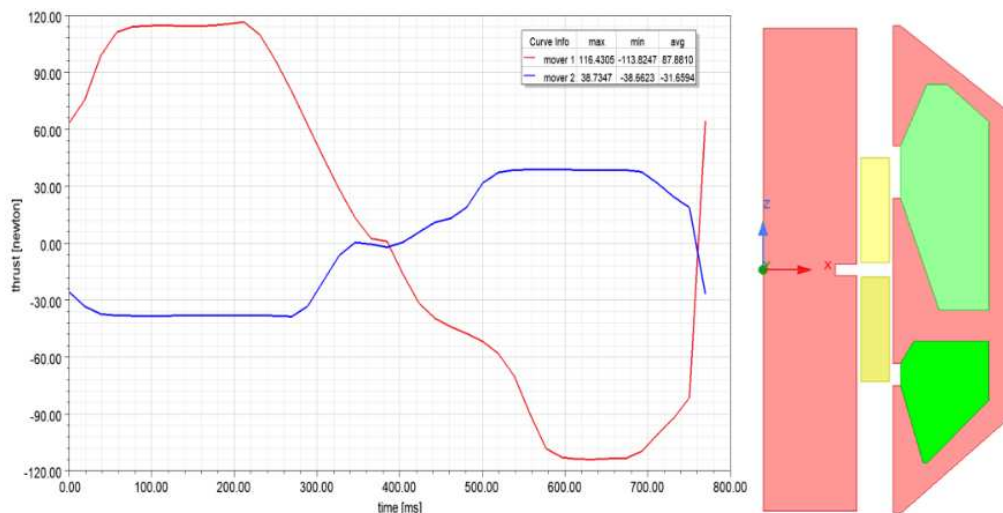


Figura 3.30: Andamento della forza erogata [Newton] nel tempo [millisecondi] e schema dell'attuatore elettromagnetico modificato.

Il principio di funzionamento dell'attuatore è riportato in Figura 3.31. A sinistra vi è il motore in configurazione di riposo: i mover (in verde) sono in posizione base; a destra invece i mover si trovano nelle posizioni di fine corsa, a seguito di una corsa rettilinea di 15 mm. In Figura 3.31 sono riportate le intercapedini di 0.5 millimetri tra i mover e lo statore.

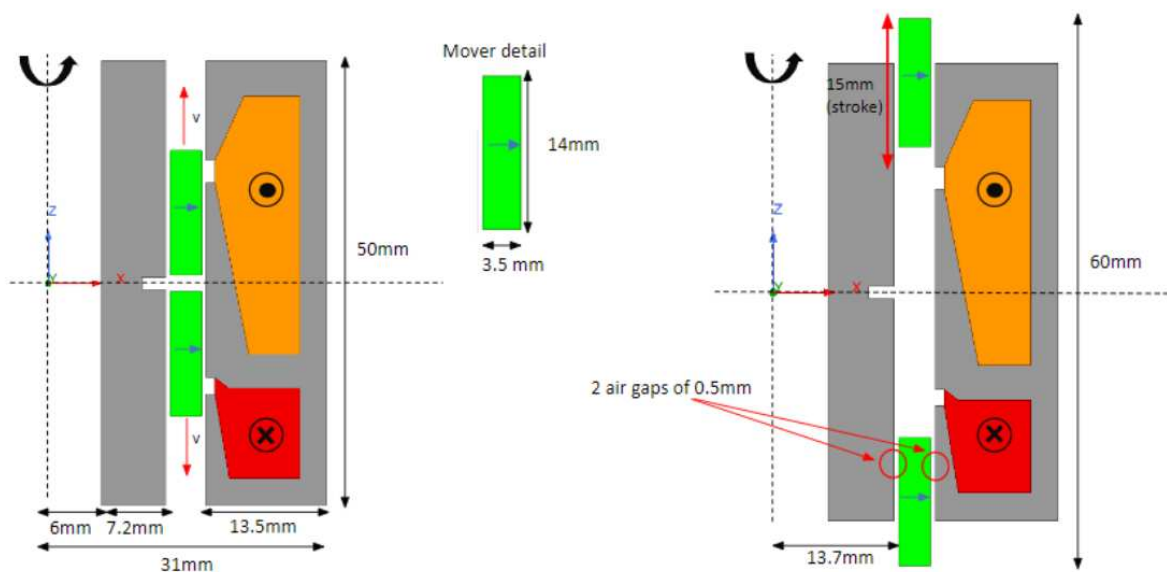


Figura 3.31: Rappresentazione delle differenti posizioni dei mover: a sinistra sono rappresentati nella configurazione base; a destra sono posizionati a fine corsa.

Per la realizzazione delle componenti in ferro dello statore verrà utilizzato Vacoflux 48, una lega magnetica morbida di cobalto e ferro. Le bobine saranno realizzate in rame, i mover invece in NdFe 48, una lega di ferro e neodimio. Il peso totale del motore elettromagnetico sarà di circa 900 grammi. Dovendo il TAH avere un peso non superiore al chilogrammo, il peso del

solo attuatore comporta limiti notevoli alla progettazione delle camere ventricolari, dello chassis, del sistema di attuazione, delle consolle di controllo ed infine del circuito elettronico.

3.5 MATERIALI PER IL PROTOTIPO DEFINITIVO

Le camere ventricolari verranno realizzate da una membrana ibrida data dall'accoppiamento di ChronoFlex e pericardio porcino; il ChronoFlex è un polimero elastomerico, scelto per l'elevata biocompatibilità e per gli apprezzabili risultati delle prove meccaniche [45]. Per lo chassis ed il pistone di compressione delle camere invece deve essere ancora effettuata la scelta definitiva dei materiali. Un'ipotesi al fine di ridurre il peso del dispositivo è quella di impiegare il Dacron oppure una lega di titanio (metallo non magnetico) come la Ti6Al4V, che offre proprietà meccaniche nettamente superiori rispetto al polimero ma presenta un peso specifico superiore. Questa lega di titanio inoltre presenta un'ottima capacità di scambio termico [47].

CAPITOLO 4: METODI E MATERIALI PER LA REALIZZAZIONE DELLE COMPONENTI DEL CUORE TOTALE ARTIFICIALE

Nel presente capitolo verranno riportati i metodi, i materiali ed i software utilizzati per la progettazione e per la realizzazione delle componenti del TAH.

4.1 RHINOCEROS

Rhinoceros (Figura 4.1) è un software di modellazione 3D attraverso il quale è possibile creare e modificare modelli NURBS complessi. Il software di computer grafica 3D e computer-aided design (CAD) viene realizzato da Robert McNeel & Associates (Seattle, Washington, Stati Uniti) ed è impiegato nei processi di computer-aided manufacturing (CAM), prototipazione rapida, stampa 3D, rendering e reverse engineering in settori come il design industriale, meccanico e del prodotto. Rhinoceros è un ambiente di progettazione attraverso il quale si può analizzare, documentare, renderizzare e animare, creare e modificare, tradurre curve, superfici, solidi, nuvole di punti e mesh poligonali. Tra le funzionalità più rilevanti vi sono, strumenti di modellazione Free-Form di superfici 3D, una grande precisione di esecuzione, una ampia compatibilità con i più diffusi formati 3D e 2D, la possibilità di leggere e riparare complesse mesh e file IGES ed inoltre il modellatore parametrico GrassHopper totalmente integrato.

Una volta generata la geometria, i manufatti possono essere esportati dal formato file Rhinoceros (.3dm) ai modelli 3D in formato .stl (STereo Lithography interface o Standard Triangulation Language), uno dei principali formati usati nel campo della stampa 3D, definendo il modello 3D come un insieme di superfici costituite da triangoli [48].

Rhinoceros è il software impiegato per la realizzazione e la progettazione dei disegni di tutte le componenti del cuore totale artificiale sviluppato nell'ambito del progetto HEARTUP: camere ventricolari, scocca di contenimento, pistone, connessioni in ingresso e in uscita per unire lo chassis al circuito idraulico.



Figura 4.1: Software Rhinoceros utilizzato per la progettazione 3D delle componenti del TAH.

4.2 CURA

Per interfacciare i file STL esportati da Rhinoceros e la stampante 3D Ultimaker 2+ è stato utilizzato il software free e open source CURA (Figura 4.2): si tratta di un software CAM slicer [49] che permette di definire, a partire dal formato STereoLitografico, il percorso macchina necessario alla realizzazione di un determinato oggetto, che a sua volta verrà inserito all'interno del file G-code. Il modello 3D viene perciò suddiviso in slices che la stampante andrà ad estrarre attraverso l'ugello.



Figura 4.2: Software Cura impiegato per le operazioni di slicing e per l'orientazione dell'oggetto da stampare con Ultimaker 2+.

Cura permette l'impostazione di differenti parametri al fine di ottenere stampe 3D che riproducano le specifiche di progetto desiderate. I parametri dipendono sia dal tipo di materiale che si vuole stampare sia dalle proprietà meccaniche da conferire all'oggetto. I parametri regolabili più significativi sono:

- altezza del layer: definisce la qualità di stampa secondo tre profili preimpostati:
 - *Low* (Basso): oggetto con bassa risoluzione ma stampato in breve tempo
 - *Standard*: oggetto con risoluzione standard
 - *High* (Alto): oggetto con alta risoluzione ma stampato in un tempo lungo

L'altezza del layer è correlata allo spessore dello strato di polimero fuso che la stampante 3D estrude ad ogni passaggio. Più sottile sarà lo strato, maggiore sarà la densità di strati per unità di lunghezza, migliore sarà la risoluzione del manufatto. Nelle stampe è stata utilizzata una *layer height*;

- *infill*: percentuale di riempimento dell'oggetto in relazione alla struttura reticolata di supporto interna. Percentuali alte corrispondono a trame interne più dense, viceversa, percentuali minori corrispondono a strutture interne meno dense;
- velocità di stampa: velocità di spostamento del blocco estrusore lungo il piano di stampa. Basse velocità comportano una qualità migliore oltre ad un'elevata precisione dei bordi estrusi, tuttavia, comportano un incremento del tempo di realizzazione dell'oggetto. Nella realizzazione di questo prototipo si è optato per una qualità e finitura molto elevata;
- temperatura di estrusione: temperatura necessaria a fondere il filamento di materiale da stampare. Il punto di fusione del filamento differisce da materiale a materiale;
- temperatura del piano di stampa: temperatura alla quale viene portato il piano di lavoro per poter cominciare il processo di stampaggio. È fondamentale per prevenire il fenomeno del *warping*, cioè di deformazione dell'oggetto;
- *raft*: base piatta che viene stampata prima dell'oggetto e facilita l'adesione al piano di stampa. È composta da diversi strati che formano una superficie piana su cui poggia l'oggetto; è più spessa di uno strato regolare e viene stampata più lentamente aderendo meglio al piatto di stampa;
- supporti: strutture che forniscono supporto nei punti critici della struttura da stampare, che verranno rimossi una volta conclusa la stampa. Fungono da base per le componenti sporgenti dell'oggetto (Figura 4.3). Tali strutture vengono facilmente rimosse attraverso l'utilizzo di pinze o a mano libera, tuttavia tale rimozione comporta piccole imperfezioni nell'oggetto stampato.



Figura 4.3: A sinistra è mostrato l'oggetto ottenuto mediante stampa 3D con supporti per evitare il rischio di collasso della struttura; a destra vi è l'oggetto dopo la rimozione dei sostegni.

4.3 STAMPA 3D E FUSE DEPOSITION MODELING

La produzione additiva, conosciuta anche come stampa 3D, è un processo utilizzato nella prototipazione rapida per creare un oggetto fisico stratificando i filamenti di materiale estruso ad alta temperatura un layer dopo l'altro sulla base di un modello digitale. Ciascuno strato corrisponde ad una sezione trasversale del modello. La tecnologia FDM (Fused Deposition Modeling) è diventata uno dei metodi di prototipazione rapida più utilizzati per varie applicazioni, grazie anche al costo contenuto. Si basa sulla deposizione di un filamento continuo di materiale polimerico termoplastico avvolto in una bobina: il filamento viene fuso e depositato in strati su una piattaforma a discesa. Il materiale più comunemente utilizzato in FDM è l'ABS, seguito da PLA e loro miscele. Recentemente si è lavorato sulla possibilità di applicare miscele di ABS con polveri di acciaio, alluminio o anche frassino di legno. Sfortunatamente, la maggior parte dei moderni sistemi commerciali sono chiusi ed impediscono l'uso di materiali diversi da quelli del produttore.

Nel processo fisico di fabbricazione del modello, un filamento viene alimentato attraverso un elemento riscaldato e diventa fuso o semi-fuso. Il filamento liquefatto viene alimentato attraverso un ugello, utilizzando lo stesso filamento solido come pistone, e depositato sulla parte parzialmente costruita. Il materiale appena depositato si fonde con il materiale che è già stato depositato. La testa si sposta sul piano XY e deposita il materiale secondo la geometria dello strato da riprodurre. Dopo aver terminato uno strato, la piattaforma di stampa scende verticalmente nella direzione Z e la testa di stampa inizia a depositare un nuovo strato sopra quello precedente. Dopo un periodo di tempo, che dipende dal volume della parte stampata, la testa avrà depositato una replica fisica completa del file CAD originale (Figura 4.4 e Figura 4.5). Il modello è completo e non necessita di indurimento [50].



Figura 4.4: Staffa ottenuta con il metodo FDM per il posizionamento solidale del prototipo di TAH con il sostegno d'acciaio dell'attuatore del sistema idraulico per le prove a banco.



Figura 4.5: Chassis del TAH comprensivo di raccordi di entrata ed uscita ottenuto attraverso la tecnica di stampa FDM.

4.4 ULTIMAKER 2+

Ultimaker 2+ (Figura 4.6) è una stampante 3D realizzata da Ultimaker, un'azienda con sede nei Paesi Bassi.



Ultimaker 2+ Connect specifications

Printer and printing properties	Technology	Fused filament fabrication (FFF)
Print head		Single extrusion with swappable nozzles
Build volume (XYZ)		223 x 220 x 205 mm (8.7 x 8.6 x 8 in)
Layer resolution		0.25 mm nozzle: 150 - 60 micron 0.4 mm nozzle: 200 - 20 micron 0.6 mm nozzle: 400 - 20 micron 0.8 mm nozzle: 600 - 20 micron
XYZ resolution		12.5, 12.5, 5 micron
Build speed		< 24 mm ³ /s
Build plate		Heated glass build plate (20 - 110 °C)
Nozzle diameter		0.4 mm (included) 0.25, 0.6, 0.8 mm (sold separately)
Operating sound		< 50 dBA
Power input		100 - 240 VAC, 50 - 60 Hz
Power output		221 W
Connectivity		Wi-Fi, Ethernet, USB
Physical dimensions	Assembled dimensions	342 x 460 x 580 mm (13.5 x 18.1 x 22.8 in)
	Net weight	10.3 kg (22.7 lbs)
Software	Supplied software	Ultimaker Cura, print preparation software Ultimaker Digital Factory, cloud-based printer management solution
	Security	Data encryption in transit and at rest. Two-factor authentication
	Supported OS	MacOS, Windows, and Linux

Figura 4.6: Stampante Ultimaker 2+ con scheda tecnica.

Questa stampante permette di ottenere una risoluzione di stampa molto elevata nell'ordine dei 20 micron ed impiega nella stampa un filamento dal diametro di 2,85-3 millimetri. Presenta un piano di stampa riscaldato per la stampa di materiali come ABS e PLA e presenta degli ugelli intercambiabili con differenti dimensioni che raggiungono i 0.25 mm e garantiscono una migliore qualità di stampa. È stata scelta per la produzione delle connessioni alle strutture anatomiche, dello chassis e del pistone per la compressione della camera ventricolare, utilizzando come materiale per la stampa l'ABS. La bobina di ABS (a destra in Figura 4.7), ruotando, lascia sfilare il filamento polimerico all'interno di un tubo collegato all'estrusore della macchina, movimentato sul piano di stampa da un sistema a cinghie. Una volta che il materiale giunge all'imboccatura dell'estrusore (a sinistra in Figura 4.7), viene incanalato nel serbatoio dove viene scaldato, fuso e infine eiettato attraversando l'ugello [51].



Figura 4.7: A sinistra viene mostrato l'estrusore, dal cui ugello fuoriesce la fibra di polimero fuso per la stampa; a destra è mostrato il vano per la bobina di polimero da stampare, posto posteriormente alla stampante.

4.5 ABS

L'ABS Acrilnitrile-Butadiene-Stirene (Figura 4.8) è un copolimero termoplastico utilizzato per la stampa 3D di componenti leggeri, resistenti e con alto grado di rigidità. È particolarmente difficile da stampare poiché risente fortemente dei fenomeni di *warping* e *cracking* che influiscono su forma, dimensione e prestazioni della stampa [52]. Tutto ciò è dovuto alla propensione dell'ABS a contrarsi fino al 2% durante il raffreddamento. Se il raffreddamento non avviene in maniera uniforme, ad ogni strato possono presentarsi fenomeni di scarsa adesione e fessurazione dovuti alla contrazione dei layer appena depositati che provocano delle tensioni su quelli sottostanti, portando ad una deformazione dell'oggetto prodotto.

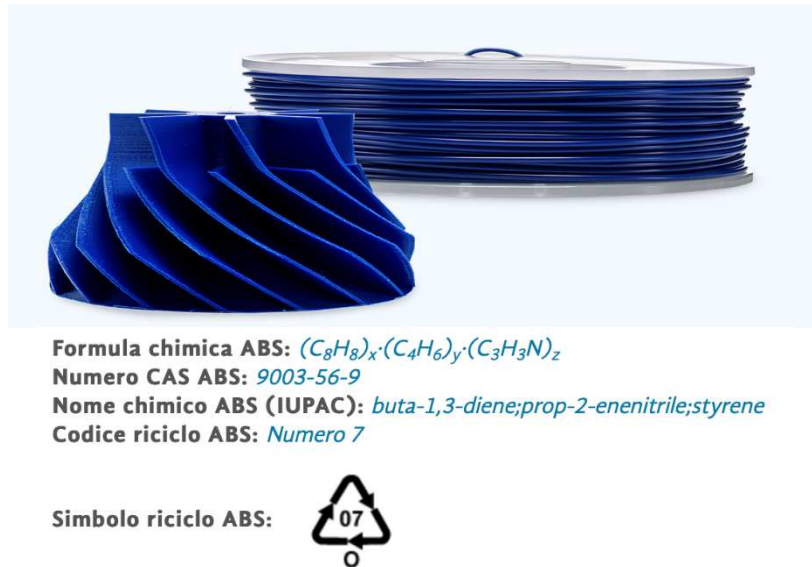


Figura 4.8: Scheda tecnica dell'ABS e una bobina di polimero per la stampa 3D.

Per ovviare a queste problematiche, sono stati apportati vari accorgimenti:

- calibrazione del piano di stampa;
- utilizzo di un *raft* ampio;
- mantenimento della temperatura all'interno della stampante il più costante possibile;
- utilizzo di uno spray fissante per migliorare l'adesione tra il primo layer di stampa e il piano della stampante.

Per ottimizzare la finitura della stampa in ABS, si espone l'oggetto ad un ambiente saturo di vapori di acetone che portano allo scioglimento dello strato superficiale permettendo di ottenere una superficie liscia e lucida [53]. In Tabella 4.1 sono riportati i parametri di utilizzo in fase di stampa, definiti nel software Cura.

Parametri di Utilizzo	Valore
Layer height	0.32 millimetri
Material bed temperature	90 °C
Support enable	TRUE
Brim width	3.00 millimetri
Infill sparse density	95 %
Material print temperature	240 °C
Speed print	45.0 millimetri/secondo

Tabella 4.1 Parametri di utilizzo per la stampa dell'ABS.

L'ABS utilizzato per la realizzazione di oggetti attraverso la tecnica della colata del fuso in uno stampo, presenta eccellenti proprietà meccaniche unite ad una elevatissima resistenza agli impatti. Tale proprietà viene compromessa da due fattori: il grado di riempimento dell'oggetto e la direzione di applicazione del carico. Per quanto concerne il primo aspetto, è possibile aumentare il grado di densità interna dell'oggetto per aumentare le prestazioni meccaniche. Per

il secondo fattore, invece, è utile fare delle considerazioni specifiche durante la realizzazione di ciascun componente. Tutte le componenti ottenute con la tecnica FDM, di qualsiasi forma e geometria, presentano proprietà meccaniche alquanto scarse se sottoposte a sforzi di taglio nella direzione parallela a quella dei piani. Risulta pertanto opportuno definire la corretta orientazione dell'oggetto (attraverso l'utilizzo del software di slicing Cura) qualora la componente debba essere sollecitata, cercando di orientare i piani perpendicolarmente alla prevista direzione di applicazione del carico (Figura 4.9).

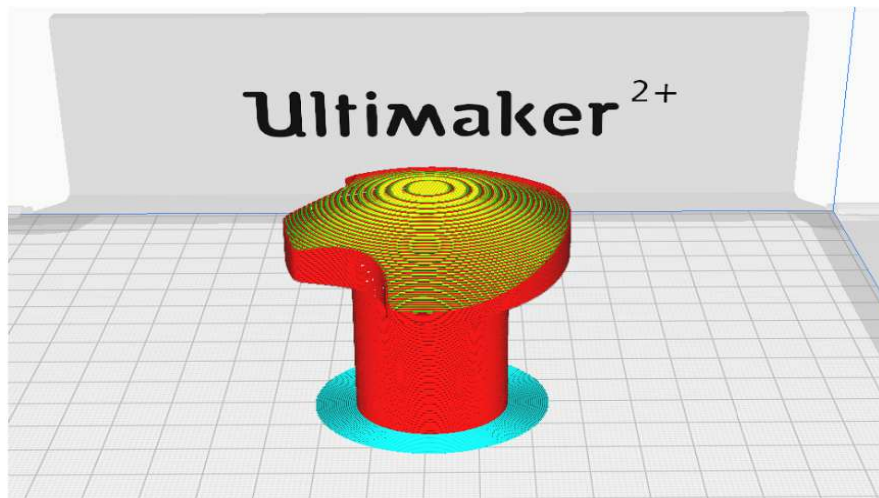


Figura 4.9: Orientamento sul piatto della stampante tramite software CURA dell'oggetto in ABS da stampare al fine di incrementarne le proprietà meccaniche.

4.6 PVA

L'alcol polivinilico (PVA) è un polimero sintetico che si ottiene per idrolisi del polivinil acetato. Il filamento PVA ha un aspetto bianco traslucido (Figura 4.10). È resistente all'olio, al grasso e ai solventi organici, ha eccellenti proprietà adesive. Ottimo materiale di supporto solubile in acqua. È facile da stampare e permette di realizzare geometrie complesse con una finitura superficiale uniforme su tutto l'oggetto. Viene stampato solitamente tra i 180° e i 210°, ma occorre tenere presente che estrarre il PVA a temperature troppo elevate favorisce l'intasamento degli ugelli. L'adesione al piano viene favorita tenendo la temperatura intorno ai 45° e 60°. Questo materiale idrofilico assorbe l'umidità molto più velocemente di qualsiasi altro filamento: bisogna pertanto conservare la bobina in un contenitore ermetico con materiale essiccante [54].

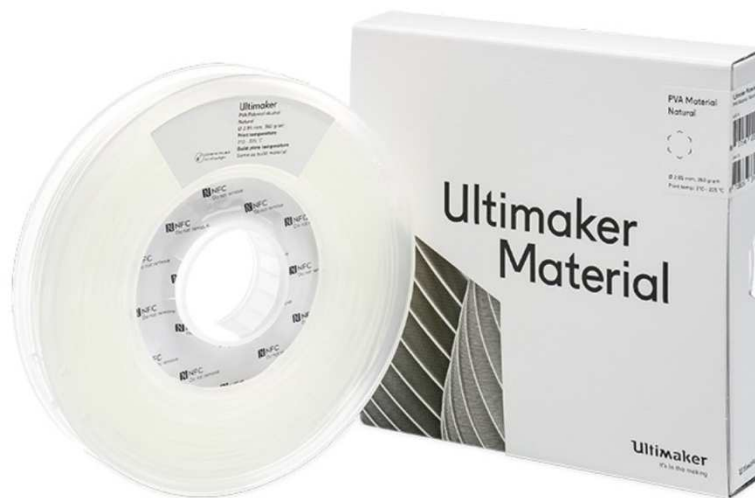


Figura 4.10: Bobina di PVA per la stampa 3D con tecnica FDM.

Al fine di ottimizzare la stampa dell'anima della camera ventricolare in PVA sono stati utilizzati i parametri di processo riportati in Tabella 4.2.

Parametri di Utilizzo	Valore
Adhesion type	Brim
Layer height	0.32 millimetri
Material bed temperature	65 °C
Support enable	True
Brim width	3.00 millimetri
Cool fan speed	40 %
Cool fan speed 0	0 %
Cool fan speed max	20 %
Cool fan speed min	Cool fan speed * 0.2 %
Material print temperature	215 °C
Raft margin	8 millimetri
Speed print	30.0 millimetri/secondo
Speed travel	80.0 millimetri/secondo

Tabella 4.2 Parametri di utilizzo per la stampa dell'PVA.

4.7 CRISTAL RUBBER

La Cristal Rubber (Figura 4.11), venduta dalla Prochima (Pesaro, Italia), è una gomma siliconica liquida bicomponente che catalizza a temperatura ambiente per poliaddizione, le cui caratteristiche sono riportate nella Tabella 4.3. È trasparente, flessibile e presenta un'elevata fedeltà nella riproduzione dei dettagli. Non contiene componenti tossici o corrosivi, pertanto non richiede particolari misure di sicurezza durante l'utilizzo [55]. È importante dosare le due componenti in peso attraverso l'utilizzo di una bilancia di precisione poiché il peso specifico è di 1,1 gr/cm³. Il composto si ottiene miscelando in uguale quantità le componenti A e B. Per

CAPITOLO 4: METODI E MATERIALI PER LA REALIZZAZIONE DELLE COMPONENTI DEL CUORE TOTALE ARTIFICIALE

ottenere una miscela omogenea si mescolano accuratamente per circa 1 minuto le due componenti, con una lama lunga e stretta, raschiando le pareti e il fondo del recipiente lentamente per evitare che vengano inglobate bolle d'aria che comprometterebbero la funzionalità meccanica e porterebbero alla formazione di pori all'interno del silicone [55].

SPECIFICA	COMPONENTE A	COMPONENTE B
Colore	Trasparente incolore	Traslucido incolore
Aspetto	Liquido viscoso	Liquido
Peso Specifico (gr/cm ³ , 23 °C)	1,04	1,04
Viscosità (mPa*s, 23 °C)	~10.000	~1.000

Tabella 4.3 Caratteristiche dei componenti A e B della Cristal Rubber.



Figura 4.11: Cristal Rubber componenti A e B.

Il tempo di indurimento e la velocità di vulcanizzazione risultano rapidi e si riducono all'aumentare della temperatura. Si suggerisce di operare in un ambiente alla temperatura di 25 °C: temperature inferiori rallentano la catalisi mentre temperature superiori aumentano esponenzialmente la velocità di reazione. La *pot-life*, il periodo di tempo entro il quale un materiale reattivo bicomponente dovrebbe essere trattato, è pari a 90 minuti a 23 °C [56]. Se lo si supera, la viscosità del materiale aumenta.

La fase di indurimento inizia dopo 2 ore e il silicone vulcanizza in 6-8 ore; bisogna fare in modo che le bolle d'aria siano fuoriuscite prima che la gomma inizi ad indurire. Per favorire l'eliminazione delle bolle è possibile degassare il composto catalizzato ponendolo sottovuoto. In genere la degassificazione è fatta sottovuoto da 30 a 50 mbar per una quindicina di minuti effettuando due depressioni in successione [55]. Si è poi optato, per rallentare ulteriormente la reazione, di porre in frigo a 4 °C il composto miscelato, per far sì che le bolle d'aria possano fuoriuscire. Trascorsi 20 minuti, il polimero è pronto per essere utilizzato [55].

La gomma siliconica Cristal Rubber è del tipo per addizione e richiede particolare attenzione per quanto riguarda la scelta di attrezzi, contenitori o spatole poiché non tollera alcune sostanze

che ne inibiscono la catalisi anche al minimo contatto. Tali sostanze sono: catalizzatori per condensazione, ammine, metalli pesanti, stagno, colle poli-neopreniche e resine poliesteri.

4.8 DIPPING

Il materiale designato per la realizzazione della camera ventricolare è il ChronoFlex ALRT, un materiale polimerico estremamente biocompatibile che verrà unito con il pericardio porcino decellularizzato. Per le prove a banco si è però optato per l'utilizzo della gomma siliconica Cristal Rubber, più economica e più semplice nell'impiego, per la realizzazione della camera ventricolare. Per realizzare la colata di gomma siliconica sull'anima di PVA si è fatto ricorso alla tecnica del "dipping". Questa tecnica si basa sulla creazione di un'anima, realizzata in PVA attraverso la stampa 3D, che viene immersa nel polimero in fase liquida e successivamente viene fatta solidificare mantenendo l'anima in rotazione, al fine di ottenere la deposizione di uno strato omogeneo di materiale. Una volta che il polimero termina la reticolazione, l'anima di PVA viene sciolta in acqua. L'anima è stata realizzata per ottenere un modello 3D che riproduca il volume interno della camera ventricolare.

In Figura 4.12 è possibile osservare a sinistra la realizzazione con la stampante 3D dell'anima in PVA della camera ventricolare; a destra invece viene mostrata l'anima a stampa conclusa, dopo la rimozione dei supporti e levigata in modo che la superficie su cui il polimero siliconico viene fatto depositare non presenti discontinuità.



Figura 4.12: A sinistra la stampa 3D dell'anima della camera ventricolare in PVA; a destra l'oggetto finito pronto per effettuare la colata di Cristal Rubber.

Allo scopo di ottenere una distribuzione ed uno spessore quanto più omogeneo della gomma siliconica sull'anima, è necessario mantenere quest'ultima in rotazione lenta e costante attraverso l'impiego di un apposito sostegno collegato ad un motore elettrico accoppiato ad un supporto solidale all'anima (Figura 4.13). Al fine di regolare la velocità di rotazione si è optato per collegare al motore elettrico un riduttore ed un potenziometro.

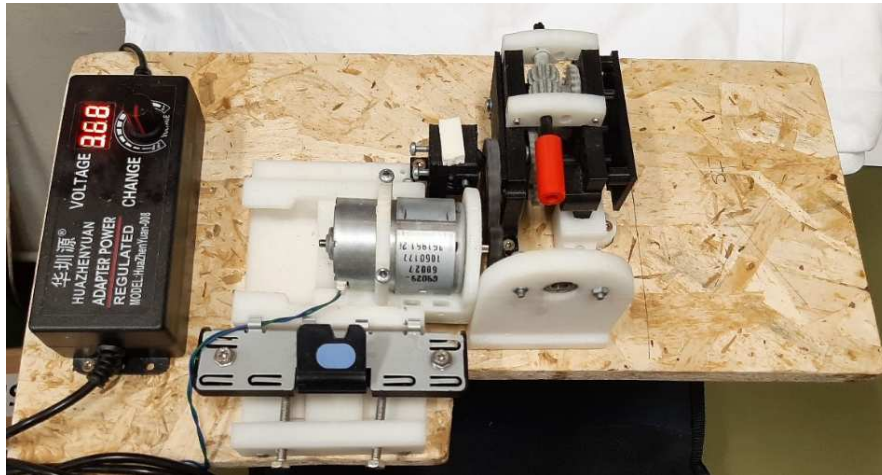


Figura 4.13: Banco di lavoro per effettuare il “dipping”, con motore elettrico, potenziometro e riduttore.

Una volta che si è fissata l'anima in PVA al supporto, si accoppia il supporto all'asse del riduttore del motore elettrico e si imposta la velocità iniziale di rotazione del motore attraverso il cursore del potenziometro. Bisogna aspettare che il polimero vulcanizzi, aggiustando l'inclinazione del sostegno e la velocità di rotazione, in modo da distribuire uniformemente la gomma siliconica sull'anima (Figura 4.14).



Figura 4.14: Fase di “dipping” della gomma siliconica sopra l'anima di PVA in rotazione.

La velocità di vulcanizzazione aumenta in maniera esponenziale con la temperatura: per questa ragione si è utilizzato un ventilatore ad aria calda per accelerare il processo. Dopo la solidificazione della gomma siliconica, si è proceduto con la rimozione dell'anima di PVA

immergendola in acqua calda e mantenendo quest'ultima in movimento attraverso l'utilizzo di un agitatore magnetico. L'acqua è stata sostituita ad intervalli di 30 minuti fino al completo scioglimento del PVA. In Figura 4.15 si possono vedere le camere ventricolari realizzate con il metodo del "dipping".



Figura 4.15: Esempi di camere ventricolari realizzate in Cristal Rubber con la tecnica del "dipping" dopo la rimozione dell'anima in PVA.

4.9 SORIN AORTIC VALVE

Per il nuovo prototipo di TAH si è optato per l'utilizzo di valvole cardiache biologiche, che offrono il vantaggio di non necessitare di terapia anticoagulante. Il progetto utilizza la bioprotesi valvolare Mitroflow, la cui rappresentazione esplosa è riportata in Figura 4.16 (Sorin Group Inc, Mitroflow Division, Vancouver, Canada). Consiste in una protesi derivata da un unico foglio di pericardio bovino trattato e conservato in glutaraldeide, montato su uno stent flessibile in Delrin il cui anello è ricoperto di Dacron [56]. Le caratteristiche progettuali consentono un'apertura senza vortici all'interno del flusso di sangue grazie al rapporto tra orifizio e anello prossimo al 90%, che si traduce in un'eccellente performance emodinamica [57].



Figura 4.16: Vista esplosa della valvola aortica biologica Mitroflow.

CAPITOLO 4: METODI E MATERIALI PER LA REALIZZAZIONE DELLE COMPONENTI DEL CUORE TOTALE ARTIFICIALE

Per la realizzazione delle camere ventricolari e delle connessioni alle strutture anatomiche è stata scelta la valvola con DLA23 (Figura 4.17) [46].

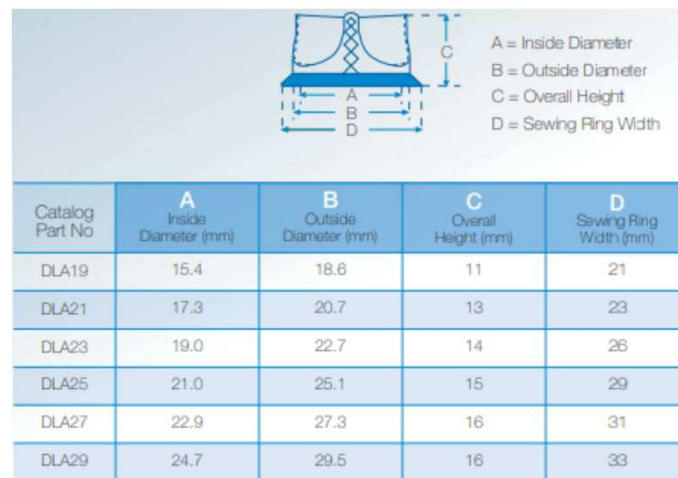


Figura 4.17: Specifiche costruttive dei diversi modelli di valvola biologica Mitroflow.

CAPITOLO 5: TEST PER LA VALUTAZIONE FUNZIONALE DELLA CAMERA VENTRICOLARE INNOVATIVA

Per le prove di valutazione della portata della camera ventricolare del TAH innovativo si è utilizzato il *Pulse Duplicator* del laboratorio di fluido dinamica cardiovascolare *Healing Research Lab* afferente al dipartimento ICEA dell'Università di Padova. Questo dispositivo è costituito da un circuito meccanico-idraulico a flusso pulsatile e permette di ricreare la circolazione sistemica ed il comportamento dinamico del cuore. La sua funzione primaria è quella di riprodurre le condizioni fisiologiche di pressione e portata del sistema cardiocircolatorio umano attraverso condotti in pressione in regime di moto vario. Il *Pulse Duplicator* è impiegato per testare e sviluppare dispositivi per assistenza ventricolare, valvole protesiche o TAH in condizioni sia fisiologiche che patologiche relative a diversi gradi di severità, prima di effettuare studi in vivo su modello animale.

5.1 PULSE DUPLICATOR

Il *Pulse Duplicator* del laboratorio *HeR*, riproduce unicamente la circolazione sistemica, cioè il cuore sinistro, gli atri, l'aorta e tutti i vasi periferici che raggiungono i vari distretti corporei. Le componenti hardware di cui si compone il *Pulse Duplicator* sono [57][58][59]:

- Motore lineare elettromagnetico: il movimento avviene secondo una legge imposta dal calcolatore al motore (*Parker PRA3810S*) (Figura 5.1) che agendo sulla camera ventricolare permette di simulare le reali variazioni volumetriche del flusso sanguigno durante un ciclo cardiaco completo (sistole e diastole). Lo spostamento in avanzamento corrisponde al periodo di eiezione ventricolare (sistole), mentre lo spostamento retrogrado è alla fase diastolica. Il sistema è connesso all'unità di controllo tramite due cavi, uno per l'alimentazione e uno per il trasferimento dei dati. L'attuatore è ancorato ad una base di Teflon rinforzata con barre di alluminio per evitare movimenti del pistone fuori asse. L'attuatore può compiere un'escursione massima di 140 mm, consentendo di spostare volumi fluidi ampiamente superiori alle richieste sperimentali. Le caratteristiche tecniche del motore sono: forza di picco 1860 N raggiunto per la durata di 1s; corrente di picco 14.1 A raggiunta per la durata di 1s; forza erogata in modalità continua 255.0 N; 1.94 A corrente di tenuta per tenere fermo l'attuatore; accelerazione di picco 3.91 m/s²; velocità massima 2.6 m/s; le condizioni operative sono relative ad una temperatura di 25°C senza carico utile. Sono presenti tre sensori di posizione a relè

microswitches Cherry D45X ancorati alla struttura metallica di supporto, con il compito di fornire segnali all'unità di controllo per limitare la corsa dell'attuatore.



Figura 5.1: Motore lineare elettromagnetico *Parker PRA3810S*.

- Unità di condizionamento: il dispositivo *LS0609* (Figura 5.2), realizzato dalla *LabTrek S.r.l.*, acquisisce, amplifica, filtra e condiziona i segnali provenienti dai sensori dislocati lungo il circuito idraulico per adattarli all'elaborazione effettuata dal calcolatore.



Figura 5.2: Unità di condizionamento *LS0609*.

- Unità di controllo: l'unità di controllo *LT0510* (Figura 5.3) sviluppata da *LabTrek S.r.l.*, permette di gestire il motore, di ricevere i segnali dall'unità di condizionamento e di comunicare bidirezionalmente con il PC.



Figura 5.3: Unità di controllo *LT0510*.

- Camera aortica: comprende la riproduzione di un arco aortico in silicone (Figura 5.4) alloggiato in una vasca realizzata in Plexiglass (Figura 5.5).



Figura 5.4: Arco aortico realizzato in silicone.

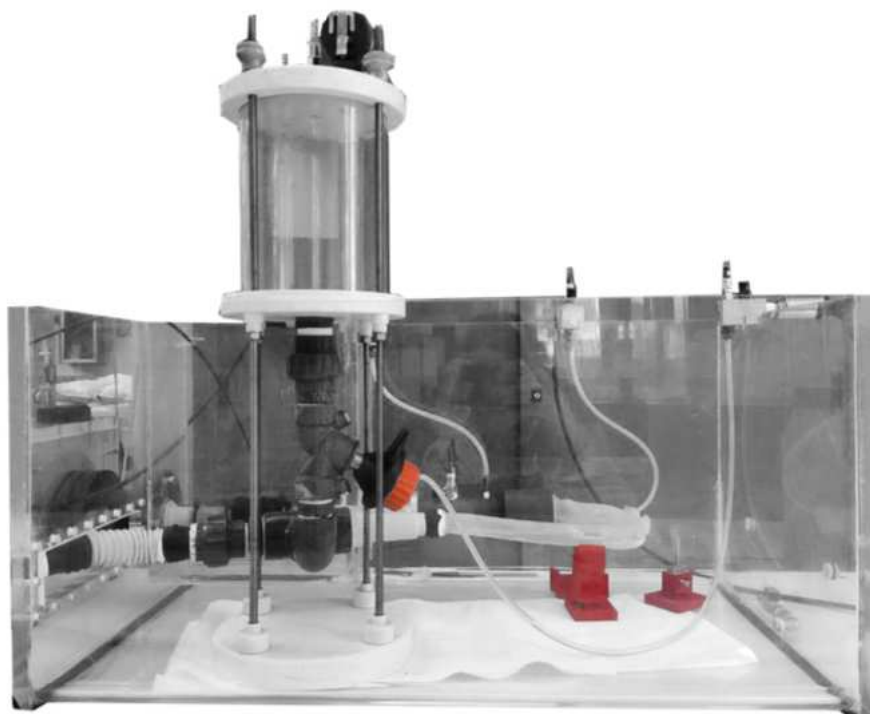


Figura 5.5: Camera aortica.

- Camera compliante: si tratta di un cilindro chiuso riempito in parte di fluido che serve a simulare l'elasticità dei vasi di maggior calibro che subiscono delle deformazioni radiali non trascurabili per effetto della pressione ventricolare. Questo comportamento provoca nei vasi periferici un flusso pressoché costante, differente da quello generato dal moto pulsatile del cuore. La compliance smorza l'onda di pressione prodotta dal moto del pistone generando a valle un'onda più regolare dalle limitate caratteristiche di impulsività. Durante la fase sistolica, l'ingresso di fluido nella camera compliante determina un aumento del livello di liquido al suo interno e una conseguente

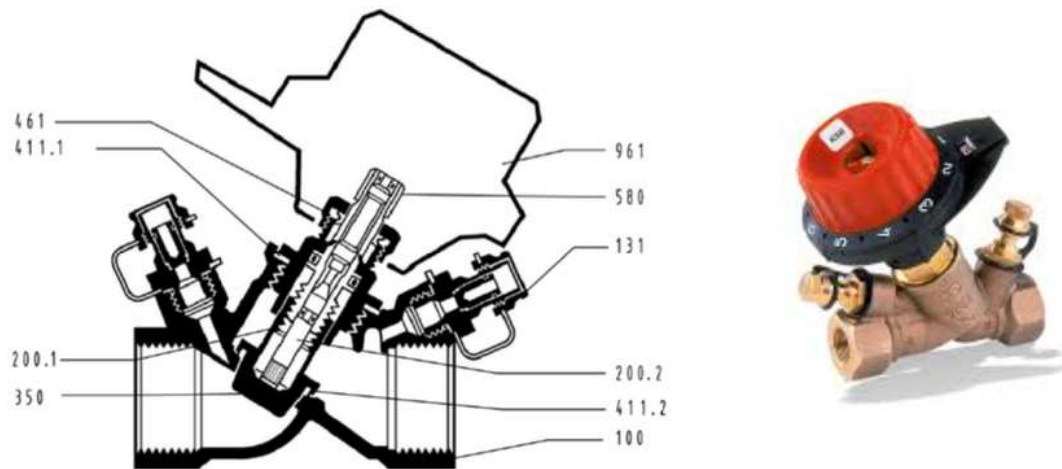
compressione del volume d'aria. In fase diastolica invece, il flusso in ingresso alla camera si interrompe e si genera un moto in uscita provocato dalla spinta dell'aria che causa un abbassamento del livello liquido. La cassa d'aria sfrutta la comprimibilità del gas al suo interno per assorbire l'onda di pressione e il volume di fluido durante la fase di eiezione, smorzandone il picco pressorio e restituendo una portata con andamento più regolare durante la fase di diastole. Il serbatoio di compliance (Figura 5.6) è realizzato da un cilindro in Plexiglass. La tenuta della superficie inferiore e di quella laterale è assicurata tramite incollaggio. La tenuta della parte superiore è garantita da un'apposita guarnizione in silicone dello spessore di 3mm e viti passanti. Sul piattello superiore sono praticati dei fori filettati necessari al posizionamento di un rubinetto di sfiato, di una valvola di sicurezza e di un regolatore di pressione, collegato ad un manometro, necessario per rifornire di aria la compliance, tramite l'utilizzo di un compressore.



Figura 5.6: Camera compliante.

- Resistenza localizzata: è simulata con rubinetto il cui orifizio può essere modificato manualmente per regolare la contropressione a valle dell'arco aortico. Rappresenta la resistenza offerta dai vasi periferici dovuta all'elevato numero di diramazioni che il sangue incontra nel suo percorso (Figura 5.7). La valvola di regolazione a tenuta morbida utilizzata è la *BOA-Control SAR* della ditta *KSB* con diametro nominale di 25 mm. Opera a una pressione massima di 16 bar e in un range di temperatura tra -25°C e $+150^{\circ}\text{C}$. Il grado di apertura della valvola può essere scelto manualmente tramite un indicatore con 40 posizioni di controllo e rotazioni di $1/10$ con possibilità di aumentare

o diminuire il valore corrente. Il corpo in bronzo è idraulicamente ottimizzato per portate elevate.



Part No.	Description	Material	Note
100	Body	Bronze	-
131	Pressure measurement connection branch	Brass	-
200.1	Valve stem	Brass	-
200.2	Memo stem	Cu Zn 40 Pb3	Dezincification-free
350	Valve disc	Cu Zn 36 Pb2 A5	-
411.1	Joint ring	EPDM	-
411.2	Joint ring	EPDM	Metal gasket, for DN 3/8"
461	Gland packing	Brass	-
580	Cap	Leaded red brass	-
961	Handwheel	Polyamide 6-6 with 30 % glass fibre	-

Figura 5.7: Resistenza localizzata BOA-Control SAR.

- Serbatoio atriale: è una vasca a superficie libera che rappresenta entrambi gli atri (Figura 5.8); si collega alla camera ventricolare chiudendo il ciclo fluido. Le dimensioni del serbatoio sono tali da smorzare la pulsatilità del moto.

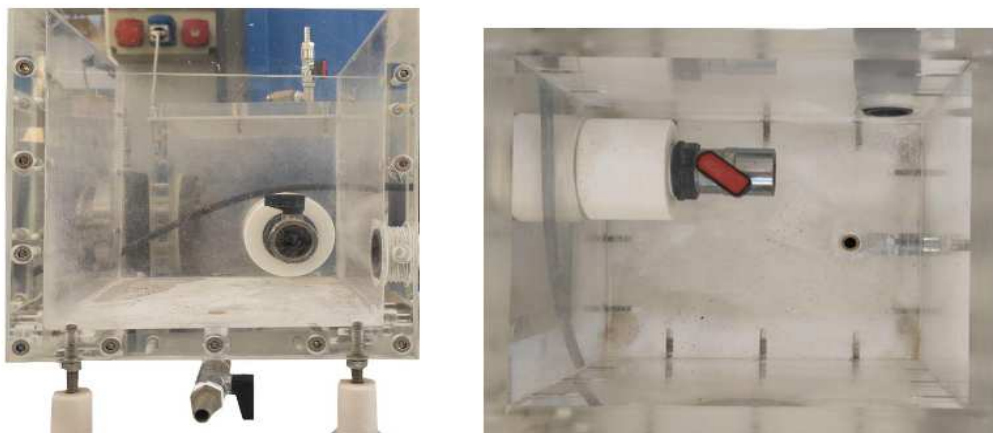


Figura 5.8: Serbatoio atriale.

- Sensori di pressione: sono sensori piezoelettrici Serie 1502 (Figura 5.9) prodotti da *Piezotronics*, precisi e caratterizzati da elevata stabilità nelle misure, adatti per situazioni di misura che richiedono marcata ripetitività. Sottoposti ad una sollecitazione pressoria di tipo meccanico, rilevano tramite un apposito circuito interno, una tensione nell'intervallo 0-10 Vdc (impedenza d'uscita <math><1000 \Omega</math>) equivalente ad una capacità di fondo scala di 571.17 mmHg. Sensitività pari a 9.67 mV/mmHg. Gli *output* di tali sensori vengono inviati al computer senza amplificazione, poiché già preamplificati e compensati.



Figura 5.9: Sensori piezoelettrici Serie 1502 *Piezotronics*.

- Flussimetro: si tratta di un flussimetro ultrasonico capace di misurare la portata di un fluido in movimento. Il *Transonic Systems Inc.* si compone di due parti (Figura 5.10): la sonda *ME19PXN Inline*, inserita nell'apposita vasca stagna ed il modulo di controllo *Tubing Module TS410*. Il modulo fornisce una tensione di uscita di ± 5 V, con resistenza d'uscita da 500 Ω . È possibile ospitare una seconda sonda di misura ed è stato calibrato per funzionare in modo ottimale nel range di temperature tra i 20 e i 37°C.



SENSOR SIZE	TUBING ID		BARB OD		LOW FLOW (1/4 SCALE) ⁴		STANDARD FLOW (FULL SCALE)	
	in	mm	in	mm	LOWER LINEAR LIMIT ^{2,4}	MAX MEASUREMENT RANGE ⁵	LOWER LINEAR LIMIT	MAX MEASUREMENT RANGE ⁵
19PXN	3/4	19.1	0.86	21.9	2.5 L/min	-12.5 to +12.5 L/min	5 L/min	-50 to +50 L/min ⁹

SENSOR SIZE	BIDIRECTIONAL FLOW OUTPUTS				SYSTEM ACCURACY SPECIFICATIONS ¹			PHYSICAL SPECIFICATIONS ⁴				ULTRASOUND FREQUENCY
	RESOLUTION	LOW FLOW (% SCALE)	STANDARD FLOW SCALE	MAX FLOW (STD SCALE)	MAX ZERO OFFSET ²	ABSOLUTE ACCURACY	LINEARITY ³	TOTAL LENGTH W/ TUBE ENDS		CASE LENGTH W/O TUBE ENDS		
	at 10 Hz in ml/min	1V output in ml/min	1V output in ml/min	5V output in L/min	ml/min	% of reading	%	in	mm	in	mm	
19PXN	± 5	2.5 L	10 L	50 L	± 100	± 4	± 2	4.0	101	2.5	64	0.9

Figura 5.10: Flussimetro *Transonic Systems*: sonda, modulo di controllo e datasheet.

- Camera Ventricolare: la camera (Figura 5.11) è contenuta in uno chassis che viene collegato attraverso tubi semi-rigidi in entrata al serbatoio atriale ed in uscita al flussimetro collegato con la camera aortica. Viene compressa da un pistone avvitato allo stelo del motore elettromagnetico. Contiene le valvole cardiache di derivazione biologica.



Figura 5.11: Camera ventricolare innovativa inserita e siliconata nello chassis.

Le componenti software necessarie al funzionamento del *Pulse Duplicator* sono state implementate in LabView [59]. L'interfaccia grafica su cui l'operatore agisce per utilizzare il programma è il pannello frontale (Figura 5.12). Le componenti sul pannello offrono le seguenti funzioni [57][59]:

- Inizializzazione: resetta il sistema e predispone il dispositivo a ricevere correttamente i comandi;
- COM n: controllo numerico digitale necessario al fine di selezionare la porta del calcolatore attraverso cui viene effettuata la trasmissione seriale dei dati;
- Invio curva: carica il file contenente i campioni della curva di spostamento da impostare al motore;
- START e STOP: *START* attiva la fase di acquisizione del computer su scheda, *STOP* interrompe la fase di acquisizione. Attivano o disattivano il corrispondente led *ON/OFF*;
- Abilita e Disabilita: invia i comandi che abilitano o disabilitano il motore elettrico al computer. Comportano l'accensione o lo spegnimento del led *Ab./Dis.*;
- Attiva e Disattiva P.M.: intervengono sulla motilità del motore modificandone la direzione di spostamento. I tre led indicano la modalità attivata e la direzione in cui si sta muovendo l'attuatore;
- Offset di posizione [centimetri]: permette di inserire la posizione di partenza dell'attuatore;
- Ampiezza [centimetri]: permette di selezionare l'ampiezza del movimento del motore;
- Frequenza Cardiaca [battiti per minuto]: permette di selezionare la frequenza del ciclo;
- Lettura: consente di interrogare il sensore collegato al canale analogico selezionato tramite il controllore numerico Ingresso Analogico. La misura effettuata viene visualizzata in [V] e in [mmHg] nelle caselle di testo corrispondenti;
- Acquisisci pressione: permette di visualizzare gli andamenti di pressione.

CAPITOLO 5: TEST PER LA VALUTAZIONE FUNZIONALE DELLA CAMERA VENTRICOLARE INNOVATIVA

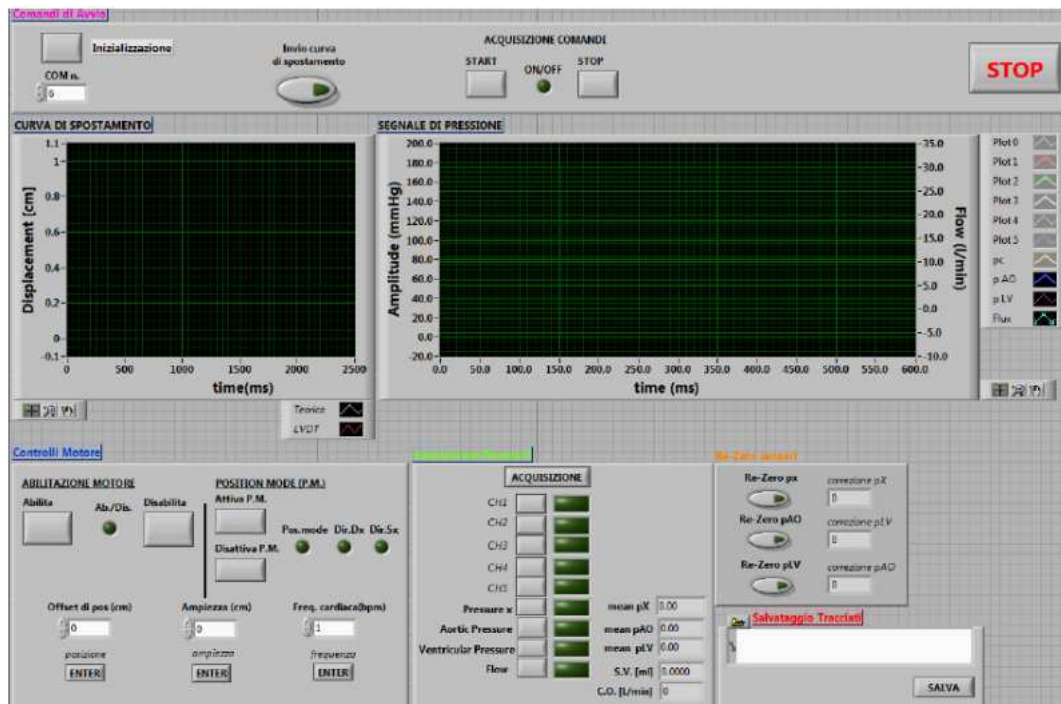


Figura 5.12: Pannello di controllo per l'utilizzo del Pulse Duplicator.

In Figura 5.13 viene mostrata la configurazione del *Pulse Duplicator* utilizzata durante i test. Come si può vedere, la configurazione prevede la camera atriale collegata alla camera ventricolare siliconata allo chassis attraverso un condotto rigido e ad un tubo semi-rigido; il fluido viene pompato dalla camera all'arco aortico, collegato anch'esso con tubi semi-rigidi, attraverso l'azione del pistone; fra l'uscita della camera e l'arco aortico è presente il flussimetro per la misura dei dati di portata, mentre a valle dell'arco aortico vi è la camera di compliance; infine, la camera aortica è collegata attraverso tubi rigidi alla camera atriale e prima della camera atriale è presente una valvola per la resistenza periferica dei piccoli vasi.

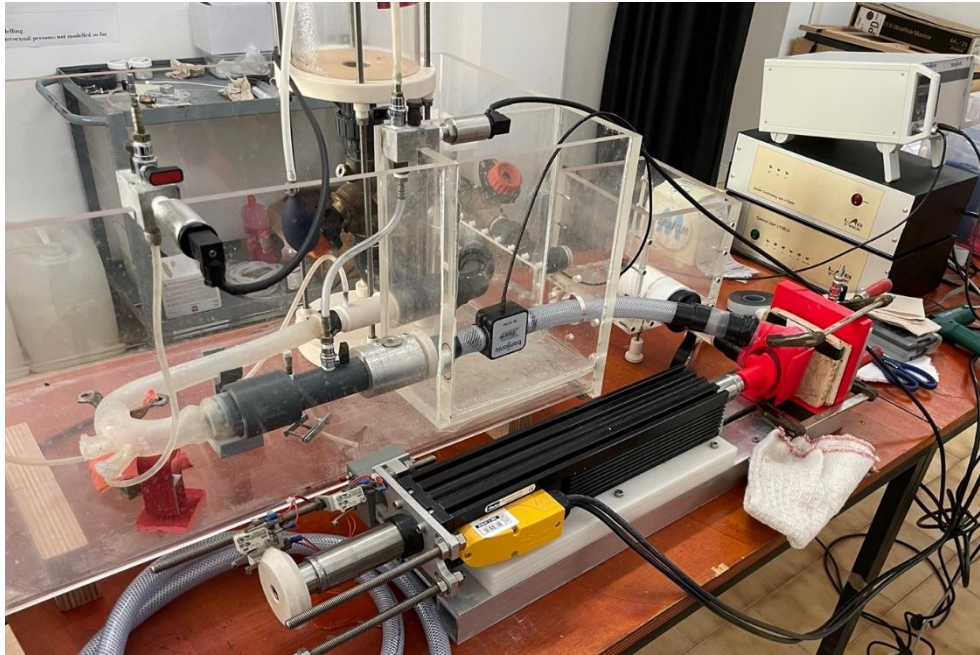


Figura 5.13: Configurazione complessiva del Pulse Duplicator utilizzata per i test funzionali sulla camera ventricolare innovativa.

5.2 SETUP E PROVE SPERIMENTALI

Si è proceduto individuando la camera ventricolare in silicone più omogenea e montandola all'interno dello chassis in ABS, facendo particolare attenzione al posizionamento delle flange della camera sui condotti di ingresso ed uscita della scocca. Successivamente si è siliconata la camera allo chassis per fare in modo che durante la prova la camera non subisca spostamenti che potrebbero portare a lacerazioni e perdite di acqua. Effettuato questo importante passaggio, sono state accuratamente posizionate le valvole bioprotesiche in corrispondenza del condotto di entrata e all'interno del tappo del condotto di uscita (Figura 5.14).

Prima di collegare il prototipo di TAH all'interno del Pulse Duplicator, è stata effettuata una deposizione di colla a caldo per evitare eventuali perdite in corrispondenza dei bordi del tappo del condotto di ingresso (in particolar modo nella parte inferiore e superiore) e del tappo di uscita.

Preparato il prototipo, lo si è collocato sulla staffa dell'attuatore con l'ausilio di un supporto in ABS e di un supporto in legno, adeguatamente fissato con due morse (Figura 5.15).



Figura 5.14: Posizionamento delle valvole protesiche nei rispettivi alloggiamenti.



Figura 5.15: Posizionamento del prototipo all'interno del Pulse Duplicator.

Sono stati poi collegati i raccordi di entrata e di uscita della scocca con le rispettive condotte del circuito idraulico ed infine le giunzioni sono state accuratamente ricoperte con teflon, nastro isolante ed infine Parafilm per assicurare l'assenza di perdite. Il circuito così assemblato è riportato in Figura 5.16.

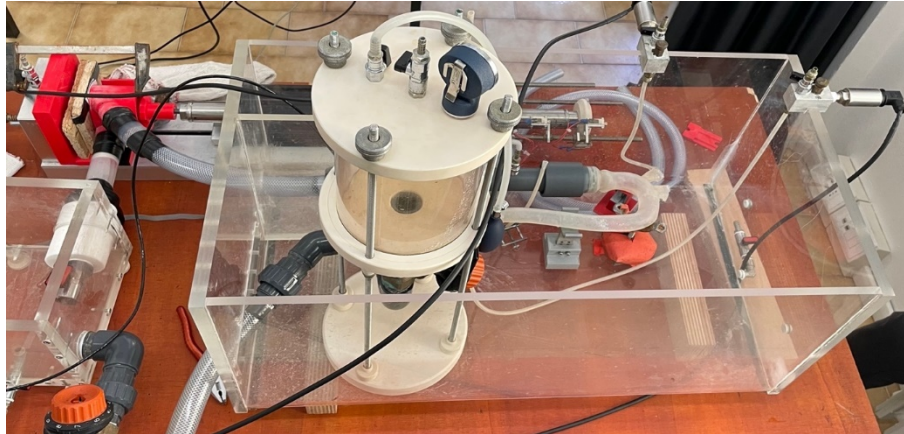


Figura 5.16: Configurazione del circuito idraulico per la valutazione funzionale della camera ventricolare.

Dopo aver avviato il software di gestione, si sono chiusi i rubinetti di scarico della camera atriale e di quella aortica, si sono aperti i rubinetti di sfiato presenti sulla camera di compliance e successivamente è stato riempito il circuito con 15 litri di acqua, aiutando la propagazione del fluido manualmente attraverso la pulsazione della camera ventricolare e facilitando contestualmente la fuoriuscita di bolle d'aria dal circuito. Si sono poi accese le unità di condizionamento e di controllo del flussimetro, infine è stato avviato il motore dell'attuatore. Sono state inserite due sonde endoscopiche impermeabili all'interno del circuito, rispettivamente nella camera atriale e nel tubo di raccordo tra l'uscita del ventricolo e l'arco aortico, per poter visualizzare il comportamento delle valvole protesiche durante lo svolgimento delle prove. Le sonde *Depstech* presentano un diametro di 5,5 mm, luci led vicino alla telecamera per una migliore visualizzazione nei condotti scarsamente illuminati, una risoluzione di acquisizione video HD 720 p ed una lunghezza focale fino a 40 cm. Per avviare il pulse duplicator attraverso il pannello frontale del programma Labview, si preme il comando Run, dopodiché si effettua l'inizializzazione seguita dalla scelta della curva di spostamento con il comando waveform loading; si preme di seguito il pulsante Start per iniziare l'acquisizione dei dati, successivamente si attivano i comandi Enable pump e Activate pm che permettono di calibrare il motore per quanto riguarda l'offset della posizione, il rate BPM e la corsa del pistone.

Prima di iniziare l'acquisizione dei dati attraverso i sensori di pressione a monte e a valle dell'arco aortico e del sensore di portata, è necessario che i condotti dei rubinetti dei sensori siano privi di bolle d'aria e devono quindi essere sfiatati per poterne effettuare la calibrazione. Si incomincia con l'attivazione del comando *Boolean 10* e poi si selezionano i pulsanti di interesse, in questo caso *Pressure x*, *Aortic Pressure* e *Flow*. Una volta attivati, bisogna effettuare la calibrazione di questi ultimi portando i valori a zero, attraverso l'utilizzo dei pulsanti *Re-Zero px* e *Re-Zero pAO*. Ciò fatto, è possibile iniziare l'acquisizione delle curve di flusso e di pressione dell'arco aortico utilizzando il comando *Acquisition*.

Durante le prove la camera di compliance è stata riempita fino ai livelli 2 e 3,5 della scala di riferimento: questi valori rientrano nel range stabilito empiricamente da test precedentemente effettuati sul pulse duplicator, per simulare condizioni di pressione fisiologiche a valle del ventricolo che si attestano sui 100 mmHg; per il riempimento della camera di compliance è necessaria la chiusura della valvola della resistenza periferica, che viene aperta nuovamente una volta raggiunto il livello di fluido desiderato nella colonna.

Al fine di ottenere risultati di portata vicini all'obiettivo di progetto pari a 5 litri al minuto, sono state testate differenti condizioni facendo variare i valori di frequenza di battito, amplitudine e riempimento della colonna di compliance. In Tabella 5.1 sono riportati i valori dei parametri per questa prima prova.

Amplitude	Compliance	BPM	Portata
1.5 cm	2	50	2.2 l/min
1.5 cm	2	55	2.2 l/min
1.5 cm	2	60	2.3 l/min
1.5 cm	2	65	2.3 l/min
1.5 cm	2	70	2.3 l/min
1.5 cm	2	75	2.3 l/min

Tabella 5.1 Parametri impostati durante la prima prova.

Come si può osservare dalla Figura 5.17, c'è un incremento di portata tra i 55 e i 60 battiti per poi stabilizzarsi sul valore di 2.4 l/min dai 60 ai 75 BPM. Il valore di portata con queste condizioni di lavoro risulta essere inferiore alla metà della portata desiderata.

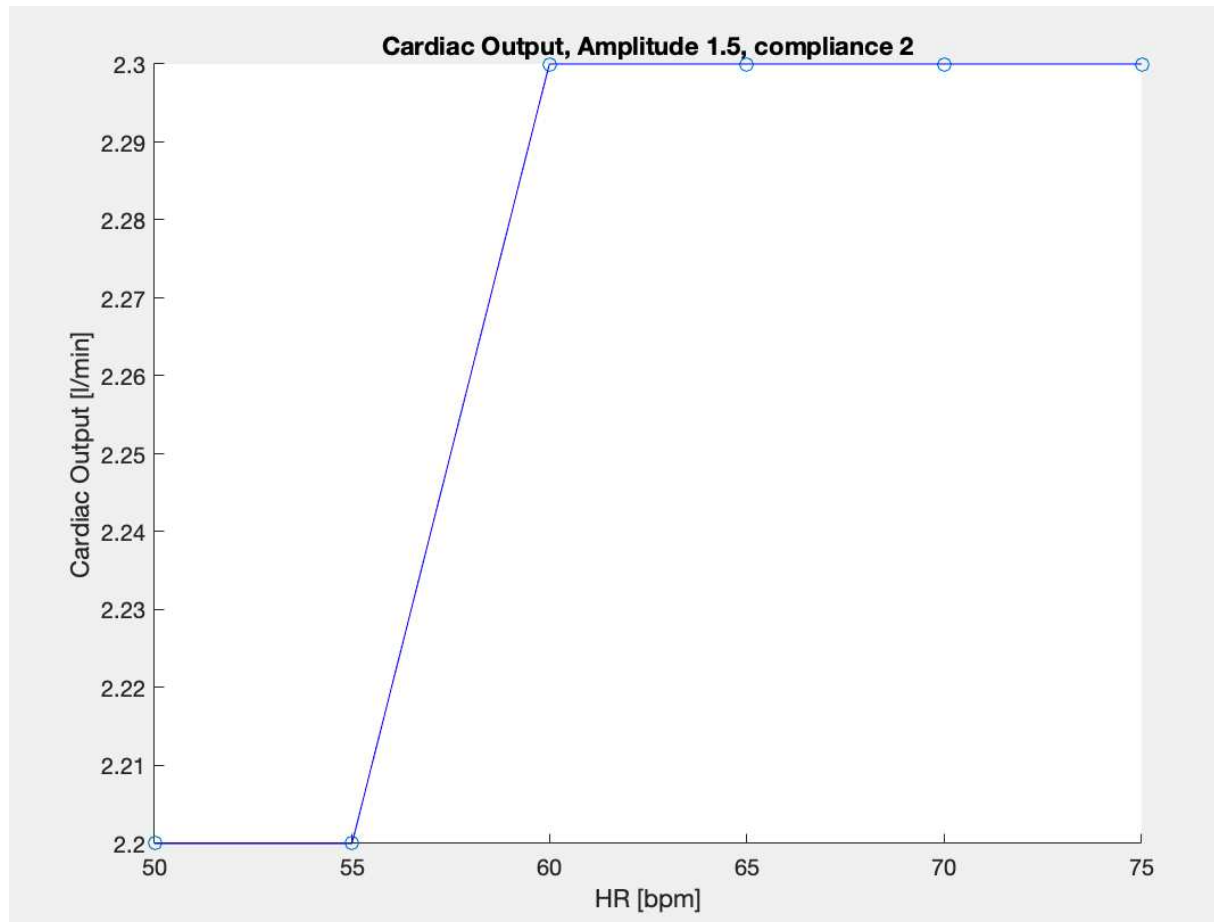


Figura 5.17: Grafico del Cardiac Output all'aumentare dell'HR.

È stata quindi aumentata l'escursione del pistone da 1.5 cm a 1.6 cm. Le condizioni operative sono riportate in Tabella 5.2.

Amplitude	Compliance	BPM	Portata
1.6 cm	2	50	2.3 l/min
1.6 cm	2	55	2.3 l/min
1.6 cm	2	60	2.4 l/min
1.6 cm	2	65	2.4 l/min
1.6 cm	2	70	2.5 l/min
1.6 cm	2	75	2.5 l/min

Tabella 5.2 Parametri impostati durante la seconda prova.

Con queste condizioni è possibile osservare in Figura 5.18, un aumento di portata fino ad un picco di 2.7 l/min in corrispondenza di 75 BPM, che rappresenta un risultato migliore rispetto alla prova precedente ma ancora ampiamente inferiore al valore obiettivo. Inoltre, l'escursione del pistone è superiore al parametro progettuale.

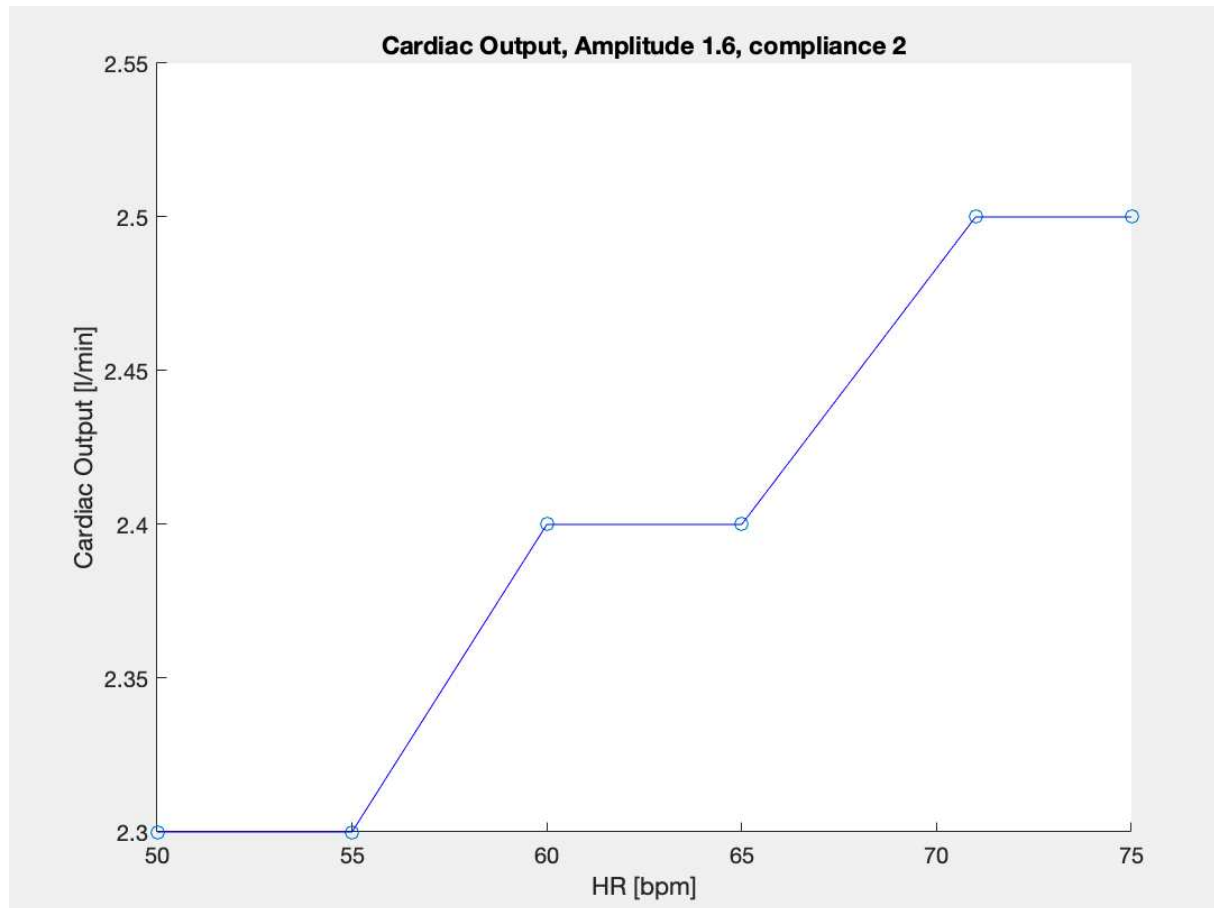


Figura 5.18: Grafico del Cardiac Output all'aumentare dell'HR.

Per indagare ulteriormente la portata massima ottenibile dalla camera ventricolare sono state condotti test con escursioni ancora superiori, pur consapevoli che il vincolo progettuale imposto è inferiore. Le condizioni operative per queste prove sono riportate in Tabella 5.3 e Tabella 5.4.

Amplitude	Compliance	BPM	Portata
1.8 cm	2	50	2.5 l/min
1.8 cm	2	55	2.6 l/min
1.8 cm	2	60	2.6 l/min
1.8 cm	2	65	2.6 l/min
1.8 cm	2	70	2.7 l/min
1.8 cm	2	75	2.7 l/min

Tabella 5.3 Parametri impostati durante la terza prova.

Amplitude	Compliance	BPM	Portata
2 cm	2	50	2.8 l/min
2 cm	2	55	2.8 l/min
2 cm	2	60	2.9 l/min
2 cm	2	65	3.0 l/min
2 cm	2	70	3.0 l/min
2 cm	2	75	3.1 l/min

Tabella 5.4 Parametri impostati durante la quarta prova.

In queste condizioni, si è potuto arrivare rispettivamente a 2.7 l/min (Figura 5.19) e 3.1 l/min (Figura 5.20), risultati sicuramente migliori delle prove precedenti ma non ancora sufficienti.

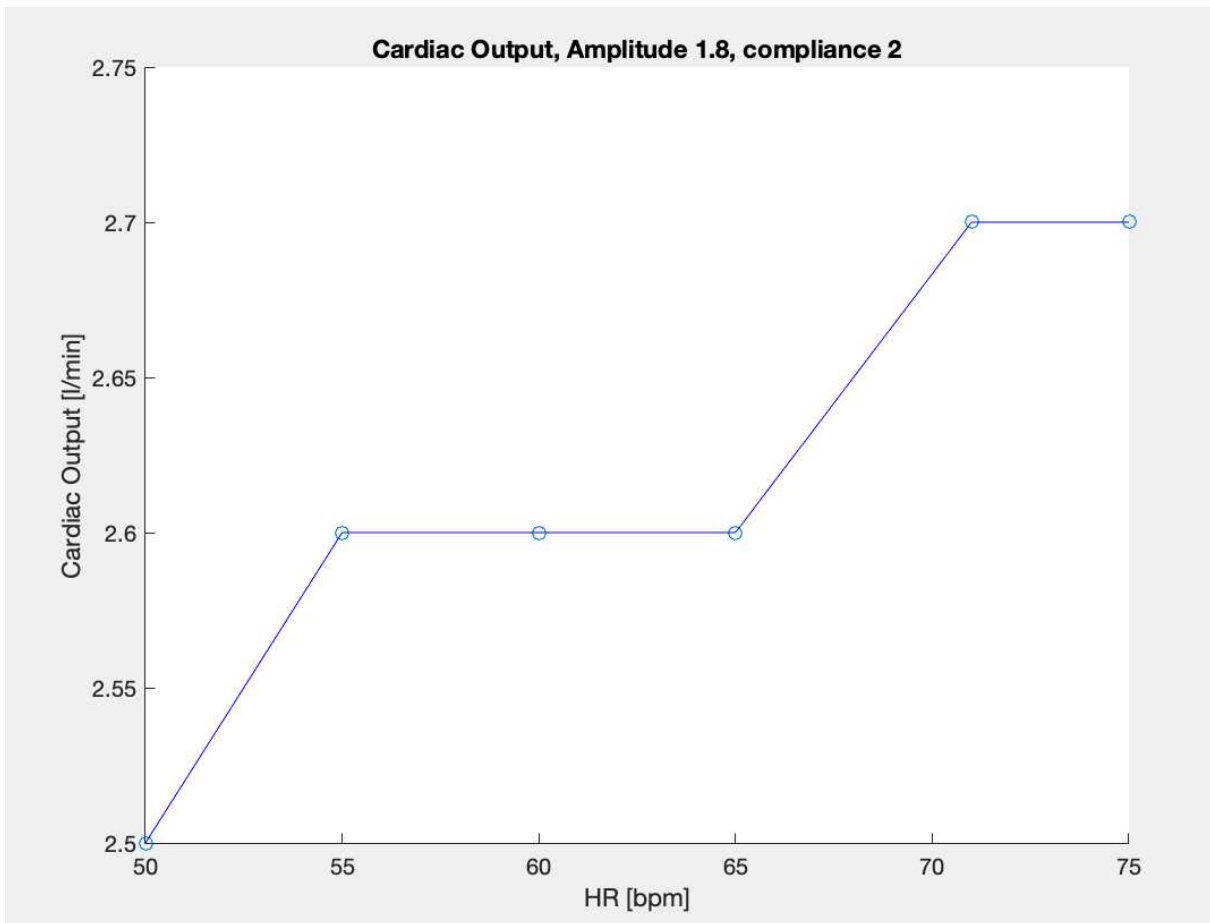


Figura 5.19: Grafico del Cardiac Output all'aumentare dell'HR.

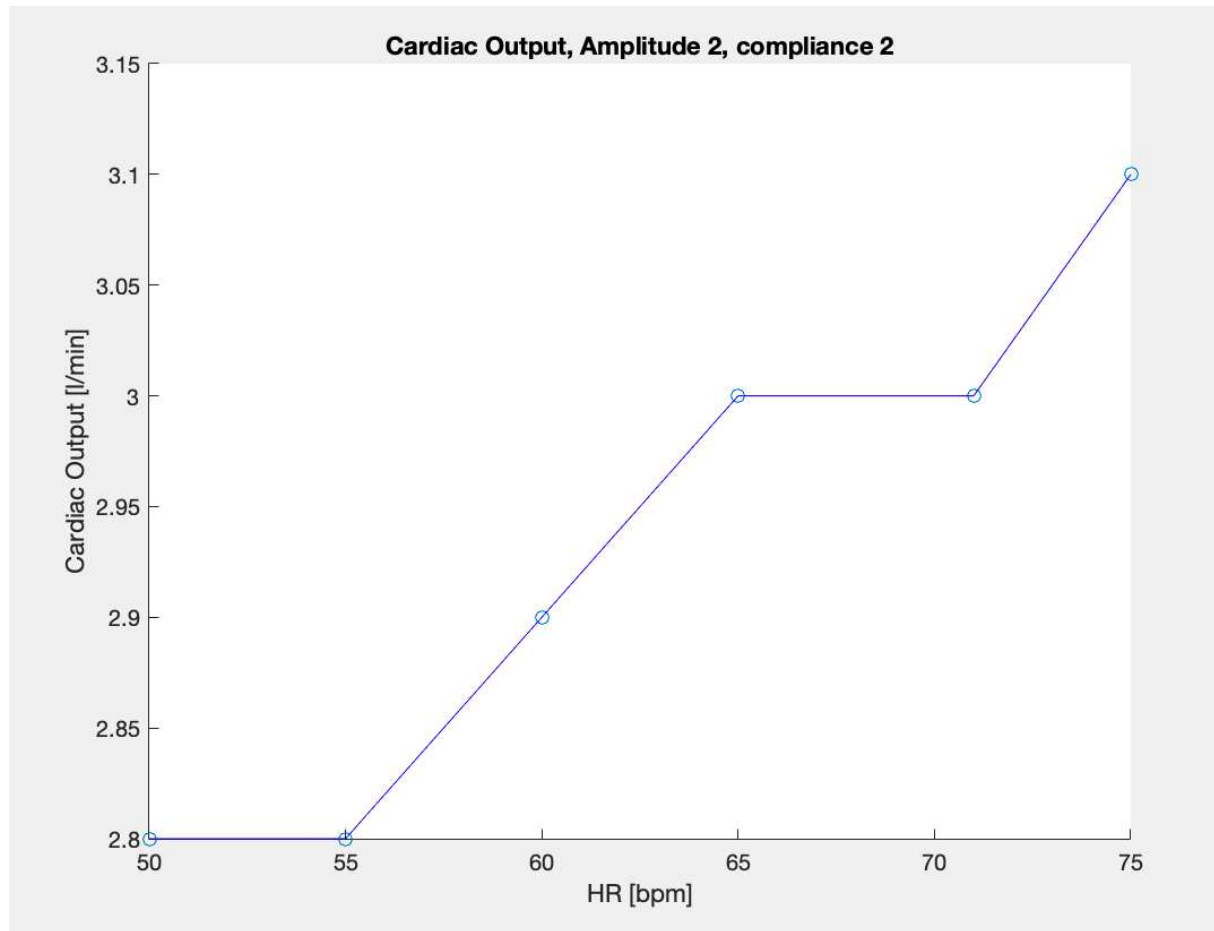


Figura 5.20: Grafico del Cardiac Output all'aumentare dell'HR.

Questi risultati sono sicuramente influenzati da un comportamento non ottimale delle valvole cardiache biologiche utilizzate, in quanto la valvola di uscita risulta stenotica (Figura 5.21) anche in condizioni di quiete: ciò provoca un importante volume di reflusso. La valvola di ingresso presenta un lembo che non riesce ad aprirsi completamente (Figura 5.22) riducendo l'area orifiziale effettiva e di conseguenza ostacolando il passaggio di fluido.



Figura 5.21: Valvola cardiaca biologica di uscita che presenta stenosi.

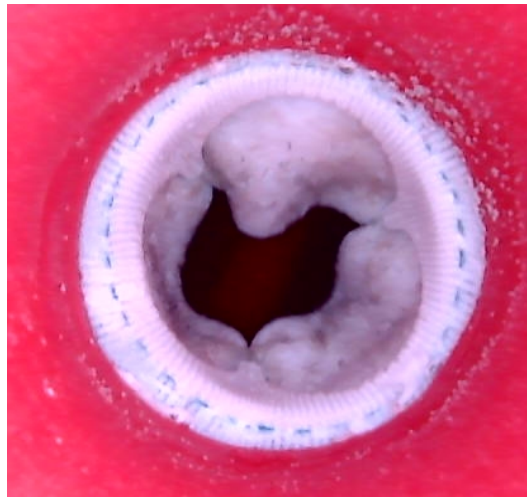


Figura 5.22: Valvola cardiaca biologica che presenta difficoltà nell'apertura di un lembo.

Per ottenere valori di portata che si avvicinino maggiormente ai requisiti richiesti, si è deciso di modificare il valore della colonna di compliance abbassando il livello di acqua all'interno del cilindro dal livello 2 al livello 3.5: questa modifica corrisponde fisiologicamente ad una maggiore rigidità delle arterie. La valvola della resistenza periferica viene mantenuta aperta. I parametri di lavoro utilizzati sono riportati in Tabella 5.5.

Amplitude	Compliance	BPM	Portata
1.5 cm	3.5	50	2.9 l/min
1.5 cm	3.5	60	3.2 l/min
1.5 cm	3.5	67	3.5 l/min
1.5 cm	3.5	71	3.6 l/min
1.5 cm	3.5	75	3.8 l/min

Tabella 5.5 Parametri impostati durante la quinta prova.

Come si può vedere in Figura 5.23, c'è un netto miglioramento della portata. Con questa scelta di parametri la portata massima registrata arriva a 3.8 l/min.

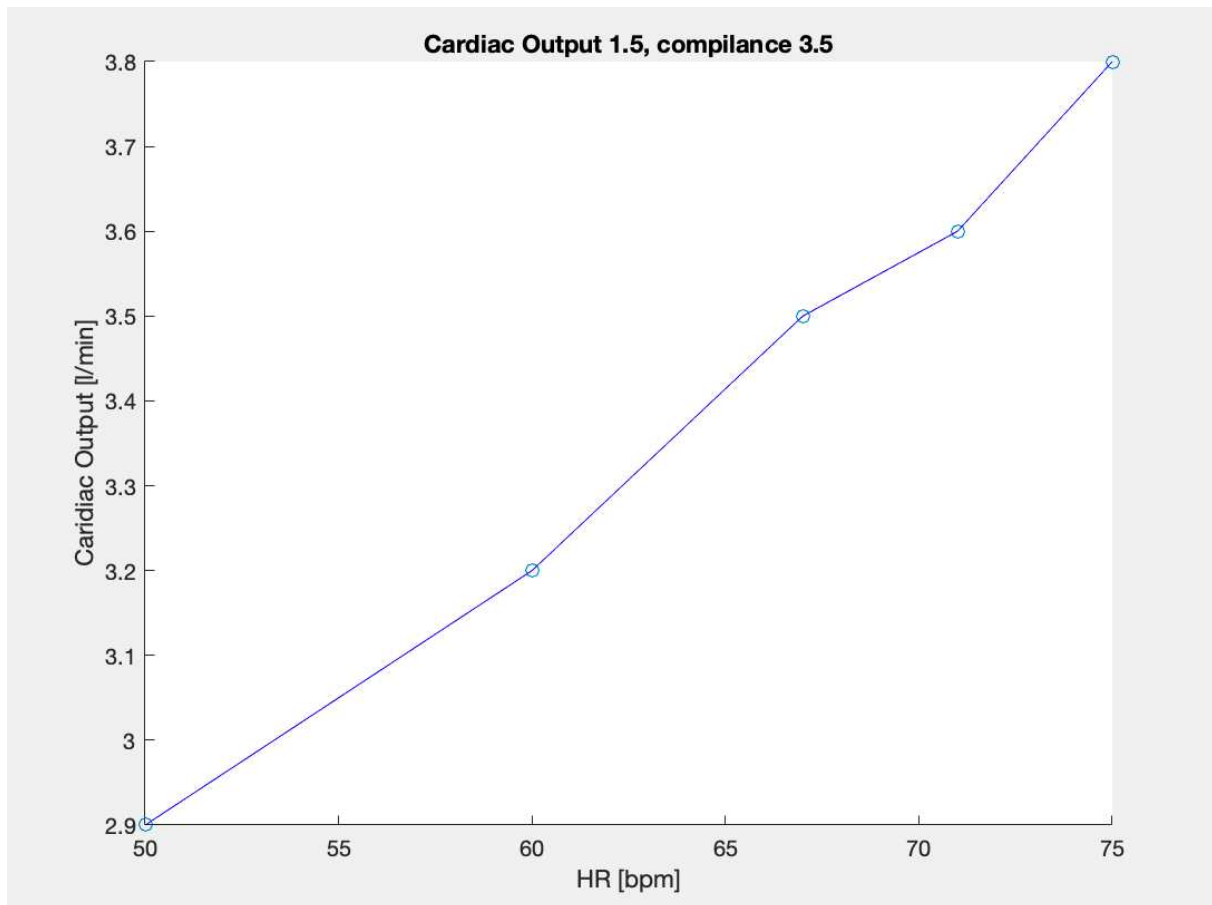


Figura 5.23: Grafico del Cardiac Output all'aumentare dell'HR.

Un altro fattore che sicuramente incide su questi risultati è il comportamento delle valvole, in particolar modo la valvola di ingresso: con le ultime impostazioni, risulta aprirsi completamente (Figura 5.24).

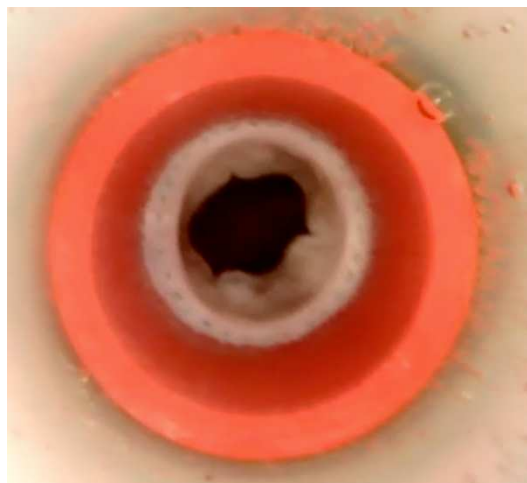


Figura 5.24: Valvola cardiaca biologica con l'orifizio completamente aperto.

Si è deciso poi di effettuare un ulteriore test con un'escursione del pistone di 1.8 centimetri, 0.3 centimetri oltre il limite progettuale, al fine di indagare la variazione di portata con una compressione maggiore della camera ventricolare. In Tabella 5.6 sono riportati i valori dei parametri per questa ultima prova.

Amplitude	Compliance	BPM	Portata
1.8 cm	3.5	50	3.5 l/min
1.8 cm	3.5	60	3.6 l/min
1.8 cm	3.5	67	4.0 l/min
1.8 cm	3.5	72	4.3 l/min
1.8 cm	3.5	75	4.4 l/min

Tabella 5.6 Parametri impostati durante la sesta prova.

Dal grafico riportato in Figura 5.25 si può osservare come i valori di portata ottenuti con questo set-up sperimentale migliorino rispetto alle prove con lo stesso valore di amplitudine ma colonna di compliance a livello 2 (vedi Tabella 5.3). Il cardiac output raggiunge il valore di 4.4 l/min con un heart rate di 75 BPM. Tale valore è prossimo a quello richiesto ed è ottenuto con un HR non elevato. Purtroppo, il software non consente di arrivare oltre i 75 BPM e questo rappresenta un limite significativo per la valutazione della portata, poiché a parità di amplitudine ma con battiti più frequenti, indicativamente 100 BPM, è plausibile supporre che si sarebbe potuti arrivare ai 5 l/min richiesti.

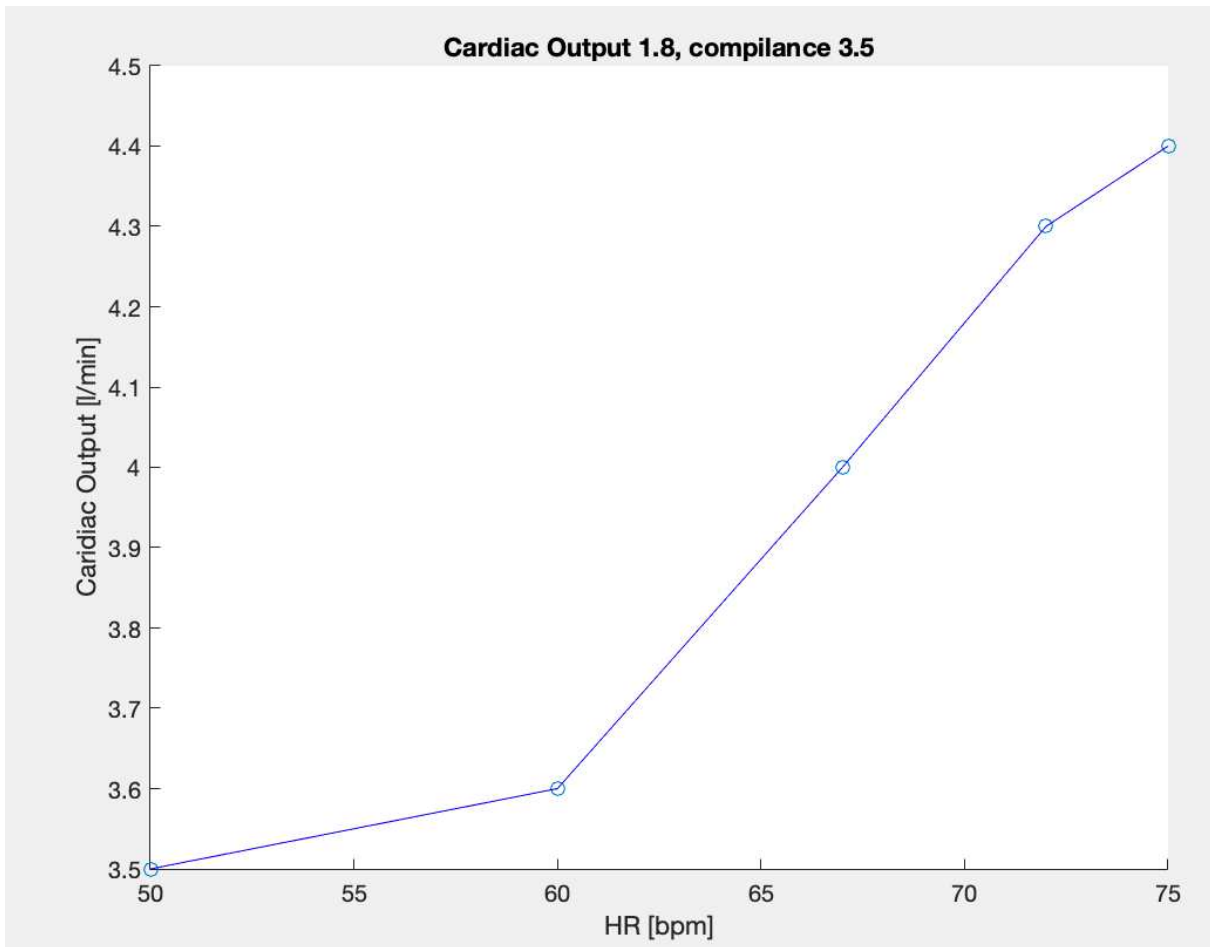


Figura 5.25: Grafico del Cardiac Output all'aumentare dell'HR.

In Figura 5.26 viene riportato l'andamento della curva di flusso (linea verde acqua) con picco di 19 l/min e l'andamento della curva di pressione a valle dell'arco aortico (linea blu) con picco di 58 mmHg.

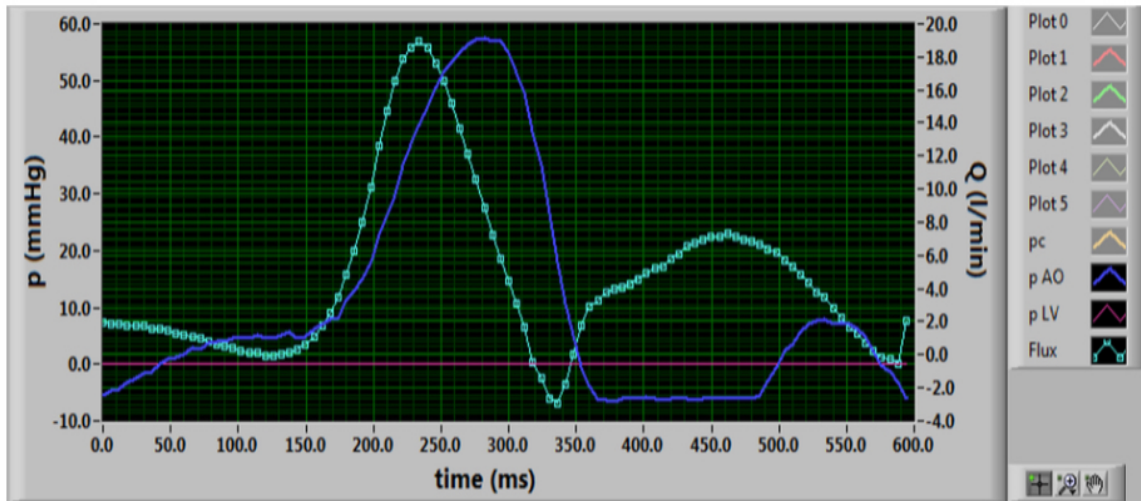


Figura 5.26: Andamento della portata (linea verde acqua) e della pressione a valle dell'arco aortico (linea blu).

CAPITOLO 6: CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Il presente lavoro di tesi ha avuto come obiettivo la valutazione funzionale della camera ventricolare innovativa per il nuovo prototipo di cuore totale artificiale dell'Università di Padova.

Le prove sperimentali hanno evidenziato che l'attuale configurazione della camera ventricolare non è in grado di raggiungere una portata superiore ai 4 l/min, se non in condizioni operative che eccedono il vincolo progettuale di 1.5 cm di escursione del pistone.

Un'ulteriore difficoltà è stata riscontrata nell'impossibilità di ottenere una pressione fisiologica di 100 mmHg a valle del prototipo. Tale difficoltà è dovuta sostanzialmente all'impossibilità di mettere in pressione la camera di compliance attraverso lo sfigmomanometro posizionato superiormente ad essa.

L'ultima problematica riscontrata è dovuta allo stato delle valvole ed al loro comportamento durante le prove. In particolare, come si è potuto osservare grazie agli endoscopi posizionati all'interno del circuito, la valvola d'ingresso presenta un ritardo evidente nell'apertura di un leaflet, probabilmente dovuto alla calcificazione provocata dall'acqua in cui è immersa, mentre la valvola di uscita si presenta stenotica, provocando un importante flusso retrogrado ed inficiando il dato di portata per via del volume di rigurgito (Figura 6.1).

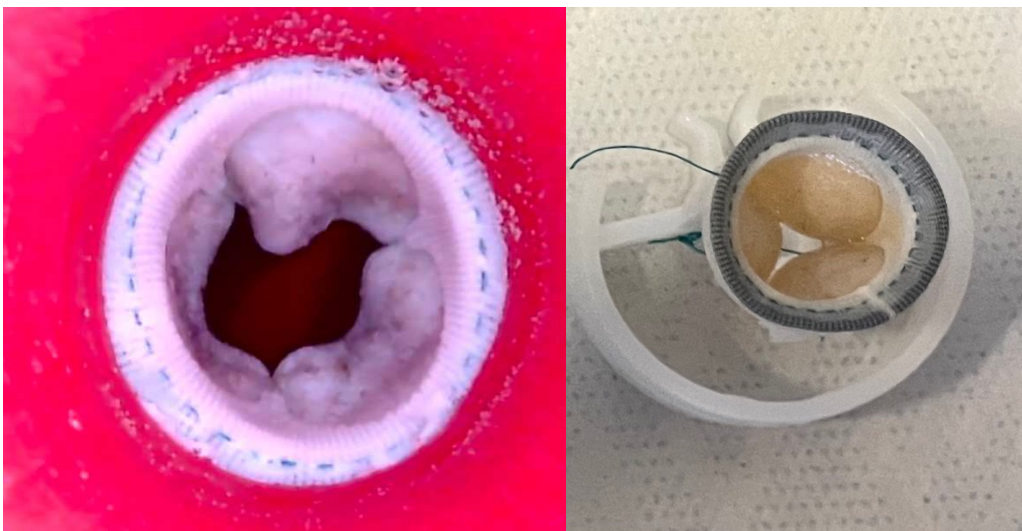


Figura 6.1: A sinistra si può osservare il ritardo in aperture del leaflet della valvola di ingresso, a destra invece è riportata la valvola di uscita con un'evidente area di leakage.

Alcune modifiche al pulse duplicator si rendono necessarie:

- l'introduzione di una cella di carico al fine di ottenere informazioni circa le forze e il lavoro necessari alla compressione della camera;
- una colonna d'acqua che garantisca a valle del sistema una pressione di 100 mmHg;

- l'introduzione di sonde di pressione per misurare le perdite a carico del sistema e la pressione ventricolare.
- l'aggiornamento del software per poter arrivare ad impostare un rate BPM fino ad un massimo di 100 battiti al minuto.

Attraverso simulazioni numeriche agli elementi finiti (Figura 6.2 e Figura 6.3) condotte presso l'Università di Lodz (Polonia) è stato possibile ottenere diversi dati riguardanti lo stroke volume della camera ventricolare nella attuale configurazione. In particolare, si è visto che con una corsa del pistone di 2.6 cm si riesce ad ottenere un volume eiettato di 42 ml a fronte dei 62 ml complessivi della camera (Figura 6.4). Tale dato permette di stimare l'efficienza della camera ventricolare, che si attesta intorno al 70 %. Partendo da questo dato, sarà necessario rivedere la configurazione complessiva del sistema formato da camera ventricolare e pistone, conservando il limite progettuale relativo ad una escursione massima dell'attuatore di 1,5 cm.

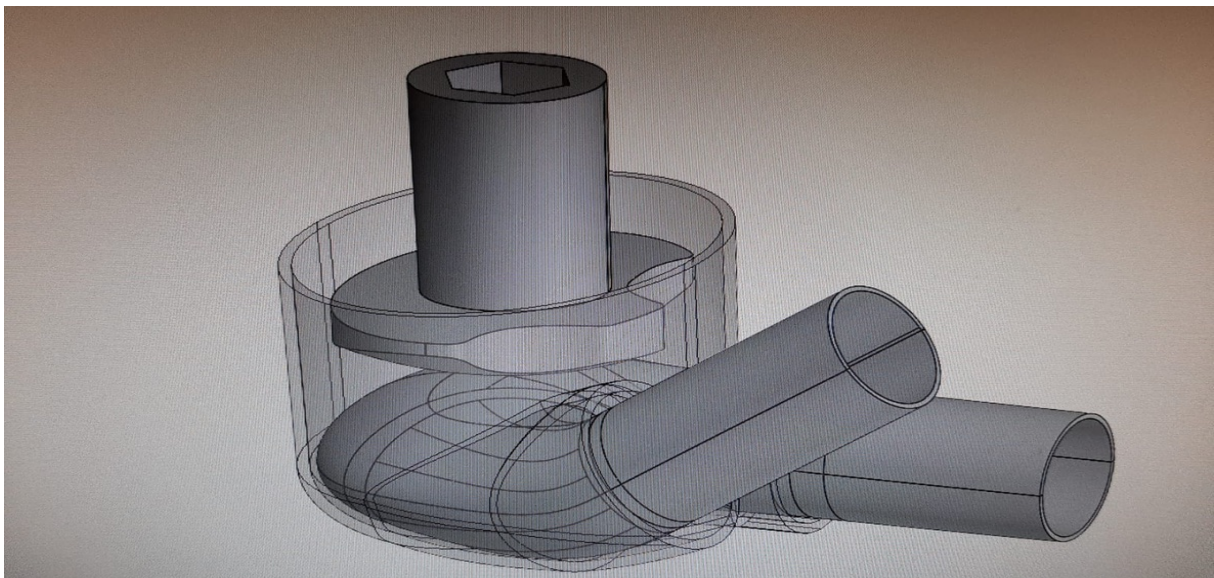


Figura 6.2: Visione prospettica della camera ventricolare inserita nello chassis con il pistone a contatto con la camera.

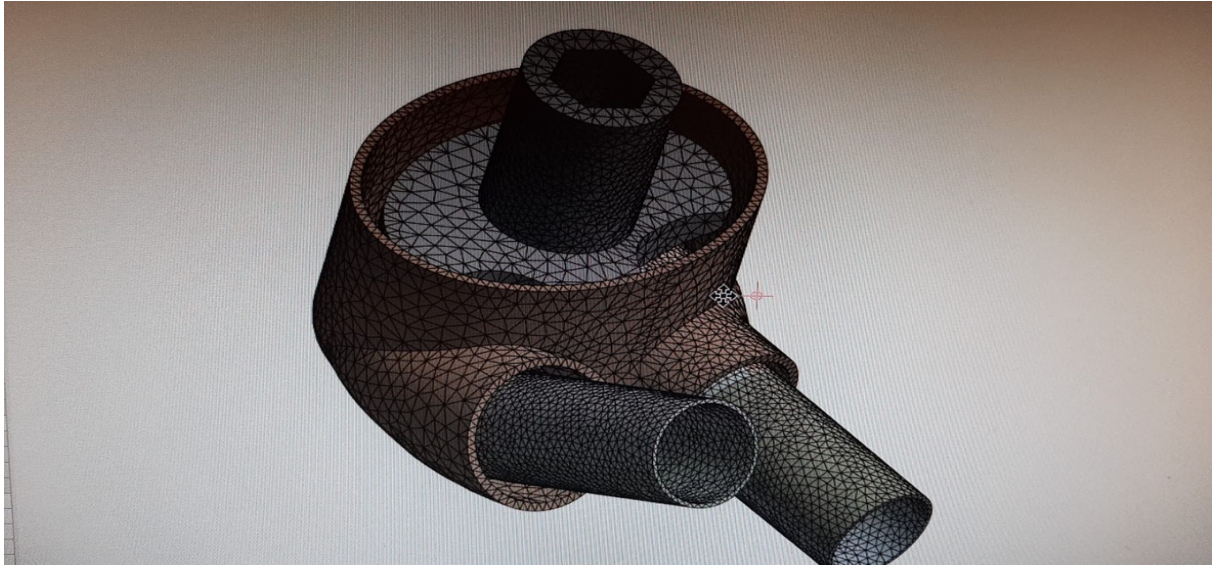


Figura 6.3: Operazione di mesh della riproduzione 3D della camera ventricolare inserita nello chassis e del pistone a contatto con la camera.

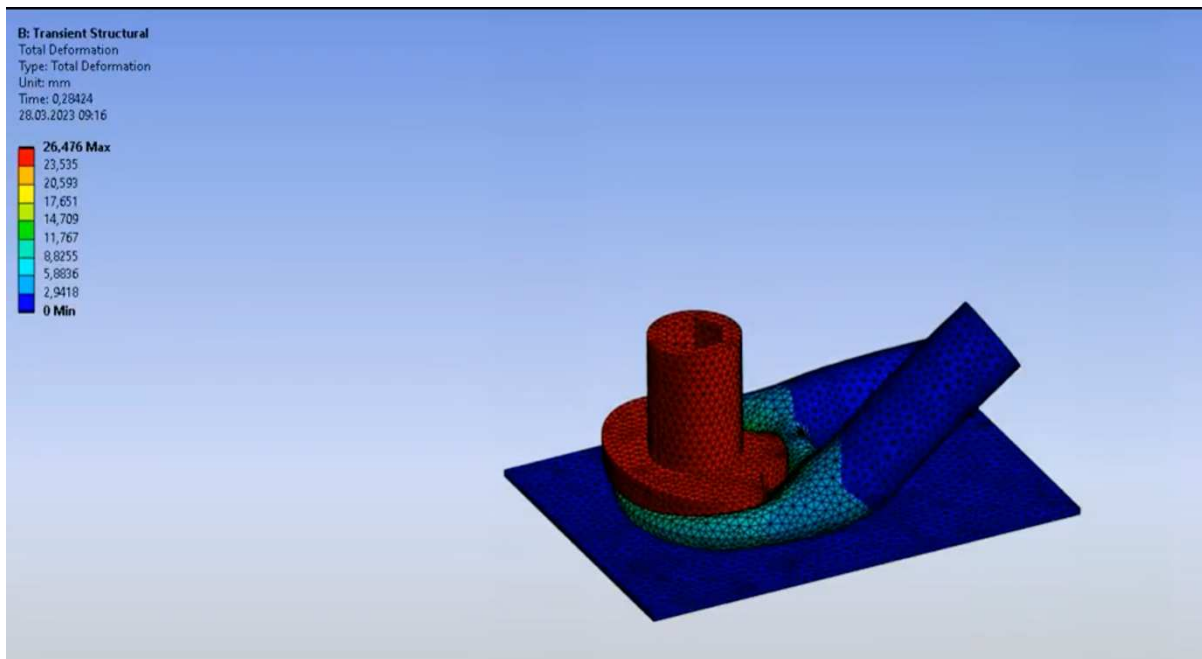


Figura 6.4: Compressione della camera ventricolare con escursione del pistone di 26 mm.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Standring S. et al., *Anatomia del GRAY*, Vol. 1, Vol. 2, Edra; 41^a ed., 2017
- [2] Anastasi G. et al., *Trattato di anatomia umana*, Vol. 1, Edi-Ermes, 2010
- [3] Netter F. H., *Atlas of human anatomy*, Elsevir, 7^a ed., 2018
- [4] Hurst J. W., *Il cuore*, McGraw-Hill, 12^a ed., 2009
- [5] Felker G. M. et al., *Heart failure. A companion to Braunwald's heart disease*, Elsevir, 4^a ed., 2020
- [6] Beasley A. W., *A Story oh heartache: the understanding of Angina Pectoris in the pre-surgical period*, J. R. Coll. Physicians Edinb., 2011
- [7] McDonagh T. A. et al., *Oxford textbook of heart failure*, Oxford, 2011
- [8] Dolgin M., *Nomenclatura e criteri per la diagnosi delle malattie del cuore e dei grossi vasi*, New York Heart Association, Boston, 7^a ed., 1994
- [9] Di Pasquale G., *Lo scompenso cardiaco a 360 gradi*, Vol. 9, Italian Journal of Medicine, 2021
- [10] Corrao G. et al., *Inquadramento epidemiologico dello scompenso cardiaco*, Vol. 15, G. Ital. Cardiol., 2014
- [11] <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/heart-problems-after-covid19>
- [12] Brian P. Griffin et al., *Insufficienza Cardiaca con Disfunzione Sistolica*, in *Malattie del Cuore*, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 2010
- [13] Redfield M. M. et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. Appreciating the scope of the heart failure epidemic*, JAMA, 2003
- [14] Fuster V. et al., *Il Cuore*, Hurst, Malesci, 11^a ed., 2005
- [15] Nadal – Ginard B. et al., *A matter of life and death: cardiac myocyte apoptosis and regeneration*, J Clin. Invest., 2003
- [16] McCartney S. L. et al., *Long term outcomes and management of the heart transplant recipient*, Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol., 2017
- [17] Frigerio M. et al. *Come sono cambiate la sopravvivenza e la qualità di vita del paziente trapiantato.*, G Ital Cardiol 9.7: 461-471, 2008
- [18] Howard J. et al., *Left Ventricular Assist Devices (LVADS): History, Clinical Application and Complications*. Korean circulation journal vol. 49,7: 568-585. 2019

- [19] Jooli H. et al., *Cardiac Assist Devices: early concepts, current technologies, and future innovations*, Bioengineering Journal, 2019
- [20] Farrar et al., *Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function*. The Journal of heart and lung transplantation 21.5: 516-521, 2002
- [21] Farooq H. et al., *HeartMate II continuous-flow left ventricular assist system*, Expert Rev. Med. Devices 8(1): 11-21, 2011
- [22] Jarvik R., *MD Jarvik 2000 Pump Technology and Miniaturization*, Heart Failure Clin 10: S27–S38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2013.09.002>, 1551-7136/14/\$, 2014
- [23] DeBakey M. et al., *Use of the MicroMed DeBakey VAD for the treatment of end-stage heart failure*, Expert Rev. Med. Devices 2(2): 137–140, 2005
- [24] <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/left-ventricular-assist-devices/heartmate-3/about.html>
- [25] Esmore D. et al., *VentrAssist™ left ventricular assist device: clinical trial results and Clinical Development Plan update*, European Journal of Cardio-thoracic Surgery 32: 735-744, 2007
- [26] Chatterjee A. et al., *The momentum of HeartMate 3: a novel active magnetically levitated centrifugal left ventricular assist device (LVAD)*, <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.10.124>. 2017
- [27] Delgado D. H. et al., *Mechanical circulatory assistance. State of the art*, Circulation, 2002
- [28] Samak M. et al., *Past and present of total artificial heart therapy: A Success Story*, Medical Science Monitor Basic Research, 2015
- [29] Johnson K. E. et al., *Registry report. Use of total artificial hearts: summary of world experience*, ANSAIO Journal, 1992
- [30] Arabia F. A., *Update on the total artificial heart*, J. Cardiovasc. Surg., 2001
- [31] Copeland J. G. et al., *The CardioWest total artificial heart as a bridge to transplantation*, Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2000
- [32] <https://www.carmatsa.com>
- [33] Akutsu T., *Components of artificial hearts*, Bull. N. Y. Acad. Med., 1972
- [34] Hulman M. et al., *SynCardia, total artificial heart, as a bridge to transplant*, Bratisl Med Journal 120(5): 325 – 330, doi: 10.4149/BLL_2019_053. 2019, 2019
- [35] *70cc Total Artificial Heart*. Syncardia Systems. <https://syncardia.com/clinicians/our-products/70cc-total-artificial-heart/>, 2022

- [36] Copeland J. G. et al., *SynCardia total artificial heart: update and future*. Texas Heart Institute Journal 40.5: 587, 2013
- [37] Dowling et al. *The AbioCor implantable replacement heart*. The Annals of thoracic surgery 75.6: S93-S99, 2003
- [38] Spiliopoulos S. et al., *Current state of total artificial heart therapy and introduction of the most important total artificial heart systems*, Biomed. Eng.-Biomed. Tech., aop: <https://doi.org/10.1515/bmt-2017-0095>, 2018
- [39] Mohacsi P. et al., *The CARMAT total artificial heart*, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 46: 933–934, doi:10.1093/ejcts/ezu333, 2014
- [40] Han J. J., *Aeson—The Carmat total artificial heart is approved for enrollment in the United States*, Artificial Organs 45:445–446, doi: 10.1111/aor.13959, 2021
- [41] Zardin C., Tesi di Laurea Magistrale, *Realizzazione e caratterizzazione di un materiale emocompatibile per la produzione di dispositivi di assistenza meccanica al circolo*, Università degli Studi di Padova, 2020
- [42] Richez U. et al., *Hemocompatibility and safety of the Carmat total artificial heart hybrid membranes*, Heliyon. 2019
- [43] Crapo P. M. et al., *An overview of tissue and whole organ decellularization processes*, Biomaterials. April; 32(12): 3233–3243. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.057, 2011
- [44] Martella A., Tesi di laurea magistrale, *Caratterizzazione meccanica di membrane ibride per la produzione di camere ventricolari di un nuovo cuore artificiale totale*, Università degli Studi di Padova, 2022
- [45] Gemelli R., Tesi di laurea magistrale, *Membrane ibride per un cuore totale artificiale innovativo: caratterizzazione e formulazione di un modello costitutivo*, Università degli Studi di Padova, 2022
- [46] Perra N. F., Tesi di Laurea Magistrale, *Progettazione e sviluppo di un nuovo cuore totale artificiale*, Università degli Studi di Padova, 2021
- [47] Portinari A., Tesi di Laurea Magistrale, *Sviluppo di una nuova geometria e valutazione del comportamento meccanico di una camera ventricolare per un cuore totale artificiale*, Università degli Studi di Padova, 2022
- [48] *Features*. Rhinoceros®. <https://www.rhino3d.com/features/> .
- [49] Tien-Chien C. et al., *Computer-aided manufacturing*. Prentice-Hall, Inc., 1991
- [50] Dudek, P. F. D. M. *FDM 3D printing technology in manufacturing composite elements*. Archives of metallurgy and materials 58.4: 1415-1418, 2013

- [51] MakerBot. *Everything you need to know about ABS 3D printing*. <https://www.makerbot.com/stories/engineering/abs-3d-printing/>.
- [52] *Everything you need to know about ABS 3D printing*. MakerBot. <https://www.makerbot.com/stories/engineering/abs-3d-printing/>.
- [53] *Rifinitura ABS con i vapori di acetone*. Italia 3D print. <https://www.italia3dprint.it/guida-rifinitura-abs-con-i-vapori-di-acetone/>.
- [54] <https://cianoshapes.com/blog/2021/09/23/pva-come-materiale-di-supperto-guida-avanzata-ai-filamenti-per-la-stampa-3d/>.
- [55] *Datasheet CristalRubber*. Prochima. <https://www.prochima.it/files/Gomma-siliconica-CRISTAL-RUBBER.pdf>.
- [56] *Pot life*. METER MIX Italy. <https://www.mettermix.it/applicazioni/enciclopedia/pot-life/>.
- [57] Di Micco L., Tesi di Laurea Magistrale, *Messa a punto di un circuito idraulico che simula la circolazione cardiovascolare sistemica umana*, Università degli Studi di Padova, 2013
- [58] Toninato R., PhD Thesis, *Development of a Laboratory for Cardiovascular Fluid Dynamics Studies*, Università degli Studi di Padova, 2016
- [59] Manzoni E., Tesi di Laurea Magistrale, *Messa a punto di una valvola automatizzata di resistenza periferica in un duplicatore di impulsi cardiovascolare*, Università degli Studi di Padova, 2019

RINGRAZIAMENTI

Ci tengo a ringraziare la persona senza la quale questo lavoro di tesi non sarebbe stato possibile, il professor Andrea Bagno, che oltre ad essere un professore amante della materia, ti trasmette passione e curiosità. Tuttavia, il suo pregio più grande risiede nella sua umanità che mette sempre a disposizione dei suoi studenti cercando di capirne i bisogni ed aiutarli, e questo è un pregio che raramente ho trovato in altri professori. Per questi motivi a lui va il mio sentito ringraziamento.

Vorrei poi ringraziare le persone più importanti della mia vita, i miei genitori, che mi hanno sempre supportato e sopportato durante questo percorso. Ci tengo a ringraziarli per i sacrifici che hanno fatto e per tutti i preziosi insegnamenti che mi hanno tramandato, permettendomi di essere la persona che sono oggi. Un grazie speciale va a mia nonna Isa, una costante della mia vita, uno dei miei beni più preziosi, fonte di amore e gentilezza verso tutti. Grazie a mio fratello per fornirmi un supporto incondizionato.

Non posso poi non ringraziare Mimmo, il migliore amico che potessi desiderare e trovare. Un amico sincero leale e sempre presente sia nei momenti migliori che in quelli peggiori.

Ci tengo a ringraziare Luca per esserci sempre stato, fin dal giorno zero e per supportarmi da allora, solo noi sappiamo quante cose abbiamo passato insieme.

Grazie a Marco, il mio cumpà, amico di mille avventure in questi anni di Università e sicuramente di molte altre a venire. Grazie a Simo, per tutte le giornate passate a “sbagolare” faccende, per tutti gli aperitivi e i caffè post lezione. Senza di voi sicuramente questo percorso non sarebbe stato così bello e divertente.

Un ringraziamento speciale va a tutti gli “INETTI” senza di voi il periodo universitario non avrebbe potuto essere così emozionante, divertente e pieno di ricordi da custodire con affetto.

Veniamo adesso alla mia seconda famiglia, gli “S.P.Y.P.G.I.S”, amici speciali senza i quali sicuramente non saprei cosa fare. Grazie a Met, per tutte le cene estive trascorse in compagnia a parlare e ridere, a Boa per le camminate sulle mura e le infinite chiacchierate fino a tarda notte, a Zerbo per tutti i suoi “s’avden” e “addios” oltre alle ronde da Saba, a Tosi, per tutte le sue curiosità e le serate a guardare la nostra Inter, a Bonf per tutte le estati e gli aperitivi in riva al mare. A voi va un mio sincero ed enorme GRAZIE.

Grazie a tutti i miei amici di “Norma’s People”, Fre, Mia, Eli, Ali, Grup, Gismo, Robi, per tutti i bellissimi momenti trascorsi insieme in questi anni.

Grazie a Roberto, Alessandro, Martina e Chiara per il tempo passato in laboratorio e per aver reso questo periodo più divertente oltre che molto stimolante. Un enorme grazie a Mattia, una persona magnifica, oltre ad un eccezionale professionista con un’enorme esperienza

RINGRAZIAMENTI

nell'ambito dell'ingegneria, sempre pronto ad aiutare il prossimo ed a tirarci su il morale dopo ogni fallimento.